

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO RASTREAMENTO DE METÁSTASES NO CÂNCER DE MAMA

Evaluation of the effectiveness of screening of metastasis in the breast cancer

JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE, FRANCISCO JOSÉ CANDIDO DOS REIS,
ÂNGELO DO CARMO SILVA MATTHES, JOAQUIM MORAES SARMENTO FILHO,
HEITOR RICARDO COSISKI MARANA, SÉRGIO BIGHETTI*

O conceito do câncer de mama como doença sistêmica levou ao desenvolvimento de métodos para diagnóstico precoce de metástases. Nós avaliamos a eficácia da cintilografia óssea, da radiografia de tórax e da ultra-sonografia hepática, utilizadas tanto na consulta inicial como periodicamente no seguimento das pacientes com câncer da mama.

Foram incluídas no estudo 263 pacientes com câncer invasor da mama nos estádios clínicos I (n = 49), II a (n = 67), II b (n = 69), III a (n = 53) e III b (n = 25). Os exames de rastreamento realizados na consulta inicial identificaram 11 casos de metástases assintomáticas. Entre as 252 pacientes cujo estágio clínico foi confirmado, 111 apresentaram metástases durante o seguimento, sendo 55 identificadas pelos exames de rastreamento e 56 identificadas através da propedêutica clínica nos intervalos entre exames normais. As curvas de sobrevida não foram diferentes entre as pacientes com diagnóstico através de exames de rastreamento e aquelas diagnosticadas clinicamente.

Nós concluímos, portanto, que os exames de rastreamento são recomendáveis quando do diagnóstico inicial, especialmente nos casos de doença locorregional avançada. Já sua realização periódica no seguimento das pacientes tratadas não se justifica.

Unitermos: Câncer da mama, Metástases, Cintilografia.

Keywords: Breast cancer, Metastasis, Scintigraphy.

Introdução

O câncer de mama apresenta uma grande heterogeneidade quanto ao comportamento biológico. Em algumas pacientes a doença é disseminada desde seu diagnóstico⁽⁴⁾ e em outras sua evolução é bastante lenta, mesmo sem terapêutica específica⁽¹⁾. Ainda hoje não existem métodos eficazes para se prever quais pacientes apresentarão recidiva após o tratamento, quando e em que órgãos ocorrerão as manifestações da doença disseminada.

Estes conceitos determinaram a introdução da investigação sistemática dos sítios mais frequentes de metástases sistêmicas, ou seja, ossos, pulmões e pleuras e o fígado, em todas as pacientes com diagnóstico de câncer da mama, tanto na ocasião do diagnóstico inicial como periodicamente durante o seguimento após o tratamento⁽¹⁰⁾. Os objetivos desta conduta são o estabelecimento mais preciso do estadiamento e a detecção precoce de metástases sistêmicas em pacientes já tratadas. O estadiamento preciso permite o planejamento mais adequado da terapêutica, assim como a melhor definição do prognóstico. Já o diagnóstico precoce das recidivas, ou seja, a detecção de pequenas massas tumorais, deveria permitir a instituição de terapêuticas que

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Endereço para correspondência: Jurandyr Moreira de Andrade - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - 8º andar - Campus Universitário Monte Alegre - CEP 14048-900 - Ribeirão Preto-SP.

Tabela 1. Resultado do rastreamento de metástases na consulta inicial de pacientes com câncer de mama segundo o estágio clínico

Estádio clínico	I	II a	II b	III a	III b	Total
Ausência de metástases	48	66	66	52	20	252
Presença de metástases viscerais	0	0	1	1	3	5
Presença de metástases ósseas	1	1	2	0	2	6
Total	49	67	69	53	25	263

levassem ao aumento da sobrevida ou melhora na qualidade de vida⁽⁸⁾. No entanto, os vários métodos utilizados para rastreamento de metástases após o tratamento do câncer da mama são capazes de detectar apenas lesões macroscópicas. Estas massas tumorais contêm provavelmente mais de 10^{10} células e são compostas por clones resistentes à terapia adjuvante, de forma que a cura no câncer de mama com recidiva a distância não é uma resposta esperada^(5,6).

Desde a década passada, vários autores nos EUA e Europa vêm questionando o real valor da utilização de exames complementares para a detecção precoce de metástases^(14,15) e valorizando a propedêutica clínica^(9,15) no seguimento de pacientes assintomáticas tratadas de câncer de mama.

No Brasil não encontramos estudos semelhantes e muitos serviços continuam utilizando o rastreamento inicial e o periódico no seguimento das pacientes com câncer de mama. Em nosso serviço, o rastreamento por exames vem sendo realizado na consulta inicial e anualmente para todas as pacientes desde a sua implantação. Esta prática tem elevado os custos do seguimento, sobrecarrega os serviços de diagnóstico e gera ansiedade na paciente à espera dos resultados.

Este estudo foi proposto com o objetivo de reavaliar o papel representado pela investigação de metástases assintomáticas nas pacientes com câncer de mama, assim como definir um protocolo racional para sua realização.

Material e métodos

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 263 pacientes atendidas consecutivamente no Setor de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto no período de 1978 a 1994, com diagnóstico de câncer invasor da mama. As 263 pacientes incluídas no estudo iniciaram a investigação e tratamento no nosso serviço. Foram excluídas as pacientes enviadas após realização de biópsias incisionais ou excisionais em outros serviços, ou que apresentaram evidência clínica de metástase na ocasião do diagnóstico inicial. As pacientes com câncer oculto da mama e com tumores intracísticos também foram excluídas.

Todas as pacientes tiveram o diagnóstico confirmado por estudo anatomopatológico e os dados referentes ao exame clínico revistos para o estabelecimento do estadiamento clínico segundo os critérios atuais da UICC. Foram incluídas as pacientes com estádios clínicos I (n = 49), II A (n = 68), II B (n = 69), III A (n = 53) e III B (n = 25).

Os prontuários foram revistos e os dados anotados em um formulário especialmente desenvolvido para o estudo, os dados relativos ao exame clínico inicial, os resultados dos exames iniciais de rastreamento (cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia hepática), os resultados dos exames de rastreamento realizados anualmente, a data do diagnóstico da primeira metástase sistêmica e a forma através da qual esta foi diagnosticada (cl clinicamente ou através de exames). Foram ainda anotados o tempo total de seguimento e a sobrevida de cada paciente a partir do diagnóstico inicial da doença.

As pacientes foram tratadas com intuito curativo, de acordo com a indicação clínica e segundo a rotina do serviço. Foram então seguidas com retorno periódico para a avaliação clínica semestral e realização de cintilografia óssea, ultra-sonografia hepática e radiografia de tórax anuais.

Foram analisados o impacto dos exames de rastreamento na mudança do diagnóstico clínico inicial e na detecção precoce de metástases assintomáticas. Foi ainda analisado o impacto da detecção precoce de metástases assintomáticas na sobrevida global das pacientes.

Resultados

Entre as 263 pacientes cujo estadiamento mostrou doença clínica apenas locorregional, 11 casos de metástases sistêmicas foram identificados pelos exames iniciais (tabela 1). O número de pacientes que apresentaram metástases foi significativamente maior entre aquelas no estágio clínico III b ($X^2 = 18,18$; $p = 0,0012$). As pacientes com tumores nos demais estádios clínicos não apresentaram diferença estatística, entre si, na incidência de metástases assintomáticas antes do tratamento ($X^2 = 1,38$; $p = 0,7154$).

Considerando-se as 252 pacientes cujo estágio clínico inicial foi confirmado, 111 apresentaram metástases durante o período de seguimento. Em 62 pacientes a primeira metástase diagnosticada foi visceral e em 49 foi óssea.

Os exames de rastreamento foram responsáveis pela detecção da primeira metástase em 40,3% dos casos de doença visceral e em 61,2% de doença óssea (Teste Exato de Fisher; $p = 0,0361$). Na detecção global de metástases, os exames de rastreamento identificaram precocemente 49,5% dos casos, enquanto a avaliação clínica foi responsável pela detecção em 50,5% dos casos (tabela 2).

Entre as pacientes que apresentaram metástases ósseas durante o seguimento, as curvas de sobrevida a partir do diagnóstico inicial do câncer da mama foram semelhantes para todos os estádios (Logrank Teste: $X^2 = 3,206$; $p = 0,5240$) (figura 1).

As pacientes que apresentaram metástases viscerais durante o seguimento também não apresentaram diferença quanto à sobrevida a partir do diagnóstico inicial do câncer da mama, entre os diversos estádios (Logrank Teste: $X^2 = 5,838$; $p = 0,2116$) (figura 1).

A sobrevida, a partir do diagnóstico inicial de câncer da mama,

Tabela 2. Primeira metástase sistêmica segundo o local de ocorrência, o estadiamento clínico inicial e a forma de detecção

Estádio inicial		I	II a	II b	III a	III b	Total
Metástase Óssea	Rastreamento	1	4	8	8	4	25
	Avaliação clínica	6	9	9	7	6	37
	Total	7	13	17	15	10	62
Metástase Visceral	Rastreamento	7	5	7	8	3	30
	Avaliação clínica	3	1	5	8	2	19
	Total	10	6	12	16	5	49
Metástases em Geral	Rastreamento	8	9	15	16	7	55
	Avaliação clínica	9	10	14	15	8	56
	Total	17	19	29	31	15	111

entre as pacientes que desenvolveram metástases durante o seguimento, teve mediana de 68 meses quando a primeira metástase detectada foi óssea e 58 meses quando a primeira metástase detectada foi visceral; estes resultados não apresentaram diferença estatística significativa (Logrank Teste: $X^2 = 1,05$; $p = 0,31$) (figura 3).

O método de detecção das metástases também não influenciou a sobrevida a partir do diagnóstico inicial de câncer da mama, tanto nas metástases viscerais (Logrank Teste: $X^2 = 0,30$; $p = 0,59$) (figura 3), nas metástases ósseas (Logrank Teste: $X^2 = 0,31$; $p = 0,58$) (figura 3) quanto

clínicos. Embora a incidência de metástases assintomáticas seja maior em pacientes com doença locorregional avançada, os resultados justificam a realização dos exames de rastreamento em todas as pacientes, visto que a presença de metástases no momento do diagnóstico inicial modifica o planejamento terapêutico.

Os exames de rastreamento realizados periodicamente durante o seguimento das pacientes já tratadas mostram uma baixa sensibilidade global, visto que não detectam até cerca de 56,7% das metástases viscerais e 38,8% das metástases ósseas. Mesmo quando os exames de

rastreamento se mostraram eficientes em detectar precocemente as metástases, as condutas adotadas em consequência deste resultado não contribuíram para a melhora da sobrevida das pacientes calculada a partir do diagnóstico inicial de câncer da mama. Alguns autores têm observado sobrevida maior nas pacientes com diagnóstico precoce através dos exames de rastreamento^(12,13). Esta sobrevida maior pode ser atribuída, contudo, ao momento de detecção da doença metastática e não ao aumento da expectativa real do tempo de vida, visto que estes autores calcularam a sobrevida a partir do momento da detecção da doença metastática.

A detecção precoce de metástases assintomáticas, no entanto, não é capaz de mudar

o intervalo entre o tratamento inicial e o aparecimento dos sintomas destas metástases, mostrando que não influencia a história natural da doença metastática⁽¹²⁾.

Quando analisamos a sobrevida a partir do momento do diagnóstico inicial do câncer da mama, eliminamos este fator de erro e verificamos que, ao contrário do que se pensava, a detecção precoce não interfere com a sobrevida total das pacientes; em outras palavras, há apenas a antecipação do diagnóstico.

O sítio de recorrência é um fator importante no prognóstico da paciente. Sabe-se que as recidivas em tecidos moles relacionam-se a sobrevidas maiores que as recidivas ósseas e viscerais, e que as pacientes com metástases ósseas apresentam sobrevida maior que

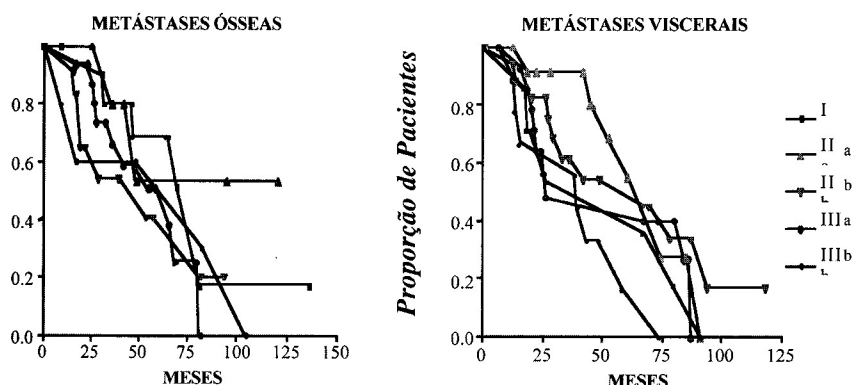
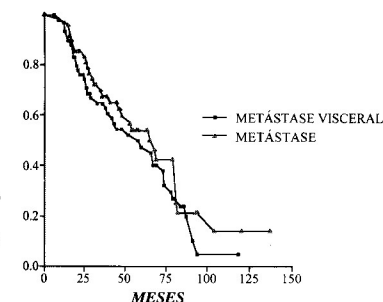


Figura 1. Curvas de sobrevida segundo o sítio de ocorrência da primeira metástase sistêmica e o estágio clínico inicial



nas metástases em geral (Logrank Teste: $X^2 = 1,27$; $p = 0,26$) (figura 3).

Discussão

A metastatização precoce do câncer da mama levou ao desenvolvimento de metodologias para o diagnóstico da doença sistêmica assintomática,

aquelas com metástases viscerais⁽²⁾. No entanto, muitas pacientes apresentam recorrências simultâneas em múltiplos sítios, o que torna as diferenças de sobrevida entre aquelas com metástases ósseas e viscerais bastante sutis e só demonstráveis em estudos envolvendo grandes casuísticas.

Com base nos resultados apresentados, concluímos que os exames periódicos de rastreamento de metástases sistêmicas não estão indicados em pacientes assintomáticas. A propedêutica clínica cuidadosa e a mamografia anual são suficientes para o adequado seguimento destas pacientes⁽⁷⁾. A cintilografia óssea⁽¹¹⁾, assim como os estudos radiológicos do tórax e os exames ultra-sonográficos abdominais, estariam indicados em pacientes com sintomas ou com metástases descobertas em outros sítios.

No momento do diagnóstico inicial, no entanto, a investigação de metástases sistêmicas permanece importante, principalmente nas pacientes com doença locorregional avançada.

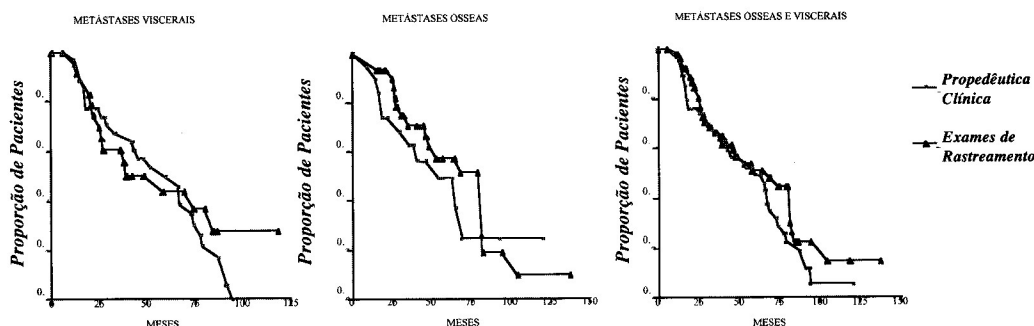


Figura 3. Curvas de sobrevida segundo o local de ocorrência e a forma de detecção da primeira metástase

Acreditamos que a utilização mais racional de propedêutica complementar nas pacientes com câncer da mama pode reduzir os custos e a sobrecarga nos serviços de diagnóstico, aumentando a sua disponibilidade para os casos que apresentam real indicação, resultando em maior rapidez na execução dos exames e no fornecimento dos resultados. Este conjunto de fatores associados à redução na ansiedade gerada nas pacientes certamente poderá contribuir para a melhoria da assistência e conseqüentemente da qualidade de vida das pacientes.

Summary

The current concept of the breast cancer as a systemic disease led to the development of methods for early diagnosis of metastasis. We evaluated the indication of bone scintigraphy, thorax radiography and liver sonography both in the initial consultation and in periodical follow-up of breast cancer patients.

We studied 263 patients in the clinical stage I (n = 49), II a (n = 67), II b (n = 69), III a (n = 53) and III b (n = 25). The screening exams accomplished in the initial consultation identified 11 cases of asymptomatic metastasis. In the 252 patients followed-up, 111 presented metastasis, 55 of which were identified by methods of the screening exams and 56 identified by clinical examination in the intervals between normal exams. The survival curves were not different in patients with metastasis detected by screening exams or by clinical evaluation.

We concluded, therefore, that the exams are advisable in the initial investigation, but not in the follow-up.

Referências bibliográficas

- Bloom HJ. The natural history of untreated breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 114:747-54.
- Clark GM, Sledge Jr GW, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1.015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5:55-61.
- Rosselli Del Turco M, Dalli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial National Research Council Project on breast cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271:593-7.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings. *Cancer* 1980; 46(4 Suppl):1009-25.
- Goldie JH. Drug resistance and cancer chemotherapy strategy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3:129-36.
- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-33.
- Kagan R, Steckel R. Routine imaging studies for the post treatment surveillance of breast and colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:837-42.
- Marrazzo A, Salina G, Puccia V, et al. Evaluation of routine follow-up after surgery for breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1986; 32:179-81.
- Muss HB, McNamara MJ, Connelly RA. Follow-up after stage II breast cancer: a comparative study of relapsed versus nonrelapsed patients. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:451-5.
- Pandya KJ, McFadden ET, Kalish LA, et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer: a preliminary report. *Cancer* 1985; 55:202-5.
- Pauwels EK, Schutte HE, Arnalt JW et al. Bone scintigraphy in oncology: an update with emphasis on efficacy and cost-effectiveness. *Diagn Imag Clin Med* 1986; 55:314-20.
- Rutgers EJTH, Van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76:187-90.
- Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer: its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5:62-7.
- Valagussa P, Tess JD, Rossi A, et al. Adjuvant CMF effect on site of first recurrence, and appropriate follow-up intervals, in operable breast cancer with positive axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat* 1981; 1:349-56.
- Winchester DP, Sener SF, Khandekar JD, et al. Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer* 1979; 43:956-60.