

CÂNCER AVANÇADO DA MAMA — CONDUTA DE TRATAMENTO *

Celso Werneck Ribeiro

Chefe da unidade de Mastopatias Funcionantes
Assistente do Instituto Nacional de Câncer, do
Serviço Nacional de Câncer.

A autor inicialmente define câncer avançado da mama, discutindo a seguir as diversas formas de tratamento. Em relação ao tratamento cirúrgico, contra-indica as operações radicais, esquematizando as de caráter paliativo. Considera a radioterapia, como o melhor tratamento para as metástases isoladas, havendo entretanto outras indicações em que seu emprêgo é justificado.

Ressalta a importância do tratamento geral da paciente visando à correção dos desvios carenciais e metabólicos oriundos da presença do tumor. Na terapêutica hormonal, são comentados separadamente, as modalidades supressiva e aditiva, expondo o autor igualmente, os novos critérios de dependência, baseados na determinação de sexo morfológico nuclear das células tumorais. Finalizando, discute o emprêgo dos quimioterápicos, com breve comentário sobre as substâncias atualmente empregadas.

* Trabalho da Seção de Ginecologia do I.N.C.

As últimas estimativas da "American Cancer Society" revelam que 60.000 mulheres são acometidas, anualmente, de câncer da mama e que 30% dos casos quando são atendidos pela primeira vez, já ultrapassou o estágio clínico que permite a erradicação do tumor. Do grupo submetido à mastectomia radical, para cura da enfermidade, 65% tem disseminação metastática antes de dez anos. Tais dados ressaltam a magnitude do problema assistencial à doente de câncer avançado da mama.

Consideramos câncer avançado da mama, aquêles tumores cuja propagação, local ou à distância, os coloca além das etapas iniciais, em que é possível a cura clínica da doença, usando-se os meios clássicos de tratamento.

Como sinonímia, é uso corrente a expressão, *câncer incurável*, já que todo tratamento encetado, local ou geral, visa apenas a palição, prolongando a vida da paciente ou a tornando mais confortável.

O carcinoma da mama feminina talvez seja, dos tumores sólidos, o que maior número de ensaios terapêuticos tenha sofrido, havendo divergência de opinião, no que se refere ao valor e posição dêstes métodos. Por êsse motivo analisaremos a seguir as diversas formas de tratamento que têm sido propostas.

A) CIRURGIA

As modalidades de tratamento cirúrgico aplicáveis a estas pacientes são li-

mitadas, sendo inadequadas, por inúteis, as operações super-radicaes. Neste grupo de doentes são as seguintes as indicações cirúrgicas :

1 — mastectomia simples:

- a) nos tumores ulcerados, secretantes ou fétidos;
- b) nos tumores sangrantes, com hemorragias de repetição;
- c) nos tumores muito volumosos, em face do desconforto que acarretam;
- d) após a extirpação cirúrgica de metástase única, visando coibir a embolização de células neoplásicas, a partir da mama afetada. Ducing (17), criador do termo "Operation de Propeté", para designar êste tipo de intervenção, faz uma indicação de exceção, em pacientes incuráveis, que conhecem seu mal e vêem na cirurgia o único meio de cura.

2 — Mastectomia simples com esvaziamento axilar, nos tumores acompanhados de volumosas adenopatias axilares.

3 — Operações mutiladoras (desarticulação do ombro, amputação inter-escapulotorácica), são indicadas, nos casos de "braço lenhoso", ou "brawny arm", nos quais a intervenção é imperativa, em face da impotência funcional absoluta e das dôres que tornam intolerável a vida da paciente.

4 — *Operações complementares*: São levadas a efeito para as lesões recidivadas, que são retiradas para a comprovação histológica.

5 — *Operações sobre o sistema nervoso*:

As operações neurocirúrgicas, visando a julgar fenômenos algícos intensos (lobotomia frontal, risotomia, cordotomia), têm dado resultados desalentadores. A laminectomia, com erradicação tumoral, quando praticada nas primeiras 24 horas do aparecimento do sintoma, dá bons resultados, aliviando os fenômenos compressivos, mas, executada após êste período, dá resultados precários. Da mesma forma, não tem sentido a extirpação de foco metastático intracraniano, pois, fatalmente, outras lesões semelhantes aparecerão.

RADIOTERAPIA

O tratamento pelas irradiações ionizantes é o que permite obter melhor resultado para as lesões metastáticas, isoladas, do carcinoma mamário. Tem, no entanto, a desvantagem de não permitir a erradicação sistemática de todos os focos de disseminação, dada a impossibilidade de administrar dose cancericida de irradiação em todos os focos metastáticos existentes.

A radioterapia tem as seguintes indicações :

- a) nas recidivas locais, que figuram como manifestação única da doença;

- b) nas lesões ósseas, dolorosas ou não;
- c) na metástase pulmonar única, que promova obstrução brônquica; contra indica-se êsse tratamento quando há lesões pulmonares múltiplas, uma vez que a pneumonite actínica, que do tratamento pode resultar, é danosa, podendo mesmo ser fatal;
- d) nas metástases orbitárias, retroorbitárias e cerebrais, de caráter grave;
- e) nos tumores primitivos sangrantes, secretantes e ulcerados;
- f) nos casos de extensão mediastinal da doença, produzindo síndrome de obstrução, associada aos agentes alquilantes.

A decisão de irradiar certos tipos de metástases, é, por vêzes, difícil, "verbi gratia", a metástases hepática sintomática. Embora alguns autores assinalem bom índice de sobrevida seguindo ao tratamento do fígado com as irradiações ionizantes, somos de opinião que frente a impossibilidade de avaliar o comprometimento hepático, tal conduta torna-se perigosa, podendo precipitar o coma hepático e a morte.

Discute-se, igualmente, o valor da irradiação externa para suprimir ou diminuir os derrames pleurais. Inclínamos, neste caso, pelo uso de agentes alquilantes, associados ou não aos corticosteróides por via intracavitária. Os

resultados obtidos com essa forma de tratamento são comparáveis ou até melhores do que os que se obtêm pelo emprêgo intracavitário de isótopos radioativos (Au^{198} , $p^{32}04$ Cr).

TRATAMENTO DO ESTADO GERAL

O câncer avançado da mama produz, rapidamente, queda do estado geral da paciente, inanição e caquexia. Impõe-se a correção dos desvios metabólicos e carenciais produzidos pelo tumor, complementada por regime alimentar racional e outras medidas capazes de equilibrar o estado geral da paciente.

TRATAMENTO HORMONAL

O tratamento do câncer pelos hormônios baseia-se na comprovação de que o tecido neoplásico não é necessariamente, autônomo, mas, ao contrário, conserva certas características do tecido que lhe deu origem. Isto significa que os tecidos cancerosos dependem, para o seu crescimento, dos mesmos hormônios que governam o desenvolvimento e a função do tecido normal. Esta relação denomina-se hormônio-dependência. Conclui-se que o tecido mamário hormônio-dependente tem seu crescimento influenciado pelos mesmos fatores hormonais que promovem o crescimento da mama, ou seja, os hormônios sexuais e o hormônio hipofisário. A hormonoterapia procura mudar "o meio" hormonal do tumor, de duas formas: supressiva e aditiva.

TERAPÊUTICA HORMONAL SUPRESSIVA

Consiste na extinção de função glandular endócrina, mediante meios cirúrgicos ou radioterápicos. Três são as glândulas a atingir: ovário, supra-renais e hipófise.

CASTRAÇÃO

Através da ablação dos ovários, busca-se a supressão da fonte primordial de produção dos estrogênios. Ainda que seja êste o mecanismo mais aceito para explicar a ação benéfica da castração, é, no entanto, pôsto em dúvida por alguns autores. Perrault (35), por exemplo, julga que o mecanismo fisiopatológico da castração consiste em sua ação sobre a hipófise, promovendo a redução da secreção de luteotrofina. Tal assertiva é, no entanto, contrariada pela observação clínica. Pacientes beneficiadas pela castração, quando submetidas à estrogeneroterapia, sofrem recrudescimento dos sintomas que desaparecem com a suspensão do uso do hormônio.

A observação acima, poderia parecer conclusiva. Todavia, verifica-se que somente 40% das pacientes são beneficiadas pela castração.

No estado atual de nossos conhecimentos é impossível determinar, previamente, a hormônio-dependência de um tumor mamário, sendo a ooforectomia a única forma de demonstrá-la. A castração cirúrgica deve ser preferida, por condicionar a imediata e completa

cessação da função ovariana. Em contraste, a castração radiológica só logra fazê-lo, de maneira completa, após 6-8 semanas. Os trabalhos de Brown, provando que a administração de ACHT eleva a taxa de estrogênios urinários de origem supra-renal, impõe a que se procure inibir o funcionamento dessas glândulas uma vez praticada a ooforectomia, usando-se para tal fim, os corticosteróides.

A maioria dos especialistas é de opinião que a castração deve ser a primeira medida terapêutica a ser tomada em relação ao câncer metastático da mama que surge na mulher com função menstrual. Nas pacientes com menopausa completada, dividem-se as opiniões: alguns autores preconizam as determinações laboratoriais para medir a função estrogênica, enquanto outros estabelecem critérios arbitrários de tempo, para situar a oportunidade e utilidade da castração, que só seria útil se praticada entre o 1.º e 15.º ano da menopausa. A castração está indicada como tratamento inicial de toda mulher que apresente câncer avançado da mama antes da menopausa, ou sinais de atividade estrogênica, e, nos casos de localização da neoplasia no esqueleto.

A CASTRAÇÃO ESTÁ CONTRA-INDICADA

- a) nos casos operáveis, em face da inoportunidade de qualquer terapêutica hormonal supressiva;

- b) como tratamento primário da neoplasia primitiva;
- c) como medida profilática, posmastectomia radical. Nos casos indicados a castração permite obter-se resultados favoráveis em 30/40% dos casos, produzindo remissões de duração variável.

SUPRA-RENALECTOMIA

Este procedimento cirúrgico tem como finalidade a supressão dos estrogênios de origem supra-renal. Fundamenta-se, teoricamente, na origem embrionária comum das gônadas e das supra-renais e ainda, na suposição de serem estas as únicas estruturas capazes de sintetizar estrogênios sexuais endógenos.

Mac-Donald (30) analisando o resultado obtido em 404 adrenaectomias, verificou efeito benéfico em 25% dos casos e mortalidade, antes dos 30 dias da operação, em 9% dos casos. Considerando a morbidade e a mortalidade que acompanham esta operação, que cria tipo de paciente que reaciona clinicamente mal às situações difíceis, recomenda este autor atitude de prudência, ao indicar-se a adrenalectomia.

Contrastando com as observações de Mac-Donald (30), Sirtore (41), Pizeti e colaboradores, praticaram intervenções sobre as supra-renais e os ovários obtendo bons resultados, em relação às metástases ósseas, cutâneas e pulmonares e recuperação do estado geral das pacientes. Estes autores estudaram di-

versas técnicas de tratamento e concluíram que os melhores resultados são obtidos quando as operações são realizadas em dois tempos. No primeiro tempo praticam a biovário, monoadrenectomia, e semanas ou meses após, fazem o segundo tempo, isto é, a retirada da supra-renal remanescente. A despeito do entusiasmo destes autores pelo método, estamos com Hudson, quando afirma não haver conhecimento bastante, para selecionar pacientes, para esta forma de tratamento.

Atualmente, o consenso das opiniões prefere a hipofisectomia para tratar as recidivas pós-castração, em lugar da adrenalectomia.

HIPOFISECTOMIA CIRÚRGICA

Sua utilização no tratamento de câncer da mama foi precedida de observações de caráter experimental. Hayashi demonstrou que o desenvolvimento dos sarcomas é retardado pela hipofisectomia. Bishof, irradiando a hipófise, conseguiu retardar o crescimento de certos tumores transmitidos por injeção. Lacassagne, praticando a hipofisectomia, deteve o câncer da mama produzido pela injeção repetida de estrogênios. Seyle, provou que os esteróides hormonais não têm ação sobre a mama dos animais hipofisectomizados. Tais fatos, de ordem experimental, permitiram concluir que a hipófise desempenha papel determinado na etiopatogenia das neoplasias mamárias, sem contudo precisar

o mecanismo de ação. Perrault (35) incrimina a ação carcinocinética à luteotrofina, enquanto que Pearson (33) e Ray apontam o hormônio de crescimento como responsável. A hipofisectomia teria a vantagem de suprimir o estímulo às duas fontes produtoras naturais de estrogênios (ovário e supra-renal), além de interromper a produção dos já mencionados hormônios hipofisários (luteotrofina e hormônio do crescimento). Acresce o fato de ser o período pós-hipofisectomia menos tormentoso e mais facilmente controlável, pela terapêutica substitutiva do que a supra-renalectomia bilateral.

Jessiman (23), Matson e colaboradores fizeram cuidadoso estudo dos resultados obtidos com a hipofisectomia. De 53 pacientes operados, 47 foram controlados clínica e laboratorialmente, oscilando a mortalidade operatória em torno de 2%. Em 22% dos casos, os resultados foram considerados excelentes, com índice de sobrevida de 15 meses; 38% das pacientes tiveram sobrevida de 11 meses, e, em 40%, os resultados não foram satisfatórios, advindo a morte no transcurso do primeiro mês da operação. Os referidos autores são partidários da hipofisectomia precoce, fundamentando tal conduta no fato de não surtir, a operação, ação benéfica significativa, em relação aos casos muito avançados. A idade e o tipo histológico do tumor não parecem influenciar a seqüência pós-operatória, sendo que os doentes tratados prolongadamente pelos corticóides, pouco se beneficiam com a

operação, em face da inibição dos fatores hipofisários já ter tido lugar, ainda que parcialmente.

CRITÉRIO DE INDICAÇÃO DA HIPOFISECTOMIA

Submetem-se as pacientes à dieta hipocalcica, seguida da administração de estrogênios ou da supressão brusca dos corticóides na vigência de tratamento por êstes esteróides. Havendo elevação da calciúria, está indicada a hipofisectomia.

CONTRA-INDICAÇÕES DA HIPOFISECTOMIA

- a) nas metástases do sistema nervoso central;
- b) nas metástases hepáticas;
- c) nas metástases pulmonares extensas;
- d) nas metástases volumosas do esqueleto;
- e) nas metástases extensas de partes moles;
- f) nos casos de evolução rápida ou fulminante.

HIPOFISECTOMIA ACTÍNICA

A implantação na hipófise de ouro radioativo, de fosfato crômico radioativo, de radon ou de valor radioativo, criou nôvo método seletivo de destruição da glândula pelos isótopos.

O isótopo radioativo é introduzido na biopsia através da rota órbito-esfe-

noidal, mediante trocáter especial, sob contrôle radiológico, com o auxílio do amplificador de imagens. Bucalossi (9) e Catania praticaram êste tipo de hipofisectomia em 57 pacientes, assinalando discretas alterações sôbre as metástases, sendo que, algumas vêzes, houve progressão da neoplasia, a despeito das pacientes referirem sensação de bem-estar e atenuação dos fenômenos algícos. Em 4 dos casos foi procedida a necropsia, constatando-se a destruição de 3/4 da glândula. Como complicações da hipofisectomia actínica enumeram diabetes insípido, liquorréia e meningite. Dos 57 casos, 19 tiveram sobrevivência de 1 a 9 meses. Os 38 restantes faleceram entre 1 e 15 meses, após o início do tratamento.

A análise da experiência dos diversos autores, mostra não haver conceito estabelecido sôbre o momento em que deve ser instituída a terapêutica hormonal supressiva. Alguns autores aconselham as operações de maior vulto uma vez cessados os efeitos benéficos da castração. Pessoalmente, preferimos, nesta fase (pós-castração), a androgenioterapia, cujos resultados são comparáveis aos da cirurgia supressiva, que estaria indicada na época em que se estabelecesse a resistência ao tratamento pelos androgênios. Tal procedimento fundamenta-se no fato de serem os andrógenos menos eficazes, após a terapêutica ablativa.

As pacientes que não melhoraram com a castração, serão pouco beneficiadas pela terapêutica de ablação de ou-

tras glândulas, ou pela androgenioterapia. Preferimos, nestes casos, indicar, inicialmente, a terapêutica aditiva pelos androgênios e corticóides, considerando a inutilidade de conduta mais agressiva.

Nas recidivas que surgem em mulheres com mais de dez anos de menopausa completa, preferimos a estrogenerioterapia como terapêutica primária, pois permite que se obtenham bons resultados em 35% dos casos. Cessados os efeitos benéficos da estrogenerioterapia, administramos androgênios e corticóides, reservando as supressões hormonais cirúrgicas, como recurso final.

As pacientes que estão há mais de dez anos em menopausa, têm geralmente, doença de rápida progressão o que obriga escolher uma única forma de tratamento, seja a ooforectomia, a adrenalectomia ou a hipofisectomia.

PERSISTÊNCIA DE ATIVIDADE ENDÓCRINA PÓS-CIRURGIA

Alguns autores, como Bulbrook (10) e Scowen, assinalam que pacientes submetidos a ablações glandulares eliminam estrogênios. A primeira hipótese aventada para explicar tal fato, foi a da remoção glandular incompleta ou, ainda, a presença de tecido supra-renal acessória, assertiva rejeitada após os trabalhos de Strong (42), que, administrando ACTH, não obteve como seria de esperar, aumento da eliminação hormonal. Crook (13) sugere, que, tal ocorrência dever-se-ia à retenção do hormônio pelo tecido adiposo, fato que tem

comprovação clínica: as mulheres possuidoras de panículo adiposo abundante, eliminam, lentamente, os estrogênios administrados. Bulbrook (10), todavia é de opinião que tais conclusões não explicam a grande maioria dos casos, acreditando ser a dieta a fonte dos estrogênios, opinião secundada por Dods (16), que identificou estrogênios do tipo flavona e isoflavona em diversos vegetais, o que parece excluir a hipótese dos estrogênios eliminados derivarem dos corticóides administrados após este tipo de cirurgia.

HORMONOTERAPIA ADITIVA

Atualmente não mais se discute o efeito benéfico da hormonoterapia aditiva sobre certas formas de câncer mamário avançado, permanecendo hipotético, todavia, o mecanismo exato dessa ação hormonal.

Das modalidades terapêuticas talvez seja esta a mais controvertida, não só pela limitação dos nossos conhecimentos, como também, pela plethora de informes contraditórios, em face da diversidade dos critérios de apreciação da melhoria clínica. Na terapêutica hormonal aditiva do câncer avançado da mama, utilizam-se rotineiramente, três tipos de esteróides: os corticosteróides, os androgênios e os estrogênios.

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides inibiram a secreção do ACTH levando à atrofia das su-

pra-renais suprimindo os estrogênios aí formados. Alguns autores sugerem que os corticosteróides têm ação sobre o leito tumoral, por serem antiinflamatórios e porque diminuiriam a permeabilidade vascular e o edema em torno do tumor. Os corticosteróides agem benéficamente :

- a) sobre a sintomatologia subjetiva;
- b) na palição das metástases cerebrais sintomáticas, sem influenciar o seu curso;
- c) na redução da hipercalcemia;
- d) nas anemias;
- e) sobre a dificuldade respiratória causada por metástases linfáticas, embora sem alterar os sinais radiológicos.

Os inconvenientes da terapêutica com os corticosteróides são os seguinte :

- a) resposta transitória ao tratamento;
- b) ação praticamente nula sobre as metástases ósseas, em face de sua ação osteoporótica;
- c) efeitos secundários, comuns nos tratamentos prolongados com os corticosteróides;
- d) recentemente, Hartmann e Iversen chamaram a atenção sobre a possibilidade de os corticosteróides favorecerem a disseminação da doença pois diminuem mecanismos de defesa do hospedeiro.

OPORTUNIDADE DO EMPRÊGO DOS CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides devem ser usados nas situações em que têm ação efetiva, ou depois da ooforectomia, para inibir a fonte supra-renal de produção de estrogênios. São empregadas as seguintes dosagens, que permitem obter resultados favoráveis entre 11 e 48% dos casos :

Cortisona	100 a 300 mg
Prednisona	20 a 60 mg
Dexametasona ..	2 a 6 mg

ESTERÓIDES SEXUAIS

São empregados para o tratamento de câncer avançado da mama, levando-se em conta o seguinte :

- a) carecem de ação curativa;
- b) são destituídos de ação profilática, em relação, ao aparecimento de recidivas ou metástases;
- c) possuem ação paliativa nos tumores-avançados, nas recidivas e nas metástases.

Dos fatos expostos emanam as seguintes diretrizes :

- 1) As doentes passíveis de tratamento cirúrgico ou pelas irradiações não receberão hormônios sexuais como terapêutica única ou básica.
- 2) Os hormônios sexuais não serão administrados profilaticamente.

- 3) As pacientes com tumores avançados, recidivados, ou metastáticos, poderão ser beneficiadas com este tipo de tratamento.

ANDROGÊNIOS

São antagônicos dos estrogênios, e possivelmente têm ação sobre as células tumorais outra que a anabolizante. Além, bloqueiam a produção hipofisária de luteotrofina. No foco metastático têm ação indireta, estimulando o colágeno perifocal. Os hormônios androgênicos agem:

- a) sobre as metástases ósseas, influenciando-as subjetivamente (dor) e objetivamente (recalcificação das osteolíticas);
- b) sobre o estado geral, melhorando-o (bem-estar, aumento de peso, fôrça e apetite);
- c) discretamente nas lesões de partes moles e nas metástases viscerais.

Os inconvenientes ligados ao uso desses hormônios são os seguintes :

- a) virilização (hirsutismo, alteração da voz, acne etc.);
- b) retenção de água e sódio, com produção de edema, oculto ou manifesto;
- c) hipercalcemia : em 8% dos casos pode a hipercalcemia constituir acidente de tratamento.

Alguns autores aconselham que se faça, antes do tratamento pelos androgênios a dosagem do cálcio: se o cálcio estiver elevado, ou houver mal funcionamento renal, os androgênios estão contra-indicados. Para outros, como Cuttler e King, a hipercalcemia não constitui impedimento importante, devendo ser tratada pelos métodos clássicos ou pela administração de substâncias quelante (Edeta).

OPORTUNIDADE DO EMPRÊGO DOS HORMÔNIOS ANDROGÊNICOS

Os hormônios androgênicos devem ser empregados nas seguintes circunstâncias :

- a) nas recidivas e nas metástases, uma vez esgotados os benefícios obtidos com radioterapia e a terapêutica ablativa;
- b) nas metástases ósseas, que surgem nas mulheres de qualquer grupo etário;
- c) nas mulheres senis que não responderam ao tratamento pelos estrogênios, ou, deixaram de fazê-lo, após lograr benefícios iniciais;
- d) naquelas pacientes fora do período de atividade estrogênica, submetidas à hipofisectomia e que não responderam à intervenção, ou que tiveram recidivas ou metástases após período de quiescência da doença.

As melhores doses de androgênios parece ser a seguinte :

Propionato de testosterona — 100 mg 3 vezes por semana, até 3.000 ou 6.000 mg.

Metiltestosterona — 50 a 100 mg (sublingual) diários.

Dehidrotestosterona (androstalano) — 100 mg, 3 vezes por semana, i. m.

Segundo Mac-Donald (30), a propriedade anticancerosa dos androgênios é função de sua atividade virilizante, opinião da qual partilhamos.

ESTROGÊNIOS

O mecanismo de ação dos estrogênios é assunto controvertido. Agiriam, para uns, por bloquearem a secreção de luteotrofina. Para outros, impediriam a ação de outros fatores hipofisários, tais como, a somatotrofina e as gonadotrofinas. Um terceiro grupo invoca a inibição de fatores desconhecidos, essenciais ao metabolismo celular.

Agem os hormônios estrogênios nas seguintes situações :

- a) nas recidivas que afetam as partes moles, promovendo a epidermização de lesões ulceradas, com diminuição da infiltração perifocal;
- b) em alguns tipos de metástases ulceradas;
- c) discretamente sobre as adenopatias regionais;
- d) sobre o estado geral, melhorando-o;

- e) agem benêficamente sobre as metástases ósseas e cerebrais.

Inconvenientes apresentados pelos estrogênios no tratamento do câncer avançado da mama, são os seguintes, pois produzem :

- a) sangramento vaginal;
- b) intolerância digestiva (anorexia, náusea e vômitos);
- c) retenção hídrica e salina;
- d) hipercalemia, negada por uns e exaltada por outros.

OPORTUNIDADE DE EMPRÊGO DOS ESTROGÊNIOS

No câncer avançado, frente às recidivas ou metástases, quando a paciente se encontra afastada do período de atividade estrogênica, comprovada, laboratorialmente, ou que, simplesmente, tenha completado o climatério há mais de dez anos. Nesses casos, são usados nas seguintes doses :

Dietilestilbestrol — 5 mg, 3 vezes por dia, até o total de 2 g.

Etinilestradiol — 1 mg, 3 vezes por dia até o total de 700 a 800 mg.

Benzoatodestradiol — 5 mg, 4 vezes por semana, até o total de 500 a 700 mg.

Resultados benéficos podem ser conseguidos em 35.1% dos casos. Para finalizar teceremos breves comentários a respeito dos novos rumos do tratamen-

to do câncer avançado da mama, à luz dos recentes trabalhos de Gross, Mahringer e Bohle.

Êstes autores, baseiam-se em trabalhos anteriores a Barr, onde foi demonstrado que a estrutura nuclear nos indivíduos do sexo masculino é diferente da do sexo feminino.

Na maioria dos indivíduos de sexo feminino, aparece, na orla do núcleo, um corpúsculo (corpúsculo de Barr), ou seja, a cromatina sexual. Nos indivíduos do sexo masculino, falta essa formação, ou, só excepcionalmente aparece, sendo êstes, de uma maneira geral, cromatina negativos.

Criou-se assim o conceito do sexo morfológico nuclear. Os referidos autores estudando tumores malignos, hormônios dependentes e, especialmente, o carcinoma da mama, verificaram que o sexo nuclear dêstes tumores é variável, de paciente para paciente. De 428 carcinomas estudados, 312 eram femininos, 75 masculinos e 41 indeterminados. Posteriormente, acrescentaram a essa série, mais de 232 tumores. Os referidos autores concluíram que os carcinomas masculinos têm prognóstico pior, pois a mortalidade, em tôdas as fases de evolução, foi de 12 a 15% maior, sendo o comprometimento ganglionar 8% mais elevado que nos femininos. A mortalidade foi de 1/3 de femininos e metade de masculino. A sobrevivência dos doentes portadores de carcinoma femininos foi de 44%, enquanto que nas com carcinomas masculino,

apenas 20%. Desnecessário se torna frisar a importância de tais determinações e sua influência no planejamento da terapêutica aditiva do câncer avançado da mama. Concluiu-se, a priori, que frente a um carcinoma masculino em mulheres pré-menopáusicas, a castração e os androgênios estão proscritos. Quando do aparecimento de recidivas ou metástases em pacientes portadoras dêsse tipo de tumor, ou seja, carcinoma masculino, impõe-se, em qualquer idade, o emprêgo dos estrogênios. Esta última conduta já é referendada em recentes trabalhos de Regele e Romanig, da Escola de Viena.

Do que ficou dito, conclui-se, que é imprescindível a comprovação laboratorial e clínica dêstes dados, que, confirmados, implicarão em reformulação revolucionária da hormônio-dependência e da terapêutica hormonal.

Tal método já está em execução no Instituto Nacional de Câncer e será objeto de comunicação posterior.

E) QUIMIOTERAPIA

A oportunidade do emprêgo dos quimioterápicos surge da falta de resposta às outras formas de tratamento. Promovendo menor percentagem de remissões que a hormonoterapia, não aconselhamos seu uso como terapêutica primária, a exceção daqueles casos em que o prognóstico de sobrevivência é limitado e impõe-se resultados objetivos a curto prazo.

Todos os fármacos empregados são tóxicos, com ação manifesta sobre os sistemas hematopoiético e gastrointestinal. Sobre o primeiro promovem a diminuição dos glóbulos brancos e das plaquetas, algumas vezes de forma grave. As manifestações tóxicas gastrintestinais que produzem, são: anorexia, náuseas, vômitos, estomatite, câimbras abdominais e diarreia. Citam-se ainda, como efeitos colaterais: mal-estar exantema cutâneo, alopecia, esclerose das veias etc.

Os agentes químicos empregados são de três tipos: alquilantes, antimetabólicos e antibióticos. Dos alquilantes destacam-se: mostarda nitrogenada, thio-tepa, mileram e citoxam. Os antimetabólicos usados são: metotrexate, 5 fluoruracil e 6 *diazo-5-oxo-l-norleicina* (*don*).

Os antibióticos são actinomicinas, mitomicina e puromicina.

As mostardas nitrogenadas têm sua principal indicação no tratamento das metástases linfangiectásicas do pulmão, produzindo bons resultados paliativos sintomáticos, acompanhados ou não de melhorias objetivas. São igualmente úteis, no tratamento dos derrames pleurais e peritoniais e, quando associados à radioterapia, são indicados no tratamento das metástases cerebrais, obstrução da veia cava superior e nas compressões medulares.

Os antimetabólicos têm demonstrado ação útil sobre as metástases obten-

do-se regressões que prolongam a vida dos pacientes. A experiência com este tipo de compostos faz supor grandes sucessos terapêuticos em futuro próximo.

Alguns autores demonstram grande entusiasmo pelo 5 fluoruracil, assinando 50% de melhorias clínicas. A Actinomicina D foi eficaz em pequena percentagem de pacientes. A Actinomicina K-S4 parece ter valor no tratamento da hipercalemia a despeito da progressão da enfermidade. A mitomicina mostrou-se eficaz mas é dotada de grande toxicidade.

Após os brilhantes resultados obtidos por Li, no tratamento dos tumores do testículo, pelos quimioterápicos associados, nota-se tendência ao emprêgo da quimioterapia múltipla nos tumores da mama. Preconiza-se igualmente a associação de hormônios e quimioterápicos (androgênios e Thio-tepa) referida por Watson e Turner com bons resultados em 21 de 29 casos tratados.

Apesar da toxicidade dos compostos empregados restringir seu uso, a quimioterapia tem contribuído de maneira decisiva para obtenção de palições significativas, que implicam no prolongamento da vida destes pacientes.

O progresso desta forma de tratamento depende, basicamente, de melhor conhecimento da natureza da doença e das ações biológicas e farmacológicas das substâncias empregadas.

SUMMARY

The author defines the pathologic concept of advanced carcinoma of the breast and discusses its various forms of treatment. Contraindication of radical operations and a review of the indications for palliative surgery is made.

Emphasis is made on the good results of radiotherapy as the sole treatment of isolated metastasis. Other indications of radiotherapy are also referred. The author calls attention to the importance of considering the patient as a whole

and trying to correct existing deviations from normal mainly the metabolic derangements caused by the malignancy itself. In regard to the hormonal treatment the A. makes separate comments on additive and suppressive forms of therapy and emphasizes the choice of policy according to the "sex" of tumour cells as determined by nuclear morphology.

A brief discussion is made on present chemotherapy of advanced breast cancer.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ADAIR, F. — Cancer of the breast "Surgical clinics of North America" 33: 313, 1953 — Ed. Saunders — Philadelphia.
- 2 — ADAIR, F. — Use of Estrogens and Androgens in Advanced Mammary Cancer. *Jama* 140: 1193, 1949.
- 3 — AMERICAN CANCER SOCIETY — Facts and Figures, 1960.
- 4 — ATKINS, H. — Comparison and results of Adrenalectomy and hypophysectomy in Endocrine Aspects of Breast Cancer — Livingstone, Edinburgh.
- 5 — BINNIE, G. C. — Regression of Tumors Following Treatment with Stilbestrol and X — Ray notes on a Case of Breast tumour which Regressed with Stilboestrol Alone. *Brit J. Radiol* 17: 42, 1944.
- 6 — BRENNAN, M. J., VAITKEVICIUS, V. K. — Clinical Cancer Experience with Fluorow in 155 Patients. *Cancer Chemoter* 6: 8, 1960.
- 7 — BRINKEY, D. M., KINGALEY — PILLERS, E. — Treatment of Advanced Carcinoma of Breast by Bilateral Oophorectomy and Prednisone. *Lancet* 1: 123, 1960.
- 8 — BUCALOSSI, P. GRATTAROLA, R. and CATANIA V. — L'attività estrogena dopo ovaro surrenectomia in donne portatrici di carcinoma avanzato della mammella *Tumori*. 43: 525, 1957.
- 9 — BUCALOSSI, P., CATANIA V. MISSIROCHI, E. and ROMANINI, A. — Radiosiderazione della mammella. *Tumori* 46: 185, 1960.
- 10 — BULBROOK, R., GREENWOOD, F. and WILLIAMS, P. — Parallel chemical and biological assays of urinary estrogens after adrenalectomy and hypophysectomy In Endocrine aspects of Breast

- Cancer, Livingstone, Edinburgh, 1958, page 181.
- 11 — CATANIA, V., LADO P. — Lovarosurrenectomia e la radiosiderazione ipofisaria nel Cancro metastatizzato della mammella. Considerazioni sul comportamento degli Steroidi urinari Tumori. 47: 32, 1961.
 - 12 — CHU G. C. H. and col. — Management of Advanced Breast Carcinoma with Special Reference to Combined Radiation and Hormone Therapy. Amer J. Roetgen 77: 438, 1957.
 - 13 — CROOKE, C. A. — Urinary gonadotropinas In Endocrine aspects of breast cancer. Livingstone Edinburgh 1958, page 173.
 - 14 — CUTTER, M. — The treatment of Advanced Mammary Cancer with Estrogens. Surgery 26: 567, 1949.
 - 15 — DAO, T. L. — Adrenalectomy for Mammary Cancer. Rev. Quart Surg Obst y Ginec. 17: 75, 1960.
 - 16 — DOODS, C. — Endocrinologiae Progressus In Endocrin. Colloquia. Ed. Comite Médico Espana — Francia, Playa de Haio, May 1961.
 - 17 — DUCUING, J. — Statistiques et commentaires sur une série personnele de 1037 cas de cancers du sein 51 Congress Français de Chirurgie. Paris, 1948.
 - 18 — FARRONE, J. J. — Effect of Sex Hormones ou Sketal Metastases from Breast Carcinoma. Surgery 16: 141, 1944.
 - 19 — GESCHIKTER, C. — Diseases of the Breast. Ed. Lippicott — Philadelphia, 1947.
 - 20 — HOLLEB, A. I., LUCAS, J. C. Jr. — Palliative Intercapulathoracic Amputation in Management of Breast Cancer Patient. Cancer, 12: 643, 1959.
 - 21 — HORMONAL ALTERATIONS in the Palliative treatment of Advanced Breast Cancer Ed. Williams 8 — Wilkins, Baltimore, 1955.
 - 22 — HUGGINS, C. and DAO, T. — Adrenalectomy and Aophorectomy in tretment of Advanced carcinoma of the breast *Jama* 151: 13338, 1953.
 - 23 — JESSIMAN, A., MATSON, D. and MOORE, F. — Hypophysectomy in the treatment of Breast Cancer New Eng. J. Med., 261: 1199, 1959.
 - 24 — KAUFMAN R. J., ESCHER, B. C. — Rebound Regression: Improvement After Cessation of Additive Hormonal Treatment in Women with Advanced Mammary Carcinoma. Proc. Amer Ass Sancer Res. 3: 124, 1960.
 - 25 — KOFMAN, S., NAGAMANI, D., BUENGER, R. E., TAYLOR, S. G. — Use of Prednisolone in treatment of Disseminated Breast Cancer. Cancer, 11: 226 1958.
 - 26 — KOFMAN, S., GARVIN, J. S., TAYLOR, S. G. — Treatmente of Cerebral Metastases from Breast Cancer with prednisolone. *Jama* 163: 1473, 1957.
 - 27 — LEMON, H. M. — Prednisolone Therapy of Advanced Mammary Cancer. Cancer, 12: 93, 1959.
 - 28 — LI, M. C., WITHMORE W. F. Jr., GOLBEY, R. y Grabstald, H. — Effects of Combined Drug Therapy on metastatic Cancer of Testis *Jama* 174: 1291, 1961.
 - 29 — LUFT, R., OLINCRONA, R. — Hypophysectomy in man Experiences in metastatic Cancer of the Breast. Cancer 8: 261, 1955.
 - 30 — MAC DONALD, I. — Current Concepts of Endocrine Ablative Procedures in Disseminated Mammary Carcinoma. Fourth National Cancer Conference, 1960.
 - 31 — MAGLI, G. B., col. — Pharmacological and Initial Therapeutic Observations on in Human Neoplastic Disease. Cancer 10: 1138, 1957.
 - 32 — PEARSON, O. H., col. — Use of Hydrocortisone in Cancer. Amer New York Acad. Sci. 61: 353, 1955.
 - 33 — PEARSON, O. H., RAY, B. S. — Hypophysectomy in Treatment of metas-

- tatic mammary carcinoma. *Amer J. Surg* 99: 544, 1960.
- 34 — PEARSON, O. H. — Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer *Jama* 154: 234, 1954.
- 35 — PERRAULT, M. — Etat actuel des therapeutiques hormoneles et anti-hormonales dans le traitement du cancer du sein et des ses metastases chez la femme. In Bilbert etc. *Cancer: Les diagnostics cytologiques: le cancer du sein* Ed. Masson, Paris, 1954.
- 36 — PERRAULT, M. — L'hypophysectomie et cancer du sein. *Presse Med.* 61: 1639, 1953.
- 37 — DANDHAL, T. H. — Surgical Aspects of Hormonal Treatment of Cancer. *Mod Med.* 28: 132, 1960.
- 28 — RAY, B. S., PEARSON, O. H. — Hypophysectomy in the treatment of Advanced cancer of the breast. *Ann Sur* 144: 394, 1956.
- 39 — SANTOS-SILVA, M. — Cncer de mama — Considerações Gerais e Orientação de Tratamento Paliativo. *Rev. Brasileira de Cancerologia*, 18: (23) 7-14, 1963.
- 40 — SEGALLOFF, A., YCOL — Hormonal Therapy in Cancer of Breast VI. Effects of ACTH and Cortisone on clinical Course and Hormonal Excretion. *Cancer*, 7: 331, 1954.
- 41 — SERTORI, C.; PIZETTI, F. and CATANIA V. — Studio istologico and intochimico del surreni e delle ovaie in pazienti portatrici de carcinoma mamario. *Tumori* 44: 263, 1958.
- 42 — STRONG — The place of hormone assay in human breast Cancer in Endocrine aspects of breast Cancer. Livingstone Edinburgh, 1958, page 141.
- 43 — TAN, C. T. C., col. — Clinical Experience with Actinomycins D., K. S. 2, and Fl. (KS4). *Ann N. Y. Acad. Sci.* 89: 426, 1960.
- 44 — TREVES, N., FINKBEINER, J. A. — Evaluation of Therapeutic Surgical Castration in Treatment of Metastatic Recurrent, and Primarâ Inoperable Mammary Carcinoma in Women. *Cancer*, 11: 421, 1958.
- 45 — TREVES, N. — Evaluation of Prophylatic Castration in Treatment of Mammary Carcinoma. *Cancer*, 10: 393, 1957.
- 46 — U. S. DEPARTMENT OF HEALTH and WELFARE — Morbidity from Cancer in the United Sstates, Public Health Monogr. 56, 1959.
- 47 — WATNE, A. L., col. — Clinical Studies with Actinomycin, D: *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 89, 445, 1960.
- 48 — WATSONG. W. TURNER R. L. — Breast Cancer, A. new Approach to Therapy *Brit. Med. J.*, 1:1315, 1959.