

Tratamento dos Tumores Malignos da Mama

- (1) Adércio Jaqueto
(2) José Baptista da Silva Neto
(3) Paulo de Assis

- (3) José Augusto Fontelles
(3) Mário Mourão Netto
(3) Carlos Eduardo Martins Fontes

Introdução

A mastectomia radical do tipo Halsted é ainda hoje parte fundamental do tratamento do câncer da mama, sendo indicada em vários serviços como tratamento de escolha para a maioria dos casos operáveis. As diversas modalidades de mastectomias conservadoras têm indicações restritas como forma de tratamento seguro, apesar do seu crescente emprego em casos nem sempre bem selecionados, o que tem causado um aumento da recidiva local.

A radioterapia pré ou pós-operatória é eficiente na melhora do controle loco-regional do câncer da mama operável, porém ainda existem controvérsias quanto ao momento adequado de sua aplicação, se pré ou pós-operatoriamente, bem como quanto ao seu possível valor no aumento da sobrevida.

Mais recentemente, a determinação dos receptores hormonais no câncer da mama, identificando os tumores potencialmente hormônio-dependentes com maior segurança, tem permitido a aplicação com bases mais sólidas da hormonioterapia, fazendo prever-se a utilização em maior escala das formas mais agressivas, como adrenalectomia e hipofisectomia, de grande valor em casos selecionados de doença disseminada.

Proposta de classificação dos tumores da mama (O.M.S. - 1978)

I — TUMORES EPITELIAIS:

A — Benignos:

- 1 — Papiloma intraductal
- 2 — Adenoma do mamilo
- 3 — Adenoma: a) tubular b) lactífero
- 4 — Outros

B — Malignos:

- 1 — Não invasivos
 - a) Carcinoma intraductal
 - b) Carcinoma lobular in situ

2 — Invasivos

- a) Carcinoma ductal invasivo
- b) Carcinoma ductal invasivo com componente intraductal predominante
- c) Carcinoma lobular invasivo
- d) Carcinoma mucinoso
- e) Carcinoma medular
- f) Carcinoma papilífero
- g) Carcinoma tubular
- h) Carcinoma adenóide cístico
- i) Carcinoma secretório (juvenil)
- j) Carcinoma apócrino
- k) Carcinoma com metaplasia
 - I — Escamosa
 - II — Células fusiformes
 - III — Cartilaginosa e óssea
 - IV — Mista
- l) Outros

3 — Moléstia de Paget do mamilo

II — TUMORES MISTOS DOS TECIDOS EPITELIAL E CONJUNTIVO:

- A — Fibroadenoma
- B — Tumor Phyllodes (Cystosarcoma Phyllodes)
- C — Carcinosarcoma

III — MISCELÂNEA:

- A — Tumores dos tecidos moles
- B — Tumores cutâneos
- C — Tumores dos tecidos Hematopoiético e Linfóide

IV — TUMORES INCLASSIFICÁVEIS

V — DISPLASIA MAMÁRIA — DOENÇA FIBROCÍSTICA

Conduzida seguida no Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

1. Ex-residente — Instituto Central — Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.

2. Diretor do Departamento de Mastologia — Instituto Central — Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.

3. Titulares do Departamento de Mastologia — Instituto Central — Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente.

VI — LESÕES PSEUDO-TUMORAIS:

- A — Ectasia ductal
 B — Pseudo-tumores inflamatórios
 C — Hamartoma
 D — Ginecomastia
 E — Outros

Estadiamento clínico

T — Tumor primário

T1S — Carcinoma pré-invasor (Carcinoma in situ), Carcinoma intraductal não infiltrante ou enfermidade de Paget do mamilo sem tumor demonstrável.
 NOTA: Enfermidade de Paget associada com um tumor demonstrável é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

T0 — Não há evidência de tumor primário
 NOTA: Retração da pele, retração do mamilo ou qualquer outra alteração da pele exceto aquelas do T4, podem ocorrer em T1, T2, ou T3 sem afetar a classificação.

T1 — Tumor de 2 cm ou menos em sua maior dimensão
 T1a — Sem fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.
 T1b — Com fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.

T2 — Tumor de mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão
 T2a — Sem fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.
 T2b — Com fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.

T3 — Tumor de mais de 5 cm em sua maior dimensão
 T3a — Sem fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.
 T3b — Com fixação à fascia peitoral subjacente e/ou músculo.

T4 — Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou pele
 T4a — Com fixação à parede torácica.
 T4b — Com edema, infiltração da pele da mama (incluindo Peau D'orange) ou nódulos satélites confinados à mama.
 T4c — Ambas as situações

NOTA: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e o músculo grande denteado, porém não os músculos peitorais.
 Os casos de carcinoma inflamatório devem ser relatados como grupo separado.

TX — Não se possui os requisitos mínimos para avaliação

N — Gânglios linfáticos regionais:

N0 — Não há gânglios axilares homolaterais palpáveis.

N1 — Há gânglios axilares móveis homolaterais.
 N1a — Há gânglios clinicamente não metastáticos.
 N1b — Há gânglios clinicamente metastáticos.

N2 — Há gânglios axilares homolaterais fixos entre si ou a outras estruturas e considerados clinicamente metastáticos.

N3 — Há gânglios homolaterais supraclaviculares ou infraclaviculares considerados metastáticos ou edema de braço.

NOTA: O edema de braço pode ser causado por obstrução linfática; os gânglios podem então não ser palpáveis.

NX — Não se possui os requisitos mínimos para avaliação

M — Metástases à distância:

M0 — Não há evidência de metástases à distância.

M1 — Há evidências de metástases à distância.

MX — Não se possui requisitos mínimos para avaliação.

As categorias M1 podem ser subdivididas de acordo com a seguinte anotação:

Pulmonar	— PUL	Medula óssea	— MED
Ósseo	— OSS	Pleura	— PLE
Hepática	— HEP	Pele	— PELE
Encéfalo	— ENC	Olho	— OLHO
Gânglios		Outras	— OUT
Linfáticos	— LIN		

Agrupamentos por estádios:

Estádio I	— T1A, T1B	N0,N1A	M0
Estádio II	— T1A, T1B T2A, T2B T2A, T2B	N1B N0,N1A N1B	M0 M0 M0
Estádio III A	— T3A, T3B T1A,B T2A,B T3A,B	N0,N1A,B N2	M0 M0
Estádio III B	— T1A,B T2A,B T3A,B T4A,B,C,	N3 Qualquer N	M0 M0
Estádio IV	— Qualquer T	Qualquer N	M1

Tratamento dos casos operáveis

Ca in situ:

É aquele que à microscopia óptica está restrito ao epitélio, não tendo ultrapassado a membrana basal e atingido o estroma adjacente, e portanto, incapaz de produzir metástases. Consideramos 2 (dois) tipos histológicos de carcinoma in situ: intraductal (ou ductal in situ) e lobular in situ. São frequentes a multicentricidade e a bilateralidade, principalmente para o carcinoma lobular in situ.

É tratado pela mastectomia simples com retirada dos gânglios do grupo axilar inferior e exame histopatológico por congelação de todos os gânglios retirados. Justificamos este procedimento pela possível multicentricidade do carcinoma in situ como pela possibilidade de existirem focos ocultos de carcinoma invasivo, os quais já poderiam ter produzido metástases axilares, sendo os gânglios do grupo inferior na maioria destes casos os primeiros a serem atingidos. Se algum dos gânglios axilares examinados apresentar metástases, a mastectomia é complementada para radical (tipo Halsted) no mesmo ato e faz-se radioterapia pós-operatória (Fossa supra-clavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais) e quimioterapia adjuvante com o esquema C.M.F. tradicional num total de 12 ciclos. Se o exame anátomo-patológico da peça cirúrgica da mastectomia simples revelar algum foco de carcinoma invasivo, indica-se radioterapia pós-operatória como referido acima.

Câncer Mínimo:

Consideramos como câncer invasivo mínimo, os tumores do estágio clínico I (EC I) com até 1.0 cm no maior diâmetro.

É tratado pela mastectomia radical modificada, de tipo Patey.

Justificamos este procedimento pela baixa porcentagem de comprometimento axilar nestes tumores, e quando isto ocorre geralmente são os gânglios do grupo axilar inferior os atingidos; com esta técnica é possível a linfadenectomia axilar, radical, isto é, dos 3 grupos ganglionares axilares, inferior, médio e superior. Se o exame anátomo-patológico da peça cirúrgica revelar metástases axilares, indica-se radioterapia pós-operatória (Fossa supraclavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais) e quimioterapia adjuvante pelo esquema C.M.F. tradicional num total de 12 ciclos. Se o tumor localiza-se em quadrantes internos, ou central, indica-se radioterapia da fossa supraclavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais, independentemente do achado axilar.

Demais casos do Estádio Clínico I:

São tratados pela mastectomia radical (tipo Halsted). Se o exame anátomo-patológico da peça cirúrgica revelar metástases axilares, indica-se radioterapia pós-operatória (Fossa supraclavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais) e quimioterapia adjuvante pelo esquema C.M.F. tradicional num total de 12 ciclos.

Se o tumor localiza-se em quadrantes internos ou central, indica-se radioterapia da fossa supraclavicular e cadeia mamária interna homolaterais, independentemente do achado axilar.

Estádio Clínico II:

Estes tumores são tratados pela mastectomia radical (tipo Halsted). Se o exame anátomo-patológico da peça cirúrgica revelar metástases axilares, indica-se radioterapia pós-operatória (Fossa supraclavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais) e quimioterapia adjuvante pelo esquema C.M.F. tradicional, num total de 12 ciclos. Se o tumor localiza-se em quadrantes internos ou central, indica-se radioterapia pós-operatória da fossa supraclavicular e cadeia ganglionar mamária interna homolaterais, independentemente do achado axilar.

Estádio Clínico III — Casos Tecnicamente Operáveis:

Consideramos tecnicamente operáveis, os casos do EC III em que é possível a realização da mastectomia radical (tipo Halsted) em condições satisfatórias, de início, ou seja, sem prévio tratamento radioterápico.

Estes casos são tratados pela mastectomia radical (tipo Halsted) seguida obrigatoriamente de radioterapia pós-operatória (Plastrão mamário, cadeia ganglionar mamária interna e fossa supraclavicular homolaterais) e quimioterapia adjuvante pelo esquema C.M.F. tradicional num total de 12 ciclos, independentemente da localização do tumor por quadrante e do achado axilar no exame anátomo-patológico da peça cirúrgica.

Esquema C.M.F.:

Ciclofosfamida: 100 mg/m² de superfície corporal
V.O. do 1.º ao 14.º dias

Methotrexate: 40 mg/m² de superfície corporal
E.V. no 1.º e 8.º dias

5-Fluorouracil: 600 mg/m² de superfície corporal
E.V. no 1.º e 8.º dias
Ciclos repetidos cada 28 dias

Justificamos a conduta terapêutica atual nos casos tecnicamente operáveis do EC III ou seja mastectomia radical seguida de radioterapia, baseados na melhor sobrevida obtida com este procedimento quando comparados os resultados com os da conduta anterior em que se indicava radioterapia pré-operatória para a maioria dos casos, sendo que no tocante ao controle loco-regional da doença os dois

procedimentos se mostraram equivalentes, na análise do material do Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo. A quimioterapia adjuvante é justificada pelos resultados positivos obtidos em outros centros especializados com esquemas de drogas combinadas para os casos com axila positiva de todos os estádios.

Indicamos radioterapia pré-operatória atualmente apenas para os casos biopsiados há mais de 2 semanas e para o carcinoma inflamatório. (Ver adiante).

Para os casos menos favoráveis do EC III (nódulos satélites na pele da mama, metástases em fossas supra e infra-claviculares, edema muito extenso da pele, tumores ulcerados, etc.), não há padronização rígida de tratamento, sendo tratados geralmente por alguma forma de associação de cirurgia e radioterapia (em geral, mastectomia simples, retirada de conglomerados de gânglios axilares metastáticos e radioterapia pós-operatória). Nestes casos a taxa de recidiva local é bastante alta e o aparecimento de metástases à distância é esperado para a grande maioria deles, de sorte que a quimioterapia é reservada para uma fase posterior, não sendo empregada como terapêutica adjuvante.

Atualmente está em andamento um ensaio terapêutico randomizado para os casos do EC I (exceto câncer mínimo), EC II e EC III correspondentes a T3a, T3b e T4b (devido a edema tomando no máximo 1/3 da superfície da mama ou fixação do tumor à pele sem ulceração com edema de no máximo 1/3 da superfície da mama). N0 ou N1a ou N1bMo, em que se procurará avaliar os efeitos da radioterapia pré-operatória bem como os da quimioterapia adjuvante trans e pós-operatórias de curta duração com o esquema CMF, na melhoria da sobrevida das pacientes tratadas pela mastectomia radical.

Para isso, os casos que satisfazem os critérios de seleção para entrada no estudo, são randomizados e tratados por um dos três procedimentos: mastectomia radical do tipo Halsted (grupo controle), radioterapia pré-operatória seguida de mastectomia radical do tipo Halsted ou mastectomia radical do tipo Hasted e quimioterapia adjuvante (grupos de estudo).

Empregamos os quimioterápicos nas seguintes doses: Ciclofosfamida — 500 mg, Methotrexate — 50 mg e 5-Fluorouracil — 500 mg, aplicados endovenosamente nesta ordem durante o ato cirúrgico e repetidos a intervalo semanal por mais 3 vezes, desde que não haja contra-indicação pelos efeitos tóxicos.

Não reduzimos as doses com o grau de toxicidade hematológica; preferimos aguardar a recuperação medular e administrar sempre as doses previstas.

Paralelamente, é feito o estudo do perfil imunológico em todos os casos antes e logo após o término do tratamento e, depois, a cada 3 meses. Com relação a radioterapia pré-operatória, a finalidade do estudo é identificar quais subgrupos de pacientes serão beneficiados com esta combinação terapêutica no controle loco-regional da doença, bem como verificar se ela poderá melhorar a sobrevida das pacientes operadas.

Justificamos a associação da quimioterapia adjuvante de curta duração baseados em alguns resultados positivos obtidos em outros centros especializados em pacientes com axila positiva empregando-se drogas isoladas; por outro lado, esquemas com drogas combinadas, administrados por tempo prolongado já demonstraram eficácia na melhoria das sobrevidas assintomática e total de alguns subgrupos de pacientes. Se a análise futura dos resultados mostrar que o esquema em estudo é eficiente, tratar-se-á de uma alternativa vantajosa principalmente em nosso meio, em que grande número de pacientes é de baixo nível cultural e sócio-econômico, dificultando os tratamentos mais prolongados.

Carcinoma Bilateral Primário das Mamas:

Cada lado será tratado de acordo com o estágio clínico correspondente, segundo a orientação já apresentada.

Carcinoma na Gravidez e Lactação:

Serão tratados como o carcinoma fora da gravidez e lactação. Nos casos menos favoráveis e de acordo com a idade gestacional, deverá ser avaliada a possibilidade de interrupção da gravidez com a finalidade de permitir a utilização de armas terapêuticas mais agressivas. (Radioterapia e Quimioterapia).

Carcinoma Inflamatório:

O diagnóstico é feito clinicamente, pela presença de edema e de um eritema cutâneo que comprometa mais que 1/3 da superfície da mama, não podendo coexistirem soluções de continuidade da pele nem supuração. É portanto, sempre do EC III B ou EC IV.

É tratado com a combinação de biópsia do tumor e ooforectomia bilateral nas pacientes com atividades estrogênicas presente, seguidas de radioterapia pré-operatória, mastectomia (radical do tipo Halsted, quando possível) e quimioterapia adjuvante pelo esquema C.M.F. tradicional num total de 12 ciclos. Justificamos este procedimento pelo reconhecido mau prognóstico do carcinoma inflamatório, onde tentamos, dessa maneira retardar ao máximo a recidiva. A análise inicial do material do Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo demonstrou que esta associação terapêutica produziu resultados, quanto à sobrevida, superiores a vários outros esquemas propostos para o tratamento do carcinoma inflamatório.

Moléstia de Paget do Mamilo:

É tratado de acordo com o estágio clínico quando há tumor palpável. Os casos sem tumor palpável ou demonstrável pela mamografia, serão tratados pela mastectomia radical modificada (operação de Patey).

Carcinoma mamário no Homem:

É tratado segundo as linhas gerais propostas para o tratamento do carcinoma mamário da mulher.

EC IV "M₁ local":

Considera-se do EC IV "M₁ local", qualquer tumor da mama que se localiza em parte fora dos limites anatômicos do órgão. Será tratado de acordo com cada caso, podendo ser indicada inclusive a mastectomia radical (Halsted).

Sarcoma da mama:

É tratado pela mastectomia simples com retirada da fáscia peitoral profunda ("aponeurose" do grande peitoral); nos casos em que o tumor se situa profundamente na mama e, portanto, muito próximo ao músculo grande peitoral, é aconselhável a ressecção parcial daquele músculo, ampliando-se assim a margem de segurança. Se o tumor já se encontra fixo ao grande peitoral, este deve ser totalmente ressecado. Não se justifica a linfadenectomia axilar, pela extrema raridade de ocorrência de metástases ganglionares nestes tumores.

Casos avançados — conduta terapêutica e ensaios clínicos em andamento

Os casos avançados com indicação de tratamento sistêmico são os do EC IV (exceto os devidos a "M₁ local" operáveis) e aqueles que apresentarem recidiva da doença, local ou à distância, após o tratamento inicial local-regional.

Para efeito de planejamento terapêutico, as pacientes são subdivididas em 2 (dois) grupos.

a) Pacientes com atividade estrogênica presente (mulheres com menstruações presentes ou em menopausa de até 2 anos com teste de Shorr eutrófico): hormonioterapia ablativa seguida de quimioterapia.

1) Ooforectomia bilateral: o tempo de avaliação é de 2 meses. Se houver resposta objetiva favorável aguarda-se o fim da remissão.

2) Quimioterapia: é realizado nas pacientes que não responderam à hormonioterapia ablativa e naquelas que saíram da remissão induzida pela hormonioterapia ablativa.

b) Pacientes com atividade estrogênica ausente (mulheres em menopausa com teste de Shorr atrofico): hormonioterapia aditiva e quimioterapia.

1) Até 5 anos de menopausa: androgenioterapia (testosterona). Dose: 100 mg I.M. 3 vezes por semana. O tempo para avaliação é de 2 meses. Se houver resposta objetiva favorável, aguarda-se o fim da remissão.

2) Após 5 anos de menopausa: estrogênio (etinilestradiol). Dose: 2 mg V.O. ao dia. O tempo para avaliação é de 2 meses. Se houver resposta objetiva favorável, aguarda-se o fim da remissão.

3) Quimioterapia: é realizada em todas as pacientes após o fracasso ou a parada da remissão da hormonioterapia em suas diversas formas.

Embora a adrenalectomia bilateral e a hipofisectomia actínica tenham sido por nós empregadas em muitos casos selecionados com base na resposta à ooforectomia prévia e outros parâmetros clínicos, suas indicações foram sendo progressivamente menos frequentes, tanto porque não se dispunha de métodos confiáveis para a seleção dos casos para serem submetidos àquelas terapêuticas, como pelo desenvolvimento de esquemas poliquimioterápicos muito eficazes sem a necessidade do emprego da terapêutica hormonal de reposição obrigatória naquelas eventualidades; além disso, o aparecimento dos antiestrogênicos e o desenvolvimento de derivados da progesterona, ambos com resultados satisfatórios no câncer avançado da mama, ampliaram ainda mais as possibilidades terapêuticas com armas menos agressivas. Atualmente, com a dosagem dos receptores hormonais identificando os tumores potencialmente hormono-dependentes, é possível que a adrenalectomia e a hipofisectomia venham a ter novamente indicação em casos bem selecionados.

A antiestrogenioterapia é indicada alternativamente para as pacientes pós-menopausadas, sendo o Tamoxifen o antiestrogênio de escolha. Dose (Tamoxifen): 20 mg V.O. ao dia. O tempo para avaliação é de 2 meses, após o que a dose poderá ser aumentada para 40 mg V.O. ao dia quando não houver resposta objetiva favorável. A dose inicial também poderá ser aumentada após a parada da remissão induzida por aquela terapêutica, podendo ser obtida nova remissão numa porcentagem dos casos.

O acetato de medroxiprogesterona (MAP) está sendo intensamente investigado com altas doses, tendo indicação em pacientes pós-menopausadas. No momento estamos participando de um estudo cooperativo internacional com a associação da progesterona em altas doses e quimioterapia (ver adiante).

A conduta terapêutica para os casos avançados apresentada não é obrigatoriamente seguida em todas as pacientes, pois existem situações especiais cujos tratamentos fogem àquela orientação. Assim, temos:

1) Metástases cerebrais: são tratadas pela radioterapia associada aos corticosteróides.

2) Linfangite carcinomatosa pulmonar e metástases hepáticas extensas: são tratadas pela quimioterapia, pois a resposta ao tratamento hormonal é bastante improvável.

Nos derrames pleurais que se refazem com facilidade, além da terapêutica sistêmica, fazemos a injeção intrapleural de Atebrina através da técnica com drenagem pleural fechada, por 7 (sete) dias, com a finalidade de se produzir a adesão entre as pleuras visceral e parietal, impedindo-se a formação de novos derrames.

Esquemas Quimioterápicos em uso:

- 1) C.M.F. — já apresentado
- 2) Adriamicina + Vincristina
É usado nas pacientes que não responderam ao C.M.F. e após a parada da remissão induzida pelo C.M.F.
ADM: 60 a 75 mg/m² superfície corporal
E.V. no 1.º dia
VCR: 1.4 mg/m² de superfície corporal
E.V. no 1.º e 8.º dias
Ciclo repetido a cada 21 dias
- 3) Utilizamos ainda esquemas de monoquimioterapia (ciclofosfamida, fluorouracil, methotrexate), que estão indicados para as pacientes de alto risco devido a idade ou intercorrências clínicas.
O tempo de avaliação para os esquemas quimioterápicos é o necessário para a administração de 4 ciclos

completos. Se houver resposta objetiva favorável aguarda-se o fim da remissão.
Se não houver resposta objetiva favorável ou após a parada de remissão, passa-se ao esquema quimioterápico seguinte.

No momento estamos realizando 2 (dois) ensaios clínicos randomizados de quimioterapia:

- 1) C.M.F. × C.M.F. + B.C.G. oral

A finalidade deste estudo é verificar se o B.C.G. oral como agente imunoterápico inespecífico modifica a porcentagem e a duração das remissões induzidas pelo esquema CMF. O esquema C.M.F. é administrado da forma usual; o B.C.G. é administrado na dose de 500 mg V.O. ao dia do 20.º ao 25.º dias do ciclo. É feito o estudo do perfil imunológico, cada 3 ciclos para correlação do estado imunológico com os resultados obtidos.

- 2) V.A.C. × V.A.C. + M.A.P.

Neste estudo, procura-se avaliar o efeito da medroxiprogesterona (M.A.P.) em altas doses na porcentagem e duração das remissões induzidas pelo esquema V.A.C. (Vincristina — Adriamicina — Ciclofosfamida). Este ensaio, é conduzido por um grupo cooperativo internacional.