

Artigo Original/Original Article

Tratamento conservador do cancro da mama invasivo – avaliação de 11 anos

Breast conserving therapy in invasive breast cancer – 11 years of follow-up

Sofia Custódio*, Sofia Saleiro*, Margarida Dias**, Carlos Freire-de-Oliveira***

*Serviço de Ginecologia, Hospitais da Universidade de Coimbra;
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

ABSTRACT

Introduction: Breast conserving therapy involves conservative surgery – excision of the tumor mass with negative surgical margins – followed by post-operative radiation therapy. The objective of this study was to assess the clinical results of breast conserving therapy in invasive cancer.

Study design: Retrospective observational study.

Material and Methods: Analysis of 231 patients with invasive breast cancer treated by conservative surgery in a tertiary care University Hospital over 11 years.

Results: Average age at time of diagnosis was 55.2 years (23-87). Most patients (64.5%) were post-menopausal. Almost all patients presented with a suspicious nodule at radiologic examination (61.5%). No palpable lesions were found in 40.7% of patients. Clinical stage I was the most prevalent (82.7%) and most patients were biopsed guided by radiologic methods. The majority of patients (79.2%) was treated with lumpectomy /quadrantectomy and axillary lymph node excision. The most frequent histologic type was invasive ductal carcinoma, diagnosed in 69.2% of patients. In 73.6% of cases there was no evidence of lymph node metastases. Estrogen receptors were positive in 68.8% and CerbB2 was positive in 37.2%. Surgical margins were negative in 92.2%. Adjuvant therapy consisted of radiotherapy in 95%, hormonal therapy in 69.7% and chemotherapy in 48%, either alone or in association. Average time of follow-up was 66.6 months. During this period, 11 patients had local recurrence and 16 had distant metastases. Overall survival was 93.5% at 140 months and disease-free survival was 71.3% at 140 months.

Conclusion: Conservative treatment appears to be a viable therapeutic option for invasive stage I and II breast cancer.

OBJECTIVOS

O tratamento conservador do cancro da mama consiste na cirurgia conservadora seguida de radioterapia

pós-operatória e tem como objectivo conservar a mama, assegurar a exérese completa do tumor, evitar o aparecimento de novos tumores e conseguir resultados estéticos aceitáveis. A evolução do tratamento conservador do cancro da mama caracteriza-se por três passos fundamentais: cirurgia conservadora, preservação da cadeia linfática axilar e irradiação parcial

*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

**Professora Auxiliar de Ginecologia

***Professor Catedrático de Ginecologia, Director de Serviço

da mama¹. Esta revolução no tratamento do cancro da mama iniciou-se nos anos 70 com o desenvolvimento da quadrantectomia². O segundo grande passo consistiu na introdução da técnica da pesquisa do gânglio sentinela, com menor morbilidade e maior qualidade de vida. Mais recentemente, os esforços estão sendo direccionados para reduzir o campo de radiações da mama toda para uma área limitada ao tumor, como a braquiterapia.

Este estudo tem como objectivo avaliar os casos de cancro da mama invasivos submetidos a tratamento conservador ao longo de um período de 10 anos, no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 231 casos de cancro da mama invasivos submetidos a tratamento conservador no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 1995 e Dezembro de 2005. Foram avaliados diversos parâmetros, nomeadamente a idade na data do diagnóstico, o estado hormonal, os antecedentes ginecológicos, obstétricos e mamários, a forma de apresentação, os exames complementares de diagnóstico, o tamanho do tumor e a sua localização, o estadiamento clínico, a realização de biópsia, o tratamento proposto e realizado, o estudo histológico definitivo com o estudo das margens operatórias, o estadiamento patológico, o tratamento adjuvante realizado e o controlo clínico.

Foram igualmente calculadas as curvas de sobrevivência com base no método de Kaplan-Meier para avaliação da sobrevivência global e intervalo livre de doença.

RESULTADOS

A idade média na data do diagnóstico foi de 55,2 anos (23-87). A maioria das doentes (64,5%) encontrava-se na pós-menopausa.

A forma de apresentação mais frequente (61,5%) foi uma lesão suspeita de malignidade em exames imagiológicos de rotina; os restantes casos foram diagnosticados após nódulo palpável. Todas as do-

entes realizaram mamografia e ecografia mamária. A localização mais frequente foi na mama esquerda.

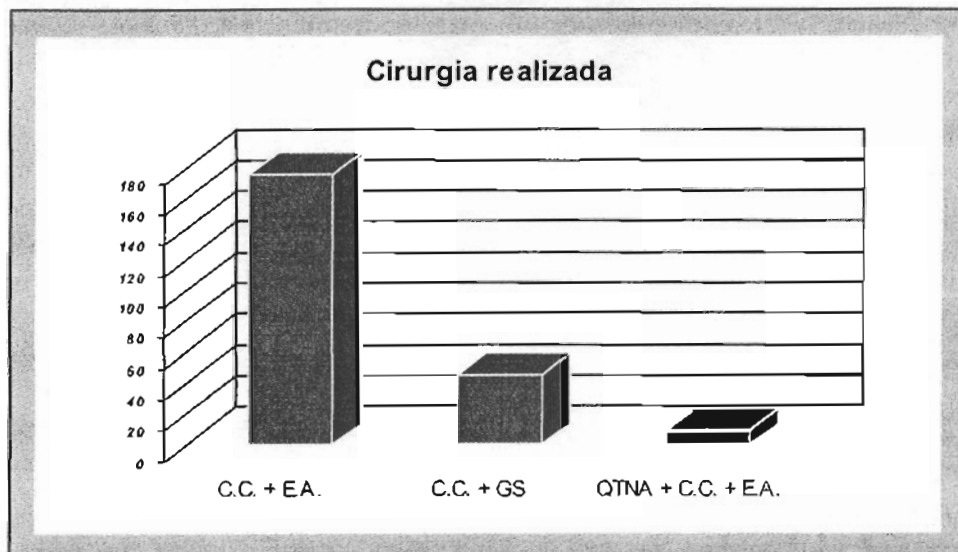
Em relação ao tamanho clínico da lesão podemos salientar que em 94 casos (40,7%) não foi possível palpar qualquer nódulo mamário – lesão infraclínica. Nos restantes casos o tamanho médio da lesão foi de 1,9 cm (0,5-5). O estágio clínico mais frequente foi o estágio I com 82,7% seguido do estágio IIa com 14,3% e o estágio IIb com 3% dos casos.

A citologia aspirativa por agulha fina foi realizada em 66% das doentes tendo sido inconclusiva em 12% dos casos. Todas as doentes foram submetidas a biópsia para permitir um diagnóstico histológico, mais frequentemente por microbiópsia em 69% seguido de biópsia excisional em 29% e biópsia incisional em 3% dos casos. Em relação às microbiópsias 10% foram inconclusivas tendo sido necessário realizar biópsia excisional posteriormente. Como referido anteriormente as biópsias cirúrgicas (excisional ou incisional) foram realizadas em 31% dos casos das quais 20% orientadas por arção e 14% com estudo extemporâneo. O estudo histológico da biópsia revelou em 77% carcinoma ductal invasivo, em 13% dos casos carcinoma invasivo ductal ou lobular associado a carcinoma ductal in situ e em 10% dos casos outro tipo de carcinoma invasivo como lobular, papilar, mucinoso.

Em relação ao tratamento realizado há a salientar que o mais frequente foi quadrantectomia /tumorectomia com esvaziamento axilar (80,5%); quadrantectomia /tumorectomia com pesquisa de gânglio sentinela foi realizada em 19,5% das doentes tendo sido necessário em 12 casos a realização posterior de esvaziamento axilar. Realizou-se quimioterapia (QT) neo-adjuvante com cirurgia conservadora em dez doentes (Quadro 1). Estas dez doentes estavam na pré-menopausa e todas classificadas como estágio II; outros critérios de selecção (isolados ou associados) foram considerados para a realização de QT neo-adjuvante como uma idade inferior a 35 anos (3 casos), grau histológico G3 (4 casos) e receptores hormonais negativos (5 casos).

O estudo histológico definitivo revelou carcinoma ductal invasivo em 69,2%, carcinoma ductal invasivo associado a focos de carcinoma ductal in situ (CDIS)

Quadro I: Cirurgias realizadas (n) – C.C. = cirurgia conservadora; E.A. = esvaziamento axilar; GS = gânglio sentinela; QTNA = quimioterapia neoadjuvante.



em 17,3%, carcinoma ductal invasivo associado a componente extenso de carcinoma ductal *in situ* em 6,5%, nos restantes casos, outros tipos histológicos em 7%.

Não houve evidência de metastização ganglionar (pN0) em 73,6% dos casos. Em relação aos receptores hormonais, os receptores de estrogéneos (RE), avaliados em todas as doentes, foram positivos em 68,8% dos casos, os receptores de progesterona (RP), avaliados só em 64% dos casos, foram positivos em 42% dos casos e o *CerbB2* foi positivo em 37,2% dos casos. As margens operatórias nos carcinomas invasivos eram em 68% negativas e >3mm, em 22% negativas e ≤3mm e em 10% focalmente positivas. Os casos cujas margens se revelaram positivas foram submetidos a re-excisão cirúrgica das margens ou mastectomia simples (10% dos casos). O grau de diferenciação mais frequentemente encontrado foi o grau 2 (50,7%) seguido do grau 1 (32%) e do grau 3 (17,3%).

O estágio histológico mais frequentemente diagnosticado foi o estágio I com 64% seguido do estágio IIa em 26,4%, estágio IIb em 8,2% e estágio 0 em 1,4%.

Os tratamentos adjuvantes realizados posteriormente, de forma isolada ou em associação, foram radioterapia (RT) em 95%, hormonoterapia (HT) em 69,7%, QT em 48%. Não foi realizada RT em 5% dos casos correspondendo a 12 doentes submetidas a mastectomia simples após cirurgia conservadora por

apresentarem margens cirúrgicas focalmente positivas; nestes casos foi realizada como tratamento adjuvante QT e/ou HT. A RT e a QT adjuvantes foram asseguradas em tempo útil em todas as doentes, em média 4 semanas (2-6) para RT e 7 semanas (6-9) para QT.

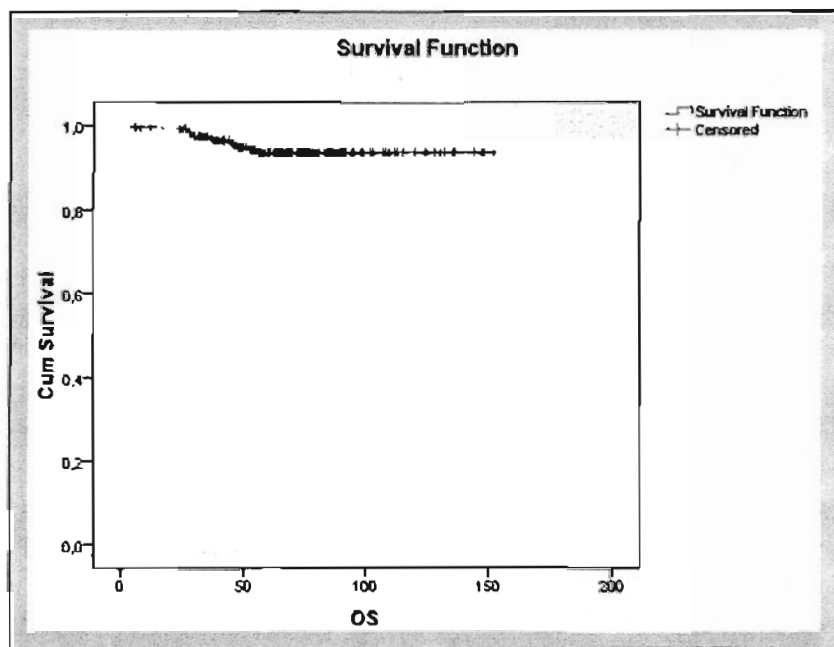
O controlo clínico foi em média de 66,6 meses (3-152); verificou-se recidiva local em 11 doentes (4,8%), quatro destas doentes apresentaram recidiva à distância posteriormente; foi diagnosticado uma recidiva à distância num total de 16 doentes (6,9%) e treze doentes faleceram devido à sua doença neoplásica.

Em relação às recidivas locais, as 11 doentes apresentavam uma idade média na data do diagnóstico de 45 anos (30-57) e a maioria (72%) encontrava-se na pré-menopausa. Avaliando as margens cirúrgicas nestas 11 doentes com recidivas locais, 82% dos casos apresentavam margens cirúrgicas negativas mas ≤3mm e 18% apresentavam margens cirúrgicas negativas mas >3mm (p<0,001). A diferença estatística foi igualmente significativa quando comparámos o grupo de carcinomas invasivos sem ou só com focos de CDIS (n=216) e o grupo de carcinoma invasivos com componente extenso de CDIS (n=15) em relação às taxas de recidivas locais, estas foram mais frequentes neste último grupo, com taxas de 2,8% (6 casos) versus 33,3% (5 casos) respectivamente (p<0,001). As

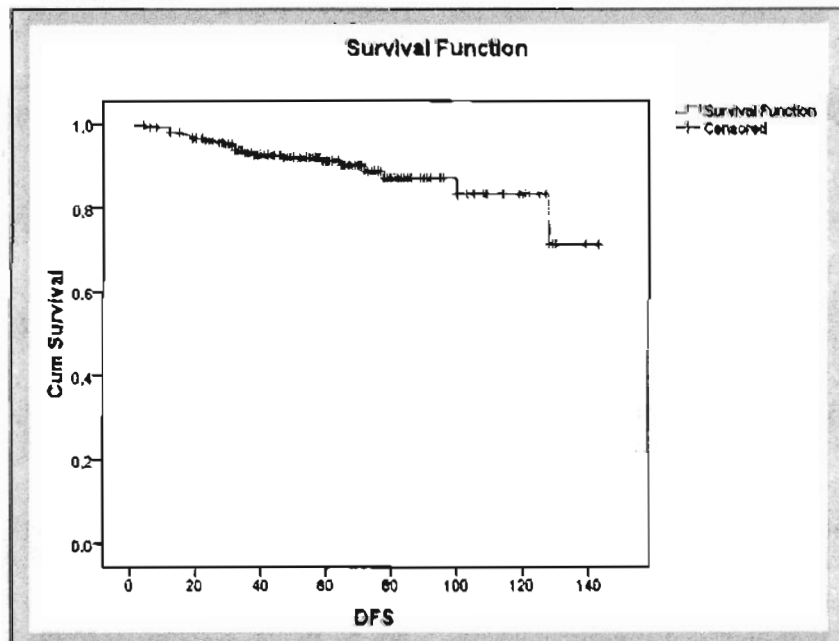
recidivas locais ocorreram nos 5 primeiros anos pós-tratamento em 8 doentes e entre os 5 e 10 anos pós-tratamento em 3 doentes. A diferença estatística foi igualmente significativa quando comparámos o grupo das doentes com idade >35 anos (n=222) e o grupo

com idade ≤35 anos (n=9) em relação à taxa de recidivas locais, esta foi maior neste último grupo, quer a taxa de recorrência aos 5 anos – 2,7% versus 22,3% respectivamente (p=0,007) quer a taxa de recorrência aos 10 anos – 0,9% versus 11,1% (p=0,008).

Quadro II: Curvas de sobrevivência de Kaplan Meier com avaliação da sobrevivência global (OS)



Quadro III: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com avaliação do intervalo livre de doença (DFS)



Em relação às recidivas à distância, as 16 doentes apresentavam uma idade média na data do diagnóstico de 55,7 anos (30-74) e a maioria (62,5%) encontrava-se na pós-menopausa. O estágio histológico mais frequente foi o estágio IIa em 43% seguido do estágio IIb em 32% e estágio I em 25% dos casos. O tipo histológico mais frequente foi carcinoma ductal invasivo sem ou com focos de carcinoma intracanalicular em 81% seguido de carcinoma ductal invasivo com componente intracanalicular extenso em 19%. O grau de diferenciação histológico foi G2 em 44% e G3 em 37% dos casos. Houve evidência de metastização ganglionar em 69% dos casos e embolias linfáticas/vasculares em 62,5% dos casos; em relação ao status hormonal, os receptores hormonais eram positivos em 50% dos casos. O intervalo médio para o aparecimento de recidivas à distância foi de 35,2 meses (6-128) e o local mais frequente foi ósseo em 68% dos casos.

Foram calculadas as curvas de sobrevivência com base no método de Kaplan-Meier com uma sobrevivência global de 93,5% aos 140 meses (Quadro II) e um intervalo livre de doença de 71,3% aos 140 meses (Quadro III).

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico do cancro da mama iniciou-se com a mastectomia radical segundo Halsted³, associando a mastectomia e a remoção do músculo grande peitoral com uma excisão ampla de pele e esvaziamento axilar. Nos anos subsequentes a mastectomia radical proposta por Halsted foi objecto de modificações introduzidas por diversos cirurgiões, por exemplo, com a excisão dos gânglios da mama interna e dos gânglios supraclaviculares⁴.

A partir dos anos 60, a abordagem cirúrgica do cancro da mama sofreu uma modificação significativa e o "gold standard" passou a ser a mastectomia radical modificada preconizada por Patey e Madden^{5,6}, com conservação do músculo grande peitoral mantendo os restantes procedimentos da mastectomia radical de Halsted e esta última passou a ser empregue a título excepcional.

Nos anos 70, a mastectomia radical e a mastectomia radical modificada, como "gold standard" do tra-

tamento do cancro operável da mama, começaram a ser postas em causa, quando se reconheceu que as falhas no tratamento do cancro da mama eram em regra devidas à disseminação sistémica de células neoplásicas antes do tratamento cirúrgico e não por este ser inadequado. A taxa de utilização do tratamento conservador do cancro da mama foi aumentando ao longo dos anos, acompanhando o aumento da sensibilidade da mamografia, permitindo o diagnóstico de pequenos tumores da mama, muitas vezes não palpáveis, e o êxito da radioterapia no controlo de pequenos focos tumorais em tecido mamário remanescente. Esta mudança de atitude cirúrgica, a partir dos anos 70, levou ao desenvolvimento de vários ensaios prospectivos e randomizados que compararam a mastectomia à cirurgia conservadora seguida de radioterapia. Nenhum destes ensaios evidenciou diferenças estatisticamente significativas a nível da sobrevivência a longo prazo e do intervalo livre de doença entre estas duas técnicas cirúrgicas⁷⁻¹⁴.

O tratamento conservador do cancro da mama tem conquistado uma aceitação crescente como opção terapêutica para carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos no estágio I e II com um tamanho ≤ 3 cm com boas taxas de sobrevivência global e intervalo livre de doença^{15,16}. No nosso estudo, os tumores apresentavam um tamanho médio de 1,9 cm e foram classificados clinicamente como estágio I em 82,7% e histologicamente como estágio I em 64%; obtivemos aos 140 meses uma taxa de sobrevivência global de 93,5% e um intervalo livre de doença de 71,3%.

Um aspecto fundamental do tratamento conservador é assegurar a exérese completa do tumor, evitando o aparecimento de recidivas locais ou novos tumores, com resultados estéticos aceitáveis. A avaliação anátomo-patológica minuciosa das margens cirúrgicas é, então, fundamental para atingir este objectivo. Apenas a presença de um componente intracanalicular extenso (EIC) e/ou o atingimento da margem cirúrgica são factores associados a uma maior incidência de recidivas locais¹⁷. Uma idade ≤ 35 anos foi igualmente associada, em alguns estudos, a pior prognóstico no cancro da mama nomeadamente a um aumento do risco de recidiva local após tratamento conservador, no nosso estudo houve uma diferença

estatística significativa em relação às recidivas locais entre o grupo de doentes com >35 anos *versus* ≤ 35 anos, sendo a taxa de recidiva local mais frequente neste último grupo ($p=0,007$ para recidivas locais aos 5 anos e $p=0,008$ para recidivas locais aos 10 anos); são necessários mais estudos para determinar a segurança do tratamento conservador nesta pequena faixa etária de doentes com uma idade ≤35 anos e encontrar os melhores tratamentos para reduzir o risco aumentado de recidiva local deste grupo de jovens doentes¹⁸. A definição de margem de segurança microscópica é ainda discutida, variando entre 1, 2 ou 5 mm de extensão. No nosso estudo quer as doentes com margens cirúrgicas negativas mas ≤3mm quer as doentes com componente intracalicular extenso apresentavam uma maior taxa de recidiva local com diferenças estatísticas significativas ($p<0,001$).

O objectivo da radioterapia após cirurgia conservadora da mama consiste em impedir o aparecimento posterior de recidivas locais. A necessidade de realizar radioterapia adjuvante no tratamento conservador do cancro da mama é agora universalmente aceite após vários ensaios prospectivos e randomizados, comparando a cirurgia conservadora isolada com a cirurgia conservadora seguida de radioterapia, terem demonstrado uma redução significativa da taxa de recidivas locais no grupo irradiado¹⁵. A utilidade da radioterapia explica-se pela frequência de lesões multicêntricas infraclínicas cuja incidência aumenta com o tamanho histológico do tumor. No nosso estudo 95% das doentes foram submetidas a radioterapia de forma isolada ou em associação com outros tratamentos adjuvantes como hormonoterapia ou quimioterapia.

Outro grande passo no tratamento conservador do cancro da mama consiste na introdução da técnica da pesquisa do gânglio sentinela, com uma menor morbilidade e melhor qualidade de vida para as doentes. No nosso estudo que terminou em 2005, a pesquisa de gânglio sentinela foi realizada só em 45 doentes (19,5%), dado que esta técnica só foi introduzida no Serviço a partir de Agosto de 2003.

A evolução dá-se no sentido de o "gold standard" do tratamento do cancro da mama nos estádios iniciais ser a cirurgia conservadora associada à radioterapia, ficando a mastectomia reservada para os casos

em que o tratamento conservador está contra-indicado ou a doente manifesta preferência pela mastectomia. Em Portugal, no período compreendido entre 1985 e 2000, verificou-se uma diminuição na incidência de mastectomias com 87% em 1985 e 58% em 2000 de acordo com um inquérito dirigido à maior parte dos hospitais onde é realizado tratamento para o cancro da mama e referente aos carcinomas "in situ" e aos carcinomas invasivos nos estádios I e II. Verificou-se ainda que no mesmo período a cirurgia conservadora passou de 30% (1985) para 42% (2000) nos Hospitais Universitários e Centros de Oncologia e de 16% para 36% nos hospitais com menor casuística¹⁹.

CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico do cancro da mama tem evoluído ao longo dos últimos 50 anos devido ao mais completo conhecimento da doença e ao diagnóstico cada vez mais precoce, com lesões de dimensões reduzidas ou infraclínicas. O tratamento conservador tem como objectivo conservar a mama, assegurar a exérese completa do tumor, evitar aparecimento de recidivas ou novos tumores e conseguir resultados estéticos aceitáveis, tendo conquistado uma aceitação crescente como opção terapêutica para carcinomas invasivos no estádio I e II com uma sobrevivência global e intervalo livre de doença aceitáveis. Como comprovado no nosso estudo, o risco de recidiva local está aumentado nas doentes com idade ≤35 anos, com margens cirúrgicas com < 3mm e com componente intracalicular extenso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Oliveira CF, Custódio S. Histoire du traitement conservateur du cancer du sein. Place de la chirurgie. Le Sein – du Normal au Pathologique: État de l'Art. ESKA 3e Edition. pp 821-36, 2007
2. Wood WC. The future of surgery in the treatment of breast cancer. Breast; 12: 472-4, 2003
3. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Rep; 4:297-350, 1894-1895
4. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. Ann Surg; 170:889-91, 1969
5. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to their type of operation performed. Br J Cancer; 2:7-13, 1948
6. Madden JL. Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet; 121:

1221-30, 1965

7. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, and al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperation Group. Monogr Natl Cancer Inst; 11: 19-25, 1992
8. Fisher B, Redmond C, Poisson R and al. Eight-years results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med; 320: 822-3, 1989
9. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH and al. Ten-years results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med; 332: 907-11, 1995
10. Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R and al. Ten-years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiother Oncol; 14: 177-84, 1989
11. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, and al. Randomized clinical trial to assess the value of breast cancer. EORTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst Monogr; 11:15-8, 1992
12. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B and al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of randomized trial. Eur J Cancer; 26:668-70, 1990
13. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, and al. Twenty-years follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med; 347:1227-32, 2002
14. Fisher B, Anderson S, Bryant J and al. Twenty-years follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med; 347: 1233-41, 2002
15. Touboul E. Carcinomes non invasifs et invasifs infracliniques du sein: aspects thérapeutiques. Encycl Méd Chir, Gynécologie; 865-A-20, 1998
16. Zurrada S, Costa A, Luini A and al. The Veronesi quadrantectomy: an established procedure for the conservative treatment of early breast cancer. Inst J Surg Invest; 2: 423-31, 2001
17. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, pp 719-744, 2004
18. Voogd AC and van Tienhoven G. Breast conservation in patients of 35 years or younger. Annals of Oncology 2004; 15: 690-1
19. de Oliveira CF, Rodrigues V, Gervásio H, and al. Carcinoma in situ and early breast carcinoma survey of Portuguese Senology Society on treatment in Portugal and its evolution between 1985 and 2000. Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25: 415-22, 2004