



04566

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

FRANCISCO HEINE FERREIRA MACHADO

**ESTUDO PROSPECTIVO DA RESPOSTA À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NA
DETERMINAÇÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO
CONSERVADOR EM PACIENTES COM CÂNCER DE
MAMA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Cirurgia do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de Concentração: Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental.

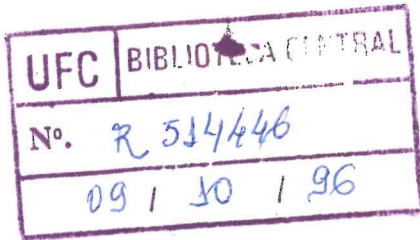
FC-00002665-1

ORIENTADOR: Prof. Dr. Sérgio Ferreira Juçaba-PhD

FORTALEZA - CEARÁ

1996

D
616.99449
M149e
1996



C 301566
R 514446
09/10/96

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

M 149 C
1996

Machado, Francisco Heine Ferreira
Estudo prospectivo da resposta à quimioterapia neoadjuvante na determinação do tratamento cirúrgico conservador em pacientes com câncer de mama/ Francisco Heine Ferreira Machado. __ Fortaleza, 1996.
147p. : il.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Ferreira Juaçaba
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará.
Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde.
1. Câncer de mama - Quimioterapia Neoadjuvante. 2. Câncer de mama - Tratamento cirúrgico conservador. I. Título.

CDD 616. 994 49

Esta dissertação encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará.

Permite-se a citação de qualquer trecho desta dissertação, desde que feita de conformidade com as normas da ética científica.



FRANCISCO HEINE FERREIRA MACHADO

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 12 / 07 / 1996



PROF. DR. SÉRGIO FERREIRA JUAÇABA
ORIENTADOR



PROF. DR. RONALDO DE ALBUQUERQUE RIBEIRO



PROF. DR. ANTÔNIO SIMÃO DOS SANTOS FIGUEIRA FILHO

**Ao meu pai,
exemplo de trabalho e honestidade, pelos
ensinamentos que orientam minha vida.**

**A minha mãe,
exemplo de imensurável dedicação, amor e
carinho, responsável pela minha educação e formação,
que me ensinou que somente com perseverança
poderemos atingir nossos objetivos**

A minha família

Olga, minha esposa, o fator de equilíbrio que sempre preciso, pelo carinho, constante estímulo nas horas difíceis, apoio e pela compreensão de minha ausência tão “presente”.

Aos meus amados filhos,

Myrela e Yuri, motivo maior de minha existência, e por fazerem que os sacrifícios sejam compensadores.

Aos meus irmãos,

Magdalena e Hélio, sou especialmente grato, pelo incentivo constante e pela colaboração na assistência de computação, em horas de incansável trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Sérgio Ferreira Juaçaba, por ter-me recebido no Serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará. Suas aguçadas críticas, seu espírito científico, sua disponibilidade imensurável e seu constante incentivo muito me estimularam a concluir esta tese.

Ao Professor Dr. Ronaldo Ribeiro Albuquerque, pela amizade, incentivo e permanente orientação, que foram imprescindíveis à realização deste trabalho.

Aos estudantes Rosane O. Sant'Ana e Cláudio C. Santos, pela valiosa colaboração dispensada na elaboração desta dissertação.

Ao Professor Dr. Francisco das Chagas Oliveira, por ter-me oferecido toda a infra-estrutura da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (UFC), além do apoio e estímulo para elaborar este trabalho.

A Dra. Fátima Uchôa, anesthesiologista, a psicóloga Sheila Silveira Santos e a enfermeira Maria de Fátima Costa Caminha, pela dedicação às pacientes e colaboração valiosa.

A Professora Dra. Márcia Valéria Pitombeira Ferreira, pelo estudo histopatológico, lição de humildade, trabalho, profissionalismo e competência.

Ao Professor Dr. Paulo Roberto de Vasconcelos Leitão, pela dedicação na coordenação do Mestrado.

Aos Professores Dr. José Moreira Lima e Dr. Luiz Roberto de Oliveira, responsáveis maiores pela fundação do Mestrado do Departamento de Cirurgia da UFC.

Ao Professor Dr. Francisco Sérgio Pinheiro Regadas, pelo seu espírito científico, dinamismo, capacidade de trabalho e constante apoio à pós-graduação.

Ao Professor Dr. Haroldo Gondim Juaçaba, hábil cirurgião, homem de cultura e dedicação desmedida ao ensino. Ainda residente, tive o privilégio do seu convívio e de constar-me entre seus alunos. Penhorado, agradeço-lhe por me ter colocado à disposição sua biblioteca particular.

Aos meus colegas do Mestrado, Dra. Ana Marta Nicodemo, Dr. Anísio José Almeida Alexandre, Dr. Antônio Carlos Delgado Sampaio, Dr. Carlos Felipe Saraiva Bezerra, Dra. Emilce Maria Falcão Parahyba, Dr. Fernando Antônio Siqueira Pinheiro, Dr. Francisco Jean Crispin Ribeiro, Dr. Francisco Sálvio Cavalcante Pinto e Dr. Paulo Henrique Dourado Figueredo, pelo privilégio, a poucos concedido, de compartilhar e usufruir de suas amizades e, por isso, vou guardar uma indelével memória desse prazeroso convívio.

A todos os professores que proferiram as aulas do curso, os quais direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

Aos meus amigos, Professores, Dr. Héliadio Feitosa de Castro e Filho, pelo incentivo, apoio e orientação, Dr. Eugênio Lincoll Campos Maia pelo estímulo e com minha liberação, tornaram possível a execução final deste trabalho.

A Bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, pela sua disponibilidade, cordialidade e orientação bibliográfica.

Aos meus irmãos, pelo constante estímulo e por tudo que fizeram por mim.

À secretária do Mestrado, Maria Luciene Vieira de Oliveira, pelo trabalho, dedicação e profissionalismo.

A todos os funcionários do Serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (UFC), em especial, Jacinta Maria Lopes da Silva, pela sua simpatia, dedicação e prestimosidade.

Dedico este trabalho a todas as pacientes que fizeram parte deste estudo.

“A excisão de um tumor que irrompe localmente não poderia curar o desequilíbrio sistêmico.”

GALENO -Século II (131 -200).

“Pacientes que recusaram a mastectomia foram as verdadeiras pioneiras do tratamento conservador do câncer de mama inicial.”

VERA PETERS, 1984.

“Quando um tumor sólido (câncer) é identificado clinicamente, já completou a maior parte do seu ciclo vital”

ROBINS, 1994.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS	XV
RESUMO	XVII
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Histórico	1
1.2. Recorrência Local e Fatores Prognósticos	23
1.3. Generalidades Sobre Biologia do Crescimento Tumoral	29
1.4. Quimioterapia Neoadjuvante.	37
2. OBJETIVOS	45
3. PACIENTES E MÉTODOS	46
3.1. Avaliação das Pacientes	48
3.1.1. História da Doença Atual (H.D.A.)	48
3.1.2. Exame Físico	48
3.1.3. Mamografia	50
3.1.4. Ultra-sonografia Mamária	50
3.1.5. Citologia Mamária	51
3.1.6. Biópsia por Agulha “Tru-Cut”	52
3.2. Quimioterapia Neoadjuvante	55
3.2.1. Critérios de Inclusão ao Protocolo de Quimioterapia Neo-Adjuvante	55
3.2.1.1. Condições Gerais da Paciente	55

3.2.1.2. Avaliação Laboratorial	56
3.2.1.3. Eletrocardiograma.	57
3.2.2. Critérios de Exclusão ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante	57
3.2.3. Esquema do Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante	57
3.3. Avaliação da Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	61
3.4. Técnica Operatória	61
3.5. Radioterapia Pós-operatória	67
3.6. Quimioterapia Adjuvante	67
3.7. Hormonioterapia	67
3.8. Avaliação dos Resultados Cosméticos após Quadrantectomia	67
3.9. Modelo de Análise Estatística Utilizado	68
3.9.1. Estatística do Teste t	68
3.9.2. Análise de Variância	69
3.9.3. Teste Exato de Fisher e Teste Quiquadrado	70
4. RESULTADOS	71
5. DISCUSSÃO	113
6. CONCLUSÕES	131
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	133

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Biologia do crescimento tumoral	31
FIGURA 2. Ciclo celular	33
FIGURA 3. Cascata metastática	36
FIGURA 4. Material usado na biópsia por citologia, agulha “Tru-Cut” e na medida do tumor	51
FIGURA 5. Detalhe mostrando o material colhido na agulha “Tru-Cut”	52
FIGURA 6. Mamografia e Ultra-sonografia pré e pós quimioterapia neoadjuvante (sem resposta)	59
FIGURA 7. Mamografia e Ultra-sonografia pré e pós quimioterapia neoadjuvante (resposta objetiva)	60
FIGURAS 8 a 13. Técnica operatória	64
FIGURAS 14 a 16. Aspecto histiocitóide das células pós- quimioterapia neoadjuvante	103
FIGURAS 17 a 19. Aspecto histológico pré e pós quimioterapia neoadjuvante	105
FIGURAS. 20 a 22. Resultado estético pós quadrantectomia com esvaziamento axilar completo	111

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1. Avaliação quanto ao estadiamento clínico	47
TABELA 2. Avaliação quanto à idade, menarca, menopausa, número de gestações e localização do tumor	49
TABELA 3. Avaliação histológica pré-quimioterapia através da biópsia com citologia e a gulha “Tru-Cut”	54
TABELA 4. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas	71
TABELA 5. Avaliação quanto à idade	71
TABELA 6. Avaliação quanto à menopausa	72
TABELA 7. Distribuição quanto ao estadiamento	73
TABELA 8. Distribuição de freqüência da idade na menarca	74
TABELA 9. Avaliação quanto ao número de gestações	75
TABELA 10. Distribuição de freqüência da localização do tumor na mama	77
TABELA 11. Avaliação da positividade da citologia pré-quimioterapia neoadjuvante	78
TABELA 12. Avaliação da positividade da biópsia por “Tru-Cut” pré-quimioterapia neoadjuvante	79
TABELA 13. Medidas dos tumores pré-quimioterapia neoadjuvante ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia	81
TABELA 14. Avaliação ao exame físico pré e pós-quimioterapia neoadjuvante	82
TABELA 15. Avaliação da resposta ao exame físico	83

TABELA 16. Teste T para o volume do tumor ao exame físico, ultra-sonografia e mamografia	83
TABELA 17. Avaliação à mamografia pré e pós-quimioterapia neoadjuvante	85
TABELA 18. Avaliação da resposta à mamografia	86
TABELA 19. Avaliação à ultra-sonografia pré e pós quimioterapia	88
TABELA 20. Avaliação da resposta à ultra-sonografia	89
TABELA 21. Avaliação da média geral com resposta objetiva ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia	90
TABELA 22. Análise de variância	90
TABELAS 23 e 24 Avaliação da resposta pré e pós quimioterapia quanto ao tamanho do tumor	92, 93
TABELA 25. Tipo de cirurgia realizada	94
TABELA 26. Avaliação da resposta quanto à menarca	96
TABELA 27. Avaliação da resposta pós-quimioterapia neoadjuvante quanto ao número de gestações	97
TABELA 28. Avaliação pós-quimioterapia neoadjuvante quanto à menopausa	98
TABELA 29. Avaliação do Teste de Fischer na resposta ao exame físico segundo a menopausa	98
TABELA 30. Avaliação do Teste de Fischer na resposta a ultra-sonografia segundo a menopausa	99
TABELA 31. Avaliação do Teste de Fischer na resposta a mamografia segundo a menopausa	99
TABELA 32. Avaliação ganglionar, margens de segurança e histopatologia pós-quimioterapia	101
TABELA 33. Avaliação dos tipos histológicos das peças	102

cirúrgicas pós-quimioterapia

TABELA 34. Avaliação histológica do número de metástases nos nódulos axilares pós quimioterapia neoadjuvante	104
TABELA 35. Avaliação da positividade dos gânglios quanto à resposta pós-quimioterapia neoadjuvante	106
TABELA 36. Avaliação histológica pós-quimioterapia quanto aos nódulos considerados negativos (N0) ao exame físico	107
TABELA 37. Avaliação histológica pós-quimioterapia dos gânglios considerados positivos (N1) ao exame físico	108
TABELA 38. Tipo de cirurgia realizada e sobrevida	110

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT= Associação Brasileira de Normas Técnicas

BCG= Bacillus Calmette-Guerin

CAAF= Citologia por aspiração com agulha fina

CAF= Ciclofosfamida, doxirrubicina, 5-fluorouracil

CGy= Cente-Gray

CMF= Ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil

**CMF+T= Ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil e
tamoxifeno**

DNA= Ácido desoxido-nucleico

EGF= Fator de crescimento epidérmico

FAC= 5-fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida

FEC= 5-fluorouracil , epirrubicina, ciclofosfamida

G.L.= Grau de liberdade

IMT= Índice marcador da timidina

IUAC= International Union Against Cancer

JCRT= Joint Center for Radiation Therapy

**MEAC-UFC= Maternidade Escola Assis Chateaubriand da
Universidade Federal do Ceará**

Microcal.= Microcalcificações

N.Sol.= Nódulo sólido

N.R.S.= Não realizado no serviço ou extraviado do arquivo

NSABP= National Surgical Adjuvante Breast Project

N.S.C.I.= Nódulo sólido de contorno irregular

Pós-men.= Pós-menopausa

Pré-men.= Pré-menopausa

Qt= Quimioterapia

QEAC= Quadrantectomia com esvaziamento axilar completo

Q.M= Quociente médio

**QIE/DIR/ESQ= Quadrante inferior externo da mama
direita/esquerda**

**QII/DIR/ESQ= Quadrante inferior interno da mama
direita/esquerda**

**QSE/DIR/ESQ= Quadrante superior externo da mama
direita/esquerda**

**QSI/DIR/ESQ= Quadrante superior interno da mama
direita/esquerda**

**QUART= quadrantectomia com esvaziamento axilar e
radioterapia**

RC= Resposta completa

RE= Receptor estrogênico

Red. Total= Redução total

RI= Resposta incompleta

RN= Resposta negativa

RO= Resposta objetiva

RP= Resposta parcial

RP= Receptor progestínico

SED=Sem evidências de doenças

SR= Sem resposta

TNM= Tamanho do tumor, nódulos linfáticos e metástases

UICC= União internacional de controle contra o câncer

US= Ultra-sonografia

RESUMO

Estudo Prospectivo da Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante na Determinação do Tratamento Cirúrgico Conservador em Pacientes com Câncer de Mama.

Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da UFC.

Autor: Francisco Heine Ferreira Machado

No presente trabalho, objetivou-se avaliar prospectivamente a contribuição da Qt Neoadjuvante na redução do tumor, no câncer de mama, com a finalidade de realizar cirurgia conservadora (quadrantectomia com esvaziamento axilar completo - QEAC). Deste modo, fizeram parte 32 pacientes, inscritas no protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (UFC), distribuídas nos estádios I, IIa, IIb, IIIa, e IIIb (6,25, 50%, 21,88%, 3,12% e 18,75%, respectivamente). Estas pacientes, com idade média de 54,44 anos, 07 (21,87%) na pré-menopausa, 25 (78,13%) na pós-menopausa, foram submetidas ao seguinte protocolo: I) Exame físico (com medida do tumor pelo tumorímetro), mamografia, ultra-sonografia (US), citologia mamária e biópsia Tru-cut. II) Confirmado o diagnóstico de câncer, realizaram-se três ciclos de Qt Neoadjuvante com o esquema FEC (5-Fluorouracil - 500mg/m², Epirrubicina - 50mg/m² e Ciclofosfamida - 500mg/m²) em intervalos de 21 dias. III) Repetiram-se os procedimentos do item I, avaliando-se a resposta do tumor, através desses parâmetros e IV) Após avaliação da resposta à Qt, segundo critérios clínicos da UICC, indicou-se cirurgia conservadora (QEAC) ou mastectomia radical modificada (Madden). Verificaram-se 65,63% de resposta objetiva (RO= resposta completa ou resposta maior ou igual a 50%) ao exame físico, observou-se redução na média do volume de 24,23cm³ para 7,53cm³, com desvio padrão de 4,05 (antes) e 1,61 (depois), grau de liberdade 31 (p<0,001). A mamografia mostrou RO de 59,18%, demonstrou também redução na média do volume de 10,81cm³ para 5,93cm³, desvio padrão de 1,50 (antes) e 1,49 (depois), grau de liberdade de 26 (p<0,001). A ultra-sonografia mostrou RO de 55,25%, com redução média de 5,70cm³ para 2,67cm³, desvio padrão de 1,14 (antes) e 0,63 (depois), grau de liberdade 26 (p<0,02). Embora observando-se respostas completas, em algumas pacientes, estas não foram confirmadas pela histopatologia. Na avaliação citológica verificou-se índice de positividade em 22 (68,75%) pacientes e consideradas negativas em 10 (31,25%) pacientes. Na biópsia por "Tru-cut", foram positivas em 30 (93,76%) pacientes e consideradas negativas em 2 (6,24%) pacientes. A histopatologia mostrou comprometimento linfonodal nulo em 16 (50%), 1 a 3 gânglios em 9 (28,12%), 4 a 10 gânglios em 5 (15,63%) e >10 gânglios em 2 (6,25%) pacientes. Na avaliação da média geral com resposta objetiva observou-se, no Exame Físico, Mamografia e na Ultra-sonografia, resposta de 84,50, 81,19 e 80,01%, respectivamente, índices bastante semelhantes na análise de variância (0,333 - não significativa). O índice de salvamento da mama foi de 81,25%, ou seja, das 32 pacientes candidatas à mastectomia, 26 (81,25%) submeteram-se à cirurgia conservadora (QEAC), e em 06 (18,75%) foram realizadas mastectomia à Madden. Os resultados estéticos foram considerados de bons a excelentes. A Qt Neoadjuvante foi efetiva em promover resposta significativa, sem provocar agressões importantes às pacientes. A toxicidade da Qt revelou altos índices de alopecia, moderada incidência de náuseas e vômitos.

ABSTRACT

This present prospective study intended to evaluate the contribution of neoadjuvant chemotherapy upon the reduction of breast malignant tumors with views to perform conservative operation as opposed to a more aggressive radical surgical procedure. Thirty two patients with infiltrating carcinoma of the breast stages I, IIa, IIb, IIIa and IIIb eligible to undergo radical mastectomy were included in this work. All patients studied were submitted to physical examination with measure of tumor size using tumorimeter, mammography, mammary ultrasonography, cytology and core biopsy of the tumor using tru-cut needle.

With confirmed carcinoma of the breast upon results either from cytology or core biopsy, all patients received combined neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil $500\text{mg}/\text{m}^2$, epirubicin $50\text{mg}/\text{m}^2$ and cyclophosphamide $500\text{mg}/\text{m}^2$ (FEC), every 21 days for three consecutive cycles as their initial therapy.

After three cycles of chemotherapy, patients were subjected again to the previous applied set of investigations including physical examination with new measure of the tumor, mammography, mammary ultrasonography, cytology and core biopsy of remaining tumor.

Surgical local treatment in the form of either radical mastectomy (Madden operation) or quadrantectomy plus axillary clearance was performed.

The mean tumor volumes before and after adjuvant chemotherapy were according to physical examination 24.23cm^3 and 7.53cm^3 , measured by mammography 10.81cm^3 and 5.93cm^3 and evaluated through mammary ultrasonography 5.70cm^3 and 2.67cm^3 .

Objective response (OR) based on results from the above performed investigations was considered when patients presented either complete tumor size reduction (100%) or tumor size reduction equal or superior to 50%. Objective response (OR) based on physical examination was observed in 84.5% of patients. When mammography was applied as the analyzing method 81.2% of patients also presented objective response (OR). According mammary ultrasonography 80.0% of patients presented objective response (OR). These results were therefore very similar irrespective of the method of evaluation applied. The rate of breast salvage was 81.2% which means that twenty six out of thirty two patients previously eligible to radical mastectomy underwent conservative surgery.

The esthetic results obtained from conservative surgery were considered good and excellent. The neoadjuvant Qt was effective to promote significant response, without stimulate important aggressive in the patients. The toxicity induced by neoadjuvant chemotherapy caused a high percentage of alopecia and a moderate incidence of nausea and vomits.

These results indicate that neoadjuvant chemotherapy can modify the use of radical mastectomy to a more conservative surgical treatment in the majority of patients studied. Furthermore, neoadjuvant chemotherapy response may be used to select patients with aggressive non-responsive breast tumors to receive other combinations of chemotherapy drugs which may be more effective during post operative chemotherapy.

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A dificuldade para diferenciar entre processos benignos e processos malignos da glândula mamária foi a causa de que, em épocas pretéritas, geralmente se confundiam ambas as morbidades tendo sido assim denominadas de câncer todos os tumores. Por isso a história nos descreve menos sobre tumores benignos, e quase tudo que é possível encontrar refere-se aos tumores malignos. Em princípios do século XIX começa a diferenciação entre os tumores benignos e os malignos (URIBURU, 1977).

A primeira referência histórica ao câncer de mama aparece no chamado Papiro Cirúrgico de Edwin Smith, escrito no Egito entre os anos 3000 e 2500 antes de Cristo. No referido Papiro, a descrição sugere tratar-se de um tumor com a maioria das características clínicas do câncer de mama. O autor conclui que “não há tratamento (para o câncer de mama)”(RUSH, JR., 1985, DONEGAN et al., 1995).

Posteriormente, no Papiro de Ebers, escrito por volta do ano de 1500 antes de Cristo, descreve-se o tratamento de um tumor adiposo da mama e dos abscessos através de incisão. Lewison, depois Forgue mencionam o câncer de mama com gânglios axilares chamam a atenção: “aqui a cirurgia não pode atuar e se realizar, a morte chega...” Existem referências históricas, citadas por Heródoto, de que Atossa da Pérsia, esposa de Dario e mãe de Xerxes, padecia de um câncer mamário

(LEWISON, 1955, URIBURU, 1977, RUSH, JR., 1985, EBERLEIN, 1994, DONEGAN, et al. 1995).

Hipócrates, considerado o pai da Medicina, apesar do muito que escreveu, pouco mencionou sobre patologia mamária. Um de seus aforismos se refere aos derrames pelo mamilo, que diz assim: “Uma mulher de Abdera tinha um câncer de mama e saía um líquido sanguinolento pelo mamilo; quando cessou o derrame, a enferma morreu.” Em seu livro, *Enfermidades da Mulher*, descreve o período terminal do câncer de mama (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

O médico romano do primeiro século, Áulio Cornélio Celso, falava em cirurgia e recomendava que fosse limitada às lesões em fase inicial. Mostrava também a inutilidade da operação quando o tumor já estava ulcerado: “Nenhuma destas pode ser recomendada, com exceção do cacoetes (lesão inicial), o restante delas sofre irritação com qualquer método de cura. Quanto mais violentas as cirurgias, mais virulentas elas (as lesões) se tornam.” (RUSH, JR., 1985, DONEGAN et al., 1995).

Conhecido como o ditador médico, Galeno (século II - 131-200), nascido em Pérgamo, cujos ensinamentos médicos prevaleceram durante doze séculos, também menciona o câncer de mama em seus escritos (URIBURU, 1975), fazendo uma de suas observações clássicas: “Temos visto, com freqüência, na mama, um tumor exatamente semelhante ao animal caranguejo. Assim o caranguejo tem pernas em ambos os lados do corpo, assim nessa doença as veias que se irradiam desse tumor não natural assumem a forma de pernas de um caranguejo. Em muitos casos, temos conseguido a cura dessa doença em suas fases iniciais; mas, depois que ela atingiu um tamanho grande, ninguém tem conseguido curá-la sem cirurgia.

Em todas as operações, procuramos excisar um tumor patológico em círculo na região em que se limita com o tecido sadio.” Embora Galeno falasse em cirurgia para tumores, seu sistema de medicina atribuía a doença a um excesso de bile negra e, logicamente, a excisão de um tumor que irrompe localmente não poderia curar o desequilíbrio sistêmico. As teoria de Galeno dominaram a medicina até a Renascença. A maioria dos médicos conceituados olhavam com desprezo as tentativas de tratamento cirúrgico, considerando-as equívocas e inúteis (RUSH, JR., 1985).

Na primeira metade do século II, Sorano de Éfeso, famoso como ginecologista, que exerceu sua profissão em Roma e Alexandria, praticava assim a operação de câncer de mama: Primeiro, amputação, e logo, a cauterização do leito cruento com finalidades hemostáticas. Também no século II, Leônidas de Alexandria observou a retração do mamilo. Era partidário da cauterização e descreve assim o procedimento: “ O cautério se usa não só porque previne a hemorragia, mas também porque ajuda a destruir os restos de tecidos enfermos. Quando a cauterização é profunda, o prognóstico é bastante melhor”. Com a decadência de Roma , Bizancio passa a representar, nos séculos VI e VII, o centro do esplendor da Medicina e da cirurgia. Entre seus representantes de escola, Aécio de Amida (500-50), médico de Justiniano I, estudou com especial interesse o câncer de mama e distinguiu entre o câncer com ulceração daqueles que não as têm. Com o Renascimento, o cautério perde espaço no tratamento do câncer de mama e se impõe cada vez mais o emprego do bisturi (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

O grande anatomista e cirurgião de Bruxelas, Andrés Vesalio (1514-64), menciona em seus trabalhos o câncer de mama e pratica a excisão da mama afetada controlando a hemorragia por meio de ligaduras.

Girolamo Fabrizio d'Acquapendente (1537 a 1619), discípulo de Fallópio, que atuou em Veneza, foi o primeiro a extirpar os gânglios axilares simultaneamente com a mastectomia (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

O anatomista e cirurgião de Nápoles, Marco Aurélio Severino (1580-1656), aconselhava a ressecção dos tumores benignos da mama antes da possibilidade de sua transformação maligna. O cirurgião alemão, de Ulm, Johann Schultes, chamado Scultetus (1595-1645), publicou vários livros nos quais descreve instrumentos e engenhosas técnicas cirúrgicas. Scultetus praticava, assim, a amputação da mama: Com grandes agulhas montadas com fio grosso atravessava a base da mama em forma cruzada; logo tracionava os quatro cabos dos fios e com uma navalha extremamente amolada amputava rapidamente a mama em apenas "1 minuto" (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977, EBERLEIN, 1994).

No século XVIII, a técnica de amputação mamária ocupava características de importância. O famoso cirurgião francês, Le Dran (1685-1770), repudiou a teoria humoral de Galeno e afirmou que o câncer da mama era uma doença que se disseminava, pelos linfáticos, para gânglios regionais (RUSH, JR., 1985, DONEGAN et al. 1995). Jean Louis Petit (1674-1750) descreveu com detalhes a técnica da mastectomia com esvaziamento dos gânglios axilares e as metástases ósseas do câncer de mama. Petit, em seu livro *Traité des Opérations*, publicado vinte e quatro anos depois de sua morte, documentava o mau prognóstico do câncer da mama quando estavam comprometidos os gânglios supraclaviculares ou cervicais (LEWISON, 1953).

Naumoni (1715-1790), nascido em Florença, publicou, em 1746, sua obra *Tratado Cirúrgico sobre enfermidades da mama*. Recomendava, em caso de câncer, extirpar a mama com ampla margem de pele, a fascia

subjacente do peitoral maior e todo gânglio axilar endurecido. Insistia em que o tratamento devia efetuar-se o quanto antes para evitar o risco de recidivas. Nesta época, começa o estudo das vias linfáticas. Cruikshank (1796) descreve duas séries de vias de absorção: “uma que acompanha a artéria e veia torácica externa e outra a veia torácica (mamária) interna.” “... os linfáticos mamários internos nascem da parte posterior da mama e penetram em vários lugares dos músculos intercostais.” Mascagni (1787) também estudou os linfáticos da mama e da mamária interna. John Hunter (1728-93), sem dúvida, o maior entre os cirurgiões do século XVIII, foi orientado, nos estudos por seu irmão William, que o nomeou assistente, e mais tarde, sócio, em sua escola privada de anatomia. John Hunter fundou um museu de peças anatômicas que, no momento de sua morte, contava com 13.000 peças. Deixou numerosos discípulos, dos quais citamos, entre os mais famosos, Jenner e Cooper (URIBURU, 1977).

Já no século XIX, devem-se considerar em separado as nove primeiras décadas, e depois a última; nesta, e mais precisamente em 1894, aparecem os trabalhos fundamentais de Halsted, que marcaram uma nova época na cirurgia do câncer mamário. O começo do século XIX se caracteriza pelos trabalhos que estabelecem diferença entre o câncer e os processos não malignos da mama. Em primeiro lugar está o inglês Sir Astley Paston Cooper (1768-841), discípulo de John Hunter, que demonstrou predileção pelo estudo das afecções mamárias. Quando eleito membro da Guy's Hospital Physical Society, sua primeira dissertação foi sobre o câncer de mama. Em 1829, publicou em Londres um importante livro titulado *Ilustrações das Doenças da Mama*, onde descreve a tuberculose da mama. Cooper demonstrou a natureza benigna do fibroadenoma, descreveu a enfermidade cística da mama que leva seu nome. Em 1840, terminou seu

livro *Anatomia da Mama*, obra que Brock qualifica de clássica. Morreu em 1841 quando preparava um livro sobre afecções malignas da mama. Embora muito já tivesse sido escrito sobre as patologias mamárias, foi Claude Récamier, quem, em 1829, primeiramente usou a palavra metástase para denominar uma lesão tumoral no cérebro, proveniente de um tumor mama (HALSTED, 1952, URIBURU, 1977).

O professor de cirurgia em Paris, Athanase Léon Gosselin (1815-87), publicou em sua obra *Lições de Clínica Cirúrgica do Hospital de Caridade* (1873) numerosas contribuições ao problema do câncer mamário. Afirmava que “para não permanecer iludido e ver as coisas como são, é necessário considerar as operações cirúrgicas no câncer de mama como paliativas e não como curativas”, devido a isto e à grande quantidade (quase 30%) de mortalidade por erisipela pós-operatória, preferia tratá-lo com a introdução de “flechas cáusticas” de cloreto de zinco e não com a operação. A ação do cáustico era fonte de intensas dores que cediam com o uso de morfina. Poucos dias depois se formava uma volumosa escara seca que se eliminava lentamente. Gosselin descreveu distintas formas anatomoclínicas da mama. Acredita-se ser de interesse transcrever algumas formas delas: “câncer bilobulado, com eczema eritematoso em torno do mamilo”, que poderia corresponder a enfermidade de Paget; “câncer galopante”, no qual toda a mama está invadida, a pele vascularizada e quente ao tato, que poderia corresponder ao carcinoma inflamatório. Todavia, no meio do século XIX, com o descobrimento da anestesia e da anti-sepsia, abrem-se novos horizontes em toda a cirurgia, e, dentro desta, a do câncer mamário alcança firme desenvolvimento com Halsted. Como antecessores são lembrados os cirurgiões escoceses Robert Liston (1794-847) e James Syme (1799-870). Liston e Syme, que eram primos famosos,

fundaram uma escola de anatomia. Ambos desenvolveram trabalhos sobre câncer de mama. Syme descreveu a técnica da mastectomia insistindo na amplitude da extirpação. Diz ele que o cirurgião deve retirar os gânglios; porém, quando estão invadidos, os resultados são maus apesar dos cuidados para extirpá-los. Liston era outro decepcionado com os benefícios da mastectomia. Em 1840, afirmou que: “Quando a enfermidade era de longa evolução havia considerável risco de invasão ganglionar e que não poderia encontrar-se nada tão temerário e cruel como tentar a extirpação dos gânglios afetados, seja primário ou secundariamente” (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

Sir James Paget (1814-899), da época vitoriana, célebre como cirurgião e como orador, demonstrou grande interesse pela patologia mamária. Em 1874 estudou uma afecção que também leva seu nome e que se caracteriza por “lesões crônicas da pele do mamilo e aréola, e seguido pela formação de espessamento da glândula mamária”. Apesar de realizar ativamente a mastectomia, Paget não deixava de mostrar seu pessimismo quanto aos resultados, perguntando-se se, na realidade, a operação somava algo na sobrevida para justificar os riscos que acarretava. Em outra ocasião afirmou, com Lebert, “...que nenhum de nós temos visto um caso em que a recidiva se retardara mais de 8 anos”. Declarou também que de 500 casos de câncer de mama operados, a recidiva sobreveio em 499. Nesta época, não somente a malignidade se encontrava nos enfermos, mas também a sepse, temível complicação e responsável pelo grande número de mortes pós-operatórias (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

É a Joseph Lister (1827-912), o grande lorde cirurgião, a quem se deve o triunfo sobre a infecção, graças a seu descobrimento da anti-sepsia.

Esse descobrimento bastava para que ele ocupasse um lugar de honra no capítulo da história da cirurgia e da medicina. Lister pode ser considerado como outro precursor da cirurgia do câncer mamário. Já em 1860, efetuava a ampla extirpação de pele, aponeurose peitoral e gânglios linfáticos. Em trabalho publicado em 1870 se refere a um tumor de mama; extirpou toda a glândula mamária e fez esvaziamento axilar depois de haver seccionado ambos os peitorais “para permitir que o ombro caia e a axila fique francamente exposta, para ter acesso aos gânglios comprometidos pelo câncer” (URIBURU, 1977).

O notável cirurgião de Halle, Richard von Volkmann (1830-889) comprovou a invasão da fáscia peitoral e praticava, em suas intervenções, a extirpação desta fáscia. Quando os gânglios axilares estavam infartados, ressecava-os junto com a mama e o tecido adiposo da axila (1875). Conseguiu, nessa época, 14% de sobrevida em 3 anos. Pode considerar-se Volkmann um dos maiores precursores da cirurgia radical da mama (MEYER, 1917, LEWISON, 1955, URIBURU, 1977, DONEGAN et al. 1995),

William Stewart Halsted, nasceu em Nova Iorque em 23 de dezembro de 1852. Completou seus estudos em Yale. Em 1882 efetuou suas primeiras cirurgias de câncer de mama. Entusiasta da cirurgia fisiológica e experimental, ensaiou, em 1885, o efeito da cocaína como anestésico cirúrgico e foi o primeiro que realizou o bloqueio dos nervos com esta droga. Coube a Halsted, novo professor de cirurgia em uma jovem faculdade de Medicina chamada The Johns Hopkins Medical School, “aperfeiçoar a cirurgia e lançar as bases do atual método”. Propôs uma intervenção padrão que consistia em remover todas as estruturas em um só

bloco (ressecava o músculo grande peitoral, o conteúdo axilar e preservação do músculo pequeno peitoral). Em 1890 mencionou sua cirurgia para o câncer de mama e, em 1894, surgiu seu trabalho considerado como a pedra fundamental na cirurgia do câncer mamário: “The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June to January 1894”. Halsted foi o campeão da cirurgia cuidadosa: cirurgia lenta, sem maltratar os tecidos, hemostasia delicada, pontos pequenos, etc. Bett o define como um ser “esquisitamente sensível ao peso da responsabilidade e colocou a segurança e comodidade de seus pacientes acima da voz da fama; assim pode ser chamado como o pai da cirurgia sem riscos”. Morreu aos 70 anos de idade, no dia 7 de setembro de 1922, devido a uma cirurgia das vias biliares (MEYER, 1917, HALSTED, 1952, URIBURU, 1977, RUTKOW, 1993, EBERLEIN, 1994).

Um dos precursores da cirurgia torácica e mamária, Herbert Willy Meyer, nasceu na Alemanha no dia 24 de julho de 1858. Estudou Medicina em Bonn, e, logo depois de sua graduação, atuou como assistente de Madelung e Trendelenburg. Em 1884 foi para os Estados Unidos e se radicou em Nova Iorque. Quase simultaneamente com as publicações de Halsted (2 de novembro de 1894) aparecem seus trabalhos sobre câncer de mama (12 de Novembro de 1894). Willy Meyer relatou uma técnica que havia desenvolvido independentemente. Essa cirurgia, quase uma cópia da mastectomia de Halsted, acrescentava a remoção do músculo pequeno peitoral. Halsted, aceitou, subsequente, esse acréscimo. A moderna mastectomia radical é sempre atribuída a esses dois cirurgiões: Halsted-Meyer. A cirurgia de Halsted notabilizou-se a partir de então, porquanto proporcionava controle local da doença de 6% e regional de 20%, e se mostrava altamente confiável tratando-se de câncer de mama. Nessa época,

quase todas as pacientes que procuravam tratamento apresentavam câncer muito avançado (Estágios III ou IV). Acredita-se que ele tenha conseguido tão bons resultados, para tumores tão avançados, porque deixava o leito operatório aberto, com área cruenta e cicatrização por segunda intenção (MEYER, 1917, HALSTED, 1952).

Embora já se encontrasse sedimentada a cirurgia radical para o câncer da mama, foi em 1930 que D. H. Patey, do Middlesex Hospital London, desenvolveu uma técnica cirúrgica mais conservadora que consistia na remoção de toda a glândula mamária, do conteúdo axilar preservando o músculo peitoral maior. Removendo o músculo peitoral menor, com retração do músculo peitoral maior, tinha acesso livre ao conteúdo axilar (LEWISON, 1955, URIBURU, 1977).

Entre autores brasileiros, Prudente, em 1936, apresentou à Academia de Medicina de Paris uma nova técnica destinada ao tratamento cirúrgico de câncer da mama com metástases axilares fixas aos vasos: amputação inter-escápulo-mamo-torácica. Quando houvesse gânglios supraclaviculares móveis, a técnica seria ampliada com esvaziamento supraclavicular. Em 1949, o autor apresentou 12 casos onde foi utilizado a referida técnica. Apenas 4 estavam com sobrevida superior a 5 anos (SILVA NETO & ABRÃO, 1958). Em 1955, ABRÃO & GENTIL recomendam mastectomia radical ampliada com esvaziamento ganglionar supraclavicular, axilar e da cadeia mamária interna em monobloco (ABRÃO & GENTIL, 1955). Em 1958, SILVA NETO & ABRÃO, propõem uma ampliação da técnica de Prudente, com o esvaziamento supraclavicular e ressecção da cadeia ganglionar mamária interna (SILVA NETO & ABRÃO, 1958).

Todavia, mesmo havendo uma tendência na investigação clínica para distanciar-se da mastectomia radical em direção à avaliação de

cirurgias mais conservadoras e encontrando-se serviços de cirurgia que realizavam este procedimento menos agressivo, respaldado pela literatura (LEWISON, 1955, CRILE, JR., 1984), um grupo de cirurgiões representado por Urban, Sugarbaker e Dahl-Iversen (1960), persistia na idéia da agressividade cirúrgica e desenvolveram uma técnica extremamente mais invasiva que a de Halsted. A referida técnica consistia em uma mastectomia radical à Halsted, incluindo a ressecção dos gânglios linfáticos mamários internos subjacentes, do primeiro ao quarto espaço intercostal, e um segmento da parede anterior torácica adjacente. Em alguns casos, recomendava mastectomia contralateral profilática. A explicação para isso é que 50% dos gânglios linfáticos mamários internos estão envolvidos pelo câncer metastático quando os gânglios axilares estão similarmente comprometidos. Assim, parece que a mastectomia radical é fútil em metade das pacientes com acometimento dos gânglios axilares (RUSH, JR., 1976).

Auchincloss (1963) e Madden (1965) defendiam a técnica da mastectomia simples, com preservação dos músculos grande peitoral e pequeno peitoral, acrescentando-se o esvaziamento dos gânglios axilares. A preservação de ambos os músculos peitorais é melhor do ponto de vista cosmético e, em particular, quando se considera a reconstrução futura da mama. (ASHIKARI, 1984).

No Princess Margaret Hospital, em Toronto, Vera Peters começou a tratar pacientes com câncer de mama precoce (T1, T2, N0) com ressecção local e radioterapia em 1939. Nos 30 anos que se seguiram, 203 pacientes foram tratadas ou por irradiação de ortovoltagem (até 1953) ou irradiação de megavoltagem (cobalto 60). Ela publicou seus resultados em 1977. Não houve nenhuma diferença na sobrevivência, até 30 anos, entre as pacientes

tratadas com ressecção local e radioterapia e as pacientes tratadas com mastectomia, quando comparadas por idade, ano do tratamento e tamanho do tumor (BOSWORTH, et. al., 1984)

Também Calle apresentou, no seu trabalho, dados sobre 143 pacientes com um acompanhamento mínimo de 10 anos e que foram tratadas com nodulectomia e radioterapia. A sobrevida absoluta das pacientes com lesões de tamanho inferior ou igual a 2 cm e linfonodos axilares clinicamente negativos foi de 84 por cento, e de 68 por cento naquelas com lesões de tamanho superior a 3 cm. Dessa forma, no grupo todo, 111 das 143 pacientes, ou seja, 78 por cento, estão vivas sem nenhuma evidência de doença aos 10 anos. Quando comparadas com uma série cirúrgica do Memorial Hospital, os resultados da sobrevida foram semelhantes. O índice de recidiva local atingiu apenas 12 por cento (BOSWORTH et. al., 1984).

Reggie Murley (Sir Reginald Murley e Presidente do Royal College of Surgeons) investigou os resultados que Sir Geoffrey Keynes obtivera, nas décadas de 1930 e 1940, com uma combinação de excisão local, inserção de agulha de rádio e irradiação externa. Murley previra o achado de que o índice de sobrevida das pacientes de Keynes não seria comparável àqueles das pacientes que, no mesmo hospital e na mesma época, foram tratados com mastectomia radical. Para sua surpresa, o índice de sobrevida das pacientes de Keynes foi igual ou um pouco superior. George Crile Jr. (Consultor Emérito do Departamento de Cirurgia Geral, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio), educado em Havard, fez sua última mastectomia radical em 1954. De 1955 em diante realizou mastectomia simples (47%), parciais (13%) ou radicais modificadas (40%), reservando o procedimento parcial para 13 por cento das pacientes que apresentavam lesões periféricas

pequenas que não pareciam ser multicêntricas. Por volta de 1957, todos os cirurgiões da Cleveland Clinic tinham abandonado o procedimento da mastectomia radical. Tornou-se logo evidente que não só a sobrevida das pacientes tratadas com a mastectomia radical modificada era igual à daquelas tratadas com a mastectomia radical, como também que, estágio por estágio, a sobrevida das pacientes tratadas com mastectomia simples era igual à daquelas tratadas com a mastectomia radical modificada. O mesmo resultado foi verdadeiro naquelas tratadas com mastectomia parcial, com ou sem dissecação axilar, e com a irradiação sendo feita em apenas 18 por cento dos casos. Nessa época, tornou-se evidente que, nas pacientes com doença no estágio I, cujos linfonodos não estavam comprometidos à palpação, o câncer surgia mais tarde nos linfonodos axilares em apenas 10 por cento dos casos e ainda era operável. Nessas pacientes no estágio I com micrometástases nos linfonodos, a sobrevida por 10 anos era semelhante que à dissecação da axila fosse feita no momento da mastectomia ou adiada até os linfonodos se tornarem palpáveis (CRILE, JR., 1984, EBERLEIN, 1994).

Em 1933, o Dr. George W. Crile (pai do Dr. George Crile Jr.), antigo presidente do American College of Surgeons e co-fundador da Cleveland Clinic, afirmava: “Halsted era um molenga que levava um dia inteiro para fazer uma operação que não devia ser feita jamais” (CRILE, JR., 1984).

A ênfase no emprego da mastectomia nos Estados Unidos só fez obscurecer os outros tipos de terapia primária para o câncer de mama. Grande parte do pensamento atual sobre o tratamento do Dr. William Halsted, que exerceu a profissão no início do século. Halsted acreditava que os tumores se disseminavam de maneira ordenada e precisa, do tumor para

o sistema linfático e os linfonodos. Ele achava que a remoção em bloco do tumor e dos linfonodos evitaria o escape de células cancerosas para a corrente sanguínea. Entretanto, sabe-se atualmente que o câncer de mama não se dissemina de maneira ordenada, mas que, em vez disso, invade a corrente sanguínea precoce e diretamente. É muito frequente ocorrer a disseminação das células cancerosas muito antes do câncer ser detectável na mama. Chama-se também atenção para a nova referência no conceito da biologia celular no câncer da mama, envolvendo a doença sistêmica, na complexa interrelação do tumor-hospedeiro. É a metastatização do tumor para os ossos, pulmões, pleura, fígado e cérebro que contribui para a mortalidade da paciente e não a doença local na mama (BUDOFF, 1984, HERMANN et al., 1990, COSTA, et, al., 1994).

Os debates favoráveis aos diversos métodos têm-se tornado, em certas ocasiões, acentuadamente acirrados, com acusações de parcialidade e de citação de dados incompletos, de modo que a irracionalidade chegou a tomar conta não só da imprensa científica, mas também da imprensa leiga. Carter assinala que “alguns grupos de mulheres passaram a considerar, segundo a visão feminista, as discussões sobre as diversas opções terapêuticas. A mastectomia radical e a mastectomia radical modificada têm sido qualificadas como métodos criados por cirurgiões-homens, insensíveis aos efeitos mutilantes que essas cirurgias têm sobre as mulheres”. Esse autor compara essas discussões com o debate em torno da prostatectomia radical “versus” irradiação para controle local do câncer prostático primário, debate “que não tem o colorido emocional que se empresta às diversas opções relativas ao câncer primário da mama” (RUSH, JR., 1984).

Em um grupo de pacientes, todas com lesões T1N0M0 (tumor com menos de 2 cm de tamanho), nenhum comprometimento ganglionar, nenhuma metástase a distância), as que foram submetidas à mastectomia parcial apresentaram um índice de sobrevida de 5 anos de 94%, uma sobrevida de 10 anos de 86% e um índice de sobrevida por 15 anos de 77%, sobrevidas melhores do que a de pacientes semelhantes submetidas ou à mastectomia radical modificada ou à mastectomia total apenas. Apesar do relato de sucesso com a realização da mastectomia radical padrão, em todas as pacientes, este procedimento castigava mais do que beneficiava (HERMANN et al., 1984).

Pensa-se hoje que o câncer da mama é uma doença sistêmica. Células cancerosas viáveis desprendem-se do tumor em crescimento e penetram na corrente sanguínea antes de que possa detectar clinicamente o tumor primitivo. A maioria delas é destruída, algumas, porém, disseminam-se em qualquer tecido receptivo do organismo. “As pacientes que recusaram a mastectomia foram as verdadeiras pioneiras do tratamento conservador do câncer de mama inicial.” O tratamento conservador do câncer da mama foi bastante combatido, até a recente modificação no conceito do modo de disseminação da doença. Admite-se, agora, que a remoção ou destruição do tumor primitivo da mama, eliminando a fonte de novas células cancerosas, representam o único tratamento “local” capaz de prolongar a sobrevida. A única preocupação é a elevada incidência de recidiva da doença na mama. Embora os benefícios da nodulectomia isolada superem em muito este risco, concorda-se que 15 a 20% desenvolvem, geralmente dentro de 2 anos, um segundo nódulo maligno na mesma mama. No entanto, muito dos nódulos secundários não são fatais. A localização do segundo foco da doença é importante para o prognóstico. Aproximadamente dois terços das recidivas

surtem em ponto afastado, sem invasão do local operado anteriormente. No terço restante de recidivas, o segundo nódulo situa-se dentro ou superposto ao limite da zona de excisão prévia. Algumas vezes essa recidiva coincide com linfadenomegalias na axila (PETERS, 1984).

De qualquer sorte, a terapia sistêmica se impõe como a necessidade mais importante, para a paciente, depois da remoção da recidiva da mama, por mastectomia parcial ou total. A combinação de excisão local e irradiação obteve mais popularidade do que a excisão apenas, porque o índice de recidivas na mama diminui para 7%, aproximadamente. Entretanto, não se consegue demonstrar uma melhora na sobrevida por até 15 anos e o risco de complicações tardias da irradiação se torna uma ameaça. A fibrose torna-se rapidamente evidente por volta do décimo ano e progride lentamente (PETERS, 1984).

Quando as regiões ganglionares proximais também são irradiadas, a vascularização da mama diminui e sobrevém uma atrofia mais acentuada no tecido mamário. A recidiva, próxima da zona de ressecção, é mais difícil de ser detectada precocemente na mama irradiada. Recidivas são algumas vezes confundidas com a fibrose localizada, causada pela irradiação (PETERS, 1984, BOYAGES et al., 1992).

É lícito afirmar que diversos títulos têm sido utilizados para os procedimentos conservadores da mama. Poder-se-ia ressaltar a mastectomia parcial, setorial, segmentar, a quadrantectomia e a tioletomia alargada (do grego tylos = tumor) que definem como sendo uma operação que resseca localmente o câncer da mama e o parênquima circunjacente. O câncer da mama é uma doença sistêmica que afeta todo o organismo. No entanto, os cuidados com a recidiva local é que denotam a base para o controle da

doença. A mastectomia, a mastectomia parcial ou a nodulectomia com irradiação, se escolhidas como tratamento, são terapias locais que podem, na melhor das hipóteses, controlar a doença enquanto ela ainda está confinada na mama (COOPERMAN, et al., 1978, BUDOFF, 1984, VERONESI, et al., 1990, FISCHER et al., 1992).

O procedimento da tumorectomia, seguida por radioterapia, está indicado nas pacientes com tumores clinicamente e/ou mamograficamente unifocais, que, em geral, não ultrapassam 3cm de tamanho (ou tumores maiores, se a mama é volumosa), e sem gânglios axilares palpáveis clinicamente (BOSWORTH et al., 1984).

SPITALIER et al. (1986), no seu trabalho, descreve o resultado a longo tempo do tratamento conservador da mama, realizado em 1133 pacientes com câncer operável da mama, tratadas no período de 1961 a 1979, seguida por radioterapia curativa. O período de seguimento foi de 5 a 23 anos. A porcentagem dos pacientes (estágio clínico I e II) vivos e bem em 5, 10 e 15 anos foram de 86, 80 e 62%, respectivamente. A porcentagem de pacientes curadas que tiveram tratamento com conservação da mama atingiu 85% em 15 anos. Cento e quarenta e nove pacientes (13,2%) desenvolveram recorrência na mama tratada e 67 pacientes (5,9%), recorrência da axila. Noventa e um por cento das recorrências loco-regionais foram operáveis, com 5 anos de sobrevida. Os resultados cosméticos foram julgados de bom a excelente em 70% dos pacientes em 15 anos; 2-4% das pacientes obtiveram resultados precários.

No período de 1973 a 1980, 701 mulheres portadoras de câncer de mama, com menos de 2 centímetros de diâmetro, foram randomizadas em dois tratamentos diferentes, 349 pacientes receberam tratamento clássico:

mastectomia à Halsted e 352 receberam quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia (QUART) na mama ipsilateral. A sobrevida geral em 10 anos foi de 76% no grupo que se submeteu à Halsted e 79% nas pacientes que realizaram à quadrantectomia. Em 13 anos, a sobrevida atingiu de 69 e 71%, respectivamente. Não se observaram diferenças depois de analisado quanto ao local, tamanho do tumor primário e idade das pacientes. Pacientes com nódulos axilares positivos tiveram uma sobrevida melhor no grupo da quadrantectomia, comparado com o grupo à Halsted, porém não significativa. Dentre as pacientes da quadrantectomia, 11 tiveram recorrência local (com 4 óbitos); e dentre as pacientes à Halsted, 7 apresentaram recorrência local (5 óbitos) (VERONESI et al., 1990a).

Em 1985, Fischer et al. apresentaram um estudo que envolvia 1843 mulheres, acompanhadas durante cinco anos, e que foram submetidas à ressecção segmentar da mama, seguida de radioterapia e terapia adjuvante apropriada para pacientes com Estágio I e II de câncer de mama (tamanho do tumor menor ou igual a 4 cm), verificando as margens ressecadas livres de doença. Mulheres com gânglios axilares positivos recebiam quimioterapia adjuvante. Ressecção segmentar, acompanhada por radioterapia, resultou em uma taxa de sobrevida de 85%, comparada a 76% que se submeteram à mastectomia total, a taxa de sobrevida livre de doença a distância de 76%, comparada com 72% e sobrevida livre de doença 72% comparada com 66% respectivamente (FISCHER et al., 1989).

CABANES et al. (1992), incluíram, no período 1982 a 1987, 658 pacientes em um protocolo randomizado prospectivo para comparação da lumpectomia apenas, com lumpectomia com dissecação axilar. Todas as pacientes tinham tumor de mama unilateral, que não excediam a 3 centímetros de diâmetro, sem nódulos linfáticos comprometidos ou

metástases. Foi administrada radioterapia em ambos os grupos. Os dois grupos de pacientes eram similares com respeito à média de idade, estágio TNM e presença de receptores hormonais. A média de seguimento foi de 54 meses. A sobrevida das pacientes, em 5 anos atingiu 94,2%. A sobrevida foi significativamente mais elevada no grupo que se submeteu à dissecação axilar ($p=0,014$).

A literatura tem demonstrado, quando se realiza cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento de pacientes com câncer de mama no estágio precoce (I, II) que pode ser obtida: 1) sobrevida equivalente à conseguida com a mastectomia; 2) pequena recorrência local da doença; 3) resultado cosmético satisfatório (VICINI, et. al., 1992).

O estudo do Joint Center For Radiation Therapy (JCRT), no tratamento de pacientes com câncer de mama estágio I, II, com cirurgia conservadora e radioterapia, abrange uma população de 1.396 pacientes tratadas entre 1968 e 1985; 148 das 1.396 pacientes (11%) desenvolveram recorrência na mama tratada; 106 destas recorrências aconteceram 5 anos depois do tratamento. A taxa de recorrência entre 5 e 10 anos era de 9 e 16%, respectivamente. O curso do tempo de recorrência na mama foi analisado. A taxa de incidência atingiu 2% -3% por ano, nos primeiros 7 anos depois do tratamento e, a partir deste tempo, apresentaram declínio. Observou-se quando, 326 destas pacientes foram avaliados aos 5 anos (54-66 meses depois do tratamento), os resultados cosméticos foram julgados excelentes em 63% das pacientes, bons em 24%, satisfatórios 10% e pobres somente em 3%. Os parâmetros julgados incluem edema da mama, do braço e telangiectasia (VICINI et al., 1992).

Os trabalhos relatam que a maior incidência na recorrência está relacionada com a presença de componente extensivo intraductal, que acomete 60% das recidivas (HOLLAND et. al., 1990, BORNSTEIN et. al., 1991, VICINI et. al., 1992).

A mortalidade tem permanecido estável apesar dos inúmeros avanços nos campos da propedêutica e do tratamento da neoplasia da mama. Este empenho reflete também o impacto emocional que esta patologia representa ao acometer um órgão de tamanha importância para a beleza e feminilidade da mulher. O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas conservadoras, que permitam um bom resultado estético e que representem valor curativo equivalente à mastectomia, abriu novas perspectivas no tratamento das pacientes portadoras de câncer de mama (PASZTERNAK, 1994).

Na última década foram realizados alguns ensaios clínicos em que se variou a magnitude do procedimento empregado para a remoção do câncer de mama e dos gânglios axilares. A mastectomia radical, a mastectomia radical modificada e a mastectomia simples foram comparadas em inúmeros ensaios clínicos. Em geral, nessas operações o controle local foi tanto maior quanto maior foi a extensão do procedimento. Entretanto, não há aumento significativo da sobrevida. A adição da radioterapia à mastectomia reduz a recidiva local, mas em geral não melhora as taxas globais de sobrevida. O mais significativo avanço recente no tratamento do câncer de mama primário foi o reconhecimento de que o tratamento conservador combinado à radioterapia pode ser tão eficaz quanto operações mais radicais isoladamente. Mulheres com tumores pequenos (<4cm), com ou sem comprometimento ganglionar, podem ser tratadas pela mastectomia

segmentar mais dissecação axilar e radioterapia. A terapia adjuvante sistêmica deve ser considerada para praticamente todas as pacientes com um câncer de mama potencialmente curável (GIULIANO 1993, MONTORO et al., 1993, VERONESI et al., 1993).

Recentemente, tiveram consideráveis modificações, conceitos no que se refere ao câncer de mama. Os resultados de Veronesi, Fischer e Gobhardt provaram que é possível a redução do tratamento loco-regional da mastectomia radical para a mastectomia modificada e, mais recentemente, a tumorectomia ou segmentectomia, sem comprometer a sobrevida. A sobrevida depende da existência de micrometástases que podem estar presentes na maioria das pacientes. O risco e o retardo entre o diagnóstico do tumor primário e o reconhecimento de metástases são refletidos no prognóstico. A mastectomia por si só não produz a garantia diante do risco da recorrência local (JACQUILLAT et al., 1990, FISCHER et al., 1994).

A cirurgia conservadora e radioterapia estão bem estabelecidas no tratamento do câncer de mama. Muitos protocolos em progresso estão atentos para definir o tipo mais aceitável de procedimento. Entre 1987 e 1989 foram protocolado randomizadamente 567 mulheres com pequenos tumores de mama (<2,5cm de diâmetro) que se submeteram à quadrantectomia, seguida por radioterapia ou quadrantectomia, sem radioterapia. Todas as pacientes submeteram-se à dissecação axilar completa. A média do período de seguimento foi de 39 meses (28 a 54 meses). A incidência de recorrência local atingiu 8,8% nas pacientes tratadas com quadrantectomia sem radioterapia, comparando com 0,3% naquelas tratadas com radioterapia pós-cirúrgica ($p=0,001$). Entretanto, observando-se a idade, as pacientes com mais de 50 anos que não receberam radioterapia

apresentaram uma baixa taxa de recorrência local (3,8%). A sobrevida geral de 4 anos, foi similar em ambos os grupos de tratamento (VERONESI et al., 1993).

Foram reavaliadas 1.070 pacientes com câncer de mama, tratadas conservadoramente nos estágios I e II, no período de 1982 a 1994. A média de seguimento foi 40 meses com o máximo de 152 meses. Todas as pacientes submeteram-se a uma ampla excisão local e dissecação linfática axilar, complementando-se com radioterapia. A mama recebia dose de 4.500 cGy com 180cGy/5dias/semana. Em adição realizaram 2.000 cGy no leito do tumor no tempo da lumpectomia (perioperatório) com implante de Ir-192. Os resultados em 5 e 10 anos de sobrevida foram de 97 e 90%, respectivamente, para o Estágio I e 87 e 69% para pacientes com doença em Estágio II. Em 5 e 10 anos a taxa de controle local foi de 93 e 85% para Estágio I e 92 e 87% para Estágio II, respectivamente. Neste trabalho os autores observaram que em 10 anos a sobrevida nas pacientes com estágios similares, tratadas por mastectomia, foi menor. Isto mostra, encorajar mais os cirurgiões, oferecendo um tratamento conservador como alternativa à mastectomia nas pacientes com câncer de mama Estágio I e II (MANSFIELD et al., 1995).

PIERQUIM et al. (1991), refere em seu trabalho retrospectivo, realizado de 1961 a 1974, do qual participaram 245 pacientes com câncer de mama operável, unilateral, nos estágios T1, T2, T3 (25% T1, 56% T2, 19% T3), que foram tratadas com conservação da mama e radioterapia no Gustave Roussy Institute (1961-69) e no Henri Mondor Hospital (1970-74). O acompanhamento mínimo foi de 15 anos. A mama e áreas de drenagem dos nódulos linfáticos recebiam irradiação com telecobalto na dosagem de

45 Gy. No local do tumor realizou-se reforço com implante de iridium-192. Efetuou-se também radioterapia na cadeia ganglionar da mama interna. No período de 15 anos, a taxa de sobrevida sem evidência de doença (SED) alcançou 63, 51 e 26% para os tumores T1, T2 e T3, respectivamente. A sobrevida SED para $T1 \leq 1$ cm atingiu 86%. A taxa de recorrência local foi de 8,12 e 19% para tumores T1, T2 e T3, respectivamente. Das pacientes com recorrência local, 85% submeteram-se à cirurgia conservadora. Complicações foram raras. Os resultados cosméticos apresentaram-se satisfatórios na maioria das pacientes, incluindo o grupo T3. A proporção das 121/245 pacientes vivas SED aos 15 anos, 111 submeteram-se ao tratamento conservador da mama, foi de 97, 88 e 93% para tumores T1, T2 e T3, respectivamente.

A época da revisão e comparação das cirurgias do câncer de mama já passou. Os dados de décadas de mastectomia não mostram qualquer melhora significativa na mortalidade e na morbidade. Se esse procedimento não provou ser mais eficaz, por que existe tanta resistência à mudança para um meio menos mutilante no controle local do câncer de mama? (BUDOFF et al., 1984).

1.2.RECORRÊNCIA LOCAL E FATORES PROGNÓSTICOS

Indubitavelmente, o grande problema clínico-cirúrgico é a recorrência depois da mastectomia, assim como na cirurgia conservadora da mama. A recorrência local deve ser distinguida da recorrência regional. As duas são muitas vezes confundidas. Recorrência local é dividida em:

verdadeira e não verdadeira. A verdadeira é aquela onde a recidiva ocorre no próprio sítio da cirurgia; enquanto a não verdadeira, a recidiva encontra-se em outro local da mama, distante da cirurgia realizada. Pode ser observada na mama depois da terapia conservadora, ou na parede torácica depois da mastectomia. A recorrência regional denota doença recorrente nos nódulos linfáticos regionais. A recorrência local pode estar localizada ou disseminada. Em geral, a incidência de recorrência local depois da cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante situa-se em torno de 10%; a recorrência local depois da mastectomia ocorre em 5 a 8% das pacientes. A recorrência da doença na mama, tanto na mastectomia parcial como na mastectomia total, é mais comum nas pacientes com nódulos axilares positivos (GREENAL, 1994).

As pacientes com metástase ganglionar têm um prognóstico mais sombrio, comparadas com as pacientes com gânglios negativos. Um aumento no número de gânglios comprometidos se correlaciona com um maior risco de recorrência e morte. As pacientes com 4 ou mais gânglios axilares positivos têm um prognóstico especialmente pobre sem tratamento sistêmico. O tamanho do tumor assume importância entre pacientes com metástase ganglionar axilar. As pacientes com tumores menores de 1 cm de diâmetro, sem metástases nos gânglios axilares, têm um risco de recorrência de somente 12 % depois de 20 anos. Tumores maiores estão associados com um aumento no risco de recorrência (HUDIS et al., 1993).

ROSEN et al., do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, realizaram uma análise de fatores patológicos de prognósticos no carcinoma de mama T1. Suas séries iniciais incluíram 644 pacientes com enfermidade estágio I (T1N0M0) e estágio II (T1N1M0), tratadas com mastectomia

radical modificada, com um seguimento médio de 18 anos. No grupo com gânglios positivos, as pacientes com apenas 1 gânglio positivo tinham uma porcentagem de recorrência não significativamente diferente daquelas com 2 ou 3 gânglios positivos (3,1 “versus” 2,6 recorrências/100 mulheres/ano). Sem dúvida, o índice de recorrência em pacientes com 4 ou mais gânglios positivos foram substancialmente mais elevados: 10,3 recorrências/100 mulheres/ano ($p < 0,0001$). Deve-se assinalar que 52 % das 170 pacientes permaneceram livres de recorrências apesar dos gânglios positivos, durante 20 anos. No grupo com gânglios negativos (T1N0M0), as pacientes com tumores de 1 cm de diâmetro, ou menos, tiveram uma sobrevida livre de doença aos 20 anos significativamente melhor que aquelas com tumores entre 1,1 e 2 cms (86 % “versus” 69 %, respectivamente). As pacientes com carcinoma de mama T1N0M0, com prognóstico particularmente favorável, incluem aquelas com histologia papilar, medular, colóide ou tubular (sobrevida livre de doença de 94 % aos 18 anos). Em contraste, as pacientes com um prognóstico relativamente pobre, apesar do estágio T1N0M0, incluem aquelas com invasão dos vasos sangüíneos (sobrevida livre de doença de 65 % aos 18 anos), ou infiltração linfoplasmocitária peritumoral intensa (sobrevida livre de doença de 62 % aos 18 anos).

O significado dos receptores estrogênicos (RE) e progestínicos (RP) nas pacientes com gânglios negativos é controverso. Alguns estudos recentes, com 5 anos de seguimento, sugerem que a negatividade dos RE é um fator de prognóstico na recorrência precoce e pode ser preditivo de uma sobrevida menor. Os dados de estudos com um seguimento de 6 anos sugerem que o estado dos RE não é de significado prognóstico no câncer de mama com gânglios negativos. As pacientes com tumores com receptores estrogênicos ou progestínicos positivos apresentam melhor prognóstico que

aquelas com tumores receptores hormonais negativos, porém, a diferença no prognóstico é pequena (HUDIS et al., 1993, BRADY et al., 1993).

Os métodos imunocitoquímicos para a determinação do estado do receptor hormonal podem promover uma avaliação mais exata do estado do RE tumoral. Os anticorpos monoclonais específicos para os RE prevêm uma avaliação direta do estado do receptor das células tumorais, em secções congeladas ou permanentes, assim como as obtidas por aspiração com agulha fina. A análise imunocitoquímica do receptor hormonal identifica os sítios receptores ocupados e desocupados, oferecendo uma vantagem sobre o ensaio de enlace esteróide carbono-dextran, que pode ser inexato em pacientes pré-menopausadas ou pacientes fazendo uso de anti-estrogênios (BRADY et al., 1993).

Duas técnicas que medem o potencial cinético do tumor têm chamado maior atenção e intensificado os esforços para selecionar pacientes com gânglios negativos com riscos. Estes métodos promovem uma medição mais objetiva da agressividade biológica que algumas das características morfológicas discutidas previamente. A primeira destas técnicas é o índice de marcação da timidina [IMT (H-TdRLI)]. O tumor fresco se incuba com H-timidina e a porcentagem de células que absorvem o isótopo (as células divisórias ou células da fase S) se determina mediante autoradiografia. O IMT é altamente preditivo de recidiva e morte por câncer de mama e se correlaciona bem com o grau histológico. A referida técnica aparenta ser um bom preditor da sobrevida livre de recorrência, bem como ser prognóstico de sobrevida geral (BRADY et al., 1993, GARDIN et al., 1994).

A citometria de fluxo DNA, outra medição da capacidade proliferativa de um tumor, permite que a fração das células divisórias (ou fração de fase S) seja determinada mediante o uso da coloração fluorescente específica para o DNA. O tecido tumoral se homogeniza e as células tumorais se destróem. O DNA se incuba com uma coloração fluorescente e logo se analisa por citometria de fluxo a laser. Além de medir a fração da fase S, o histograma DNA pode ser usado para determinar o grau de anormalidade do conteúdo DNA ou aneuploidia das células tumorais. Os tumores aneuplóides, que constituem mais da metade de todos os tumores em pacientes com gânglios negativos, podem estar associados com recorrência mais precoce que os tumores diplóides. A ploidia do tumor e a fração S podem ser úteis para o prognóstico do risco da recorrência sistêmica na paciente. Estudos recentes, sugerem que as medidas da ploidia do tumor através da citometria de fluxo do DNA e da fração das células na fase-S do ciclo celular, no pré-tratamento, podem ser indicadores da quimiosenssibilidade da célula tumoral (O'REILLY et al., 1992, BRADY et al., 1993).

Com a investigação da genética molecular no câncer de mama, sem dúvida, a identificação e caracterização do oncogene HER-2/neu tem aberto novos horizontes na investigação que pode contribuir na exatidão e na determinação prognóstica. Em pacientes com gânglios positivos, a expressão aumentada do oncogene HER-2/neu tem sido correlacionada com recorrência precoce e diminuição da sobrevida. O produto protéico do oncogene HER-2/neu é uma proteína transmembrana de semelhança estrutural com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF), que é um transdutor conhecido em promover estímulos mitogênicos. A presença

deste receptor protéico poderia facilitar o crescimento autônomo da célula epitelial mamária (BRADY et al., 1993, EBERLEIN, 1995).

A catepsina D é uma protease ácida lisossomal segregada por células de câncer de mama, que respondem ao estrógeno, em cultivo. Esta secreção se estimula com estrógeno, “*in vitro*”, promovendo o crescimento de células de câncer de mama com depleção de estrógeno e diminui com tamoxifeno. A atividade proteolítica da catepsina D para as membranas basais sugerem que poderia aumentar o caráter invasivo das células tumorais (BRADY et al., 1993).

O local mais freqüente de disseminação do câncer de mama é o esqueleto, através da medula óssea, onde se encontram células ocultas de carcinoma. Recentemente, têm-se desenvolvido melhores métodos que utilizam técnicas imunoquímicas para detectar antígenos celulares epiteliais presentes nestas células carcinomatosas, o que as distinguem das células normais na medula óssea. Tem sido utilizado um painel de anticorpos monoclonais epiteliais específicos em um ensaio de imunofluorescência indireta. Usando esta técnica, podem ser detectadas células cancerosas na medula óssea em concentrações de 2 células neoplásicas por milhão de células da medula óssea. Estas células podem ser demonstradas em 23% a 35% das pacientes com câncer de mama operável. As pacientes com tumores maiores têm maior probabilidade de apresentarem amostras de aspiração positivas, e a presença de células carcinomatosas ocultas na medula óssea de pacientes com câncer de mama operável foi preditiva de recorrência precoce (principalmente no osso), e na sobrevida geral (BRADY et al., 1993, HARBECK et al., 1994, SMITH, 1996). A literatura propõe em trabalhos recentes, para previsão do risco de câncer de mama, a

investigação do gen BRCA-1 no cromossomo 17q, que pode ser avaliado como um teste clínico em futuro próximo (SMITH, 1996)

1.3. GENERALIDADES SOBRE BIOLOGIA DO CRESCIMENTO TUMORAL

A história natural da maioria dos tumores malignos pode ser dividida em quatro fases: 1) alterações malignas na célula alvo, denominada transformação, 2) crescimento da célula transformada, 3) invasão local e 4) metástase distantes. Um crescimento muito maior e incoordenado em relação ao dos tecidos normais constitui uma característica fundamental das neoplasias. Ao desenvolver o tumor, ele pode ser monoclonal (com origem em uma única célula que sofreu transformação neoplásica) ou multiclonal (proveniente da proliferação de várias células transformadas independentemente). Se um câncer é monoclonal e a célula transformada original tiver cerca de 10 milimicrons de diâmetro, pode-se formular a questão: “Quanto tempo leva uma massa para ser clinicamente identificável?” É possível calcular prontamente que a célula transformada original terá de sofrer pelo menos 30 duplicações populacionais para produzir 10^9 células (pesando aproximadamente 1 grama), que é a menor massa identificável clinicamente. Em contraste, são necessários apenas mais 10 ciclos de duplicação para produzir um tumor que contém 10^{12} células (pesando aproximadamente 1 kg), que costuma ser o tamanho máximo compatível com a vida (ROBINS et al., 1994) (Figura 1). Estas são estimativas mínimas, baseadas na suposição de que todas as descendentes de células transformadas conservam a capacidade de dividir-se e não haverá perda de células por parte da reserva de replicação. Esse cálculo realça um

conceito extremamente importante acerca do crescimento tumoral, isto é, “quando um tumor sólido é identificado clinicamente, já completou a maior parte do seu ciclo vital”, isto constitui um dos principais empecilhos no tratamento do câncer (ROBINS et al., 1994)

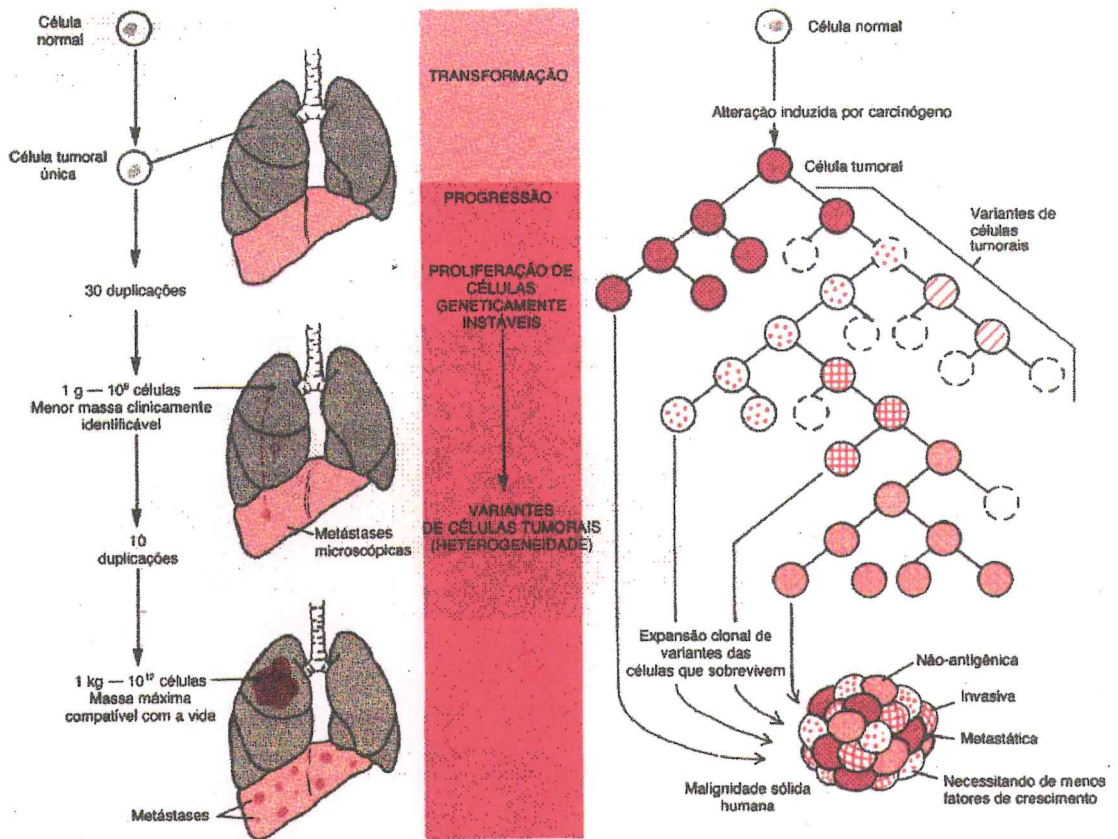


Figura 1. Biologia do crescimento tumoral. O painel à esquerda apresenta estimativa mínima de duplicações das células tumorais que precedem a formação de uma massa clinicamente identificável. O painel da direita ilustra a evolução clonal dos tumores e a geração da heterogeneidade das células tumorais (ROBINS et al., 5a. ed. p.273,1994).

Os valores médios da fase sintética de DNA e o tempo total do ciclo celular para várias leucemias agudas e tumores sólidos estão na variação de 20 e 60 horas, respectivamente. A proporção de células dentro da população tumoral que estão no reservatório de proliferação recebe a designação de fração de crescimento. A velocidade de crescimento tumoral depende da fração de crescimento e do grau de desequilíbrio entre a produção e a perda de células. A homeostasia perfeita entre crescimento celular e perda celular, que constitui o elemento fundamental da proliferação das células, é rompido nos tumores (ROBINS et al., 1994) (Figura 2).

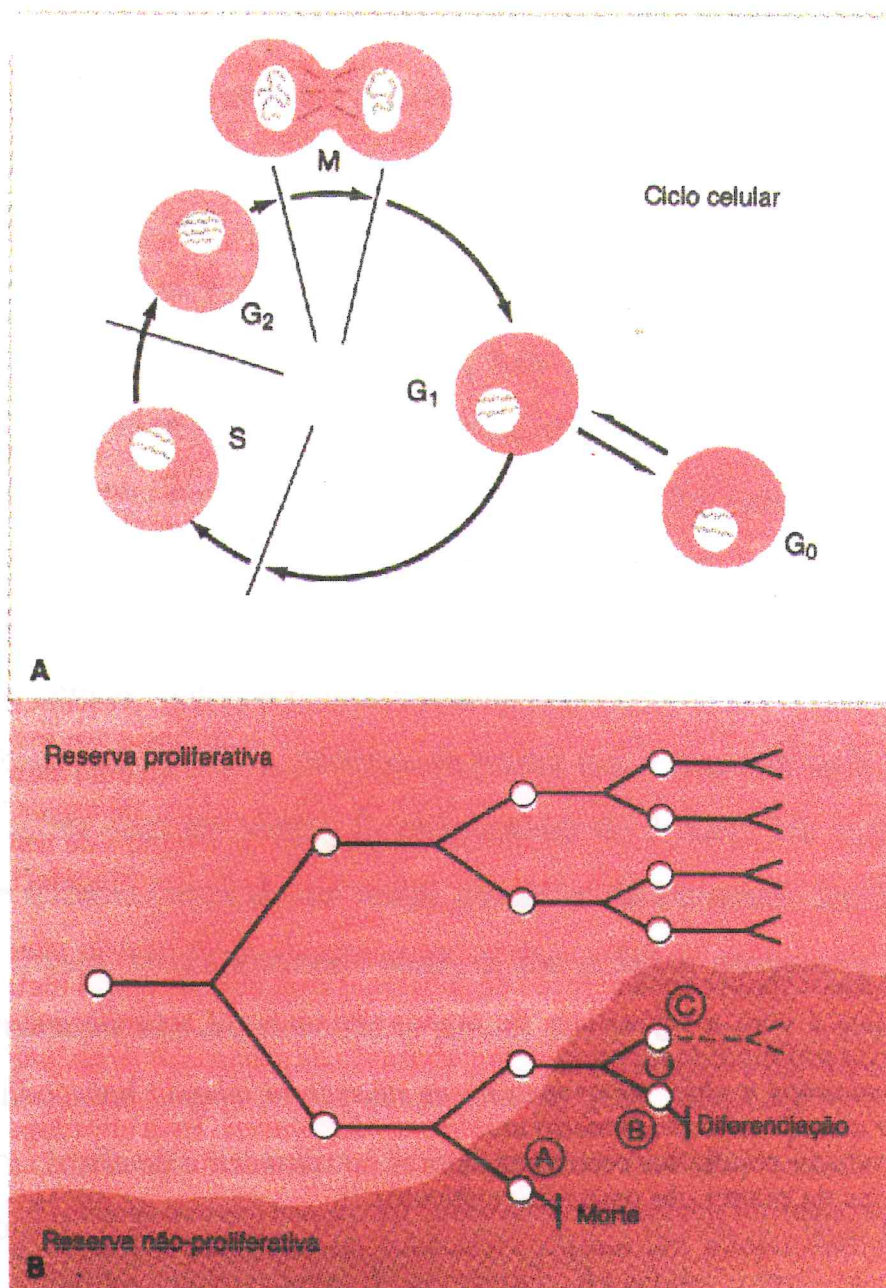


Figura 2. Ciclo celular. A). M é o período de mitose. G₁ reflete o metabolismo das células normais antes da síntese do DNA. G₀ células que não estão sendo replicadas. A fase sintética (S) do DNA em geral é de 6 a 24 horas. B). Representação esquemática do crescimento tumoral. (ROBINS et al., 5a.ed., p.274,1994)

Algumas leucemias, linfomas e certos cânceres pulmonares (carcinomas de pequenas células) possuem uma fração de crescimento relativamente rápida. Por comparação, muitos tumores, como o câncer do cólon e da mama, possuem frações de crescimento baixas e a produção de células ultrapassa a perda de células apenas em aproximadamente 10%. Estas costumam crescer em ritmo muito mais lento. A fração de crescimento das células tumorais exerce um efeito profundo sobre sua susceptibilidade à quimioterapia para câncer. Quanto tempo é necessário para uma célula transformada produzir um tumor clinicamente detectável com 10^9 células? Se todas as células filhas permanecessem no ciclo celular e nenhuma célula fosse semeada, nem perdida, poder-se-ia prever que a resposta seria 90 dias (30 duplicações com um tempo de ciclo celular de 3 dias). Na verdade, o período de latência (antes de um tumor tornar-se clinicamente identificável) é bastante longo, talvez demande anos, o que enfatiza novamente que os cânceres humanos são diagnosticados apenas depois de bastante avançados em seu ciclo vital. Após se tornarem clinicamente detectáveis, o tempo médio para duplicação do volume desses tumores comuns, como o câncer do pulmão e do cólon, é de aproximadamente 2 a 3 meses (ROBINS et al., 1994). Até o tumor de crescimento mais rápido do tipo mais comum pode levar cinco anos para tornar-se clinicamente palpável (RUSH JR., 1984).

Baseado no conceito de que o carcinoma da mama é, geralmente, uma doença sistêmica ao tempo do diagnóstico clínico, e uma vez que é difícil descobrir lesões metastáticas muito pequenas pelos métodos de pesquisa atualmente disponíveis, também se deve considerar o tamanho de uma lesão metastática potencial ao se planejar o tratamento subsequente (BOTTI et al., 1995).

Estudos demonstraram experimentalmente que os tumores podem se nutrir apenas por difusão, até que tenham cerca de 100.000 células. A sobrevivência, além desse estágio, exige vascularização; depois disso, é teoricamente possível ocorrerem metástases (BAKER, 1984) (Figura 3).

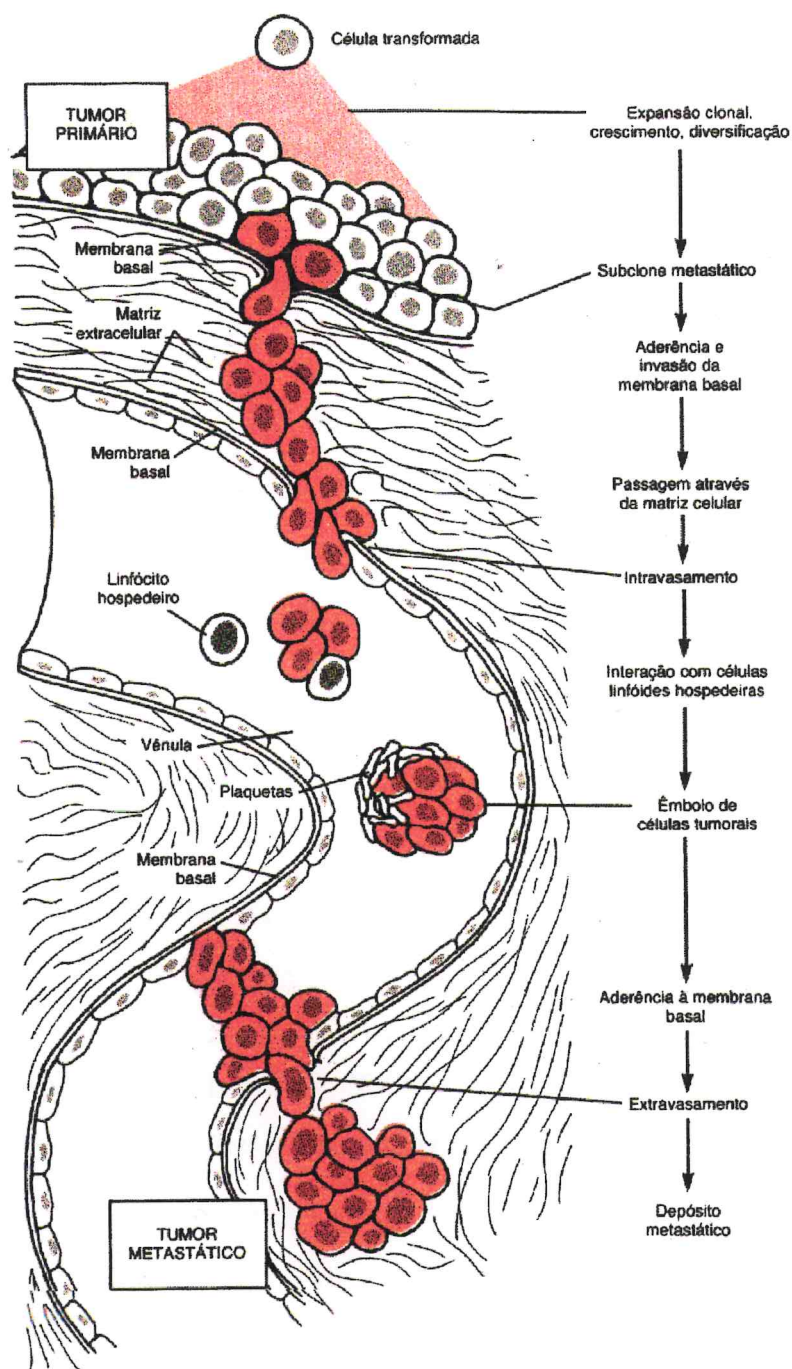


Figura 3. Cascata metastática. Ilustração esquemática das etapas sequenciais que participam na disseminação hematogênica de um tumor (ROBINS, et al., 5a. ed., p.277, 1994).

De Wys, et al., 1972, demonstraram experimentalmente que os tumores primitivos e metastáticos crescem a uma velocidade aproximadamente igual. Charbit et al., 1971, relataram resultados clínicos semelhantes em pacientes com câncer de mama. Esses estudos experimentais e clínicos indicam que continuará havendo diferença no tamanho do tumor primitivo “versus” suas metástases. Assim, uma lesão metastática que mede 1 centímetro de diâmetro seria composta de 5.10^8 células e teria de ser originária de um tumor primitivo que se crescesse na mesma velocidade teria 5 centímetros de diâmetro e $1,5.10^{11}$ células. Este tipo de dado experimental proporciona uma certa percepção dos problemas associados à descoberta das metástases clinicamente ocultas (BAKER, 1984).

1.4. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás de mostarda, usado nas duas guerras mundiais como arma química. Após exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica (BRASIL, 1990).

O tratamento do câncer com medicamentos iniciou-se em 1941, por Huggins e Hodges, com a descoberta de que os estrogênios aliviavam o câncer da próstata. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas (MORTON et al., 1985).

A quimioterapia pode ser feita com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas (monoquimioterapia) mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso restrito. A poliquimioterapia é de eficácia comprovada e tem como objetivos atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada. A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em:

⇒ Curativa - quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas dos testículos, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.

⇒ Adjuvante - quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de “esterilizar” células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases a distância. Exemplo: quimioterapia adjuvante aplicada em caso de câncer de mama operado em estágio II.

⇒ Neoadjuvante - quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando a permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia

Paliativa - não tem finalidade curativa. Usada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente (BRASIL, 1990).

A quimioterapia primária ou neoadjuvante teve início em 1974 e foi utilizada por muitos grupos de trabalhos em um enorme número de pacientes portadoras de câncer de mama operável (HORTOBAGYI et al., 1988). As razões clínicas e biológicas para o uso de quimioterapia pré-cirúrgica incluem:

⇒ a) Em sistemas com animais experimentais, a ciclofosfamida, tamoxifeno ou radioterapia, favorecem a cirurgia, maiores probabilidades em prevenir a proliferação de células tumorais residuais, resultando de uma redução não curativa, uma supressão do crescimento tumoral e o prolongamento da sobrevida.

⇒ b) O risco do desenvolvimento de células tumorais resistentes pode ser diminuído com a quimioterapia primária

⇒ c) O tamanho tumoral e a carga celular total são fatores prognósticos importantes

⇒ d) A quimioterapia primária através de esquemas com antraciclinas induz uma rápida resposta nos tumores localmente avançados (inoperáveis) e prolonga a sobrevida quando o tratamento é seguido de cirurgia mais radioterapia e quimioterapia pós-cirúrgica. Outros avanços práticos da terapia sistêmica pré-cirúrgica incluem a redução do estágio do tumor, diminuir o risco de recidiva local, promovendo um melhor potencial da resposta tumoral a um particular esquema terapêutico, e,

consequentemente, a oportunidade de otimizar o tratamento e melhorar os resultados da terapia adjuvante (BONADONNA et al., 1994).

Combinação de quimioterápicos no câncer de mama tem produzido regressão objetiva em 50-80% das pacientes com doença metastática. A taxa de resposta tem sido usualmente elevada em pacientes com metástase única, entre 60-90%. Desde 1974, foram tratados pacientes com câncer de mama locorregionalmente avançados com combinação de quimioterapia com o objetivo de primeiro reduzir o tamanho do tumor, para facilitar o tratamento definitivo local, na tentativa de evitar cirurgia radical e complementar com doses adequadas de radioterapia para controle local da doença (HORTOBAGYI et al., 1983).

Foi realizado um estudo randomizado para comparar a resposta entre a quimioterapia adjuvante e neoadjuvante. Fizeram parte deste trabalho 800 pacientes pertencentes ao protocolo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Embora os resultados sejam ainda prematuros, eles mostraram, além de uma alta taxa de preservação da mama, maior sobrevida livre de doença no regime neoadjuvante (WEIL et. al., 1991).

Todavia, encontrando-se sedimentada a quimioterapia adjuvante, não é uma ótima estratégia, considerando-se a proposta da quimioterapia neoadjuvante ou primária no tratamento do câncer de mama. A principal vantagem da quimioterapia neoadjuvante de promover antes um tratamento loco-regional e porventura prolongar a sobrevida tem um potencial efeito em diminuir o estágio do tumor pela diminuição do tamanho e da extensão da massa tumoral, permitindo, desse modo, uma proposta no tratamento conservador da mama (JACQUILLAT et al., 1990, SMITH, 1991). A administração precoce da quimioterapia neoadjuvante pode ter a vantagem

de diminuir a probabilidade de resistência da droga (JACQUILLAT et al.,1990).

HORTOBAGYI et al. (1983), referendam em seu trabalho que foram tratadas cinquenta e duas pacientes com câncer primário de mama localmente avançado (T3, T4/N2, N3) sem metastases a distância, com três ciclos de poliquimioterapia neoadjuvante com FAC, 5-Fluorouracil ($500\text{mg}/\text{m}^2$), Adriamicina ($50\text{mg}/\text{m}^2$) e Ciclofosfamida ($500\text{mg}/\text{m}^2$) e imunoterapia com Bacillus Calmete-Guerin (BCG) seguida de terapia local (mastectomia simples e/ou radioterapia na mama, parede torácica e linfáticos regionais) e quimioterapia adjuvante FAC, 6 ciclos, complementando com ciclofosfamida ($500\text{mg}/\text{m}^2$), metotrexate ($300\text{mg}/\text{m}^2$), 5-fluorouracil ($500\text{mg}/\text{m}^2$) e BCG até completar 2 anos de tratamento. Quarenta e nove das 52 (94%) pacientes encontravam-se livres de doença clinicamente detectável. A média do intervalo livre de doença alcançou 24 meses. A média do tempo de seguimento foi de 60 meses, 40% das pacientes permaneciam livre de doença durante a terapia. Estas pacientes, quando completaram dois anos de tratamento desde o início da quimioterapia acompanhada do tratamento local, tinham 48% de sobrevida livre de doença aos 5 anos. Recorrência local observou-se em 21% das pacientes. Metástases a distância desenvolveram-se em 48% das pacientes.

SCHOLL et al. (1991), demonstram que a quimioterapia neoadjuvante no câncer localizado da mama pode prevenir a propagação do tumor durante o tratamento cirúrgico e reduz a proliferação de micrometástases. Este estudo clínico randomizado, que se realizou em 196 pacientes pré-menopausadas e pós-menopausadas com câncer operável da mama (T2-3,N0-1b), teve início em novembro de 1983, no Institut Curie,

para comparar regimes de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante associado à radioterapia com ou sem cirurgia. As pacientes tiveram acompanhamento por 35-70 meses (média de 54). Um grupo recebeu quimioterapia neoadjuvante com 2 ciclos mensais intravenoso de doxorubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil antes da terapia loco-regional (mastectomia ou lumpectomia) e 4 ciclos subsequente. Seis ciclos mensais após a terapia loco-regional foram administrado ao grupo adjuvante. A resposta do tumor, avaliada depois de 2 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, foi significativa com dose associada ($P=0.003$). A sobrevida no grupo neoadjuvante apresentou discreta vantagem não significativa sobre o grupo adjuvante. A quimioterapia neoadjuvante mostrou ser segura e efetiva tanto quanto no regime adjuvante.

No trabalho desenvolvido por GUPPA et al. (1991), do qual participaram sessenta e nove pacientes com a média de 45 anos, das quais 62,3% se encontravam na pré-menopausa, portadoras de câncer na mama localmente avançados (T4, N0-3, M0, Estágio IIIb), foram tratadas com 3 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, dividindo-as em dois grupos: ao primeiro, com 36 pacientes, foi administrado Ciclofosfamida, Doxorubicina e 5-fluorouracil. Formaram o grupo CAF. O segundo grupo, com 33 pacientes, submetem-se à Ciclofosfamida, Metotrexate e 5-Fluorouracil, formaram o grupo CMF. As pacientes que obtinham resposta completa ou com doença residual <2cm de diâmetro recebiam radioterapia radical; aquelas que permaneciam com doença residual maior que 2cm foram submetidas à mastectomia radical. Nove ciclos de quimioterapia adjuvante (3 ciclos CAF e 6 ciclos CMF, ou 9 ciclos de CMF) foram administrados. Resposta completa e controle da doença por radioterapia com completa preservação da mama foi mais significativamente observada depois do

grupo que se submeteu ao CAF do que o do CMF, sendo 25% vs. 3% ($p=0,025$) e 48,5% “versus” 12% ($p=0,002$), respectivamente. Depois de seguimento de 5-47 meses, com média de tempo de 16 meses, 36,5% das pacientes apresentaram recidivas, sendo 11,5% locorregional e 25% a distância. O estado menopausal, tamanho do tumor primário, aspecto nodal, duração dos sintomas, resposta à quimioterapia neoadjuvante, tipo de tratamento locorregional (radioterapia ou cirurgia) não foram associados com recidivas. As taxas de resposta geral, os efeitos adversos, o controle da doença acompanhada radioterapia e/ou cirurgia, a recidiva local e as metástases foram similares em ambos regimes.

COCCONI et al. (1990), submeteram quarenta e nove pacientes com carcinoma de mama localmente avançado, a um tratamento prospectivo randomizado com Ciclofosfamida, Metotrexate e 5-Fluorouracil (CMF) ou Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-Fluorouracil mais Tamoxifeno (CMF+T) por quatro ciclos. Ambos foram, posteriormente, submetidos à mastectomia. A taxa de remissão clínica geral pela indução do tratamento foi similar (71% com CMF e 64% com CMF+T). O tempo de progressão ou recorrência da doença não foi significativamente diferente nos dois grupos. A sobrevida total foi menor depois do tratamento com CMF+T (média de 41,5 meses) do que depois do tratamento com CMF apenas (média de 79,7 meses; $p=0,05$). A recorrência e a sobrevida foi menor nas pacientes que receberam CMF+T do que naquelas que recebiam apenas CMF (média de 7,5 meses e 17,3 meses, respectivamente; $p=0,09$). Estes resultados mostram que a adição do Tamoxifeno ao CMF, no tratamento do carcinoma da mama localmente avançado, antes e depois da mastectomia, não oferece vantagens para melhorar a taxa de resposta global.

A morbidade cirúrgica associada à quimioterapia agressiva neoadjuvante constituíram uma das grandes preocupações com esta nova modalidade terapêutica. Foi então que BROADWATER et al. (1991), fizeram um estudo que avaliou 106 pacientes com câncer primário de mama avançado. Estas pacientes foram comparadas com um grupo de 91 pacientes consecutivas que se submeteram à mastectomia sem quimioterapia pré-operatória (primária ou neoadjuvante). Mastectomias foram realizadas, com todos os cuidados, para determinarem as complicações cirúrgicas depois da quimioterapia neoadjuvante. A taxa de infecção da ferida cirúrgica não foi diferente no grupo da quimioterapia neoadjuvante, comparada ao grupo da mastectomia apenas (7% “versus” 4%; $p=0,62$). A incidência de necrose da ferida foi similar (11% “versus” 6%; $p=0,29$). A formação de seroma mostrou-se significativamente menor no grupo da quimioterapia neoadjuvante, comparada com o grupo da mastectomia sozinha (15% “versus” 28%; $p=0,04$). A quimioterapia neoadjuvante agressiva não protelou a reinstituição do tratamento pós-operatório (30% “versus” 20%; $p=0,27$). Entretanto, quando o atraso da instituição da quimioterapia pós-operatória situou-se acima de 30 dias, houve uma significativa diminuição na taxa de sobrevida geral ($p=0,04$). O referido estudo demonstra que a quimioterapia agressiva neoadjuvante e a mastectomia podem ser realizadas sem aumento da morbidade.

2. OBJETIVOS

O presente estudo prospectivo tem como finalidade realizar um tratamento com quimioterapia neoadjuvante, em pacientes portadoras de câncer da mama T1, T2, e T3, para tentar diminuir o volume do tumor, e permitir um tratamento cirúrgico conservador. Optamos pela quadrantectomia com limpeza axilar completa nos níveis I, II, III. Todas as pacientes seriam, inexoravelmente, candidatas a um procedimento cirúrgico agressivo e mutilador, ou seja, a mastectomia radical, devido a fatores relacionados ao tamanho do tumor, correlação da dimensão do tumor com o volume da mama e sua localização.

3. PACIENTES E MÉTODOS

No período de maio de 1993 a setembro de 1995, 32 pacientes do sexo feminino, inscritas no protocolo pertencente ao ambulatório do Serviço de Mastologia Professor Haroldo Gondim Juaçaba, da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará (MEAC-UFC), e portadoras de câncer de mama unilateral em estágios I, II, III foram classificadas para este estudo.

As pacientes foram estagiadas de acordo com a União Internacional de Controle Contra o Câncer (UICC), classificação TNM (Tabela 1), e submeteram-se ao protocolo de quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 1. Avaliação Quanto ao Estadiamento Clínico das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/anos	Tumor / cm	T.N.M	Estágio
223556(1)	53	8,0x7,0cm	T3N1bMo	IIIb
220342(2)	61	2,0x2,0cm	T2N1bMo	IIb
223406(3)	70	3,8x2,0cm	T2N1bMo	IIb
206850(4)	49	5,2x4,6cm	T4N1bMo	IIIb
235033(5)	50	4,5x2,5cm	T2NoMo	IIa
236426(6)	61	6,0x4,0cm	T3NoMo	IIb
162220(7)	60	5,4x4,8cm	T4bN2Mo	IIIb
229404(8)	71	2,0x1,0cm	T1cNoMo	I
242630(9)	41	4,0x2,8cm	T2NoMo	IIa
241013(10)	52	1,4x0,9cm	T1N1bMo	IIa
082023(11)	56	3,5x2,5cm	T2NoMo	IIa
234189(12)	52	2,9x2,7cm	T2N1M0	IIb
238531(13)	28	2,6x2,4cm	T2NoMo	IIa
055714(14)	45	2,9x1,4cm	T2NoMo	IIa
249554(15)	63	2,5x2,0cm	T2NoMo	IIa
246834(16)	47	4,3x3,5cm	T2N1Mo	IIb
253504(17)	69	4,5x2,5cm	T2NoMo	IIa
223325(18)	57	5,8x5,0cm	T4NoMo	IIIb
255620(19)	40	3,4x3,0cm	T4aN1bMo	IIb
260593(20)	56	4,2x3,2cm	T2NoMo	IIa
260544(21)	49	5,4x4,6cm	T3NoMo	IIb
262228(22)	72	3,2x2,6cm	T4N1Mo	IIb
255950(23)	28	5,3x4,5cm	T3N1Mo	IIIb
262242(24)	59	1,8x1,5cm	T1NoMo	I
243897(25)	60	6,0x5,0cm	T3NoMo	IIIa
258303(26)	60	4,0x3,8cm	T2NoMo	IIa
225935(27)	53	3,8x2,9cm	T2NoMo	IIa
265484(28)	63	3,7x3,5cm	T2NoMo	IIa
269240(29)	53	4,0x2,5cm	T2NoMo	IIa
121399(30)	65	2,3x2,0cm	T2aNoMo	IIa
034038(31)	41	2,8x2,2cm	T2aNoMo	IIa
281284(32)	58	2,8x2,5cm	T2aNoMo	IIa
MÉDIA	54,44			

3.1. Avaliação das pacientes:

3.1.1. História da doença atual (H.D.A.)

Foram relacionados nesta, todos os dados importantes envolvidos com o câncer da mama: Antecedentes Familiares, Antecedentes Pessoais (menarca, ciclos menstruais, número de gestações, paridade, abortos, último parto, lactação, menopausa, uso de anticoncepcionais oral ou injetável, hábitos, etc) (Tabela 2)

3.1.2.Exame Físico

Foi realizado exame físico completo (inspeção e palpação), com avaliação do estado geral. Após a inspeção, fez-se criteriosa palpação de ambas as mamas, identificando-se a localização do tumor (QSI= quadrante superior interno, QSE= quadrante superior externo, QII= quadrante inferior interno, QIE= quadrante inferior externo, DIR.= direita, ESQ.=esquerda) (Tabela 2). Efetuou-se também a palpação do abdome (com finalidade de observar provável hepatomegalia por metástases), da região axilar direita e esquerda e das fossas supraclaviculares. O tumor palpado foi medido na unidade de “centímetro” com um medidor específico o “tumorímetro” (paquímetro) (Figura 4), no sentido transversal e longitudinal. Suas medidas foram anotadas no protocolo (Tabela 13). Para melhor se analisar a resposta quanto ao tamanho do tumor (TNM), foi realizada uma subdivisão nos T2, sendo definidos de T2pequeno os tumores de 2,0 a 3,5cm, T2grande, os tumores de 3,6 a 5,0cm (Tabela 23).

Tabela 2: Avaliação Quanto a: Idade, Menarca, Menopausa, Número de Gestações e Localização do Tumor das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/anos	Pacientes	Menarca/anos	Pré-men.	Pós-men.	Gestações	Menopausa/anos	Localização
223556(1)	53	M.J.S.G.	15	NÃO	SIM	0	49anos	QSE/DIR
220342(2)	61	F.M.G.	13	NÃO	SIM	5	57	QSE/DIR
223406(3)	70	M.L.S.	15	NÃO	SIM	10	45	QII/ESQ
206850(4)	49	M.R.N.O.	13	NÃO	SIM	11	44	QIE/ESQ
235033(5)	50	E.R.S.	16	NÃO	SIM	2	49	QSE/DIR
236426(6)	61	D.F.P.	12	NÃO	SIM	9	51	QSE/DIR
162220(7)	60	R.C.A.	15	NÃO	SIM	9	50	QII/ESQ
229404(8)	71	J.M.S.	13	NÃO	SIM	3	51	QSE/ESQ
242630(9)	41	M.N.C.	12	SIM	NÃO	6	NÃO	QSI/DIR
241013(10)	52	F.L.R.	12	NÃO	SIM	10	48	QSI/ESQ
082023(11)	56	H.L.S.	17	NÃO	SIM	5	46	QSI/ESQ
234189(12)	52	M.I.S.A.	15	NÃO	SIM	13	49	QII/ESQ
238531(13)	28	M.J.Q.S.	14	SIM	NÃO	5	NÃO	QSE/DIR
055714(14)	45	V.R.S.	14	SIM	NÃO	7	NÃO	QSE/ESQ
249554(15)	63	M.O.V.	12	NÃO	SIM	1	48	QSI/ESQ
246834(16)	47	R.C.L.	12	NÃO	SIM	5	43	QSE/ESQ
253504(17)	69	A.M.M.	16	NÃO	SIM	0	52	QSI/DIR
223325(18)	57	M.E.S.	12	NÃO	SIM	8	47	QSE/DIR
255620(19)	40	A.N.	12	SIM	NÃO	0	NÃO	QSE/DIR
260593(20)	56	E.N.M.	13	NÃO	SIM	1	51	QSE/ESQ
260544(21)	49	M.Z.S.F.	11	SIM	NÃO	0	NÃO	QSI/DIR
262228(22)	72	L.C.B.	12	NÃO	SIM	2	52	QSI/DIR
255950(23)	28	J.D.R.	12	SIM	NÃO	0	NÃO	QSE/ESQ
262242(24)	59	R.G.B.	16	NÃO	SIM	4	54	QSE/DIR
243897(25)	60	M.S.F.	14	NÃO	SIM	6	50	QII/DIR
258303(26)	60	M.L.M.A.	11	NÃO	SIM	6	40	QSI/ESQ
225935(27)	53	M.L.B.C.	13	NÃO	SIM	1	48	QSE/DIR
265484(28)	63	E.F.B.	12	NÃO	SIM	15	49	QSE/DIR
269240(29)	53	R.C.M.M	14	NÃO	SIM	4	48	QSE/ESQ
121399(30)	65	P.C.C.	14	NÃO	SIM	0	51	QSE/ESQ
034038(31)	41	F.C.V.S.	13	SIM	NÃO	3	NÃO	QSI/ESQ
281284(32)	58	M.T.M.M	12	NÃO	SIM	4	49	QSE/ESQ
MÉDIA	54,4anos		13,29anos	7	25	4,84	46,88anos	

3.1.3.Mamografia:

Foram realizadas mamografias nas pacientes em duas incidências: oblíqua e cranio-caudal, com o equipamento MAMMOMAT 2 - SIEMENS. Este equipamento possui uma combinação de controle por microprocessador e técnica de conversão de elevada frequência, permitindo a obtenção de excelentes imagens radiológicas devido à alta precisão dos parâmetros radiográficos. A medida foi realizada no sentido longitudinal e transversal na unidade de centímetro (cm) (Tabela 17).

3.1.4.Ultra-sonografia mamária:

Foram realizadas com um equipamento SONOLINE SL1 - SIEMENS, que é um aparelho de ultra-sonografia no tempo real para representação de cortes bidimensionais por ultra-son. Utilizou-se um transdutor de 7,5 Mhz. As medidas foram, também, realizadas no sentido longitudinal e transversal e na unidade de centímetro (Tabela 19).

Vale salientar que todas as medidas ao exame físico, mamografia e ultrassonografia foram realizadas pelo “staff” do serviço e/ou pelos bolsistas.

3.1.5.Citologia Mamária:

As citologias mamárias foram realizadas através de uma delicada agulha (25x7 ou 25x8). Com a agulha no sentido perpendicular à pele, faziam-se vários movimentos oscilatórios dentro do tumor. O material obtido através deste procedimento foi colocado sobre uma lâmina para estudo e, algumas vezes, mais de uma lâmina, espalhado e fixado, sendo então encaminhado para citologia (Tabela 3) (Figura 4).

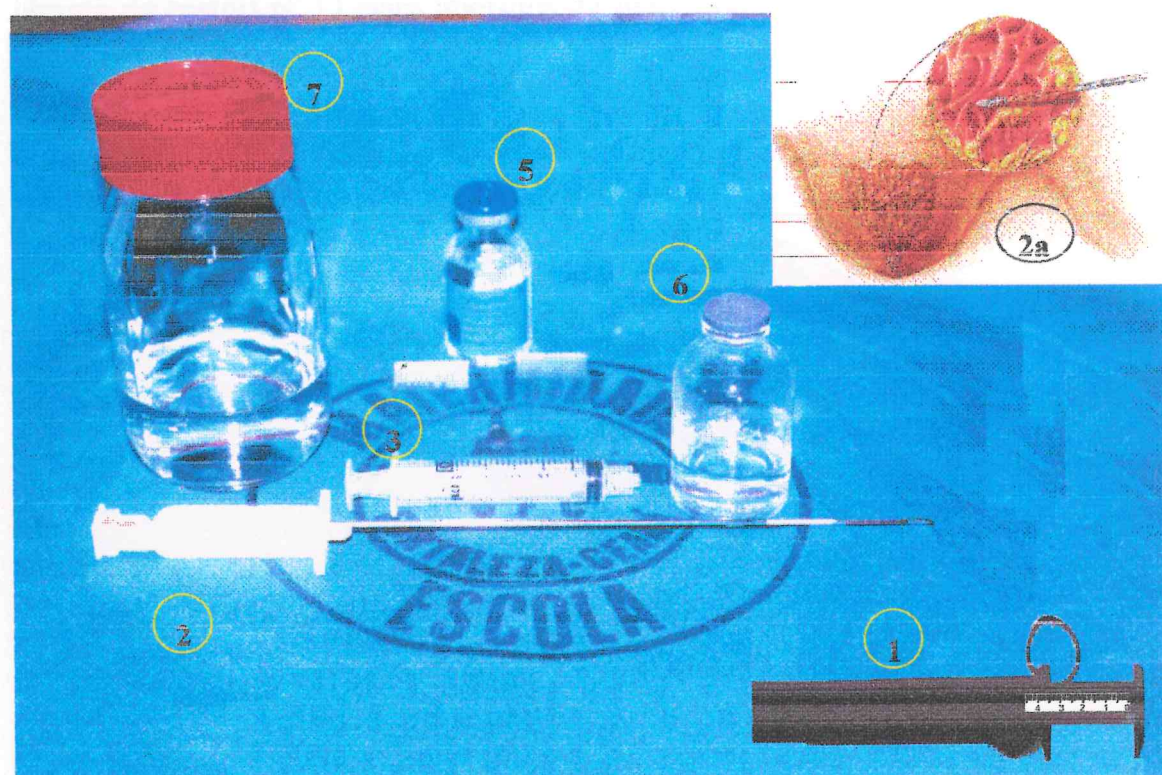


Figura 4. Material usado na biópsia por citologia, Tru-cut e na medida do tumor. 1. Tumorímetro 2. Agulha Tru-cut 3. Seringa e agulha (25x7 ou 25x8) 4. Lâminas para citologia 5. Xylocaína 2% 6. Vidro com solução de formol a 10% para material colhido Tru-cut. 7. Vidro com álcool absoluto para colocar as lâminas da citologia.

3.1.6. Biópsia por Agulha de Tru-Cut:

Este tipo de biópsia de mama é uma intervenção que comporta riscos desprezíveis, sendo realizada sob efeito de anestesia local. Utilizam-se, em média, 5 a 7ml de xylocaína a 2%, sem adrenalina, sobre a região do tumor. Introduce-se a agulha de Tru-cut (Bauer®- Surgical Instruments Production Italy, tamanho da agulha: SC 14/15) através da pele e realiza-se a biópsia. O material é então fixado em formol a 10% e encaminhado ao Departamento de Patologia. Não foi realizada incisão puntiforme com lâmina de bisturi nº 11 para abertura da pele, com o objetivo de facilitar a introdução da agulha (Tabela 3) (Figura 6).

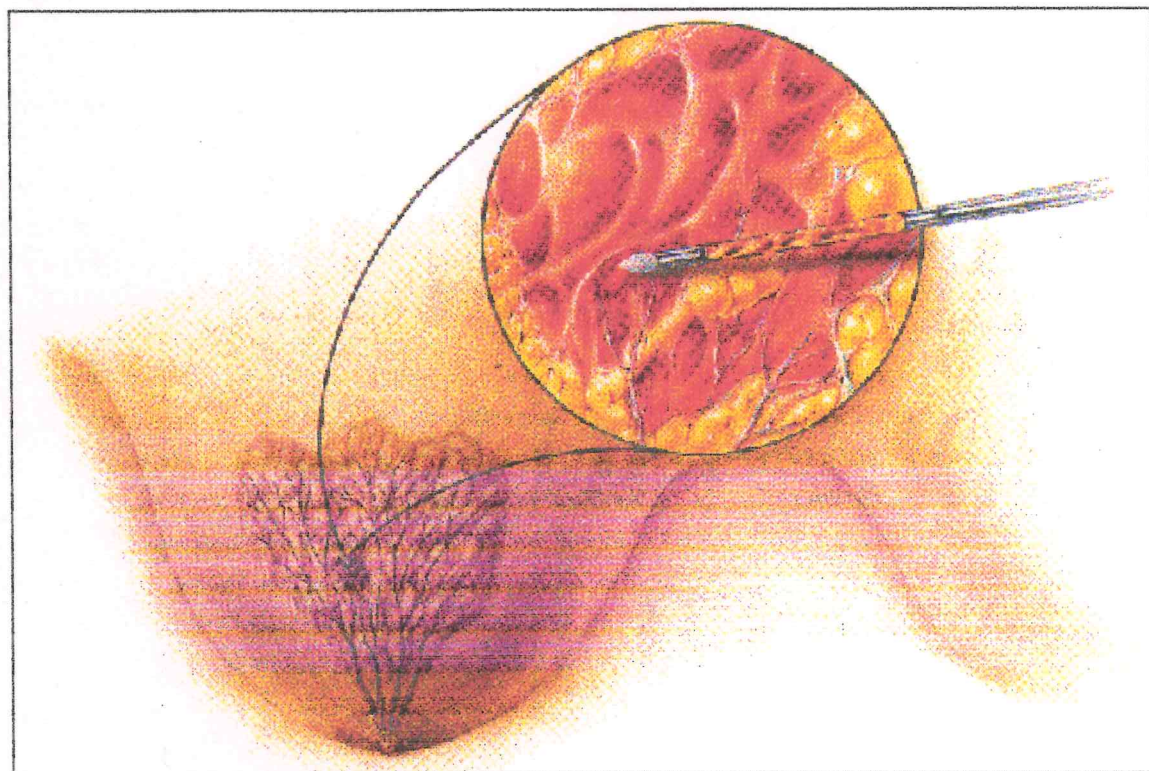


Figura 5. Detalhe mostrando o material colhido na agulha Tru-cut (J.Am.Coll. Surg.,v.181,n.3,p.1,sept.1995)

Com a suspeita clínica, radiológica e ultra-sonográfica de câncer de mama, as pacientes foram encaminhadas ao Setor de Psicologia, pertencente ao Serviço de Mastologia.

Com o resultado anatomopatológico positivo para carcinoma de mama (Tabela 3), as pacientes foram encaminhadas ao Serviço de Quimioterapia para avaliação e conduta dentro do protocolo de quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 3. Avaliação Histológica Pré-Quimioterapia Através da Biópsia com Citologia e Tru-cut das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/anos	Citologia	TRU-CUT
223556(1)	53	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
220342(2)	61	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
223406(3)	70	MATERIAL ESCASSO	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
206850(4)	49	CISTOSARCOMA(?)	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
235033(5)	50	SUSPEITO	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
236426(6)	61	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
162220(7)	60	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
229404(8)	71	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
242630(9)	41	ACELULAR	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
241013(10)	52	FIBROADENOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
082023(11)	56	NEGATIVO	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
234189(12)	52	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
238531(13)	28	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
055714(14)	45	CARCINOMA	1a. fibrose adenose microcal. 2a.Ca.Ductal Infiltrante
249554(15)	63	SUSPEITO	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
246834(16)	47	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
253504(17)	69	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
223325(18)	57	ESCASSO	MAT. ESCASSO TEC. FIBROSO-ADIPOSO
255620(19)	40	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
260593(20)	56	CELS GORDUROSAS	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
260544(21)	49	ACELULAR	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
262228(22)	72	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
255950(23)	28	CARCINOMA	ATIPIAS SUGESTIVAS DE MALIGNIDADE
262242(24)	59	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
243897(25)	60	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
258303(26)	60	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
225935(27)	53	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
265484(28)	63	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
269240(29)	53	NEGATIVA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
121399(30)	65	CARCINOMA	FIBROSE E ADENOSE FOCAL
034038(31)	41	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
281284(32)	58	CARCINOMA	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

MÉDIA

54,44

3.2. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

3.2.1. Critérios de inclusão da quimioterapia

Para evitar os efeitos tóxicos intoleráveis dos quimioterápicos e que eles ponham em risco a vida das pacientes, mais que a própria evolução natural da doença, foram adotados os seguintes critérios para a indicação da quimioterapia:

3.2.1.1. Condições gerais da paciente:

⇒ Consentimento da paciente em aceitar à quimioterapia neoadjuvante, como primeiro tratamento.

⇒ Idade até 70 anos,

⇒ Menos de 10% de perda do peso corporal desde o início da doença.

⇒ Ausência de contra-indicações clínicas para as drogas selecionadas (cardiopatias graves, diabetes de controle clínico difícil, distúrbio de coagulação, etc)

⇒ Ausência de infecção ou infecção presente, porém sob controle.

⇒ Ausência capacidade funcional correspondente aos três primeiros níveis, segundo os índices propostos por Zubrod e Karnofsky:

Avaliação da Capacidade Funcional

Níveis

Zubrod - Karnofsky	Definições
0	100-90% Paciente assintomática ou com sintomas mínimos
1	80-70% Paciente sintomática, mas com capacidade para o atendimento ambulatorial
2	69-50% Paciente permanece no leito menos da metade do dia
3	49-30% Paciente permanece no leito mais da metade do dia
4	29-10% Paciente acamada, necessitando de cuidados constantes

3.2.1.2. Avaliação laboratorial:

⇒Leucócitos $> 3.000/\text{mm}^3$

⇒Neutrófilos $> 2.000/\text{mm}^3$

⇒Plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$

⇒Hematócrito $>30\%$

⇒Uréia $\leq 50\text{mg/dl}$

⇒Creatinina $\leq 1,5\text{mg/dl}$

3.2.1.3. Eletrocardiograma (ECG)

Para avaliar alguma alteração no traçado eletrocardiográfico que pode contra-indicar o uso de Epirrubicina, como também observar algum efeito de cardiotoxicidade, que algumas vezes são observados com o uso deste quimioterápico, quando administrada em doses mais elevadas.

Ressalte-se que esses critérios não são rígidos, mas devem ser adaptados às características clínicas individuais de cada paciente.

3.2.2. Critérios de exclusão ao protocolo de quimioterapia neoadjuvante

- ⇒ Neoplasia associada
- ⇒ Tumor de localização central
- ⇒ Multicentricidade do tumor demonstrada pela mamografia
- ⇒ Metástase a distância, inclusive supraclavicular
- ⇒ Carcinoma inflamatório
- ⇒ Pele ulcerada (necrose, infecção)
- ⇒ Estado geral comprometido (perda de peso, hipoproteïnemia)

3.2.3. Esquema da quimioterapia neoadjuvante

Com os dados laboratoriais favoráveis e obedecendo aos critérios clínicos para a aplicação da quimioterapia neoadjuvante, as pacientes foram submetidas a três ciclos de: 5-Fluorouracil, Epirrubicina, Ciclofosfamida, com intervalos de 21 dias cada ciclo, nas seguintes dosagens:

⇒5-Fluorouracil	- 500mg/m ²
⇒Epirubicina	- 50mg/m ²
⇒Ciclofosfamida	- 500mg/m ²

Duas horas antes de infundir a quimioterapia foi prescrito Cloridrato de Ondansetron Diidratado (Zofran ®), na dosagem de 8mg, em 10ml de solução aquosa, com administração intravenosa, com a finalidade de amenizar os efeitos da quimioterapia como náuseas e/ou vômitos, foram a 4mg (5ml) antes e 4mg (5ml) após a quimioterapia. Se a paciente apresentasse vômitos, durante a infusão da quimioterapia, eram aplicados 4mg de dexametasona antes da primeira dosagem do zofran® (4mg). Havendo persistência dos vômitos após aplicada a dexametasona, no próximo ciclo, aumentava-se a dose de zofran® para 8mg antes e 8mg após a quimioterapia, e também a dose de dexametasona pré-quimioterapia para 8mg.

A cada 21 dias, as pacientes foram reavaliadas quanto ao tamanho do tumor. Fazia-se a medição através do tumorímetro e solicitavam-se os exames de laboratório para observar prováveis alterações hemáticas e renais. O eletrocardiograma foi realizado no início e ao final dos três ciclos de quimioterapia neoadjuvante.

Concluídos os três ciclos da quimioterapia, repetia-se o exame clínico-físico, a mamografia e a ultra-sonografia (Figuras 6a, 6b, 6c, 6d e Figuras 7a, 7b, 7c, 7d), medidas do tamanho do tumor através do tumorímetro. Avaliava-se o volume, a diferença no volume e a variação na resposta (Tabela 14, 17 e 19), os exames laboratoriais, citologia, “tru-cut” e

ECG, que foram realizados no início da quimioterapia. A partir de então, essas pacientes foram encaminhadas para programar a cirurgia.

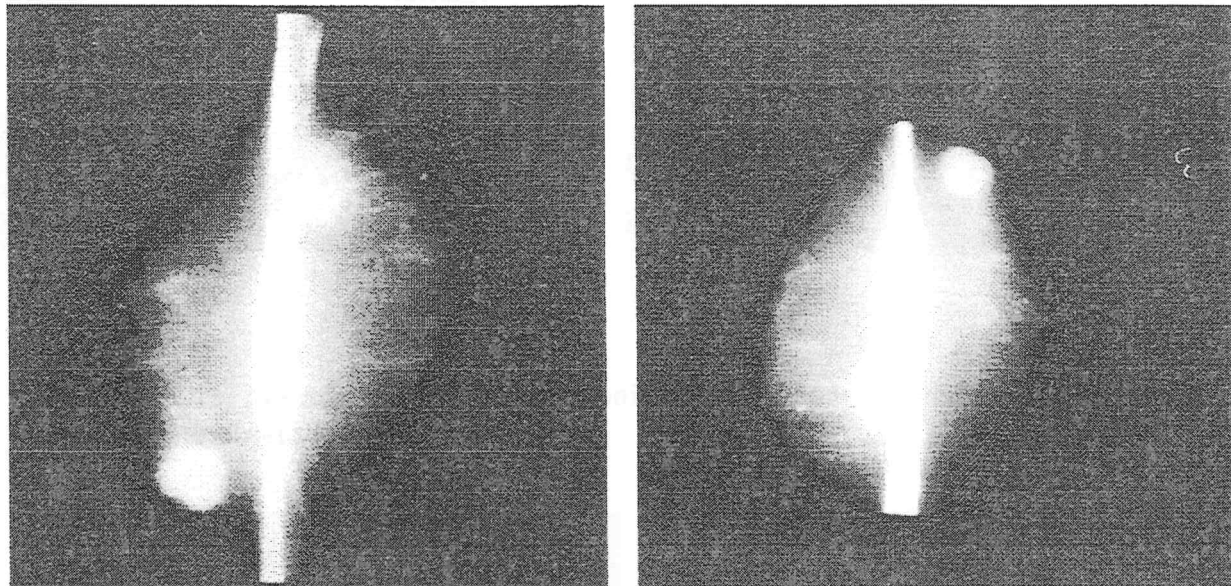


Figura 6a, 6b. Mamografia pré e pós quimioterapia, respectivamente (Protocolo nº 12), Sem Resposta Objetiva .

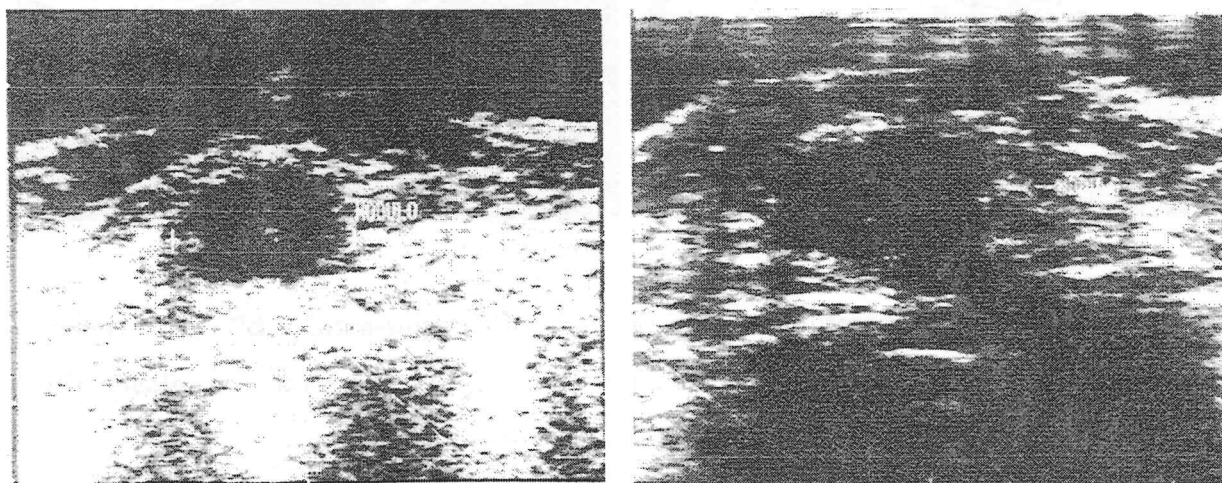


Figura 6c, 6d. Ultra-sonografia pré e pós-quimioterapia, respectivamente (Protocolo nº 12), Sem Resposta Objetiva.

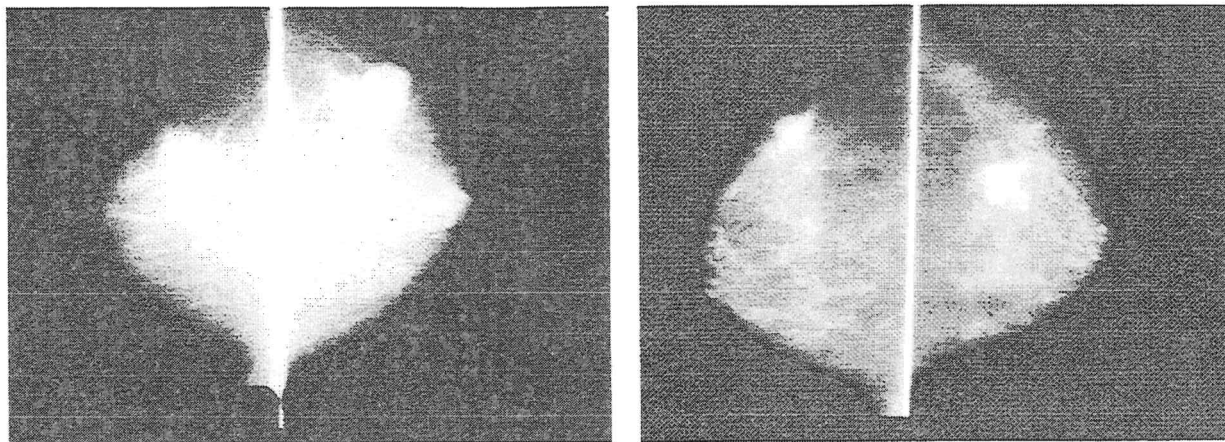


Figura 7a, 7b. Mamografia pré e pós-quimioterapia, respectivamente (Protocolo n° 7), Resposta objetiva de 53,70%.

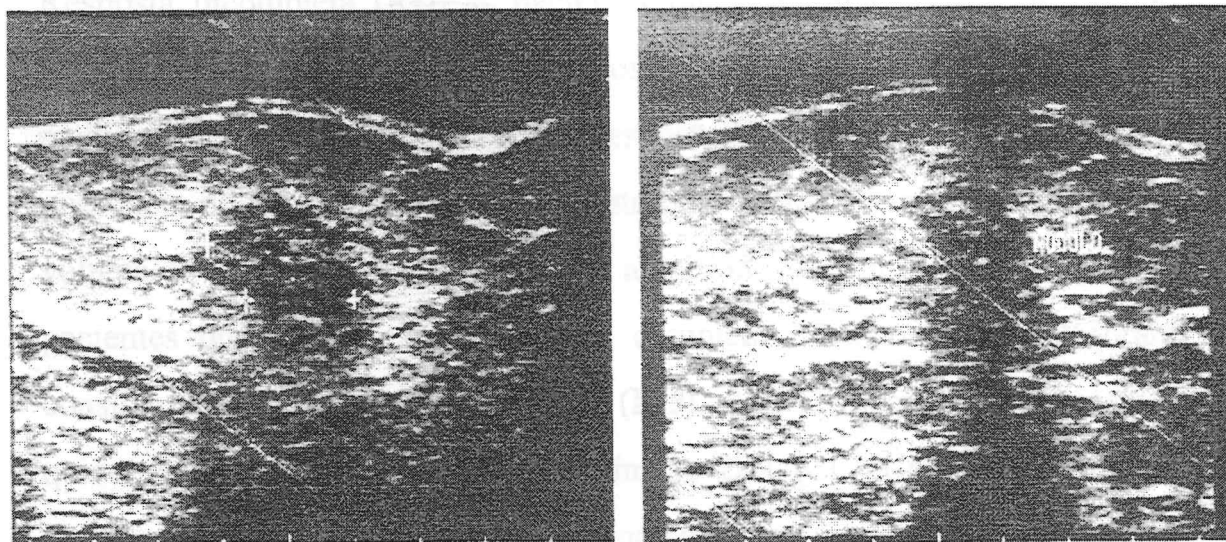


Figura 7c, 7d. Ultra-sonografia pré e pós-quimioterapia, respectivamente (Protocolo n° 7), Resposta objetiva de 90,63%.

O volume do tumor foi calculado pela fórmula de Steel, que é a seguinte: $V = \frac{D \times d^2}{6} \times \pi$

6

onde,

V= volume, D= diâmetro maior e d= diâmetro menor, considerando-se $\pi = 3$ (FOROUHI et al., 1994).

3.3. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Os critérios para avaliação da resposta clínica foram seguidos de acordo com International Union Against Câncer (IUAC) que relaciona os seguintes conceitos: Resposta Completa (RC), definida como desaparecimento completo do tumor e sem nenhuma evidência de doença clínica, Resposta Parcial (RP), as pacientes que tiveram resposta efetiva maior ou igual a 50% de diminuição nas medidas do volume do tumor, Resposta Incompleta (RI), as pacientes que tiveram resposta menor que 50% no volume tumoral, Sem Resposta (SR), não houve alteração nas medidas pré e pós quimioterapia e Resposta Negativa (RN), as pacientes que, além de não apresentarem resposta efetiva, houve um crescimento no volume do tumor (HORTOBAGYI et. al., 1988. SCHOLL et al., 1991). As pacientes que apresentaram resposta completa e resposta parcial foram consideradas como resposta objetiva (RO). Após avaliação da resposta à quimioterapia, segundo os critérios clínicos da UICC (União Internacional de Controle do Câncer), foi indicada a cirurgia conservadora (quadrantectomia com dissecação axilar completa) ou a radical modificada (mastectomia com a técnica de Madden).

3.4. TÉCNICA OPERATÓRIA

Depois das pacientes terem sido submetidas aos três ciclos de quimioterapia neoadjuvante e a uma avaliação pré-operatória, elas são avaliadas pela anestesista do serviço. As pacientes foram operadas sob

efeito de anestesia geral balanceada, com intubação oro-traqueal sob ventilação mecânica controlada.

A finalidade do nosso trabalho, é realizar cirurgia conservadora após os três ciclos de quimioterapia, como antes mencionado. Este procedimento tem várias opções: quadrantectomia, ressecção segmentar, lumpectomia ou tylectomia. Foi decidido efetuar quadrantectomia com esvaziamento axilar (Figura 8 - 13), por ser um procedimento melhor definido e ter condições de proceder uma ressecção com melhor margem de segurança, dentre as técnicas mencionadas (SACCHINE et al., 1991, VERONESI, et al., 1995).

Quando o tumor se encontra no quadrante superior externo, faz-se uma única incisão oblíqua em direção à axila, com segmento de pele em elipse, o que facilita e permite realizar um esvaziamento axilar com excelente exposição e plena segurança (Figura 8).

Encontrando-se o tumor nos demais quadrantes, faz-se opção por uma incisão sobre a área de projeção do tumor, incluindo-se pele, onde se efetua uma quadrantectomia com retirada de toda região ocupada pelo tumor. No leito operatório foi deixada drenagem por aspiração contínua (tipo ZAMMIVAC®, modelo nº10, agulha 3,17mm -1/8"-polegada-)(Figura 13), permanecendo até à alta hospitalar. Após reconstituído o local do procedimento cirúrgico, realiza-se uma outra incisão acompanhando a linha da prega axilar, para que se proceda-se o esvaziamento da axila nos níveis I, II e III. Nível I, definido como sendo o tecido axilar inferior e lateral ao bordo do músculo peitoral menor até o bordo do lastíssimo dorsi. Nível II, tecido axilar posterior ao músculo peitoral menor e Nível III, tecido axilar da

parte medial do músculo peitoral menor até o ligamento de Halsted (LLOYD et al., 1989)

A hemostasia é feita criteriosamente com eletrocautério. A peça cirúrgica é encaminhada ao serviço de patologia, para estudo histopatológico, e observar se as margens de ressecção da peça cirúrgica encontravam-se livres de doença. No estudo histopatológico foram avaliados: o tipo histológico do tumor, o número de gânglios retirados e o número de gânglios comprometidos.

As pacientes permanecem internadas por 24 horas; com raras exceções, permaneciam por 48 horas de pós-operatório. Foi usada antibioticoterapia profilática de rotina, com 1 grama cefalotina antes da indução da anestesia e 1 grama ao final da cirurgia. A analgesia pós-operatória foi feita com diclofenaco sódico, via intramuscular. Os pontos são retirados no 7º dia de pós-operatório.



Figura 9. Mostra a ressecção da peça cirúrgica, com o ligamento de Halsted, e a peça cirúrgica, com o ligamento de Halsted, e a peça cirúrgica, com o ligamento de Halsted.



Figura nº 8. Paciente Protocolo nº 30, 65 anos, portadora de câncer de mama (IIa), localizado no quadrante superior externo da mama esquerda, no qual foi realizada uma incisão oblíqua na projeção da axila com conteúdo de pele em elipse, para que assim pudesse dar melhor margem de segurança.

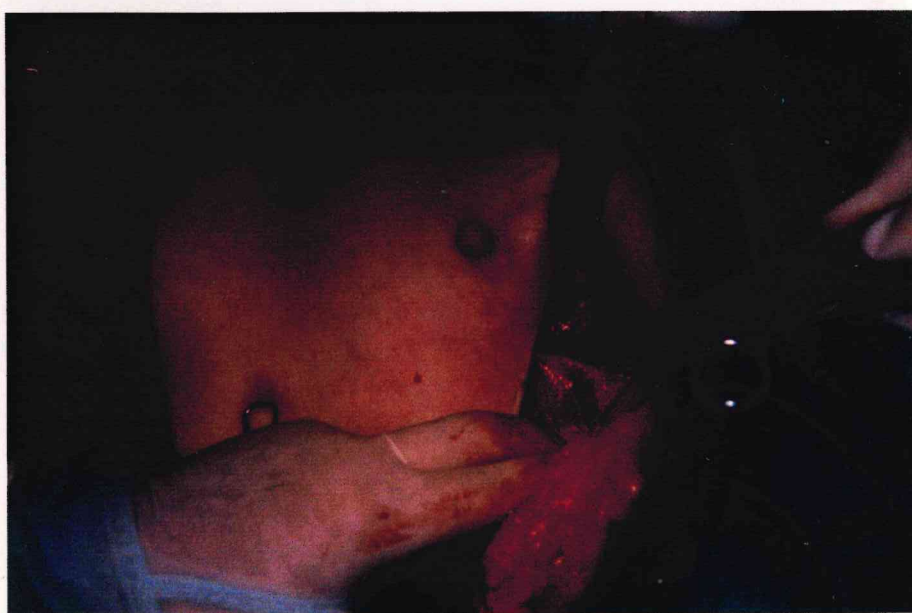


Figura nº 9. Mostra o tumor já ressecado, estendendo-se à dissecação da axila com excelente exposição. No bordo superior, mostra a preservação do músculo peitoral menor, onde se observa sua borda lateral externa.

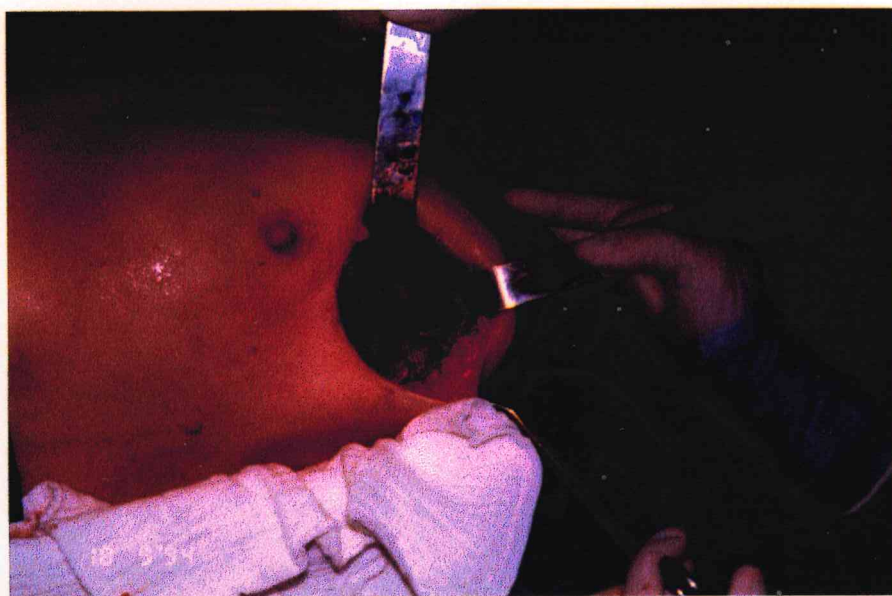


Figura nº 10. Observa-se a fossa axilar já dissecada onde mostra a artéria e a veia axilar.

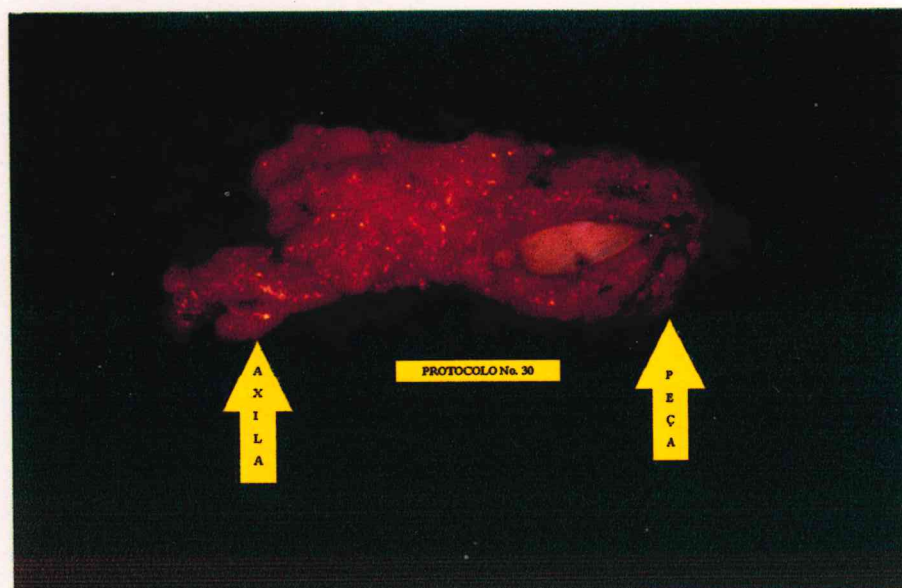


Figura nº 11 A peça cirúrgica com tumor totalmente ressecado e todo o conteúdo da axila.

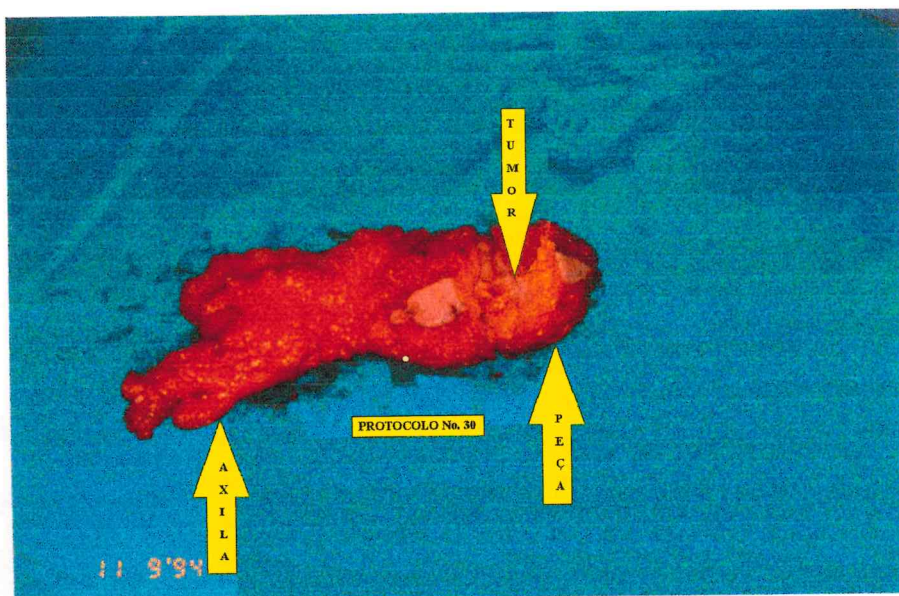


Figura nº 12. Toda peça cirúrgica que foi seccionada em sentido transverso na projeção do tumor com a finalidade de mostrar sua intimidade.



Figura nº 13. Aspecto ao final da cirurgia.

Após a alta hospitalar, as pacientes foram encaminhadas de volta ao ambulatório de Mastologia, para submeter-se à terapêutica complementar: radioterapia e quimioterapia adjuvante, como dantes mencionado.

3.5. RADIOTERAPIA PÓS-CIRURGIA

Todas as pacientes que se submeteram à quadrantectomia receberam radioterapia, obedecendo-se a um intervalo médio de 30 dias após a cirurgia. Foram aplicados 5000cGy na glândula mamária e 1000cGy como reforço no leito operatório. Nas pacientes mastectomizadas, a dosagem de radioterapia realizada foi de 6000cGy no plastrão mamário (HARRIS et al.,1990). Em ambos os grupos, a axila não foi irradiada depois da dissecação.

3.6. QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Após a radioterapia, as pacientes submeteram-se à esquema de quimioterapia adjuvante, de acordo com a avaliação do comprometimento histopatológico dos gânglios axilares.

3.7. HORMONIOTERAPIA

Após o esquema com quimioterapia, adjuvante, todas as pacientes submeteram-se à hormonioterapia com Tamoxifeno®, na dosagem de 20mg/dia, por um período de 5 anos.

3.8. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS COSMÉTICOS APÓS QUADRANTECTOMIA

Embora sejam bastante empíricos, os resultados cosméticos foram analisados seguindo-se os seguintes critérios:

3.8.1. Excelente: a mama operada fica quase igual a que não foi tratada

3.8.2. Bom: a mama operada fica pouco diferente da mama não tratada

3.8.3. Satisfatório: a mama operada é claramente diferente da mama não tratada, mas sem sérias distorções

3.8.4. Ruim (pobre): a mama operada tem sérias distorções (JACQUILLAT et. al., 1988, SACCHINI et al., 1991, ROELSTRAETE et al., 1993).

3.9. MODELO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA UTILIZADO

Foi realizado no Laboratório de Estatística, pertencente ao Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal do Ceará.

3.9.1 Estatística do Teste t

Para verificar se existe evidência de redução no volume do tumor devido ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante, utilizou-se o teste T para dados emparelhados. Para isto, foram analisadas as medidas do volume antes e depois do tratamento, obtidas nos exames físicos, mamografia e ultra-sonografia.

As hipóteses de interesses são:

$H_0: \mu_A = \mu_D$ (não existe evidência de que a quimioterapia neoadjuvante reduz em média o volume do tumor).

$H_1: \mu_A \neq \mu_D$ (Existe evidência de que a quimioterapia neoadjuvante reduz o volume do tumor).

A estatística do teste é: $t = \frac{\bar{D}}{s_D / \sqrt{n}}$

onde:

\bar{D} = média das diferenças observadas no volume antes e depois da quimioterapia

neoadjuvante.

s_D = desvio padrão das diferenças

n = tamanho da amostra = 32

3.9.2 Análise de Variância

Para verificar se a resposta clínica obtida difere em médias quanto ao tipo de exame (físico, ultra-sonografia e mamografia), utilizou-se a análise de variância do modelo com um fator tendo medida repetidas no mesmo elemento.

O modelo da análise é dado por:

$$y_{ijk} = \mu + P_i + E_{j(i)} + T_k + E_{jk(i)}$$

onde:

y_{ijk} = resposta clínica da i -ésima paciente

μ = média geral da resposta clínica

P_i = i -ésima paciente, $i = 1, 2, 3, \dots, 32$

$E_{j(i)}$ = erro aleatório (em cada paciente)

T_k = k -ésimo exame, $k=1, 2, 3$

$E_{jk(i)}$ = erro aleatório

Hipóteses de interesses:

H_0 : $\mu_{EF} = \mu_{EU} = \mu_{EM}$ (não existe diferença entre as 3 médias das respostas dos exames)

$H_1: \mu_{EF} \neq \mu_{EU} \neq \mu_{EM}$ (pelo menos em um dos exames, a resposta média é diferente).

3.9.3 Teste Exato de Fisher e Teste Quiquadrado

Para verificar a associação entre a resposta clínica e os antecedentes pessoais da paciente, utilizou-se o teste Exato de Fisher (para tabelas de contingência 2x2) e o teste qui-quadrado (WINER, c1971, Soares, 1983).

Nos critérios para avaliação da resposta clínica foram obedecidos os seguintes conceitos: Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP), Resposta Incompleta (RI), Sem Resposta (SR), e Resposta Negativa (RN). As pacientes que apresentaram uma resposta completa e resposta parcial foram consideradas como tendo Resposta Objetiva (RO), definidas anteriormente.

Tabela 3. Avaliação Quantitativa da Resposta Clínica em Pacientes do Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante para o Câncer de Mama em MEAC-UFC no Período de Março de 2015 a Junho de 2016.

IDADE	RC	RP	RI	SR	RN	TOTAL
≤ 50 anos	1	1	0	0	0	2
> 50 anos	1	1	1	0	0	3
TOTAL	2	2	1	0	0	5

4. RESULTADOS

As pacientes apresentaram uma média de idade de 54,44 anos, a variação foi de 28 à 72 anos e desvio padrão de 11,21 (Tabela 4). Das 32 pacientes estudadas, 10 (31,25%) tinham idade menor ou igual a 50 anos e 22 pacientes (68,75%) acima de 50 anos (Tabela 5) (Gráfico 1).

Tabela 4. Estatísticas Descritivas das Variáveis Quantitativas das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

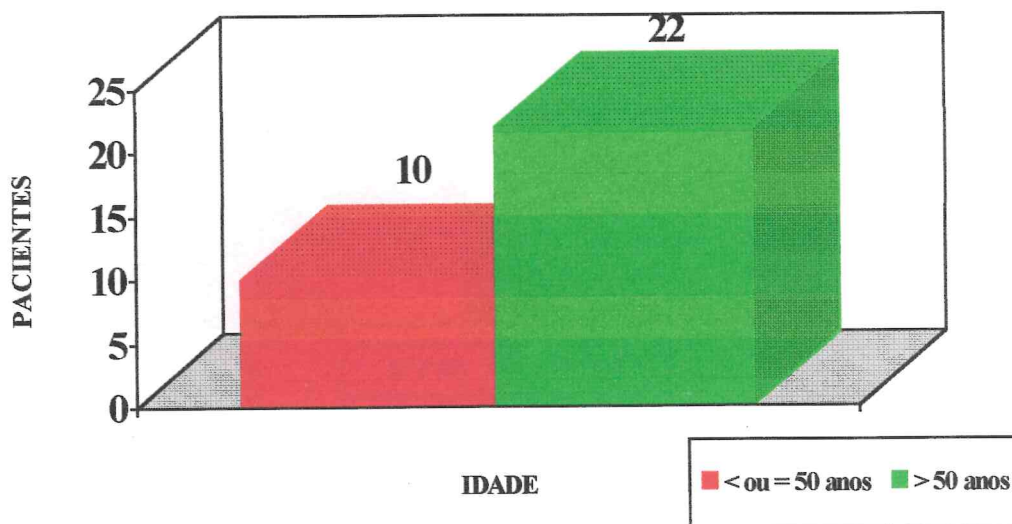
Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	54,44	11,21	28,00	72,00
Menarca	13,34	1,60	11,00	17,00
Gestações	4,84	4,11	0	15,00
RO ao Exame Físico	84,47	11,48	66,55	100,00
RO ao Exame Ultra-sonografia	80,84	15,70	55,72	100,00
RO ao Exame Mamografia	81,19	17,75	53,70	100,00
Nódulos Positivos	2,28	3,67	0	14,00
Nódulos Negativos	10,06	3,83	3,00	19,00
Nódulos Totais	12,34	4,50	3,00	23,00

Tabela 5. Avaliação Quanto à Idade das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 A Setembro/1995.

IDADE	PACIENTES	%
≤ 50 anos	10	31,25
> 50 anos	22	68,75
TOTAL	32	100

GRÁFICO 1

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO A IDADE



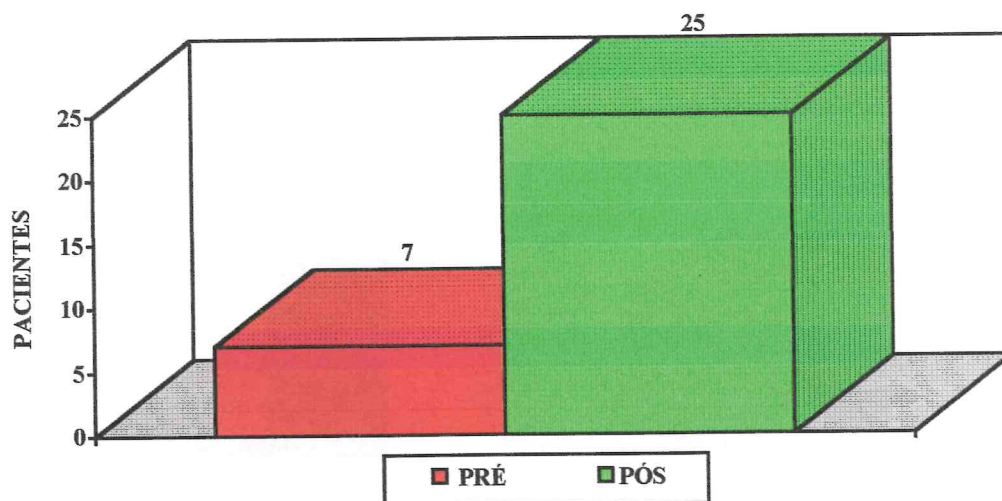
No que foi referido ao estado menopausal, 25 destas (78,13%) estavam na pós menopausa e 7 (21,87%) na pré menopausa (Tabela 6) (Gráfico 2),

Tabela 6. Avaliação Quanto a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

MENOPAUSA	PACIENTES	%
PRÉ	07	21,87
PÓS	25	78,13
TOTAL	32	100

GRÁFICO 2.

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO A MENOPAUSA

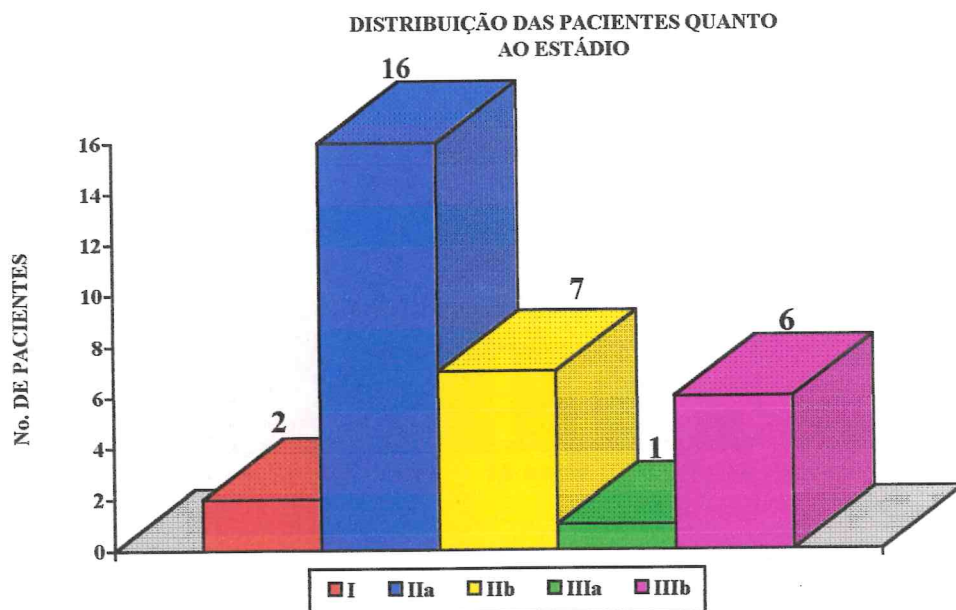


Quanto ao estadiamento, as pacientes encontravam-se distribuídas da seguinte maneira: I (2), IIa (16), IIb (7), IIIa (1), IIIb (6), nas porcentagens de 6,25, 50,00, 21,88, 3,12, e 18,75%, respectivamente (Tabela 7) (Gráfico 3)

Tabela 7. Distribuição Quanto ao Estádio das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

ESTÁDIO	PACIENTES	%	%
I	2	6,25	6,25
IIa	16	50,00	71,88
IIb	7	21,88	
IIIa	1	3,12	21,87
IIIb	6	18,75	
TOTAL	32	100	100

GRÁFICO 3



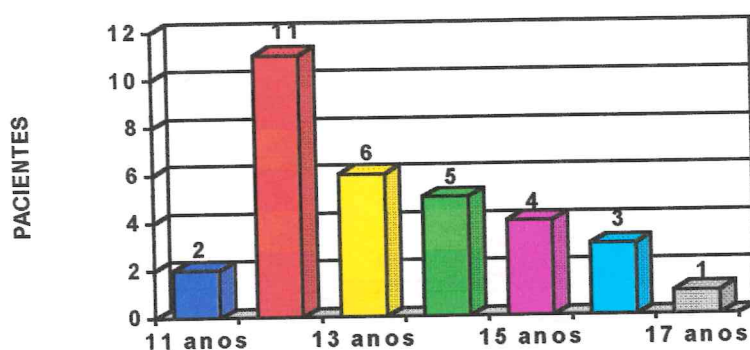
A menarca apresentou-se oscilando de 11 a 17 anos (Tabela 8) (Gráfico 4), com média de idade de 13,34 anos, desvio padrão de 1,60 (Tabelas 4).

Tabela 8. Distribuição de Frequências da Idade da Menarca das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Idade/anos	Nº	%
11	2	6,30
12	11	34,40
13	6	18,80
14	5	15,60
15	4	12,50
16	3	9,40
17	1	3,10
Total	32	100,00

GRÁFICO 4

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO A MENARCA



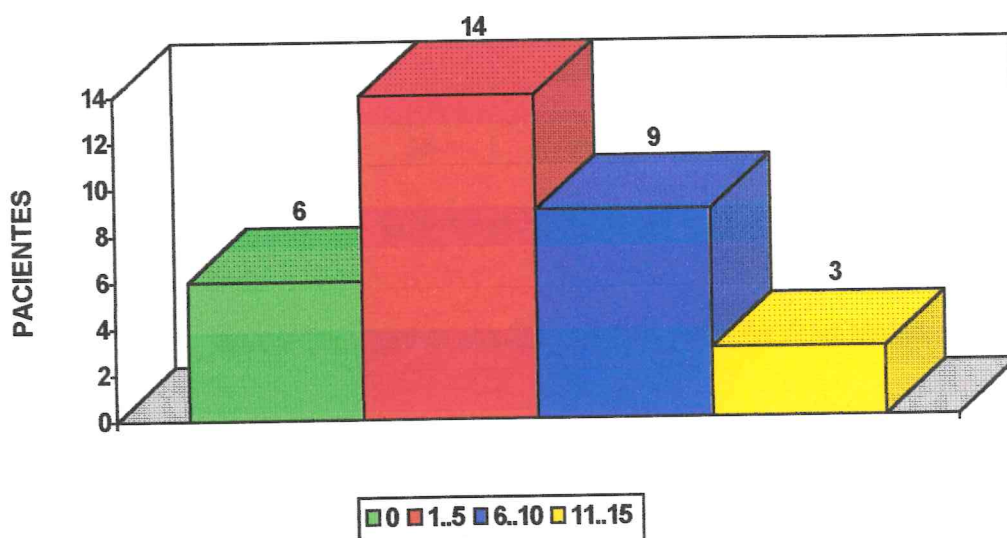
O número de gestações, apresentou-se com uma variação, sem nenhuma gestação a 15 gestações (Tabela 9) (Gráfico 5), uma média de 4,84 gestações, desvio padrão de 4,11 (Tabela 4).

Tabela 9. Avaliação Quanto ao Número de Gestações das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

GESTAÇÕES	PACIENTES	%
NENHUMA	6	18,75
1 - 5	14	43,75
6-10	9	28,12
11-15	3	9,38
TOTAL	32	100

GRÁFICO 5

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO AO NÚMERO DE GESTAÇÕES



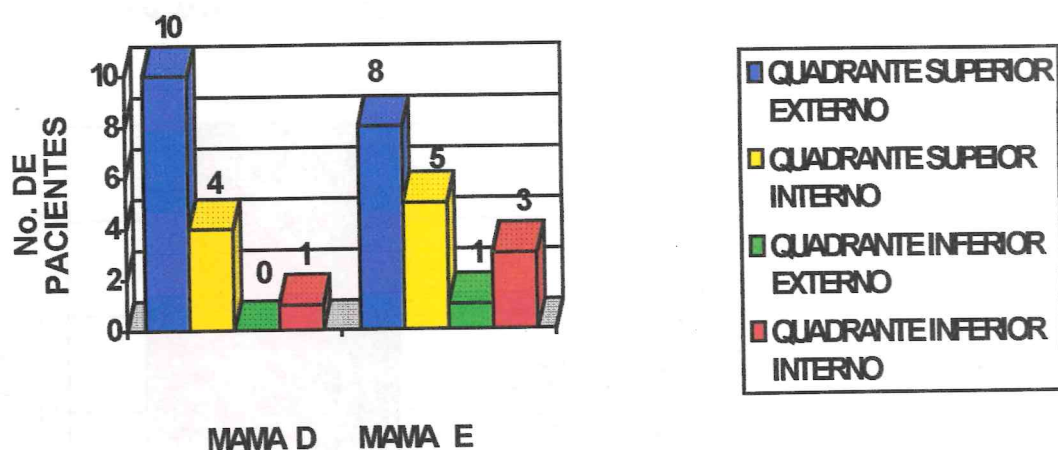
As localizações dos tumores e as distribuições de acordo com os quadrantes foram observadas da seguinte forma: mama direita: 15 pacientes (46,87%), sendo no quadrante superior externo 10 (31,25%), quadrante superior interno 4 (12,5%), quadrante inferior externo nenhuma (Zero%), quadrante inferior interno 1 (3,12%), na mama esquerda: 17 pacientes (53,13%), sendo no quadrante superior externo 8 (25,00%), quadrante superior interno 05 (15,62%), quadrante inferior externo 1 (3,12%) e quadrante inferior interno 3 (9,37%) (Tabela 10) (Gráfico 6).

Tabela 10. Distribuição de Freqüências da Localização do Tumor na Mama das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995

Localização	Mama Direita		Mama Esquerda	
	N ^o	%	N ^o	%
Quadrante Superior Externo	10	31,25	8	25,00
Quadrante Superior Interno	4	12,50	5	15,63
Quadrante Inferior Externo	-	-	1	3,12
Quadrante Inferior Interno	1	3,12	3	9,34
Total	15	46,87	17	53,13

GRÁFICO 6

AVLIAÇÃO QUANTO A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR NA MAMA



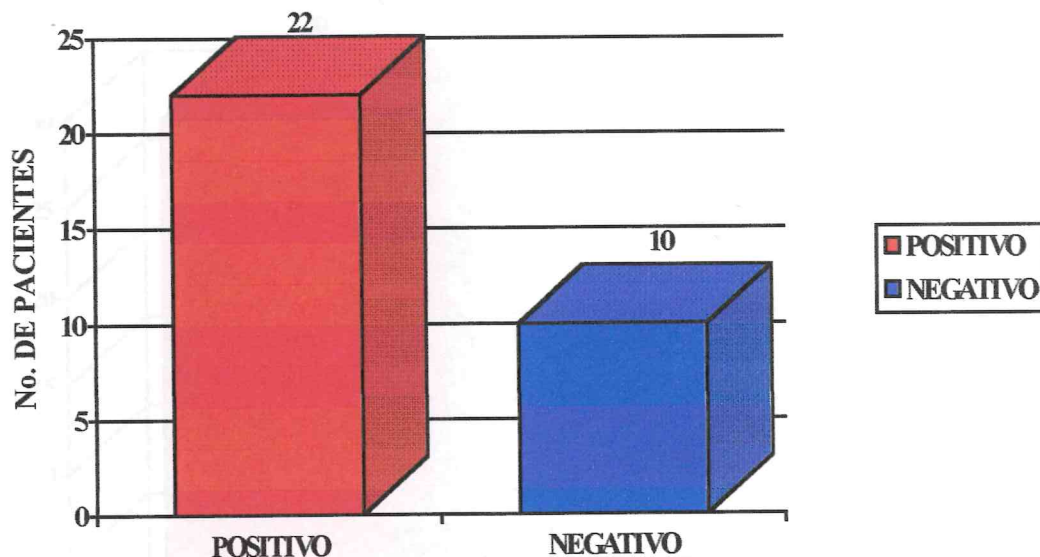
Na avaliação da positividade na citologia pré-quimioterapia, observou-se positividade em 22 pacientes, negativo em 5, falso negativo em 1, suspeito em 2 e material escasso em 2. Consideramos então uma positividade absoluta nas porcentagens de 68,75%, e os demais como sendo negativo em 31,25% (Tabela 11) (Gráfico 7).

Tabela 11. Avaliação da Positividade da Citologia Pré-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

CITOLOGIA	PACIENTES	%
POSITIVO	22	68,75
NEGATIVO	5	15,63
FALSO NEGATIVO	1	3,12
SUSPEITO	2	6,25
MATERIAL ESCASSO	2	6,25
TOTAL	32	100,00

GRÁFICO 7

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES DA CITOLOGIA PRÉ-QUIMIOTERAPIA



Na avaliação da positividade da biópsia por “tru-cut” pré-quimioterapia o índice observado foi positivo em 30 pacientes e negativo em 01 paciente, material escasso em 1 paciente, perfazendo as porcentagens

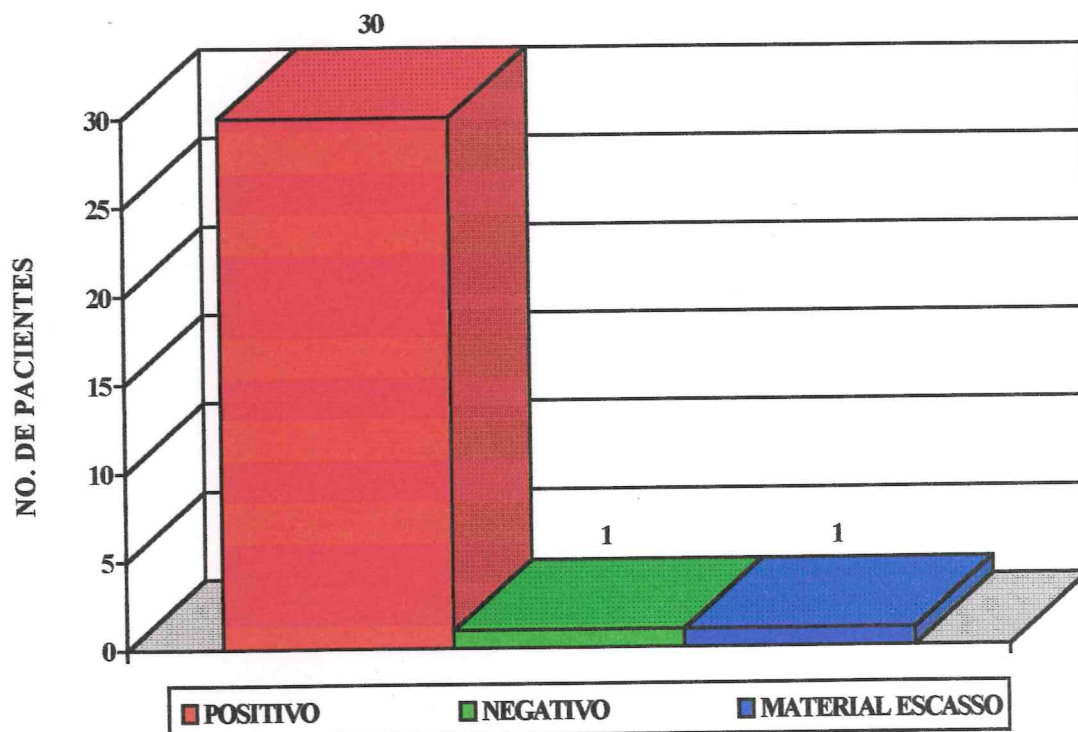
de 93,76% (positivo), 3,12% e 3,12% (6,24%) respectivamente. O resultado com material escasso foi considerado (Tabela 12) (Gráfico 8).

Tabela 12. Avaliação da Positividade da Biópsia por “Tru-cut” Pré-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

BIÓPSIA “TRU-CUT”	PACIENTES	%
POSITIVO	30	93,76
NEGATIVO	1	3,12
MATERIAL ESCASSO	1	3,12
TOTAL	32	100,00

GRÁFICO 8

AValiação da Positividade da Biópsia por TRU-CUT



Na análise da resposta ao exame físico, com as medidas pré-quimioterapia (Tabela 13) e pós-quimioterapia (Tabela 14), foram calculados os volumes, diferença de volume e variação na resposta. São os seguintes os resultados: resposta completa (RC) em 3 pacientes (9,37%), resposta parcial (RP) em 18 pacientes (56,26%), resposta incompleta (RI) em 6 pacientes (15,63%), sem resposta (SR) em 3 pacientes (9,37%) e resposta negativa (RN) em 3 pacientes (9,37%) (Tabela 15) (Gráfico 9). Encontrou-se evidência significativa na redução dos volumes dos tumores nas medidas ao exame físico, antes e depois da quimioterapia neoadjuvante; os tumores que iniciaram com uma média de volume de $24,23\text{cm}^3$, apresentaram-se posteriormente uma média de $7,53\text{cm}^3$ ($p < 0,001$), desvio padrão de 4,05 antes e 1,61 depois da quimioterapia, grau de liberdade de 31 (Tabela 16)

Tabela 13. Medidas dos Tumores Pré-Quimioterapia ao Exame Físico, Mamografia e Ultra-sonografia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/93 a Setembro/95.

Prontuários	Idade/anos	Exame Físico	Mamografia	Ultrassonografia
		Dimensões/cm	Dimensões/cm	Dimensões/cm
223556(1)	53	8,00x7,00	4,50x3,00	2,90x2,30
220342(2)	61	2,00x2,00	Normal	3,10x2,70
223406(3)	70	3,80x3,20	3,00x2,50	2,25x2,06
206850(4)	49	5,20x4,60	*N.R .S.	Nódulo Sólido
235033(5)	50	4,50x2,50	2,50x2,00	N.R.S.
236426(6)	61	6,00x4,00	3,50x3,00	3,10x2,00
162220(7)	60	5,40x4,80	4,50x3,00	2,40x1,80
229404(8)	71	2,00x1,00	3,00x1,50	2,00x1,50
242630(9)	41	4,00x2,80	4,00x3,00	2,70x2,50
241013(10)	52	1,40x0,90	Normal	1,40x1,00
082023(11)	56	3,50x2,50	Normal	2,00x1,40
234189(12)	52	2,90x2,70	3,50x2,00	2,30x1,70
238531(13)	28	2,60x2,40	2,50x2,00	2,40x2,40
055714(14)	45	2,90x2,40	Normal	1,50x1,40
249554(15)	63	2,50x2,00	2,50x2,50	2,00x1,00
246834(16)	47	4,30x3,50	3,00x3,00	Nódulo Sólido
253504(17)	69	4,50x2,50	2,50x2,50	1,20x1,00
223325(18)	57	5,80x5,00	3,00x3,00	2,40x2,30
255620(19)	40	3,40x3,00	3,00x3,00	3,20x2,80
260593(20)	56	4,20x3,20	3,00x2,50	4,20x3,30
260544(21)	49	5,40x4,60	1,50x1,20	4,20x3,10
262228(22)	72	3,20x2,60	3,00x2,50	2,20x1,80
255950(23)	28	5,30x4,50	3,00x3,00	2,10x2,00
262242(24)	59	1,80x1,50	1,80x1,50	1,60x1,30
243897(25)	60	6,00x5,00	4,50x3,50	4,00x2,70
258303(26)	60	4,00x3,80	2,50x2,50	2,40x1,60
225935(27)	53	3,80x2,90	2,00x1,40	1,10x1,70
265484(28)	63	3,70x3,50	3,20x2,50	3,10x1,40
269240(29)	53	4,00x2,50	1,50x1,40	1,00x0,70
121399(30)	65	2,30x2,00	3,00x2,50	2,00x1,20
034038(31)	41	2,80x2,20	Normal	2,10x1,80
281284(32)	58	2,80x2,50	2,00x2,00	2,10x1,80
MÉDIA	54,44			

*N.R.S.=Não realizado no serviço/extraviado do arquivo

Tabela 14. Avaliação ao Exame Físico Pré e Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995

Prontuários	Idade/anos	PRÉ-QUIMIOTERAPIA			PÓS-QUIMIOTERAPIA			Diferença	Δ%
		Dimensões/cm		Volume/cm ³	Dimensões/cm		Volume/cm ³		
223556(1)	53	8,00	7,00	196,00	0,80	0,70	0,20	195,80	99,90
220342(2)	61	2,00	2,00	4,00	1,00	1,00	0,50	3,50	87,50
223406(3)	70	3,80	3,20	19,46	3,00	2,00	6,00	13,46	69,16
206850(4)	49	5,20	4,60	55,01	4,00	3,00	18,00	37,01	67,27
235033(5)	50	4,50	2,50	14,06	2,50	1,50	2,81	11,25	80,00
236426(6)	61	6,00	4,00	48,00	2,80	2,50	8,75	39,25	81,77
162220(7)	60	5,40	4,80	62,20	redução total	red.total	redução total	62,20	100,00
229404(8)	71	2,00	1,00	1,00	1,50	1,00	0,75	0,25	25,00
242630(9)	41	4,00	2,80	15,68	4,00	2,80	15,68	0,00	0,00
241013(10)	52	1,40	0,90	0,57	3,50	2,80	13,72	-13,15	-2.319,75
082023(11)	56	3,50	2,50	10,94	1,50	1,00	0,75	10,19	93,14
234189(12)	52	2,90	2,70	10,57	3,00	2,60	10,14	0,43	4,07
238531(13)	28	2,60	2,40	7,49	3,00	2,80	11,76	-4,27	-57,05
055714(14)	45	2,90	2,40	8,35	2,00	1,00	1,00	7,35	88,03
249554(15)	63	2,50	2,00	5,00	2,40	2,10	5,29	-0,29	-5,84
246834(16)	47	4,30	3,50	26,34	2,50	2,00	5,00	21,34	81,02
253504(17)	69	4,50	2,50	14,06	1,00	1,00	0,50	13,56	96,44
223325(18)	57	5,80	5,00	72,50	3,50	3,00	15,75	56,75	78,27
255620(19)	40	3,40	3,00	15,30	2,90	2,00	5,80	9,50	62,05
260593(20)	56	4,20	3,20	21,50	3,80	2,60	12,84	8,66	40,27
260544(21)	49	5,40	4,60	57,13	1,80	1,50	2,03	55,11	96,46
262228(22)	72	3,20	2,60	10,82	3,20	2,60	10,82	0,00	0,00
255950(23)	28	5,30	4,50	53,66	redução total	red.total	redução total	53,66	100,00
262242(24)	59	1,80	1,50	2,03	1,00	1,00	0,50	1,53	75,31
243897(25)	60	6,00	5,00	75,00	4,50	4,20	39,69	35,31	47,08
258303(26)	60	4,00	3,80	28,88	4,00	3,80	28,88	0,00	0,00
225935(27)	53	3,80	2,90	15,98	2,50	1,50	2,81	13,17	82,40
265484(28)	63	3,70	3,50	22,66	3,20	3,00	14,40	8,26	36,46
269240(29)	53	4,00	2,50	12,50	2,00	2,00	4,00	8,50	68,00
121399(30)	65	2,30	2,00	4,60	1,50	1,00	0,75	3,85	83,70
034038(31)	41	2,80	2,20	6,78	1,40	1,40	1,37	5,40	79,75
281284(32)	58	2,80	2,50	8,75	redução total	red.total	redução total	8,75	100,00
MÉDIA	54,44	3,86	3,13	28,40	2,54	2,05	8,29		

Tabela 15. Avaliação da Resposta ao Exame Físico das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PACIENTES	%
RESPOSTA COMPLETA	3	9,37
RESPOSTA PARCIAL	18	56,26
RESPOSTA INCOMPLETA	5	15,63
SEM RESPOSTA	3	9,37
RESPOSTA NEGATIVA	3	9,37
TOTAL	32	100,00

Tabela 16- Teste T para Avaliação no Volume do Tumor ao Exame Físico, Ultra-sonografia e Mamografia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Exame	Volume	Média	Desvio Padrão	Estatística do Teste	GL***	Nível Descritivo
Físico	Antes	24,23	4,05	4,44	31	0,000**
	Depois	7,53	1,61			
Ultrassonografia	Antes	5,70	1,14	2,51	26	0,019*
	Depois	2,67	0,63			
Mamografia	Antes	10,81	1,50	4,19	20	0,000**
	Depois	5,93	1,49			

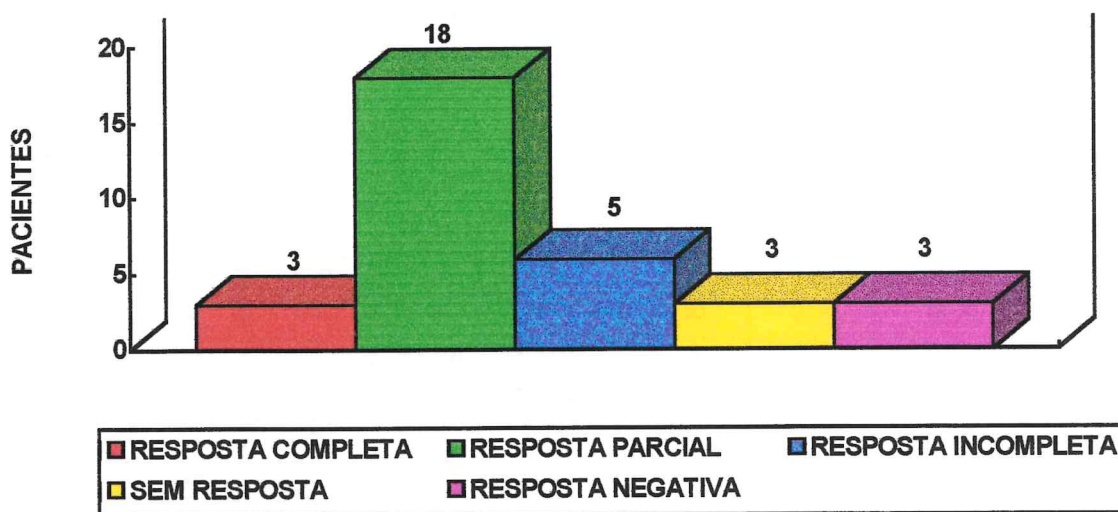
** - significância a 1 %

***- grau de liberdade

* - significância a 5 %

GRÁFICO 9

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA AO EXAME FÍSICO



Na avaliação da Mamografia, foram medidos os tumores pré-quimioterapia (Tabela 13), pós-quimioterapia (Tabela 17), e calcularam-se os volumes, a diferença de volume e a variação de resposta. Foram estudadas 22 das pacientes, 5 apresentaram mamografias normais (Protocolo nº 2, 10, 11, 14, 15), e 5 não foram avaliadas (o exame não se realizou no serviço e/ou foi traviado do arquivo). Estas 10 pacientes não fizeram parte da análise estatística. Observaram-se as seguintes respostas: RC em 3 pacientes (13,64%), RP em 10 (45,45%), RI em 3 (13,64%), SR em 3 (13,64%) e RN em 3 (13,64%) (Tabela 18) (Gráfico 10). Demonstrou-se evidência significativa na redução do volume do tumor nas medidas das mamografias antes e depois da quimioterapia neoadjuvante. Os tumores que apresentavam no início uma média de volume de $10,81\text{cm}^3$, passaram para uma média de $5,93\text{cm}^3$ ($p < 0,001$) e desvio padrão de 1,50 antes, e 1,49 depois da quimioterapia, e grau de liberdade de 20 (Tabela 16).

Tabela 17. Avaliação à Mamografia Pré e Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995

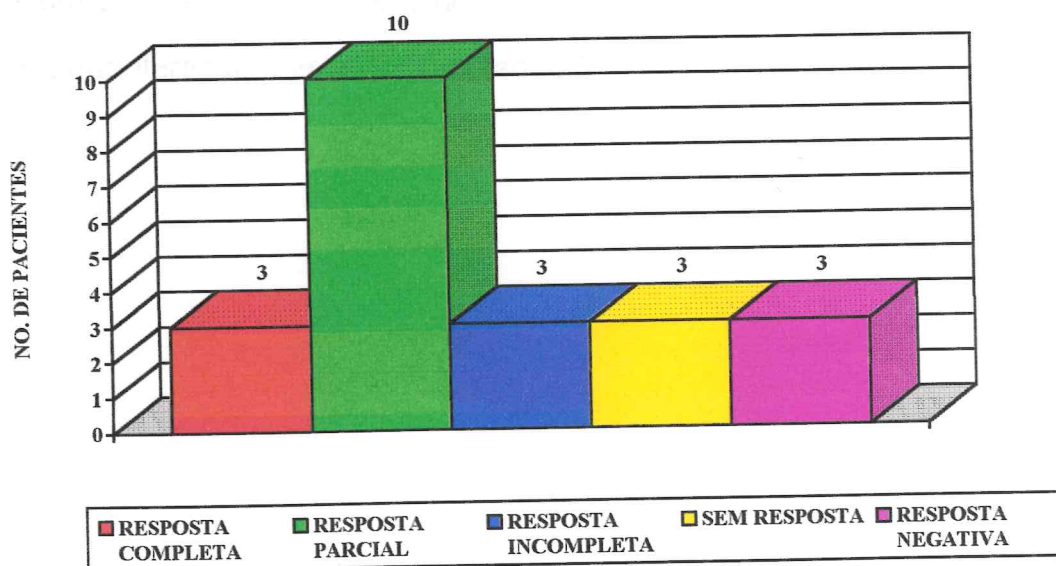
Prontuários	Idade/anos	PRÉ-QUIMIOTERAPIA			PÓS-QUIMIOTERAPIA			Diferença	Δ%
		Dimensão/cm		Volume/cm ³	Dimensão/cm	Volume/cm ³			
223556(1)	53	4,50	3,00	20,25	3,00	1,50	3,38	16,88	83,33
220342(2)	61	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
223406(3)	70	3,00	2,50	9,38	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	XXXXX	XXXXX
206850(4)	49	*N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	XXXXX	XXXXX
235033(5)	50	2,50	2,00	5,00	2,5	2,00	5,00	0,00	0,00
236426(6)	61	3,50	3,00	15,75	2,50	2,00	5,00	10,75	68,25
162220(7)	60	4,50	3,00	20,25	3,00	2,50	9,38	10,88	53,70
229404(8)	71	3,00	1,50	3,38	2,50	1,00	1,25	2,13	62,96
242630(9)	41	4,00	3,00	18,00	4,00	3,00	18,00	0,00	0,00
241013(10)	52	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
082023(11)	56	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
234189(12)	52	3,50	2,00	7,00	3,00	2,50	9,38	-2,38	-33,93
238531(13)	28	2,50	2,00	5,00	2,50	1,50	2,81	2,19	43,75
055714(14)	45	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
249554(15)	63	2,50	2,50	7,81	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	XXXXX	XXXXX
246834(16)	47	3,00	3,00	13,50	3,00	2,50	9,38	4,13	30,56
253504(17)	69	2,50	2,50	7,81	1,00	1,00	0,50	7,31	93,60
223325(18)	57	3,00	3,00	13,50	2,50	2,50	7,81	5,69	42,13
255620(19)	40	3,00	3,00	13,50	2,50	2,00	5,00	8,50	62,96
260593(20)	56	3,00	2,50	9,38	2,00	2,00	4,00	5,38	57,33
260544(21)	49	1,50	1,20	1,08	red. total	red. total	0,00	1,08	100,00
262228(22)	72	3,00	2,50	9,38	3,00	2,80	11,76	-2,39	-25,44
255950(23)	28	3,00	3,00	13,50	red. total	red. total	0,00	13,50	100,00
262242(24)	59	1,80	1,50	2,03	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	XXXXX	XXXXX
243897(25)	60	4,50	3,50	27,50	4,50	3,50	27,56	0,00	0,00
258303(26)	60	2,50	2,50	7,81	1,80	1,20	1,30	6,52	83,41
225935(27)	53	2,00	1,40	1,96	2,20	1,50	2,48	-0,52	-26,28
265484(28)	63	3,20	2,50	10,00	N. R. S.	N. R. S.	N. R. S.	XXXXX	XXXXX
269240(29)	53	1,50	1,40	1,47	red. total	red. total	redução total	1,47	100,00
121399(30)	65	3,00	2,50	9,38	0,80	0,70	0,19	9,19	97,97
034038(31)	41	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
281284(32)	58	2,00	2,00	4,00	1,00	0,80	0,32	3,68	92,00
MÉDIA	54,44	2,92	2,40	9,91cm ³	2,49	1,92	5,93cm ³		
*N. R. S= Não realizado no serviço/extraviado do prontuário					Red. total= Redução total				

Tabela 18. Avaliação da Resposta na Mamografia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PACIENTES	%
RESPOSTA COMPLETA	3	13,64
RESPOSTA PARCIAL	10	45,54
RESPOSTA INCOMPLETA	3	13,64
SEM RESPOSTA	3	13,64
RESPOSTA NEGATIVA	3	13,64
SUBTOTAL	22	100,00
Não Avaliados	5	-
Normal	5	-
TOTAL	32	-

GRÁFICO 10

AValiação da Resposta Clínica na Mamografia



Na avaliação da ultra-sonografia, mediram-se os volumes pré-quimioterapia (Tabela 13) e pós-quimioterapia (Tabela 19). Foram calculados os volumes, diferença de volume e a variação de resposta. Observaram-se as seguintes respostas: RC em 1 paciente (3,70%), RP em 14 pacientes (51,55%), RI em 3 pacientes (11,11%), SR em 3 pacientes (11,11%) e RN em 6 pacientes (22,23%). Não foram avaliadas 05 pacientes (1 paciente foi realizada a ultra-sonografia no serviço, porém não se mencionaram as medidas, nas outras 04 pacientes ou não foi realizado no serviço, ou foi extraviado dos prontuários) (Tabelas 19, 20) (Gráfico 11). Determinou-se evidência estatisticamente significativa na redução dos volumes dos tumores antes e depois da quimioterapia neoadjuvante nas medidas à ultra-sonografia. Os tumores que antes se encontravam com uma média de volume de $5,70\text{cm}^3$, adquiriram uma média de $2,67\text{cm}^3$ ($p < 0,02$), desvio padrão de 1,14 antes e 0,63 depois da quimioterapia, e grau de liberdade 26 (Tabela 16).

Tabela 19. Avaliação à Ultrassonografia Pré e Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/anos	PRÉ-QUIMIOTERAPIA			PÓS-QUIMIOTERAPIA			Diferença	Δ%
		Dimensões/cm		Volume/cm ³	Dimensões/cm		Volume/cm ³		
223556(1)	53	2,90	2,30	7,67	1,70	1,00	0,85	6,82	88,92
220342(2)	61	3,10	2,70	11,30	0,80	0,60	0,14	11,16	98,73
223406(3)	70	2,25	2,06	4,77	*N.R.S.	N.R.S.	N.R.S	XXXXX	XXXXX
206850(4)	49	N.S.C.I	N.S.C.I.	*N.S.C.I.	N.R.S.	N.R.S.	N.R.S	XXXXX	XXXXX
235033(5)	50	N.R.S.	N.R.S.	N.R.S.	2,20	1,60	2,82	XXXXX	XXXXX
236426(6)	61	3,10	2,00	6,20	1,90	1,70	2,75	3,45	55,72
162220(7)	60	2,40	1,80	3,89	0,90	0,90	0,36	3,52	90,63
229404(8)	71	2,00	1,50	2,25	N.R .S.	N.R.S.	N.R.S	XXXXX	XXXXX
242630(9)	41	2,70	2,50	8,44	2,20	1,80	3,56	4,87	57,76
241013(10)	52	1,40	1,00	0,70	2,60	2,00	5,20	-4,50	-642,86
082023(11)	56	2,00	1,40	1,96	1,90	1,40	1,86	0,10	5,00
234189(12)	52	2,30	1,70	3,32	2,70	1,70	3,90	-0,58	-17,39
238531(13)	28	2,40	2,40	6,91	2,40	2,40	6,91	0,00	0,00
055714(14)	45	1,50	1,40	1,47	2,40	1,80	3,89	-2,42	-164,49
249554(15)	63	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50	0,50	50,00
246834(16)	47	*N.SOL.	N.SOL.	N.SOL.	2,60	2,20	6,29	XXXXX	XXXXX
253504(17)	69	1,20	1,00	0,60	0,80	0,50	0,10	0,50	83,33
223325(18)	57	2,40	2,30	6,35	3,10	2,00	6,20	0,15	2,33
255620(19)	40	3,20	2,80	12,54	2,60	1,40	2,55	10,00	79,69
260593(20)	56	4,20	3,30	22,87	1,60	1,30	1,35	21,52	94,09
260544(21)	49	4,20	3,10	20,18	0,80	0,60	0,14	20,04	99,29
262228(22)	72	2,20	1,80	3,56	2,50	2,10	5,51	-1,95	-54,67
255950(23)	28	2,10	2,00	4,20	0,00	0,00	0,00	4,20	100,00
262242(24)	59	1,60	1,30	1,35	0,90	0,50	0,11	1,24	91,68
243897(25)	60	4,00	2,70	14,58	4,00	2,70	14,58	0,00	0,00
258303(26)	60	2,40	1,60	3,07	1,60	1,30	1,35	1,72	55,99
225935(27)	53	1,10	0,70	0,27	0,75	0,71	0,19	0,08	29,86
265484(28)	63	3,10	1,40	3,04	2,60	2,10	5,73	-2,70	-88,71
269240(29)	53	1,00	0,70	0,25	1,20	0,90	0,49	-0,24	-98,37
121399(30)	65	2,00	1,20	1,44	1,70	1,30	1,44	0,00	0,00
034038(31)	41	2,10	1,80	3,40	1,60	1,00	0,80	2,60	76,48
281284(32)	58	2,10	1,80	3,40	1,50	1,00	0,75	2,65	77,95
MÉDIA	54,44	2,38	1,84	5,55	1,81	1,36	2,77		

*N.S.C.I.= Nódulo sólido de contorno irregular (não mediu)

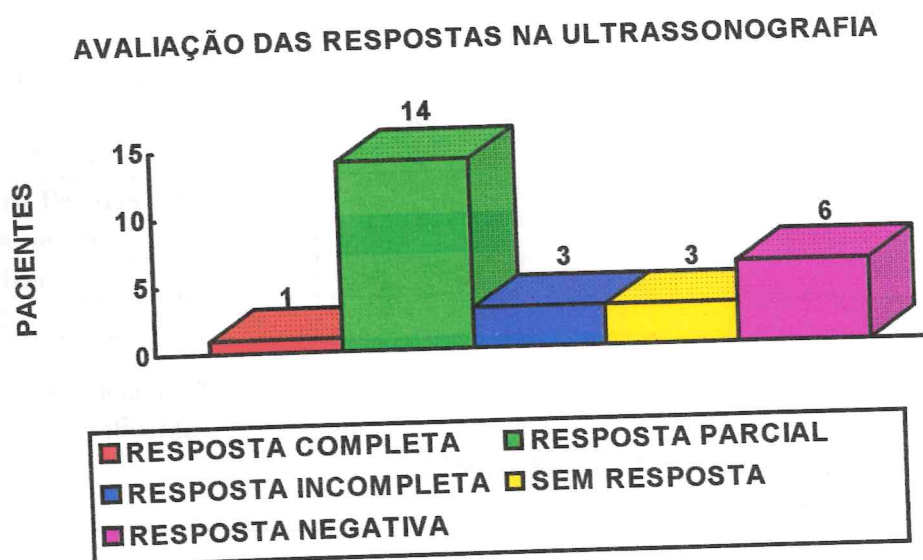
*N.Sol . = Nódulo sólido (não mediu)

*N.R.S. = Não realizado no serviço/extraviado do prontuário

Tabela 20. Avaliação da Resposta na Ultra-sonografia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PACIENTES	%
RESPOSTA COMPLETA	1	3,70
RESPOSTA PARCIAL	14	51,55
RESPOSTA INCOMPLETA	3	11,11
SEM RESPOSTA	3	11,11
RESPOSTA NEGATIVA	6	22,23
SUBTOTAL	27	100,00
Não Avaliados	5	-
TOTAL	32	-

GRÁFICO 11



Nas três modalidades de avaliação do protocolo, exame físico, mamografia e ultra-sonografia, observou-se uma Resposta Objetiva (RO), que foi convencionalizada como os resultados com resposta completa ou resposta parcial, com uma média geral de 84,51% ao exame físico, sendo corroborada com 81,19% à mamografia e 80,01% à ultra-sonografia (Tabela 21) (Gráfico12). Os referidos índices são bastante semelhantes e não são significantes estatisticamente na análise de variância (Tabelas 22).

Tabela 21. Avaliação da Média Geral com Resposta Objetiva ao Exame Físico, Mamografia e Ultra-sonografia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

AVALIAÇÃO	%
EXAME FÍSICO	84,51
MAMOGRAFIA	81,19
ULTRA-SONOGRAFIA	80,01

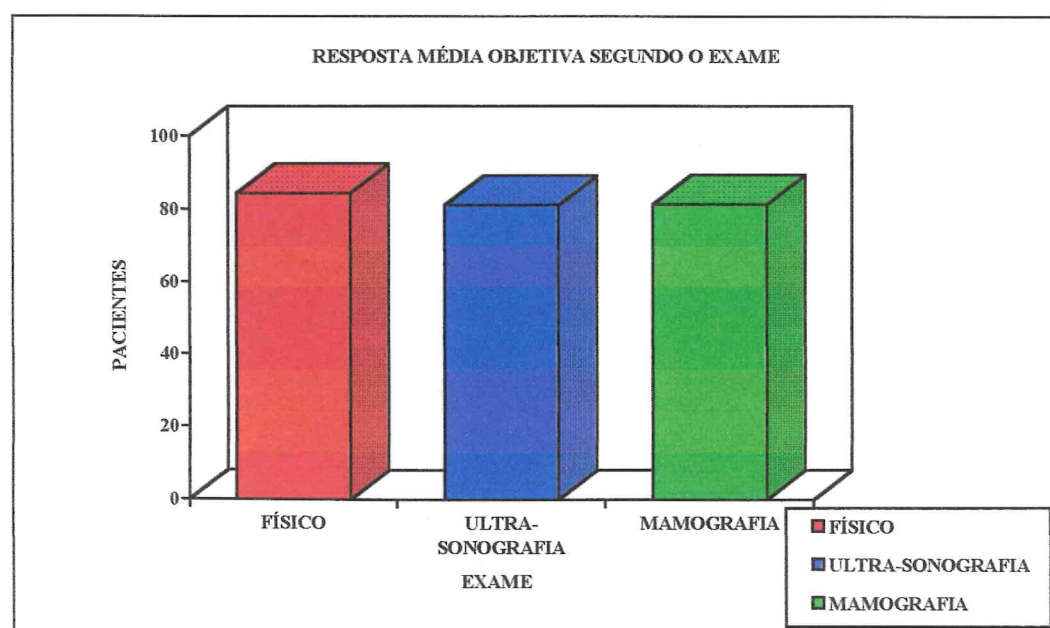
Tabela 22. Análise de Variância Para a Resposta Clínica das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

FV	GL	SQ	QM	F	Nível Descritivo
Entre Pessoas	18	85.119,70	4.728,87	29,61	0,000**
Dentro Pessoas	38				
Tratamento	2	3.284,61	1.642,30	1,13	0,333 (n.s.)
Resíduo	36	52.132,02	1.448,11		
Total	56				

** - significância a 1 %

n.s. - não significante

GRÁFICO 12



Quanto à avaliação da resposta ao tamanho do tumor, observou-se que, antes da quimioterapia neoadjuvante, as pacientes apresentaram a seguinte distribuição quanto ao T: T1 em 2 pacientes (6,25%), T2 em 22 pacientes (68,75%) e T3 em 8 pacientes (25%). Depois da quimioterapia neoadjuvante, mostraram a seguinte forma: T1 em 13 pacientes (40,62%), T2 em 19 pacientes (59,38%) e T3 em nenhuma paciente (0,0%) (Tabelas 23 e 24) (Gráfico 13).

Tabela 23. Avaliação da Resposta Quanto ao Tamanho do Tumor das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

PRÉ-QUIMIOTERAPIA					PÓS-QUIMIOTERAPIA			
PRONT	T1	T2 pequeno	T2 grande	T3	T1	T2 pequeno	T2 grande	T3
	< 2 cm	2-3,5cm	3,6 -5cm	> 5cm	< 2cm	2-3,5cm	3,6-5cm	> 5cm
1.	223556			8,0x 7,0	0,8 x 0,7			
2.	220342	2,0 x 2,0			1,0 x 1,0			
3.	223406		3,8 x 3,2			3,0x 2,0		
4.	206850			5,2x 4,6			4,0 x 3,0	
5.	235033		4,5 x 2,5			2,5x 1,5		
6.	236426			6,0x 4,0		2,8x 2,5		
7.	162220			5,4x 4,8	Red.Total*			
8.	229404	2,0 x 1,0			1,5 x 1,0			
9.	242630		4,0 x 2,8				4,0 x 2,8	
10.	242013	1,9x1,4			1,9 x 1,4			
11.	082023		3,5 x 2,5		1,5 x 1,0			
12.	234189		2,9 x 2,7			3,0x 2,5		
13.	238531		2,6 x 2,4			3,0x 2,8		
14.	055714		2,9 x 2,4			2,0x 1,0		
15.	249554		2,5 x 2,0			2,4x 2,1		
16.	246834		4,3 x 3,5			2,5x 2,2		
17.	253504		4,5 x 2,5		1,0 x 1,0			
18.	223325			5,8x 5,0		3,5x 3,0		
19.	225620		3,4 x 3,0			2,9x 2,0		
20.	260593		4,2 x 3,2				3,8 x 2,6	
21.	260544			5,4x 4,6	1,8 x 1,5			
22.	262228		3,2 x 2,6			3, x 2,6		
23.	255950			5,3x 4,5	Red.Total			
24.	262242	1,8x1,5			1,0 x 1,0			
25.	243897			6,0x 5,0			4,5 x 4,2	
26.	258303		4,0 x 3,8				4,0 x 3,8	
27.	225935		3,8 x 2,9			2,5x 1,5		
28.	265484		3,7 x 3,5			3,2x 3,0		
29.	269240		4,2 x 2,5			2,0x 2,0		
30.	121399	2,3 x 2,0			1,5 x 1,0			
31.	034038	2,8 x 2,0			1,4 x 1,4			
32.	281284	2,8 x 2,5			Red.Total			
TOTAL	02	12	10	08	13	14	05	00

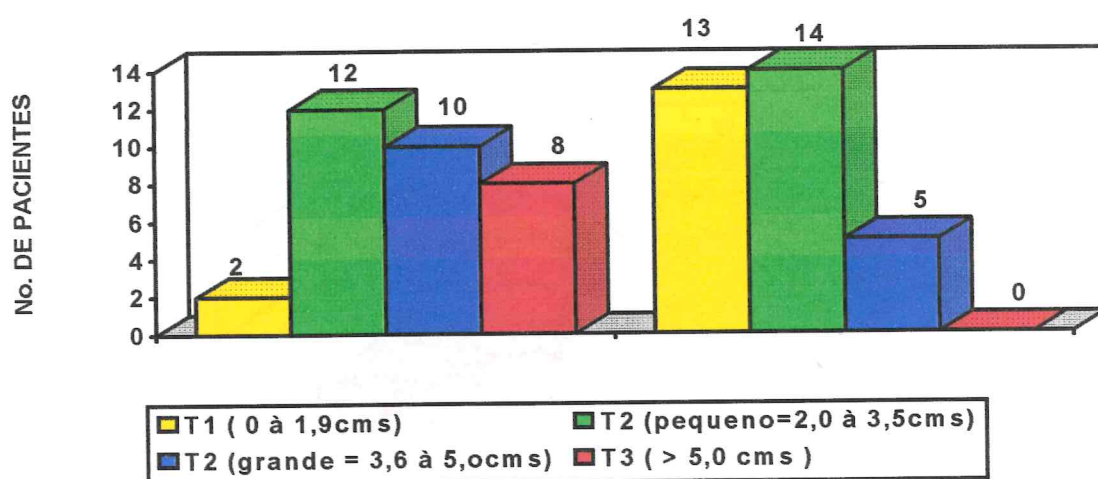
Red.Total=Redução Total

Tabela 24. Avaliação da Resposta Pré e Pós-quimioterapia Quanto ao Tamanho do Tumor das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

TAMANHO DO TUMOR	PRÉ-QUIMIOTERAPIA		PÓS-QUIMIOTERAPIA	
	PACIENTES	%	PACIENTES	%
T1 (0 a 1,9cm)	2	6,25	13	40,62
T2 (pequeno=2,0 a 3,5cm)	12	37,50	14	43,75
T2 (grande = 3,6 a 5,0cm)	10	31,25	5	15,63
T3 (> 5,0 cm)	08	25,00	-	-
TOTAL	32	100,00	32	100,00

GRÁFICO 13

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA QUANTO AO TAMANHO DO TUMOR

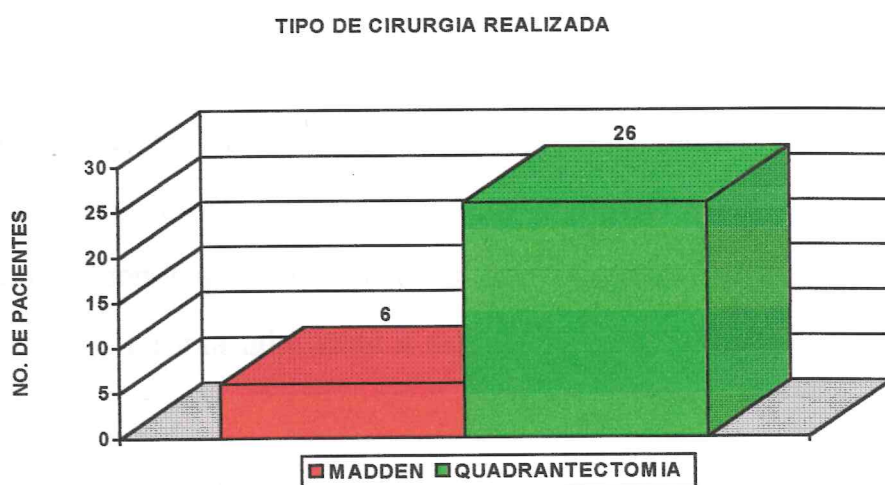


A cirurgia conservadora, ou seja, quadrantectomia acrescentando-se o esvaziamento axilar completo, foram realizadas em 26 pacientes (81,25%) das 32 pacientes. Nas 06 pacientes restantes (18,75%) efetuaram-se mastectomia à Madden (Tabelas 25 e 36) (Gráfico 14).

Tabela 25. Tipo de cirurgia realizada nas pacientes pertencentes ao protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no período de maio/1993 a setembro/1995.

CIRURGIA	PACIENTES	%
MADDEN	6	18,75
QUADRANTECTOMIA	26	81,25
TOTAL	32	100,00

GRÁFICO 14.



Os critérios seguidos para indicação de cirurgia conservadora, basicamente foram dois: as pacientes que apresentaram resposta objetiva (resposta completa e resposta parcial), ou aquelas portadoras de mamas volumosas e que a ressecção cirúrgica do tumor permitisse uma boa margem de segurança do ponto de vista oncológico, sem comprometer o resultado estético.

Nas 26 pacientes que se submeteram à cirurgia conservadora, todas as margens de ressecção se encontravam livres de doença à histopatologia; e das 6 pacientes que se submeteram à mastectomia, 1 violou o protocolo, 1 apresentou resposta incompleta, 2 permaneceram sem resposta e 2 tiveram resposta negativa. Não foi observado edema significativo nem limitação dos movimentos do braço e/ou paralisia do plexo braquial.

A paciente de protocolo nº 22, embora tenha permanecido ao exame físico SR, à mamografia RN e à ultra-sonografia RN, optou-se por cirurgia conservadora. Tratava-se de paciente com mamas volumosas e que entrou no protocolo na esperança do tumor apresentar resposta e realizar uma cirurgia com os melhores efeitos estéticos possíveis, sem haver comprometimento na segurança, do ponto de vista oncológico. As margens encontravam-se livres de doença na análise histopatológica. Como esta paciente não apresentou resposta favorável, conclui-se que este tumor é resistente ao esquema quimioterápico usado. Adotou-se, então, um esquema mais agressivo na terapia adjuvante a fim de favorecer melhor efetividade na resposta.

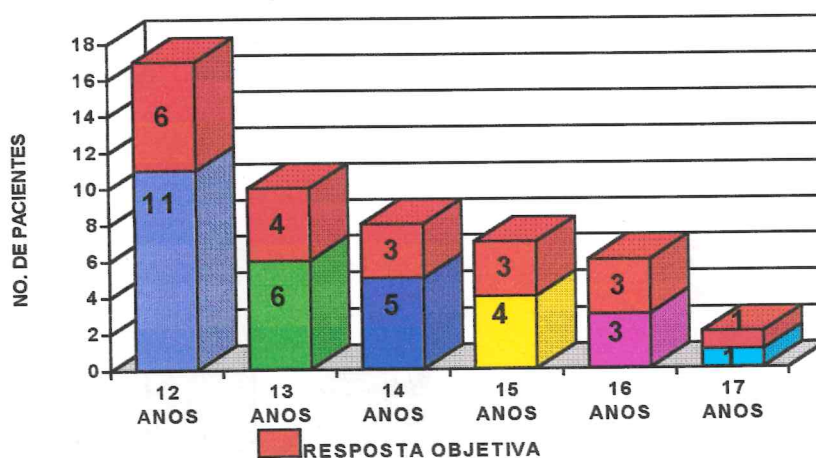
Quando analisada a resposta ao exame físico após quimioterapia neoadjuvante, quanto a menarca, em que as pacientes se encontravam distribuídas de acordo com a faixa etária da seguinte maneira: 11 anos (2 pacientes), 12 anos (11pacientes), 13 anos (6 pacientes), 14 anos (5 pacientes), 15 anos (4 pacientes), 16 anos (3 pacientes) e 17 anos (1 paciente), observou-se resposta objetiva nas seguintes porcentagens: 50,00% (1 paciente), 54,54% (6 pacientes), 66,66% (4 pacientes), 60,00% (3 pacientes), 75,00% (3 pacientes), 100,00% (3 pacientes) e 100,00% (1 paciente), respectivamente (Tabela 26) (Gráfico 15).

Tabela 26. Avaliação da Resposta Quanto a Menarca das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

IDADE /RESPOSTA	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15anos	16 anos	17 anos	TOTAL	%
RO	1	6	4	3	3	3	1	21	65,63
RI	-	1	2	1	1	-	-	5	15,63
SR	1	2	-	-	-	-	-	3	9,37
RN	-	2	-	1	-	-	-	3	9,37
PACIENTES	2	11	6	5	4	3	1	32	100,00
% RO POR IDADE	50,00	54,54	66,66	60,00	75,00	100,00	100,00	-	-

GRÁFICO 15

AVALIAÇÃO DAS PACIENTES QUANTO A MENARCA



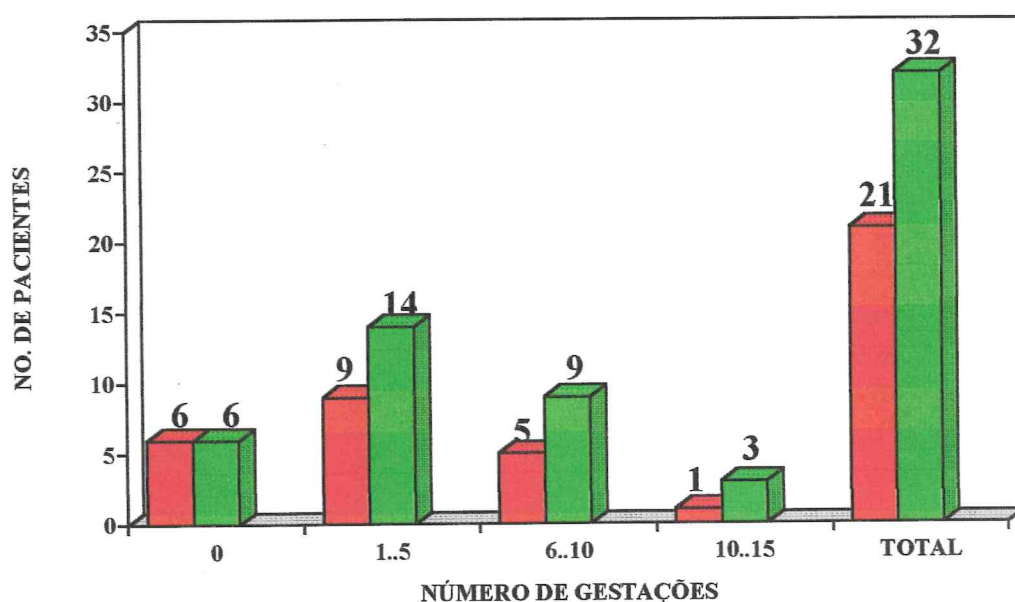
De acordo com o número de gestações: nenhuma gestação (6 pacientes), 1 a 5 gestações (14 pacientes), 6 a 10 gestações (9 pacientes) e 11 a 15 gestações (3 pacientes), apresentaram uma resposta objetiva em 100,00% (6/6 pacientes), 64,28% (9/14 pacientes), 55,55% (5/9 pacientes) e 33,33% (1/3 paciente), respectivamente (Tabela 27) (Gráfico 16)

Tabela 27. Avaliação da Resposta Pós-quimioterapia Quanto ao Número de Gestações das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

GESTAÇÃO/RESPOSTA	NENHUMA	1-5	6-10	10-15	TOTAL	%
RO	6	9	5	1	21	65,63
RI	-	2	1	2	5	15,63
SR	-	1	2	-	3	9,37
RN	-	2	1	-	3	9,37
PACIENTES	6	14	9	3	32	100,00
% RO POR IDADE	100,00	64,23	55,55	33,33	-	-

GRÁFICO 16

AValiação da Resposta Objetiva Quanto ao Número de Gestações



Na avaliação da resposta ao exame físico pós quimioterapia neoadjuvante, quando relacionado com o estado menopausal, das 7 pacientes que se encontravam na pré-menopausa, 5 pacientes (71,42%) e das 25 que estavam na pós-menopausa, 16 pacientes (64,00%) obtiveram uma resposta

objetiva, respectivamente (Tabela 28) (Gráfico 17). Verificou-se que o fator menopausa tem influência na resposta clínica quando avaliadas ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia. As pacientes que estavam na pré-menopausa apresentaram melhor resposta clínica do que aquelas que se encontravam na pós-menopausa (Tabelas 29,30,31) ($p < 0.001$). Nas outras variáveis, menarca e gestações, provavelmente por se tratar de um grupo-controle pequeno, não se detectou nenhuma relação estatística com a resposta clínica das pacientes.

Tabela 28. Avaliação da Resposta Pós-Quimioterapia Quanto a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PRÉ MENOPAUSA		PÓS MENOPAUSA		TOTAL	%
	Nº	%	Nº	%		
RO	5	23,80	16	75,20	21	100,00
RI	-	-	5	100,00	5	100,00
SR	1	33,34	2	66,66	3	100,00
RN	1	33,34	2	66,66	3	100,00
PACIENTES	7	-	25	-	32	-
% RO / IDADE	71,42	-	64,00	-	-	-
% RI, SR, RN	28,58	-	36,00	-	-	-
TOTAL	100,00	-	100,00	-	-	-

Tabela 29. Teste Exato de Fisher na Avaliação da Resposta ao Exame Físico Segundo a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Menopausa	RO		RI		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pré	5	71,40	2	28,60	7	100,00
Pós	16	64,00	9	36,00	25	100,00
Total	21	65,60	11	34,40	32	100,00

$p < 0,001$

objetiva, respectivamente (Tabela 28) (Gráfico 17). Verificou-se que o fator menopausa tem influência na resposta clínica quando avaliadas ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia. As pacientes que estavam na pré-menopausa apresentaram melhor resposta clínica do que aquelas que se encontravam na pós-menopausa (Tabelas 29,30,31) ($p < 0.001$). Nas outras variáveis, menarca e gestações, provavelmente por se tratar de um grupo-controle pequeno, não se detectou nenhuma relação estatística com a resposta clínica das pacientes.

Tabela 28. Avaliação da Resposta Pós-Quimioterapia Quanto a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PRÉ MENOPAUSA		PÓS MENOPAUSA		TOTAL	%
	Nº	%	Nº	%		
RO	5	23,80	16	75,20	21	100,00
RI	-	-	5	100,00	5	100,00
SR	1	33,34	2	66,66	3	100,00
RN	1	33,34	2	66,66	3	100,00
PACIENTES	7	-	25	-	32	-
% RO / IDADE	71,42	-	64,00	-	-	-
% RI, SR, RN	28,58	-	36,00	-	-	-
TOTAL	100,00	-	100,00	-	-	-

Tabela 29. Teste Exato de Fisher na Avaliação da Resposta ao Exame Físico Segundo a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Menopausa	RO		RI		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pré	5	71,40	2	28,60	7	100,00
Pós	16	64,00	9	36,00	25	100,00
Total	21	65,60	11	34,40	32	100,00

$p < 0,001$

Tabela 30. Teste Exato de Fisher na Avaliação da Resposta à Ultrasonografia Segundo a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Menopausa	RO		RI		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pré	4	57,10	3	42,90	7	100,00
Pós	10	40,00	15	60,00	25	100,00
Total	14	43,80	18	56,30	32	100,00

$p < 0,001$

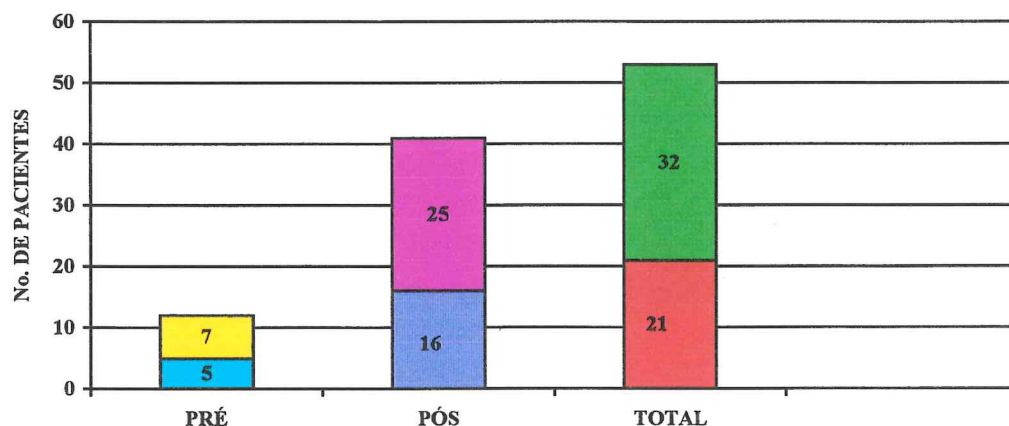
Tabela 31. Teste Exato de Fisher na Avaliação da Resposta à Mamografia Segundo a Menopausa das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Menopausa	RO		RI		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pré	3	42,90	4	57,10	7	100,00
Pós	10	40,00	15	60,00	25	100,00
Total	13	40,60	19	59,40	32	100,00

$p < 0,001$

GRÁFICO 17

AValiação da Resposta Objetiva Quanto a Menopausa



Na avaliação histopatológica da peça cirúrgica, pós-quimioterapia, observou-se a evidência de carcinoma ductal infiltrante em 29/32 pacientes (90,63%), carcinoma lobular em 2/32 pacientes (6,25%) e em 1/32 pacientes (3,12%) verificou-se tratar-se de carcinoma histiocitóide pós-quimioterapia (Protocolo nº 23) (Tabelas 32 e 33) (Gráfico 18) (Figuras 14, 15 e 16)

Tabela 32. Avaliação Ganglionar, Margens de Segurança e Histopatologia Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/ anos	Nódulos Positivos	Nódulos Negativos	Total	Margens	Peça Cirúrgica
223556(1)	53	14	3	17	MASTECT.	CARCINOMA DUCT.INFILT.
220342(2)	61	0	9	9	LIVRES	CARCINOMA DUCT.INFILT.
223406(3)	70	0	10	10	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
206850(4)	49	7	16	23	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
235033(5)	50	0	7	7	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
236426(6)	61	0	11	11	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
162220(7)	60	0	13	13	LIVRES	CARCINOMA DUCT.INFILT.
229404(8)	71	1	8	9	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
242630(9)	41	5	8	13	MASTECT.	CARC. LOBULAR COMEDON.
241013(10)	52	8	7	15	MASTECT	CARCINOMA DUCT. INFILT.
082023(11)	56	0	3	3	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
234189(12)	52	2	5	7	MASTECT.	CARCINOMA DUCT. INFILT.
238531(13)	28	3	19	22	MASTECT.	CARCINOMA INFILT. LOBULAR
055714(14)	45	0	8	8	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
249554(15)	63	0	13	13	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
246834(16)	47	13	6	19	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
253504(17)	69	5	11	16	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
223325(18)	57	0	11	11	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
255620(19)	40	3	12	15	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
260593(20)	56	1	17	18	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
260544(21)	49	0	10	10	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
262228(22)	72	0	8	8	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
255950(23)	28	1	7	8	LIVRES	CARC. HISTIOCITÓIDE PÓS-QT
262242(24)	59	0	11	11	LIVRES	CARCINOMA DUCT.INFILT.
243897(25)	60	4	10	14	MASTECT.	CARCINOMA DUCT. INFILT.
258303(26)	60	0	10	10	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
225935(27)	53	0	9	9	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
265484(28)	63	2	10	12	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
269240(29)	53	1	14	15	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
121399(30)	65	3	7	10	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
034038(31)	41	0	17	17	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
281284(32)	58	0	12	12	LIVRES	CARCINOMA DUCT. INFILT.
MÉDIA	54,44	5,93	10,06	12,34		

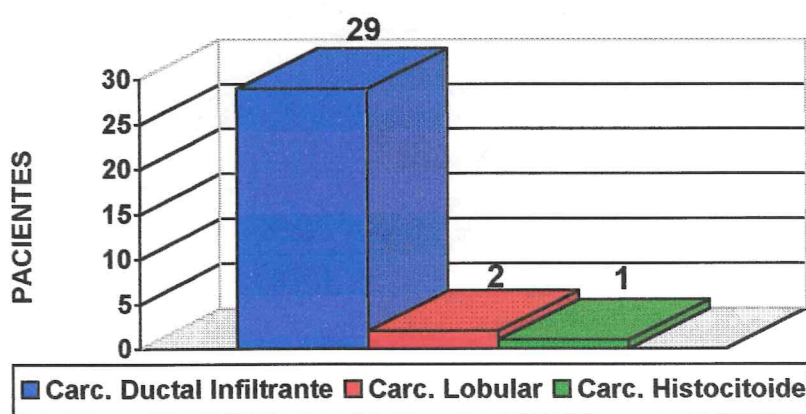
*MASTECT=mastectomia à Madden

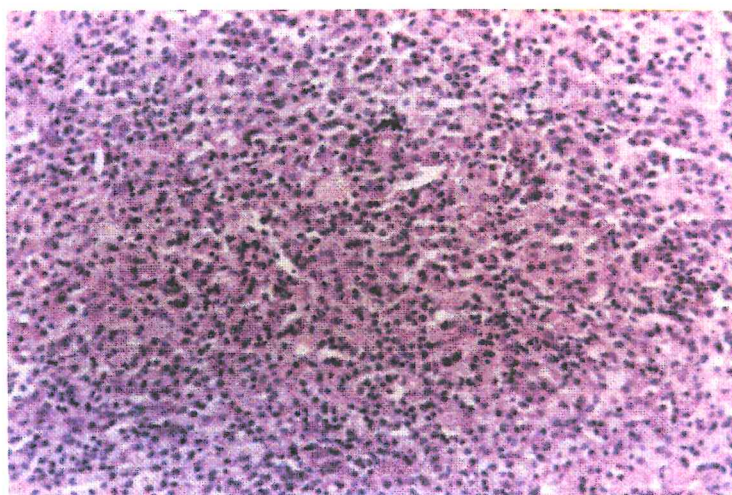
Tabela 33. Avaliação Histológica das Peças Cirúrgicas Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995

HISTOLOGIA	PACIENTES	%
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	29	90,63
CARCINOMA LOBULAR	2	6,25
CARCINOMA HISTIOCITÓIDE	1	3,12
TOTAL	32	100,00

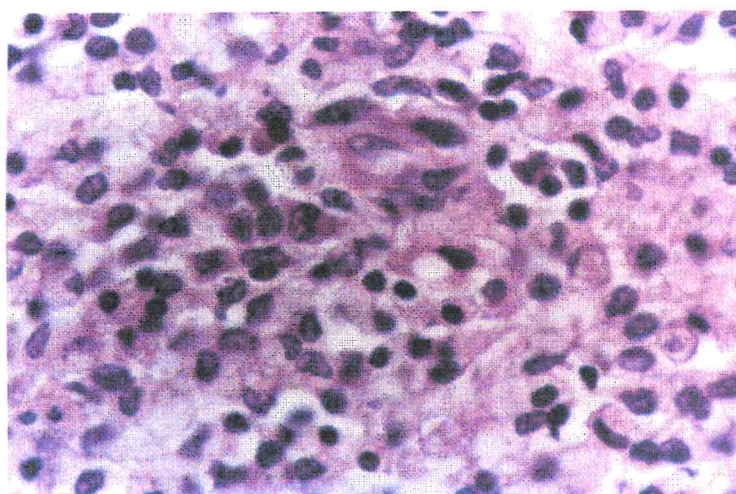
GRÁFICO 18

**AVALIAÇÃO DO TIPO HISTOLÓGICO NA PEÇA
CIRÚRGICA PÓS-QUIMIOTERAPIA**

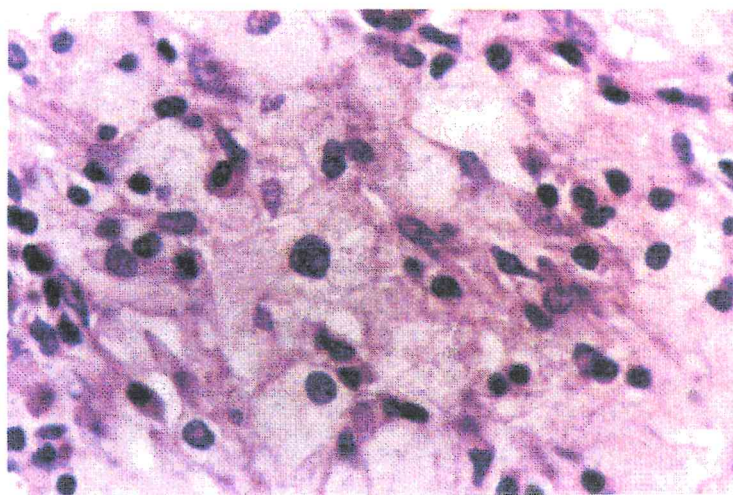




**Figura 14. Aspecto histiocitóide das células pós-quimioterapia (x40)
(Protocolo nº 23)**



**Figura 15. Aspecto histiocitóide das células pós-quimioterapia (x400)
(Protocolo nº 23)**



**Figura 16. Aspecto histiocitóide das células pós quimioterapia (x400)
(Protocolo nº23)**

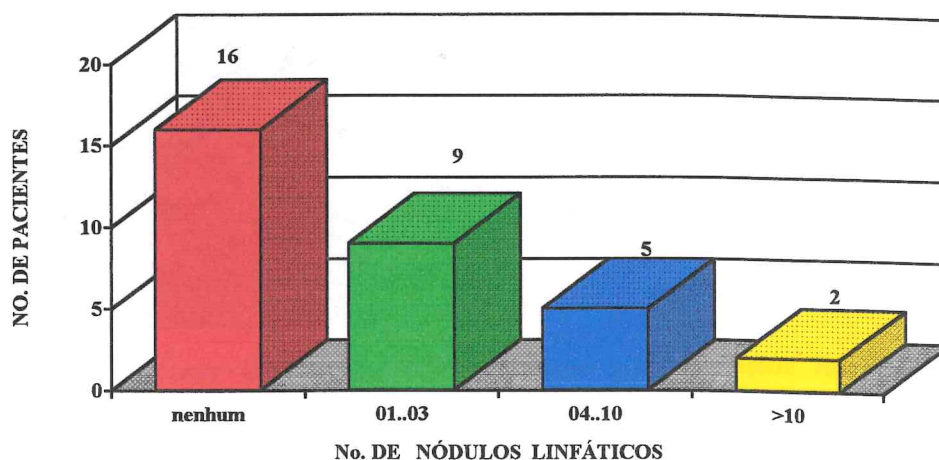
Quando foram analisados, histologicamente, quanto ao número de gânglios axilares dissecados, evidenciou-se o seguinte: sem comprometimento nos gânglios (16 pacientes), 1 a 3 gânglios (9 pacientes), 4 a 10 gânglios (5 pacientes) e acima de 10 gânglios (2 pacientes), correspondendo a 50,00, 28,12%, 15,63% e 6,25%, respectivamente (Tabela 34) (Gráfico 19). A média atingiu 12,34 gânglios dissecados, variando de 3 a 23 gânglios, e o desvio padrão de 4,50 (Tabela 4).

Tabela 34. Avaliação Histológica do Número de Metástases nos Nódulos Linfáticos Axilares Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Nº DE NÓDULOS	PACIENTES	%
Sem Comprometimento	16	50,00
1-3	9	28,12
4 -10	5	15,63
> 10	2	6,25
TOTAL	32	100,00

GRÁFICO 19

AValiação do Número de Metástases nos Nódulos Linfáticos Axilares



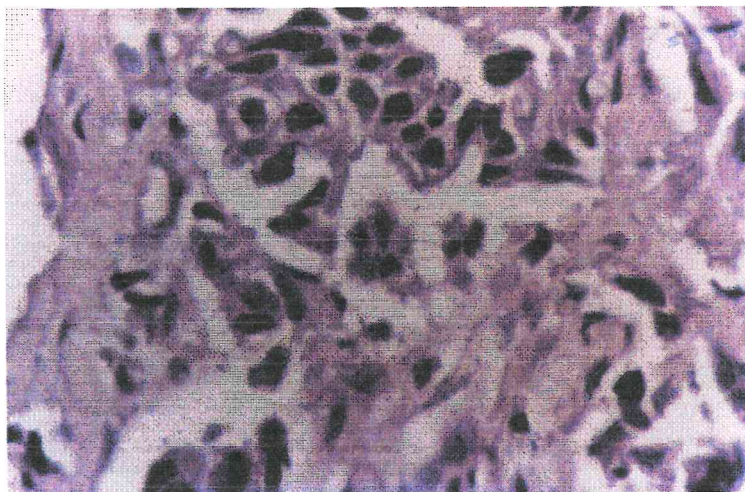


Figura 17. Aspecto histológico pré-quimioterapia (x400).

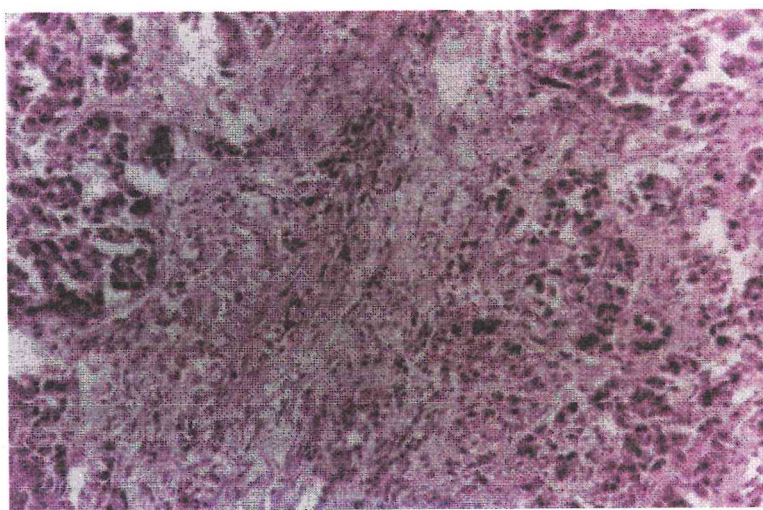


Figura 18. Aspecto histológico pós-quimioterapia (fibrose, inflamação) (x40).

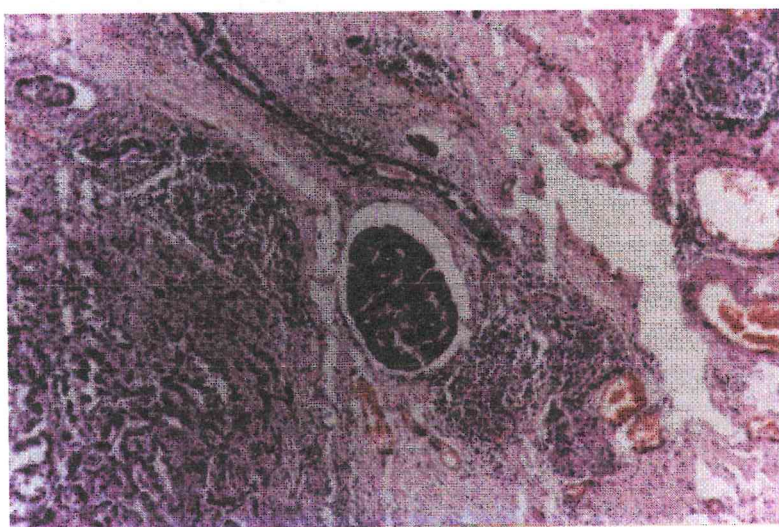


Figura 19. Aspecto histológico pós-quimioterapia, êmbolos linfáticos (pior prognóstico) (x400)

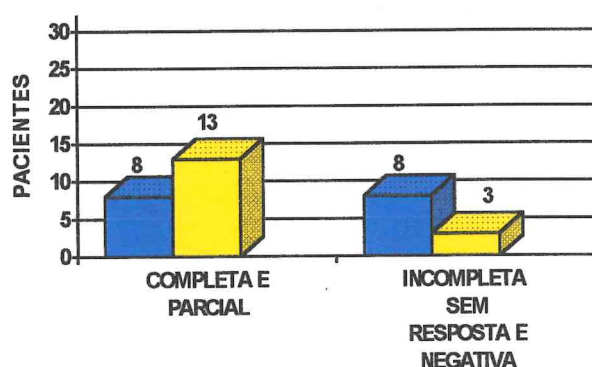
Das pacientes que apresentaram resposta objetiva (resposta completa ou resposta parcial) ao exame físico, apenas 38,09% se encontravam com gânglios axilares positivos, sendo bastante inferiores quando comparadas com as pacientes que apresentaram apenas uma resposta incompleta (RI), sem resposta (SR) ou resposta negativa, que mostrou uma positividade histológica nos gânglios axilares de 72,72% (Tabela 35) (Gráfico 20).

Tabela 35. Avaliação da Positividade dos Gânglios Quanto a Resposta Pós-Quimioterapia das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

RESPOSTA	PACIENTES					
	Nº	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL %
COMPLETA E PARCIAL	21	8	38,09	13	61,91	100,00
INCOMPLETA SEM RESPOSTA E NEGATIVA	11	8	72,72	3	27,28	100,00
TOTAL	32	16		16	-	-

GRÁFICO 20

AVALIAÇÃO DAS POSITIVIDADES DOS GÂNGLIOS QUANTO A RESPOSTA PÓS QUIMIOTERAPIA



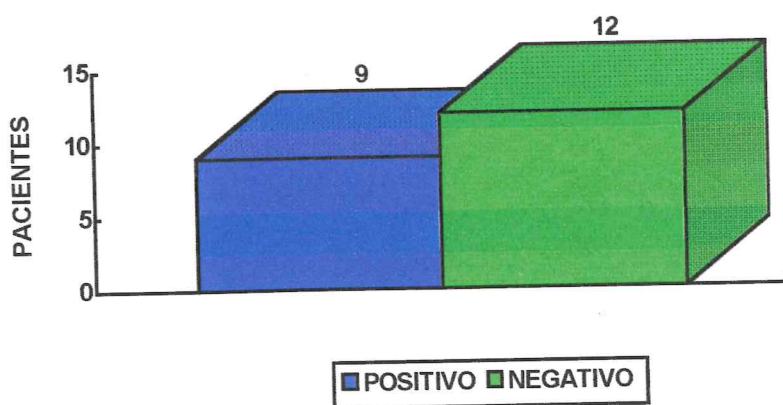
Das 21 pacientes do protocolo, 21 (65,62%) foram estagiadas como sendo N0 (nódulo axilar negativo). Após realizada a análise histopatológica, observou-se que 9/21 pacientes (42,85%) se encontravam com nódulos positivos, sendo 3 pacientes com 1 gânglios, 1 paciente com 2 gânglios, 2 pacientes com 3 gânglios, 1 paciente com 4 gânglios e 2 pacientes com 5 gânglios (Tabelas 33 e 36) (Gráfico 21)

Tabela 36. Avaliação Histológica Pós-Quimioterapia Quanto aos Nódulos Considerados Negativos (N0) ao Exame Físico das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

N0	PACIENTES	%
POSITIVO	9	42,85
NEGATIVO	12	57,15
TOTAL	21	100,00

GRÁFICO 21

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DOS NÓDULOS CONSIDERADOS NEGATIVOS (N0) AO EXAME FÍSICO



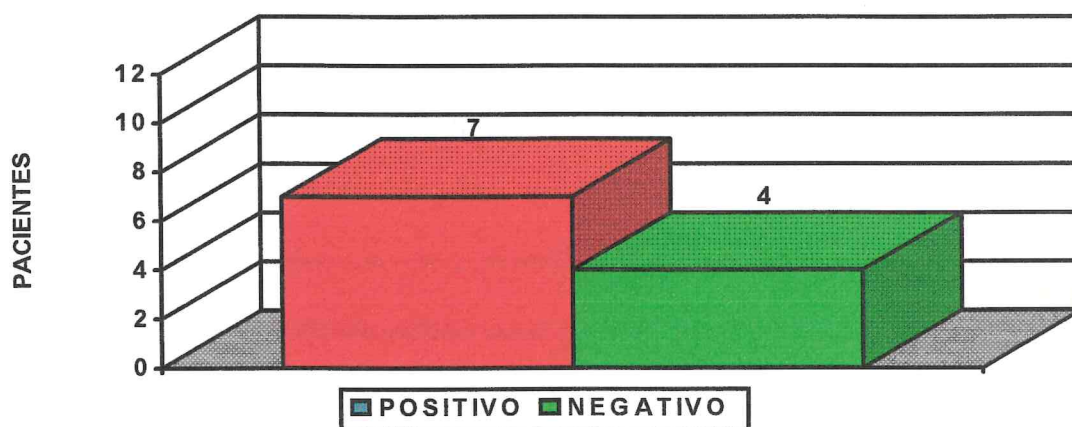
As demais pacientes consideradas N1, totalizaram 11; destas, 7 pacientes, apresentaram gânglios positivos, correspondendo a 63,64%, e 4 negativos (36,36%) (Tabelas 33 e 37) (Gráfico 22).

Tabela 37. Avaliação Histológica Pós-Quimioterapia dos Gânglios Considerados Positivos (N1) ao Exame Físico das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

N1	PACIENTES	%
POSITIVO	7	63,64
NEGATIVO	4	36,36
TOTAL	11	100,00

GRÁFICO 22

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DOS GÂNGLIOS CONSIDERADOS N1 AO EXAME FÍSICO



Radioterapia foi aplicada em todas as pacientes, após a cirurgia (3-4 semanas) e foi bem tolerada. As pacientes que apresentaram de 1 a 3 gânglios positivos histologicamente, submeteram a 6 ciclos de quimioterapia adjuvante com CMF nas dosagens: Ciclofosfamida (500mg/m²), Metotrexate (50mg/m²), 5-Fluorouracil (500mg/m²). As que mostraram mais 4 gânglios positivos, foram administrados 3 ciclos de FEC (até administrar a dosagem máxima de epirrubicina permitida) com 5-Fluorouracil (500mg/m²), Epirrubicina (50mg/m²), Ciclofosfamida

(500mg/m²) ou 3 ciclos de FAC com 5-Fluorouracil (500mg/m²), Adriamicina (50mg/m²), Ciclofosfamida (500mg/m²), seguidos de 3 ciclos de CMF (nas dosagens já mencionadas).

As pacientes consideradas N0 e N1 ao exame físico, pós-menopausadas, e foram confirmados positividade ganglionar na análise histológica, pós-quimioterapia neoadjuvante, submeteram-se à quimioterapia adjuvante com 3 ciclos de FEC e 3 ciclos de CMF. As pacientes que apresentaram gânglios negativos foram administrados 6 ciclos de CMF e complementados com hormonioterapia, em ambos os grupos. As pacientes com axila negativa e encontravam-se na pré-menopausa persistiam com a quimioterapia adjuvante com esquema CMF por mais 6 ciclos.

Foi administrado Tamoxifeno® na dosagem de 20mg/dia, em todas as pacientes, até completar 05 anos. A toxicidade pela quimioterapia revelou-se com índices 100% de alopecia e houve boa proteção na incidência de náuseas e vômitos, com uso de zofran® e dexametasona. Não foi observada hematúria, glossite e cardiopatias com uso de quimioterapia neo-adjuvante.

Constatou-se 1 óbito por metástases cerebral na paciente que violou o protocolo (Protocolo nº 01). A média de seguimento avaliada até abril de 1996 foi de 20,48 meses, variando de 7 à 31 meses (Tabela 38).

Embora algumas pacientes tenham apresentado resposta completa ao exame físico: 3 pacientes (Protocolo nº 7,23,32), à mamografia: 3 pacientes (Protocolo nº 21,23,29), e à ultra-sonografia: 1 paciente (Protocolo nº 23), respostas patológicas não foram observadas nestas pacientes, onde permaneciam células neoplásicas remanescentes.

Tabela 38. Avaliação Quanto ao Tipo de Cirurgia Realizada e Sobrevida das Pacientes Pertencentes ao Protocolo de Quimioterapia Neoadjuvante do Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, no Período de Maio/1993 a Setembro/1995.

Prontuários	Idade/anos	Cirurgia	Data	*Seguimento/meses
223556(1)	53	MADDEN(Mastectomia)	16.10.93	(óbito) 8
220342(2)	61	QUADR.+ESV. AXILAR**	13.09.93	31
223406(3)	70	QUADR.+ESV. AXILAR	20.09.93	31
206850(4)	49	QUADR.+ESV. AXILAR	29.10.93	30
235033(5)	50	QUADR.+ESV. AXILAR	22.11.93	29
236426(6)	61	QUADR.+ESV. AXILAR	06.12.93	28
162220(7)	60	QUADR.+ESV.AXILAR	20.12.93	28
229404(8)	71	QUADR.+ESV.AXILAR	13.12.93	28
242630(9)	41	MADDEN(Mastectomia)	04.04.94	24
241013(10)	52	MADDEN(Mastectomia)	02.05.94	23
082023(11)	56	QUADR.+ESV. AXILAR	10.01.95	27
234189(12)	52	MADDEN(Mastectomia)	11.04.94	24
238531(13)	28	MADDEN(Mastectomia)	18.04.94	24
055714(14)	45	QUADR.+ESV. AXILAR	04.04.94	24
249554(15)	63	QUADR.+ESV.AXILAR	11.07.94	21
246834(16)	47	QUADR.+ESV.AXILAR	23.05.94	23
253504(17)	69	QUADR.+ESV.AXILAR	22.08.94	20
223325(18)	57	QUADR.+ESV.AXILAR	08.11.93	29
255620(19)	40	QUADR.+ESV.AXILAR	19.09.94	19
260593(20)	56	QUADR.+ESV.AXILAR	12.12.94	16
260544(21)	49	QUADR.+ESV.AXILAR	12.12.94	16
262228(22)	72	QUADR.+ESV. AXILAR	13.03.95	13
255950(23)	28	QUADR.+ESV. AXILAR	31.10.94	18
262242(24)	59	QUADR.+ESV. AXILAR	13.03.95	13
243897(25)	60	MADDEN(Mastectomia)	25.07.94	21
258303(26)	60	QUADR.+ESV. AXILAR	07.03.95	13
225935(27)	53	QUADR.+ESV. AXILAR	13.03.95	13
265484(28)	63	QUADR.+ESV. AXILAR	16.01.95	15
269240(29)	53	QUADR.+ESV. AXILAR	09.03.95	13
121399(30)	65	QUADR.+ESV. AXILAR	10.09.95	7
034038(31)	41	QUADR.+ESV. AXILAR	11.09.95	7
281284(32)	58	QUADR.+ESV. AXILAR	04.09.95	7
MÉDIA	54,44			20,48 meses

* Seguimento= Do período maio/1993 a abril/1996

**Quadr.+Esv.Axilar= Quadrantectomia +esvaziamento axilar

Os resultados estéticos foram considerados de bons a excelentes nas pacientes que fizeram parte deste protocolo (Figuras 20,21,22) (Protocolo nº 30, 13 meses após a cirurgia).



Figura 20. Posição lateral esquerdo.



Figura 21. Posição lateral esquerdo com elevação do braço homolateral.



Figura 22. Posição frontal (com o braço esquerdo em semi-abdução), para avaliar melhor a simetria das mamas.

Figuras 20,21,22. Resultado estético considerado excelente (Protocolo nº20) após 13 meses da cirurgia conservadora (quadrante superior externo da mama esquerda mais esvaziamento axilar). Observa-se plena simetria das mamas, sem retração cicatricial.

5. DISCUSSÃO

Depois de 5.000 anos, a verdade insofismável a respeito da causa do câncer de mama permanece desconhecida, e o controle dos meios de prevenção ainda não se encontram em nossas mãos (DONEGAN et al., 1995).

O câncer de mama é o mais comum tumor maligno no sexo feminino, e o maior responsável pela causa de morte nas mulheres. Nos Estados Unidos da América do Norte, a cada ano, 100.000 novos casos, em média, são diagnosticados e aproximadamente 30.000 pacientes morrem desta doença (ROSAI et. al., 1996).

Na Europa e na América do Norte, 6 a 9% das mulheres brancas desenvolverão câncer de mama ao longo da vida (HARBECK et. al., 1994). A incidência é elevada na América do Norte e Norte da Europa; intermediária no Sul da Europa e países da América Latina e baixa em alguns países da Ásia e África. Nos E.E.U.U., a incidência na detecção do câncer de mama tem sido aumentada, devido ao uso amplo da mamografia. (ROSAI et al., 1996).

Também no Brasil, é o câncer mais freqüente, em incidência e mortalidade no sexo feminino. Este câncer acomete mulheres jovens, com uma curva ascendente a partir dos 25 anos de idade. A maioria dos casos se concentra entre os 45 e 50 anos. Representa aproximadamente 20% do total de casos diagnosticados de câncer e 15%, em média, das mortes por câncer, seguindo-se do estômago com 10,60% e colo uterino 7,40% (BRASIL, 1995).

No Nordeste, a mortalidade por câncer de mama é de 12,80%, perdendo apenas para a do colo uterino (13,60%). Em Fortaleza, a taxa de mortalidade devida à doenças malignas atinge 54,92/100.000 habitantes, e o percentual de câncer, segundo o sexo, quanto as principais localizações

anatômicas, o câncer de mama possui a maior incidência, 19,83%, seguindo-se a do colo uterino com 19,26 % e a do câncer de pele, 13,09% (BRASIL, 1990).

A comparação das taxas de incidência entre diferentes áreas geográficas brasileiras permitiu observar, em Fortaleza (1985) 43,94/100.000 habitantes, Porto Alegre (1991) 66,12/100.000 habitantes, Campinas (1992) 42,15/100.000 habitantes, Goiânia (1991) 39,31/100.000 habitantes e Belém (1989) 29,52/100.000 habitantes. O câncer de mama é mais freqüente em mulheres que vivem nas grandes cidades do aquelas que vivem no campo. Também se observa maior incidência entre aquelas de classe social mais elevadas (BRASIL, 1995)

A quimioterapia neoadjuvante (primária ou pré-operatória) foi introduzida aproximadamente há 20 anos, no tratamento de câncer da mama, para conseguir rápida resposta antes da cirurgia, ou radioterapia, em casos localmente avançados. Com a experiência adquirida utilizando-se a quimioterapia neoadjuvante, em tumores avançados de mama, e com a redução dos mesmos, possibilitou-se realizar mastectomia radical ou higiênica. Introduziu-se este tipo de conduta, para ser utilizada em pacientes com câncer de mama previamente indicados para mastectomia radical. Se teoricamente, este tumor apresentasse diminuição no tamanho, a cirurgia conservadora da mama (Quadrantectomia com esvaziamento axilar) poderia ser facilmente realizada. Bonadonna et al., recentemente descreveram os resultados em 165 pacientes com câncer de mama, com cinco diferentes regimes de quimioterapia pré-operatória do Milan Cancer Institute. Todas eram candidatas à mastectomia devido ao grande diâmetro dos tumores. O estudo mostrou que a quimioterapia reduziu o tamanho do tumor para menos de 3 cm em 81% das

pacientes, seguindo-se de cirurgia conservadora em 89% do total (VERONESI et. al., 1995, BONADONNA et. al., 1991).

O objetivo maior da quimioterapia neoadjuvante não é tão somente evitar a mastectomia mas promover uma efetiva erradicação de micrometástases em adição à remissão clínica com eventual melhora na sobrevida (SMITH et al., 1995). Aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama apresentam-se com doença localmente avançada.

Quando se realiza somente cirurgia, precedida ou seguida de radioterapia, em pacientes com câncer de mama localmente avançado, a literatura internacional demonstra resultados inaceitáveis, tanto no que se refere à recidiva local, como a distância. Nos anos recentes, uma variedade de protocolos neoadjuvantes tem sido utilizados na tentativa de diminuir a recorrência. A quimioterapia neoadjuvante converte em muitos casos os tumores inoperáveis em lesões operáveis (LUBOINSKI et al., 1991, SAUTER et al, 1993).

Observou-se, no presente estudo, das 32 pacientes, 2 (6,25%) tinham 28 anos (Protocolo nº 13 e 23), apresentaram resultados totalmente distintos. A paciente de protocolo nº 13 mostrou resposta negativa quando avaliada ao exame físico (-57,05%), sem resposta à ultra-sonografia (0,00%) e com resposta incompleta à mamografia (43,75%); encontra-se com 30 meses de sobrevida (junho/1996), porém apresenta-se com metástases ósseas, hepática e pulmonar, e considerada fora de possibilidades terapêuticas.

O câncer de mama é relativamente incomum em mulheres jovens. HAAGENSEN'S, quando observou uma grande série, verificou que somente 1,2% das pacientes tinham até 30 anos. Na população do serviço do

Norwegian Cancer Center, apenas 2% das pacientes portadoras de câncer de mama contavam menos de 34 anos (ALVANDI et. al., 1991).

Chamamos a atenção para as pacientes com menos de 30 anos de idade, que não respondem à terapêutica neoadjuvante, muito provavelmente têm um prognóstico mais sombrio. A paciente de protocolo nº 23, apresentou resposta completa (100%) nas avaliações ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia, respectivamente. Por vezes, acontece, em pacientes com mamas densas, que a mamografia pode ser consideradas normal, verificando-se tumor tanto no exame físico como na ultra-sonografia. Foi o que se observou na paciente de Protocolo nº 10, cuja mamografia estava normal e indicava tumor ao exame físico (1,49x0,90) e à ultra-sonografia (1,41x1,00) apresentando, contudo, resposta negativa em ambas as avaliações, -2319% e -642,86%, respectivamente.

O uso da citologia por aspiração com agulha na avaliação do diagnóstico de tumores sólidos foi primeiramente documentada em 1847. Entretanto, obteve um breve período de popularidade nos anos 1930s, e o interesse foi revisto no Karolinska Institute em Estocolmo em 1951 (SAUNDERS, et al., 1991). Considerando-se somente casos com diagnóstico definitivo de doença benigna ou maligna, a sensibilidade da interpretação com citologia por aspiração com agulha fina (CAAF), calibre 22 a 25, para diagnóstico de doença maligna alcança 94%, com uma especificidade de 98%, eficiência geral de 96%. O valor preditivo de 98% para teste positivo e 94% para teste negativo (HAMMOND, et al., 1987).

As vantagens da CAAF sobre a biópsia excisional são inúmeras: melhor conforto para a paciente, sem risco anestésico, sem infecção, ocasional hematoma, sem necessidade de analgésicos no pós-operatório, além do custo

financeiro que significa muito nos dias de hoje. É imperativo que o patologista mantenha boa comunicação com o cirurgião na avaliação da CAAF. Os resultados de alguns estudos mostram a incidência de falso-positivo de zero (0,00%) (SAUNDERS et al.,1991).

A presente pesquisa mostrou acitologia por aspiração com agulha fina das 32 pacientes, uma incidência de carcinoma na mama em 22 (68,75 %), negativo em 5 (15,63%), falso-negativo em 1 (3,12 %), material suspeito em 2 (6,25 %), e com material escasso em 2 pacientes (Tabela 11) (Gráfico 7). Esta elevada incidência na positividade para carcinoma (68,75 % “versus” 9,52 %), quando comparados com os resultados de SAUNDERS (1991), deve-se, provavelmente, ao treinamento e experiência do citopatologista e do profissional que colhe o material. No trabalho de SAUNDERS et al., 1991, que fizeram parte 105 pacientes, 56 (53,36%) demonstraram doença benigna, atípico em 16 (15,23%), suspeito em 5 (4,76%), altamente suspeito em 2 (1,90%), doença maligna em 10 (9,52 %) e 16 (15,23 %) com material insuficiente.

Merece consideração a paciente do Protocolo nº 10, avaliada como falso- negativa, apresentou à citologia diagnóstico de fibroadenoma, tendo sido confirmado carcinoma ductal infiltrante à biópsia com “Tru-cut” . Na avaliação da biópsia por “Tru-cut”, observamos uma incidência de positividade em 30 pacientes (30/32 - 93,76 %), negativa em 1 (1/32 - 3,12 %), e material escasso em 1 (1/32 - 3,21 %). A paciente de Protocolo nº 18 apresentou material escasso tanto na citologia como à “Tru-cut”, confirmando-se carcinoma com biópsia incisional. A que apresentou negativa à “Tru-cut” (Protocolo nº 30), foi confirmado carcinoma na citologia.

No nosso trabalho em que foi usado o esquema FEC (5-fluorouracil 500mg/m², epirrubicina 50mg/m² e ciclofosfamida 500mg/m²), observamos resposta objetiva ao exame físico de 84,51% (p<0,001), à mamografia de 81,19% (p<0,001) e à ultra-sonografia de 80,01% (p<0,02). A análise de variância não se apresentou significativa estatisticamente (Tabela 22). Na avaliação clínica, quanto ao diagnóstico, em tumores palpáveis, a literatura tem referido, que a ultra-sonografia apresenta resultados com uma sensibilidade e sensibilidade, melhores que a mamografia e o exame físico (FORNAGE et al., 1987, FOROUHI et al., 1994).

Diversos autores de diferentes serviços têm referendado resposta objetiva (resposta completa e resposta parcial) que varia de 80% a 90% (BÉLEMBAOGO et al., 1992, BOTTI et al., 1995, SMITH et al., 1995, VERONESI, et al., 1995), dentre os quais pode-se citar o recente trabalho de VERONESI et al., 1995, que, no seu protocolo, consistia de 226 pacientes (nos estágios T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0 e T3N1M0), 90% receberam cirurgias conservadoras (203 pacientes) e 10% (23 pacientes) submeteram-se a cirurgias ablativas. Embora VERONESI (1995) tenha usado, no seu protocolo, 5 grupos diferentes (CMF, FAC, FEC, FNC, ADM), a proporção de pacientes que se submeteram ao tratamento conservador foi semelhante em todos os regimes de quimioterapia. No grupo FEC, foi usado: 5-fluorouracil 600mg/m², epirrubicina 75 mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m² (3 ciclos a cada 21 dias).

BOTTI et al. (1995), em um grupo de 56 pacientes (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) que dividiu em dois: O 1º grupo, com 16 pacientes, usou uma dosagem de epirrubicina de 120mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m², no 1º dia (Esquema EC). O 2º grupo, com 40 pacientes, usou 5-

fluorouracil $500\text{mg}/\text{m}^2$, epirrubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida $400\text{mg}/\text{m}^2$ no 1º e 8º dia (Esquema FEC), obteve resposta objetiva em 82% [7% reposta completa (4 pacientes) e 75% resposta parcial (42 pacientes)], das pacientes consideradas T2 82,14% (23/28 pacientes) foram consideradas elegíveis para quadrantectomia e das T3 apenas 50% submeteram-se a quadrantectomia (efeito cosmético pobre, violação do protocolo, recusa da cirurgia).

SMITH et al. (1995), em um grupo de 50 pacientes portadoras de grandes cânceres da mama operáveis (em média de 6 cm de diâmetro, variando de 3 a 12 cm), foram submetidas, durante 6 meses, ao tratamento ambulatorial com 5-fluorouracil $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, usando a via de Hickman (através da veia subclávia). Nos intervalos foi administrada epirrubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ (e.v.) e cisplatina $60\text{mg}/\text{m}^2$ (e.v.) a cada 3 semanas por 8 cursos (FEC). Obteve-se resposta objetiva em 98%, com uma resposta completa (RC) de 66% quando comparadas com estudos similares taxa de 15% a 37%. Das pacientes que apresentaram resposta completa, 40% tinham tumores originais com diâmetro máximo de 3 a 4 cm, 71% com tumores de 5 a 6 cm, 54% com tumores de 7 a 8 cm e 60% com tumores de 9 a 12 cm. Fazendo uma comparação duplo cego dos efeitos da infusão venosa contínua “versus” quimioterapia convencional, mostrou uma redução altamente significativa na redução da celularidade de 81% “versus” 36%, respectivamente ($p < 0.002$), com elevado indicador na atividade biológica na infusão FEC. Várias hipóteses têm demonstrado que infusão de quimioterapia com FEC é mais efetiva do que o tratamento convencional. 5-fluorouracil é um agente específico na fase-S com uma pequena meia-vida sérica de 10 a 20 minutos devido ao rápido catabolismo de seus metabólitos.

No presente protocolo, o índice percentual das pacientes que se beneficiaram com o salvamento da mama, através da cirurgia conservadora, ou seja, quadrantectomia com esvaziamento axilar, foi de 81,25% (26/32 pacientes) e as que se submeteram a mastectomia à Madden, 18,75% (06/32 pacientes) (Tabela 25) (Gráfico 14).

Foi nossa prática, realizar, nesta série de pacientes, esvaziamento axilar nos níveis I ao III. A questão que envolve adequada dissecação axilar no câncer de mama permanece ainda aberta para debate. Foram analisadas pacientes quanto ao tipo histológico de câncer, localização do quadrante, idade, tamanho do tumor e comprometimento dos nódulos linfáticos axilares. Em seguida, a dissecação foi analisada quanto ao número de nódulos linfáticos, distribuição de acordo com os níveis, presença ou ausência de nódulos linfáticos no nível I comparando à parte superior no níveis II e III. Chegou-se à conclusão, de que a completa dissecação do Nível I é suficiente para estadiar a axila. Outros trabalhos mostram que, na dissecação negativa do nível I, o cirurgião pode ter acima de 98 % de ausência de metástases nos níveis axilares superiores. Com isso, evitam-se as complicações que tanto atormentam as pacientes ao longo de seus dias de sobrevivida, quais sejam: edema severo do braço com limitação dos movimentos, dor e disfunção causada pelo comprometimento do plexo braquial (LLOYD et al., 1989). SAUTER et al., 1993, recomendam para obter o máximo de controle local e avaliar o sucesso da quimioterapia neoadjuvante ser necessário que as pacientes se submetam à linfadenectomia nos níveis I ao III.

Das 32 pacientes pertencentes ao protocolo, 26 (81,25%) submeteram-se à quadrantectomia, destas, apenas 10 pacientes (38,46%) apresentavam gânglios axilares positivos. As 6 pacientes que se submeteram à

mastectomia à Madden, todas (100%), tinham gânglios axilares positivos. VERONESI et al. (1995), referem 82,60% de nódulos axilares positivos nas mastectomias e 57,60% nas quadrantectomias. Essa diferença na positividade ganglionar nas mastectomias, quando comparadas ao nosso grupo (100% “versus” 82,60%), provavelmente deve-se ao esquema quimioterápico usado FEC (mencionado anteriormente, com $75\text{mg}/\text{m}^2$ de epirrubicina). As metástases a distância são observadas 3 vezes mais freqüentes nas pacientes que apresentaram nódulos axilares positivos (33%) quando comparadas com nódulos negativos (11%). As pacientes com elevado número de gânglios axilares comprometidos têm um pior prognóstico (GRAAF et al., 1994, VERONESI et al., 1995).

Seguindo orientação do quimioterapeuta do serviço, foi utilizado a dosagem de $50\text{mg}/\text{m}^2$ (3 ciclos a cada 21 dias) por se tratar de um protocolo em fase inicial, e levando-se em consideração a toxicidade da epirrubicina, principalmente o efeito cardiotoxico. O esquema FEC adotado no nosso protocolo mostrou-se seguro e obteve respostas compatíveis com a literatura (BÉLEMBAGO et al., 1992, BOTTI et al., 1995, VERONESI et al., 1995).

Como houve segurança e muito poucos efeitos colaterais, isto permitiu que o Serviço de Mastologia da MEAC-UFC abra um “novo braço” do protocolo usando-se epirrubicina na dosagem de $75\text{mg}/\text{m}^2$, e, após completar 30 pacientes, fazer um estudo comparativo. Até o final de maio/1996 já se encontravam inscritas no novo braço 12 pacientes.

A dose recomendada da epirrubicina é de $50\text{-}100\text{mg}/\text{m}^2$, porém já existem grupos administrando $120\text{mg}/\text{m}^2$ (CARMO-PEREIRA et al., 1991, BOTTI et al., 1995). A toxicidade associada com esta dosagem relativamente

elevada foi aceitável dentre as 40 pacientes avaliadas. Observou-se marcada mielossupressão em todas as pacientes com a dosagem sangüínea aos 10 dias. Não ocorreram sérias complicações de infecção e 2 pacientes desenvolveram evidências clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (CARM0-PEREIRA et al., 1991).

Poderia a quimioterapia neoadjuvante reduzir o risco de recorrência local depois da cirurgia conservadora da mama? Embora seja precoce afirmar, os estudos sugerem que sim. Com uma média de seguimento de 36 meses, VERONESI (1995) observou 12 recorrências locais de 203 quadrantectomias (5,9%). Considerando que essas pacientes eram portadoras de tumores originalmente de grandes volumes (3-6 cm de diâmetro), esta taxa de recorrência é aceitável. Paradoxalmente, observou uma elevada incidência de recorrência local nas pacientes que se submeteram à mastectomia (5/23 - 21,70%). As metástases a distância ocorreram em 10 das 23 pacientes mastectomizadas (44%) e em 56 das 203 quadrantectomias (27,00%). Isto mostrando, não que a cirurgia foi insuficiente, mas que o carcinoma dessas pacientes eram resistente à quimioterapia, necessitando de um tratamento mais agressivo (ZURRIDA et al., 1994, VERONESI et. al., 1995). Resultados preliminares indicam que a resposta do tumor primário, com indução de quimioterapia neoadjuvante pode melhorar a taxa de sobrevida (BOTTI et. al., 1995).

Alguns autores têm reportado taxa de resposta objetiva à quimioterapia neoadjuvante que varia de 70 a 95%, com resposta completa na taxa de 15 a 35% (DANFORTH et al., 1990), usando variedades de diferentes combinações de drogas para avaliar a elevada taxa de resposta com tumores pequenos. Entretanto, algumas dessas respostas eram somente parciais (RP).

Remissão clínica completa (RC) com doença residual não palpável na mama ocorreu somente em 15 a 28% em pacientes cujo diâmetro inicial do tumor era superior a 3 cm. Em estudos semelhantes que incluíram pacientes com tumores menores que 2 cm, a resposta completa (RC) foi reportada em apenas 30 a 37%. Alguns estudos sugerem que a resposta completa pode melhorar a oportunidade de permanecer livre de doença (SMITH, et al., 1995).

No nosso trabalho, embora tenha sido observado resposta completa ao exame físico em 03/32 pacientes (9,37%), à mamografia em 03/32 pacientes (9,37%) e à ultra-sonografia em 1/32 pacientes (3,12%), estas respostas não se verificaram quando analisadas à histologia. A resposta completa tem sido confirmada em apenas 4% à histologia nos estudos de Milão (DeVITA, 1990).

A resposta com indução da quimioterapia neoadjuvante correlaciona-se proeminentemente com o prognóstico. As pacientes (IIIA-IIIB) que obtiveram remissão completa depois de 3 ciclos de CAF tiveram 5 anos de sobrevida livre de doença em 75% e uma sobrevida geral de 88%. Pacientes com somente remissão parcial tiveram um prognóstico intermediário. Aquelas com menos que remissão parcial ou sem resposta tiveram 5 anos livres de doença e sobrevida geral muito sombria (HORTOBAGYI et al., 1988). O controle loco-regional em câncer de mama localmente avançado é mais sombrio quando não se administra terapia sistêmica (LUBOINSKI et al., 1991).

Nesta presente investigação, concorda-se com a observação de outros autores quando afirmam que a quimioterapia neoadjuvante não aumenta a morbidade e/ou a mortalidade subsequente à cirurgia. A morbidade é facilmente tratada e a mortalidade cirúrgica tem sido zero (LUBOINSKI et al., 1991, SAUTER, et al., 1993).

Com o uso da quimioterapia neoadjuvante, pode-se avaliar melhor a resposta da efetividade do quimioterápico usado, bem como a sensibilidade do tumor. Surge, porém, o seguinte questionamento: Por que tumores semelhantes na análise histológica apresentam respostas por vezes tão distintas? A resistência à droga é um problema central na quimioterapia do câncer. Torna-se necessário, então, que se faça uma cuidadosa seleção das pacientes que irão beneficiar-se da quimioterapia.

Recentemente, trabalhos têm sugerido o pré-tratamento medindo a citometria de fluxo do DNA e a ploidia da fração da fase-S do ciclo celular, consideradas um potencial indicador de sensibilidade da quimioterapia (SPYRATOS et al. 1991, O'REILLY et al. 1992). Nas pacientes que apresentaram uma elevada fração-S durante o tratamento pré-operatório, registrou-se progressão da doença e uma pior diferenciação no tumor (SAUTER, et al., 1993).

É significativamente mais elevada a taxa de resposta objetiva na combinação de quimioterapia nos tumores com aneuploidia do que nos tumores com diploidia. As micrometástases podem exibir diferentes clones no ciclo celular, especialmente depois de removido o tumor primário. Neste caso, a medida da ploidia na citometria de fluxo e a fase -S do ciclo celular do tumor primário podem não predizer a quimiossensibilidade das metástases (O'REILLY et al., 1992).

Tem sido ressaltada na literatura a relação intrínseca nas alterações do índice de marcação H-timidina [IMT (H-TdR LI)], induzida pela quimioterapia primária, na avaliação da resposta e recidiva de pacientes com câncer de mama localmente avançado, que não foram previamente tratadas (DAIDONE et. al., 1991, GARDIN et. al., 1994). Pacientes foram avaliadas

de acordo com o valor IMT, antes e depois da quimioterapia primária. As pacientes que permaneciam com elevado IMT depois do esquema com FAC (5-fluorouracil 600mg/m², adriamicina 50mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m², 1 ciclo a cada 3 semanas, fazendo 3 ciclos), apresentaram uma elevada taxa de resposta (100%) e uma baixa taxa de recidiva em 2 anos (20%). Resposta objetiva depois dos 3 ciclos foi observada em 83% das pacientes com elevada IMT no pré-tratamento, comparada com 56% observados nos casos com baixa IMT(p=0,06). A redução na taxa de proliferação foi verificada em 83 e 39% nas pacientes com alta e baixa IMT, respectivamente (GARDIN et al. 1994). As pacientes que permanecem com elevado IMT, depois de quimioterapia neoadjuvante agressiva, mostram uma substancial redução no volume do tumor e são melhor beneficiadas quando recebem tratamento sistêmico adjuvante (DAIDONE et al., 1991, GARDIN et al., 1994) .

Além dos fatores de prognósticos tradicionais no câncer de mama (tamanho do tumor, tipo histológico, classe tumoral, índice mitótico, invasão linfática tumoral, necroses, elastoses), futuras avaliações são necessárias em quimioterapia neoadjuvante para avaliar os marcadores biológicos, bem como fatores prognósticos, tais como: a angiogênese HER-2/neu, fração de crescimento Ki67, receptores estrogênicos (RE), receptores progestínicos (RPg), fase-S, ploidia, citometria de fluxo DNA, índice mitótico, oncoproteínas c-erbB-2 e p53 e outros oncogênese tumorais (VERONESI et al., 1991, FARANTE et al., 1992, BOZZETTI et al., 1994, LIEBMANN et al., 1994, LO SU-SHUN et al., 1994, RASBRIDGE et al., 1994, EBERLEIN 1995, FISHER et al.,1995). O estabelecimento da correlação entre estes marcadores biológicos e o resultado podem permitir um teste de prognóstico na resposta da quimioterapia neoadjuvante.

Em recentes trabalhos, sobre o câncer de mama, antígenos derivados do HER-2/neu oncogene, podem também servir como marcadores biológicos podendo predizer a resposta da quimioterapia e/ou a responsividade de futuras práticas terapêuticas biológicas. Adicionalmente, esses antígenos podem favorecer um método para estimular a resposta imuno-endógena nas pacientes (EBERLEIN, 1995). Em estudos recentes, demonstrou-se que a presença das proteínas c-erbB-2 e p53 está associada com um prognóstico desfavorável (RASBRIDGE et. al., 1994).

Nesta série de pacientes, observou-se que nas duas pacientes consideradas T1 [Protocolo nº 10 (T1N1bM0) e nº 24 (T1N0M0)], por se tratar de pacientes com mamas pequenas e o tumor localizar-se próximo à aréola, fizeram parte do protocolo na tentativa de diminuir o volume e o edema peritumoral, para realizar cirurgia conservadora. Porém, merece que se registre a avaliação pré-quimioterapia da paciente de protocolo nº 10, que, embora apresentasse mamografia normal, encontrou-se tumor no exame físico (1,40x0,90cms) e na ultra-sonografia (1,40x1,00cms), apresentou respostas negativas extremamente desfavoráveis tanto ao exame físico (-2319%) como na ultra-sonografia (-642,86%), sendo realizado mastectomia à Madden. A paciente de Protocolo nº 24 apresentou resposta objetiva (75,31%) e submeteu-se à cirurgia conservadora (quadrantectomia com esvaziamento axilar).

PIERQUIM et al. (1991), demonstram que apenas o estágio clínico (T.N.M.) habilita uma classificação prognóstica rudimentar como base para uma decisão terapêutica. Algumas pacientes têm um prognóstico relativamente pobre embora apresentem um estágio T1N0M0 (BRADY et al., 1993).

Enfatiza-se o projeto do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), protocolo B-18, U.S.A.- Canadá, que teve início em 30 de junho de 1990. É constituído de 1.275 pacientes, das quais 568 foram randomizadas. Este projeto tem como objetivo maior avaliar a eficiência da quimioterapia neoadjuvante para: 1) Determinar que a quimioterapia neoadjuvante poderia prolongar a sobrevida livre de doença e a sobrevida mais efetivamente do que um esquema de quimioterapia semelhante dado no pós-operatório. 2) Avaliar a resposta do tumor primário com a quimioterapia neoadjuvante e correlacionar a resposta com a sobrevida livre de doença e sobrevida. 3) Verificar a redução do tumor primário permitindo uma cirurgia mais conservadora e se diminuiria a incidência na recorrência do tumor na mama ipsilateral. 4) Colher uma amostra do histograma de DNA (ploidia e fase-S) e observar se as alterações provocadas pela quimioterapia, poderiam correlacionar-se com sobrevida livre de doença e a sobrevida (FISHER et al., 1991).

É descrito na literatura, que após a quimioterapia, alguns tumores podem apresentar aparência histiocitóide (Figuras 14, 15, 16), aumento do tamanho nuclear, pleomorfismo, vacuolização do citoplasma nas células residuais do tumor, resposta granulomatosa com predominância de infiltrado linfocitário, nas células T, embora estes linfócitos não induzam resposta granulomatosa. (CLOSE et. al., 1987, TAVASSOLI et al., 1992, COSTA et. al., 1994).

Na análise feita neste trabalho, os resultados estéticos foram considerados de bons a excelentes. Observou-se que paciente com mama de

pequeno volume e encontrando-se o tumor no quadrante superior interno, o resultado estético tende a ser desfavorável.

Alguns autores têm relatado deformidade na mama, com tecidos de fibroses, devido a elevadas doses de radioterapia, e consideraram algumas importantes causas de distorções, quais sejam: o tipo de cirurgia, a localização, o tamanho do tumor e o volume da mama. O volume da mama é um importante fator de simetria (SACCHINI et al., 1991, MORO et al., 1993). Uma adequada margem de segurança pode constituir o fator mais importante para evitar o risco de recorrência local (AMOS, 1993).

Em um estudo realizado por Holland et al., foi quantificado o risco de doença residual nas diferentes distâncias na ressecção do tumor primário. Quando os tumores se apresentam com menos de 2 cm de diâmetro, o risco de recorrência é de 59% quando as margens de ressecção forem de 1 cm, de 42% com margens de 2 cm e 17% com margens de 3 cm (SACCHINI et al, 1991).

No nosso grupo de pacientes, onde se realizaram quadrantectomia, todas as margens foram consideradas livres de doença à histologia, mesmo assim elas submeteram-se à terapia adjuvante com radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Na avaliação histológica feita por Holland's, quando comparou dois procedimentos conservadores (Milan II), o grupo de pacientes que se submeteu à tumorectomia, apresentou, de fato, um número de recidiva local na mama 3 vezes maior que o grupo da quadrantectomia (SACCHINI et al., 1991). Nenhum dos fatores, incluindo idade, estado menopausal, tamanho inicial do tumor ou histologia influenciou na resposta à quimioterapia (FORREST et al., 1991). Baseado

nestes argumentos, com respaldo na literatura de dados recentes, foi que se decidiu realizar a quadrantectomia neste protocolo.

PIERQUIN et al. (1991), ressaltam que novos protocolos e técnicas semelhantes na rotina de dissecação axilar, classificação histoprognotica, dosagem de receptores hormonais, cultura de células e estudos nos cromossomos podem determinar maior precisão e realizar fatores prognósticos que poderiam permitir modular uma indicação terapêutica para técnicas de preservação da mama e maior seletividade na associação da terapêutica adjuvante com quimioterapia ou hormonioterapia. A comunidade médico-cirúrgica deve proporcionar às pacientes portadoras de câncer de mama melhores perspectivas de sobrevida e as maiores condições possíveis de conforto.

Infelizmente, não existe uma fórmula fácil para orientar a seleção de pacientes para terapia sistêmica depois do tratamento locorreional de sua enfermidade. Devem-se tomar decisões clínicas baseadas no conhecimento de estudos clínicos retrospectivos e prospectivos, assim como também o entendimento do estado atual dos indicadores de prognósticos. O cirurgião que se dedica ao tratamento de pacientes com câncer da mama deve manter uma conduta científica e esperar a confirmação, à medida que continua a investigação, de terapias mais efetivas para esta enfermidade (BRADY et. al., 1994).

Fazendo-se uma breve análise do verdadeiro sentido antropológico e cultural da mama na mulher, que, em épocas remotas, foi considerada fator primordial da preservação da humanidade, através da amamentação, e depois como símbolo de sensualidade, que foi melhor

expressada através da escultura de Vênus de Milus. Na referida escultura mostra-se a delicadeza dos seios, este também considerado um órgão punitivo, onde a história registra o martírio de Santa Águeda e Santa Apolônia, condenadas a profundo castigo infame, com a ressecção de suas mamas por se negarem ao assédio dos “seus senhores”. A psicologia profunda afirma que a idealização de um objeto, se acompanha sempre do temor de perde-lo. Quando uma mulher enfrenta uma enfermidade mamária, imediatamente aflora uma forte ansiedade de perda, que se manifesta em fantasias de ficar sem os seios, e portanto sem os atributos de sua identidade sexual (SANGUINETTI, 1977).

Almeja-se, que, com os avanços nas pesquisas, a farmacologia clínica venha a tornar-se menos iatrogênica nas condutas da terapêutica do câncer da mama, como têm sido os radioterapeutas, os cirurgiões e a própria humanidade, como se encontra registrado na história.

6. CONCLUSÕES

Os dados aqui apresentados podem sugerir que a quimioterapia neoadjuvante (primária ou pré-operatória):

6.1. Pode ser usada em pacientes portadoras de câncer da mama, T1, T2 e T3 na tentativa de evitar a mastectomia, realizando-se cirurgia conservadora, com segurança, do ponto de vista oncológico.

6.2. Não evidenciou aumento na incidência de complicações pós-operatórias, quais sejam: cicatrização, necrose de pele, seroma e/ou infecção.

6.3. Significativa melhor aceitação ao tratamento, quando a paciente se conscientiza que tem uma elevada possibilidade de preservação da mama (81,25% no presente trabalho).

6.4. As pacientes que apresentaram uma resposta objetiva (resposta completa ou resposta parcial), mostraram uma incidência significativamente menor, 30,09%, na positividade dos gânglios axilares, quando comparadas com as que obtiveram Resposta Incompleta, Sem Resposta e Resposta Negativa, que apresentaram uma positividade de 72,72%.

6.5. Pode orientar na quimioterapia adjuvante, avaliando-se a resposta e a sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante usada.

6.6. A avaliação da linfadenectomia axilar, após a quimioterapia neoadjuvante, pode ser considerada um importante componente na orientação da terapêutica adjuvante e como fator de prognóstico.

6.7. O protocolo utilizado FEC, com epirrubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$, foi efetivo em promover respostas significativas, sem provocar agressões importantes às pacientes.

6.8. No teste T, encontrou-se evidência significativa na redução do volume do tumor nas medidas dos exames físicos ($p < 0,001$), ultra-sonografias ($p < 0,02$) e mamografias ($p < 0,001$).

6.9. Não se detectou significância estatística de modo a concluir que a resposta clínica difere, em média, segundo o tipo de exame.

6.10. Verificou-se que o fator menopausa tem influência na resposta clínica. Pacientes que estavam na pré menopausa tiveram melhor resposta clínica ($p < 0,001$, para um $n=7$, onde 5 apresentaram resposta objetiva) do que as que estavam na pós menopausa, exceto para o exame de mamografia. Nas outras variáveis não se detectou nenhuma relação com resposta clínica da paciente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências bibliográficas-NBR6023. Rio de Janeiro, 1989.
- ABRÃO, A., GENTIL, F. Mastectomia radical ampliada com esvaziamento ganglionar supraclavicular, axilar e da cadeia mamária interna em monobloco. Rev. Paul. Med., v. 46, p. 217-226, 1955.
- ALVANDI, R. J., SOLOMON, M. J., RENWICK, S. B., et al. Preliminary Results of conservative treatment of early breast cancer with tumorectomy axillary dissection and postoperative radioterapy. A retrosopective review of 107 patients, Aust. N. Z. J. Surg., v.61, n.9, p.670-674, sept. 1991.
- AMOS, E. H. Conservative surgery and radiation therapy in early breast cancer: ten-year experience at the west Flórida Cancer Institue. South. Med. J., v. 86, n. 5, p. 513-517, may 1993.
- ASHIKARI, R. H. Modificad radical Mastectomy. Surg.Clin.North.Am.,v. 64, n.6, p.1159-1167, dec. 1984.
- BAKER, R. R., Valuation preoperative of the patients with breast cancer. Surg. Clín. North. Am., v. 64, n. 6, p.1103-1114, dec.1984.
- BÉLEMBAGO, E., FEILLET.,V., CHOLLET, P. et al., Neoadjuvante chemotherapy in 126 operable breast cancer. Eur. J. Cancer., v.28a, n. 4/5, p. 896-900, apr/may 1992.
- BILBAO, J.I., REBOLLO, J. Neoadjuvant intra-arterial chemoterapy in inflamatory carcinoma of the breast. Br. J. Radiol.,v.65, n.771, p.248-251, mar. 1992.

- BONADONNA, G., VERONESI, U., BRAMBILLA, A., et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. J. Natl. Cancer Inst., v.82, n.19, p.1539-1543, oct. 1990.
- BONADONNA, G., VERONESI, U. Primary medical therapy: Milan experience, In: POWLES, T. I., SMITH, I E. Medical management of breast cancer. London: J.B. Lippincott, 1991. cap. 27, p. 267-270.
- BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., BRAMBILLA, C., FERRARI, L. Preoperative chemotherapy in operable breast cancer. Lancet, v.341, n.5, p.1485, june 1993.
- BONADONNA, G., ZAMBETTI, M., MOLITERNI, A., et al. Informacion reciente del Instituto de los Tumores de Milan acerca del tratamiento adjuvante y neoadjuvante en el cancer de mama de alto riesgo. Eur. School Oncol., v. 3, n.1, p.104-108, may 1994.
- BORNSTEIN, B A., RECHT, A., CONNOLLY, J. L., et al. Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. Cancer, v. 67, n.1, p.7-13, jan. 1991.
- BOSWORTH, J. L., GHOSSEIN, N. A. Economical surgery and radiation therapy in treating in the localizad breast cancer. Surg.Clin.North.Am., v.64, n.6, p.1181-1189, dec.1984.
- BOTTI, C., VICI, P., LOPEZ, M., et al. Prognostic value of lymph node metastases after neoadjuvante chemotherapy for large-sized operable carcinoma of the breast. J. Am. Coll. Surg., v.181, n.3, p.202-208, sept. 1995.

- BOYAGES, J., LANGLANDS, A. D. Breast cancer, the role of radiation therapy after treatment by conservative surgery. Aust. N. Z. J. Surg., v. 62, n.6, p. 422-428, june 1992.
- BOZZETTI, C., NIZZOLI, R., NALDI, N., et al. Fine-needle aspiration technique for the concurrent immunocytochemical evaluation of multiple biologic parameters in primary breast cancer. Breast Cancer Res.Treat., v. 32, n. 2, p. 221 -228, 1994.
- BRADY, M. S., OSBORNE, M.P. The biologic basis of breast cancer treatment . Surg. Rounds, p. 27 - 33, jan. 1993.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Programa de Oncologia (Pró-Onco). Controle do Câncer: Uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro, 1990. p.119-126.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pró-Onco. Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 1995. p. 72.
- BROAWATER, J. R., HORTOBAGUY, G N., EDWARDS, M. J., et al. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Ann. Surg., v.213, n. 2, p.127-129,1991.
- BUDOFF. P. W. The breast cancer eye of the family physician. Surg. Clín. North.Am., v. 64, n.6, p.1279-1282, dec.1984.
- CABANES, P. A., SALMON, R. J., VILCOY, J. R., et al. Value of axillary dissection to lumpectomy and radioterapy in early breast cancer. Lancet, v. 339, n.8804, p. 1245-1248, may 1992.

- CARMO-PEREIRA, J., COSTA, F. O., MILES, D. W., et al. High-dose epirubicin as primary chemotherapy in advanced breast carcinoma: a phase II study. Cancer Chemother. Pharmacol., v. 27, n. 5, p. 394-396, 1991.
- CHARBIT, A., et al., Apud, BAKER, R. R. Valuation preoperative of the patients with breast cancer. Surg. Clin. North. Am., v. 64, n. 6, p.1103-1114, dec.1984.
- CLOSE, P. M., TILTMAN, A. J., HACKING, E. A. The effect of chemotherapy on the morphology of human breast carcinoma. S. Afr. Med. J., v.72, p.183 - 186, july 1987.
- COCCONI, G., BLASIO, B. BISAGNI, G., et al. Neoadjuvante chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. Am. J. Clin. Oncol., v.13, n.3, p.226-232, june 1990.
- COOPERMAN, A. M., BLANCHARD, J. M., ESSELSTYN. C. JR. Radical mastectomy. Surg.Clin.North.Am., v. 58, n.4, p. 737-741, aug. 1978.
- COSTA, A., FILIBERTI, A. Breast conservative surgery: towards more personalised treatments. Eur. J. Cancer, v.30A, n.7, p.900-902, mar. 1994.
- COSTA, M. J., STEWART, G., PEREZ, A., et al. Fine-needle aspiration cytology in locally advanced breast adenocarcinoma: A case with complete response to preoperative chemotherapy in association with granulomatous inflammatory reaction. Diagn. Cytopathol., v. 10, n. 4, p. 357-361, 1994.

- CRILE, G. JR. The breast cancer. Surg.Clin.North.Am., v. 64, n.6, p.1213, dec. 1984.
- DAIDONE, M. G., SILVESTRINI, R., VALENTINIS, B., et. al. Changes in cell kinetics induced by primary chemotherapy in breast cancer. Int. J. Cancer, v. 47, n. 3, p. 380-383, feb. 1991.
- DANFORTH, D. N., LIPPMAN, M. E., McDONALD, H., et al. Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for locally advanced breast cancer. Am. Surg., v. 56, n.1, p. 6-11, jan. 1990.
- DeVITA, V. T. Jr. Primary Chemotherapy can avoid mastectomy, but there is more to it than that. J. Natl.Cancer Inst., v. 82, n. 19, p. 1522 - 1524, oct. 1990.
- DeWYS, W. D., Studies correlating the growth rate of a tumor and its metastases and providing evidence for tumor-related systemic growth reyarding factors. Cancer Res., v. 32, p. 374, 1972.
- DONEGAN, W., SPRATT, J. S. Introduction to the history of breast câncer, In. ____ Câncer of the breast, 4.ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. cap. 1, p.1-13.
- EBERLEIN, T. J. Current management of carcinoma of the breast. Ann. Surg., v. 220, n. 2, p. 121-136, aug. 1994.
- EBERLEIN, T. J. Preoperative chemotherapy: where do we go from here? Ann. Surg., v. 222, n. 5, p. 609-611, nov. 1995.
- FARANTE, G., HENDERSON, I. C. Validez de los factores de pronósticos em pacientes con cáncer de mama y axila negativa. Tumor, v. 5, n. 4, p. 115-130, 1992.

- FISHER, B., ANDERSON, S. Conservative Surgery for management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. World J. Surg., v. 18, n. 1, p. 63-69, jan/fev. 1994.
- FISHER, B., MAMOUNAS, E. P. Preoperative chemotherapy: A model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. J. Clin. Oncol., v.13, n. 3, p. 537-540, mar. 1995.
- FISHER, B., REDMOND C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. Monogr. Natl. Cancer Inst., n. 11, p. 7-13, 1992.
- FISHER, B., REDMOND, C., POISSON, R. et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med., v. 320, n.13, p. 822-828, mar. 1989.
- FISHER B., WICKERHAM, D, L. Preoperative systemic therapy for the treatment of primary breast cancer. In: POWLES, T. J., SMITH, I. E., Medical management of breast cancer, London: J. B. Lippincott, 1991. cap. 29, p. 281-284.
- FORNAGE, B. D., TOUBAS, O., MOREL, M. Clinical, mamographic and sonographic determination of preoperative breast cancer size. Cancer, v. 60, n. 4, p. 765-771, aug. 1987.
- FOROUHI, P., WALSH, J. S., ANDERSON, T. J., et al. Ultrasonography as a method of measuring breast tumor size and monitoring response to primary systemic treatment. Br. J. Surg., v. 81, n. 2, p. 223-225, 1994.

- FORREST, A. P. M., ANDERSON, E. D. C. Primary medical therapy: Edinburgh experience. In: POWLES, T. J., SMITH, I. E. (eds.) Medical management of the breast cancer. London: J.B. Lippincott, 1991. cap. 28, p. 273-278.
- GARDIN, G., ALAMA, A., ROSSO, R., et al. Relationship of variations in tumor cell kinetics induced by primary chemotherapy to tumor regression and prognosis in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res.Treat., v. 32, n. 3, p. 311-318, jan. 1994.
- GIULIANO, A. E. Mama. In: WAY, L. W. Cirurgia-diagnóstico e tratamento, 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. cap. 18, p. 207-221.
- GRAAF, H., WILLEMSE, P. H. B., VRIES, E. G. E., et al. Intensive chemotherapy with autologous bone marrow transfusion as primary treatment in women with breast cancer and more than five involved axillary lymph nodes. Eur. J. Cancer, v. 30A, n. 2, p. 150 -153, 1994.
- GREENAL, M. J., Cancer of the breast, In: MORRIS, P. J., MALT, R. A. Oxford textbook of surgery, Oxford: Oxford University Press, 1994. v. 1, cap. 12.2, p. 823.
- GUPTA, P., BIJLANI, L., RATH, G. K., et al. Neoadjuvante Chemotherapy wiht cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF), in 69 cases of locally advanced (Stage IIIb) breast cancer. Jpn J. Surg., v.21, n.6, p. 637-642, nov. 1991.
- HALSTED, W.S. Surgical papers, 2.ed. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1952. v. 2, p. 1-26.

- HAMMOND, S., KEYHANI-ROFAGHA, S., O'TOOLE, R. V. Statistical analysis fine needle aspiration cytology of the breast. Acta Cytolog., v. 31, n. 3, p. 276 - 280, may/june 1987.
- HARBECK, N., UNTCH, M., PACHE, L., et. al. Tumor cell dection in the bone marrow of the breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-year median follow-up. Br. J. Cancer, v. 69, n. 3, p. 566 - 571, mar. 1994.
- HARRIS, J. R., RECHT, A., CONNOLLY, J., et al. Conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. Cancer, v. 66, n. 6, p. 1427 - 1438, sept. 1990.
- HERMANN, R.E. Conservative operations for breast cancer: current issues and controversies. Cleve. Clin. J. Med., v. 52, n. 2, p. 170-177, mar. 1990.
- HERMANN, R.E., ESSELSTYN, C. B., COOPERMAN, A. M., et al. Mastectomy parcial without radiotherapy. Surg. Clin.Nort.Am., v. 64. n 6., p. 1169-1179, dec. 1984.
- HOLLAND, R., CONNOLLY, J. L., GELMAN, R., et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. J. Clin. Oncol., v. 8, n. 1, p. 113 - 118, 1990.
- HORTOBAGYI, G. N., AMES, F. C., BUZDAR, A. U., et. al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, syrgery and radiation therapy. Cancer, v. 62, n.12, p. 2507-2516, dec. 1988.

- HORTOBAGYI, G. N., BLUMENSCHNEIN, G. R., SPANOS, W., et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer, v. 51, n.5, p. 763-708, mar. 1983.
- HURDIS, C. A., NORTON, L. Systemic adjuvant therapy for breast cancer. Curr. Opin. Oncol., v. 5, n. 6, p. 982 - 990, nov. 1993.
- JAQUILLAT, C., BAILLET, F., WEIL, M., et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvante) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 92 patients with locally advanced breast cancer (IIIa-IIIb). Cancer, v. 61, n. 10, p. 1977-1982, may 1988.
- JAQUILLAT, C., WEIL M., BAILLET, F., et al. Results of neoadjuvante chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer, v. 66, n.1, p. 119-129, july 1990.
- LEWISON, E. F. Breast cancer and its diagnosis and treatment, Baltimore: Williams & Wilkins, 1955. p. 1-27.
- LIEBMANN, J., COOK, J. A., LIPSCHULTZ, C., et al. The influence of Cremophor El on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol®) in human tumor cell lines. Cancer Chemother. Pharmacol., v. 33, n.4, p. 331-339, 1994.
- LLOYD, L. R., WATTS, R. K., SCHRODER, D., et al. Axillary dissection for breast carcinoma. Am. Surg., v. 55, n. 6, p. 381-384, june 1989.
- LO, S. S., WANG, H. C., SHYR, Y. M. Can the hormonal receptor status of primary breast cancer be altered by neoadjuvant chemotherapy? J. Surg. Oncol., v. 57, n. 2, p. 94 - 96, oct. 1994.

- LUBOINSKI, G., NAGADOWSKA, M., PIENKOWSKI, T. Preoperative chemotherapy in primarily inoperable cancer of the breast. Eur. J. Surg. Oncol., v. 17, n. 6, p. 603-607, dec. 1991.
- MANSFIELD, C.M., KOMARNICKY, L. T., SWARTZ, G, F. Ten-years results in 1070 patients with stage I and II breast cancer treated by conservartive surgery and radiation therapy. Cancer, v. 75, n. 9, p. 2328-2336, may 1995.
- MEYER, W. Cancer of the breast. Surg. Gynecol. Obstet., v. 24, p. 553-577, jan/june 1917.
- MONTORO, A. F., MONTORO, F. F., RIVERA, J, S. Resultados tardios em 77 quadrantectomias por câncer mamário, GO., v. 2, n. 5, p. 21-23, set/out. 1993.
- MORO, G., CIAMBELLOTTI, E. Evaluation of the esthetic results of conservative treatment of breast cancer. Tumori, v. 79, n. 4, p. 258 - 261, aug. 1993.
- MORTON, D., L., GIULIANO, A. E., HASKELL, C, M. Oncologia. In: SCWARTZ, S.I., et al. Princípios de cirurgia, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985. v. 1, cap. 9, p. 351-410.
- O'REILLY, S. M., CAMPLEJOHN, R. S., RUBENS, R. D., et al. DNA flow cytometry and response to preoperative chemoterapy for primary breast cancer. Eur. J. Cancer, v. 28, n. 2 / 3, p. 681 - 683, feb./mar. 1992.
- PASZTERNAK, T., COSTA, C. R. A., VILLELA, A. C. O. Estudo preliminar do estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do cancer de mama do centro de ginecologia Luiza

- Gomes de Lemos - CGLGL-INCA Rev. Bras. Cancerol., v. 40, n. 4, p. 201-205, 1994.
- PETERS, M. V. Treatment "local" of the breast cancer .
Surg.Clin.North.Am., v. 64, n 6, p. 1219-1222, dec. 1984.
- PIERQUIM, B., HUART, J., RAYNAL, M., et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). Radiother. Oncol., v. 20 , p. 16-23, 1991.
- POWLES, T. J., HICKISH, T. F., MAKRIS, A., et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. J. Clin. Oncol., v. 13, n. 3, p. 547-552, mar. 1995.
- RASBRIDGE, S. A., GILLET, C. E., SEYMOUR, A. M., et. al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast cancer. Br. J. Cancer, v.70, n.2, p. 335 -341, aug. 1994.
- ROBINS, S. L., KUMAR, V., COTRAN, R.S. Pathologic basis of diseases, 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1994. p. 241-303.
- ROLSTRAETE, A., LANCKER, V. M., SCHRYVER, A. Adjuvant radiation after conservation surgery for early breast cancer. Am. J. Clin. Oncol., v. 16, n. 4, p. 284-290, aug. 1993.
- ROSAI, J., ALUMINI, J. E. Breast. In: _____ Surgical pathology.8. ed. New York: Mosby, 1996. cap. 20, p. 1565-1590.
- RUSH, B. F.JR., Mama. In: SCWARTZ, S. I., LILLEHEI, R. C., SHIRES, G. T., SPENCER, F. C., et al. Principios de cirurgia, 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1976. v. 1, p. 562.

- RUSH, B. F. JR., Mama. In: SCWARTZ, S. I., SHIRES, T. G., SPENCER, F.C, STOREK, E. H. Princípios de cirurgia, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985. v. 1, p. 585-622.
- RUTKOW, I. M. The nineteenth century. In: ____ Surgery an illustrated history. St. Louis: Mosby, 1993. cap.11, p. 455-460.
- SACCHINI, V., LUINI, A., TANA, S., et al. Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. Eur. J. Cancer, v. 27, n. 11, p. 1395-1400, nov. 1991.
- SANGUINETTI, F. A. Sentido antropológico y cultural de la mama a través de las civilizaciones In: URIBURU, J. V. La Mama. 2. ed. Buenos Aires: Lopez, 1977, v. 1, p. 3-25.
- SAUNDERS, G., LAKRA, Y., and LIBKE, J. Comparason of needle aspiration cytologic diagnosis with excisional biopse tissue diagnosis of palpable tumors of the breast in a community hospital. Surg. Gynecol. Obstet., v. 172, p. 437-440, june 1991.
- SAUTER, E. R., EISENBERG, B. L., HOFFMAN, J. P. Postmastectomy morbidity after combination preoperative irradiation and chemoterapy for locally advanced breast cancer. World J. Surg., v. 17, n. 2, p. 236-241, mar/apr. 1993.
- SCHOOL, S. M., ASSELIAN, B., PALANGIE, T., et al. Neoadjuvante chemoterapy in operable breast cancer. Eur. J. Cancer, v. 27, n. 12, p. 168-1671, dec. 1991.
- SILVA NETO, J. B. da, ABRÃO, A., A amputação inter-escápulo-mamotórácica ampliada com esvaziamento supra-clavicular e ressecção da cadeia ganglionar mamária interna; por câncer de mama. Rev. Bras. Cir., v. 35, p. 205-208, 1958.

- SMITH, B. L. Molecular markers and other prognostic factors. Curr. Probl. Obstet. Gynecol. Fertil., v. 19, n. 1, p. 19, jan./feb. 1996.
- SMITH, I. E., Primary (Neoadjuvante) medical therapy: introduction, In: POWLES, T. J., SMITH, I. E., (eds.) Medical management of breast câncer. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991. cap. 26, p. 260-265.
- SMITH, I. E., WALSH, G., JONES, A., et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. J. Clin. Oncol., v. 13, n. 2, p. 424-429, feb. 1995.
- SOARES, J. F., BARTMAN, F. C. Métodos estatísticos em medicina e biologia - Instituto de Matemática Pura e Aplicada, Rio de Janeiro, 1983.
- SPITALIER, J. M., GAMBARELLI, J., BRANDONE, H, E., et al. Breast-conserving surgery with radiation therapy for operable mamary carcinoma: a 25-yars experience. World J. Surg., v. 10, n. 6, p. 1014-1021, dec. 1986.
- SPYRATOS, F., BRIFFOD, M., TUBIANA-HULIN, M., et al. Sequential Cytopunctures During preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. Câncer, v. 69, n. 2, p. 471- 476, jan. 1992.
- TAVASSOLI. F., A. Patology of the breast, Norwalk: Appeton & Lange, 1992. p. 306-307.
- URIBURU, J. V., Historia da la patologia y terapeutica mamarias. In: _____ La Mama. 2. ed. Buenos Aires: Lopez, 1977. v. 1, cap. 1, p. 29-45.
- VAN DE VELDE, C. J. H. Preoperative Chemotherapy in operable breast cancer. Drugs, v. 45, supl. 2, p. 31-37, 1993.
- VERONESI, U. How important is assessemen of resseccion margins in conservative surgery for breast cancer? Cancer, v. 74, n.6, p. 1660 - 1661, sept. 1994.

- VERONESI, U., BANFI A., SALVADORI, B., et al. Breast conservation in the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. Eur.J. Cancer, v. 26, n. 6, p. 668-670, 1990a.
- VERONESI, U., BONADONNA, G., ZURRIDA, S., et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. Ann. Surg., v. 222, n. 5, p. 612-618, nov. 1995.
- VERONESI, U., FARANTE, G., GALIMBERTI, V., et al. Evaluation of resection margins after breast conservative surgery with monoclonal antibodies. Eur. J. Surg. Oncol., v. 17, n. 4, p 338 - 341, aug. 1991.
- VERONESI, U., LUINI, A., DEL VECCHIO, M., et al. Radioterapy after breast-preservin surgery in women with localized cancer of the breast. N. Engl. J. Med., v. 328, n.22, p. 1587-1591, june 1993.
- VERONESI, U., SACCOZZI, R., DEL VECCHIO, M., et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radioterapy in patients with small cancers of the breast. N. Engl. J. Med., v. 305, n. 1, p. 6-11, july 1981.
- VERONESI, U., VOLTERRANI, F., LUINI, A., et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur. J. Cancer, v. 26, n. 6, p. 671-673, 1990.
- VICINI, F. A., RECHT A., ABNER, A., et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. Monogr. Natl. Cancer Inst., n. 11, p. 33-39, 1992.
- WEIL, M., KHAYAT, D. Neoadjuvant chemotherapy. J. Exp.Clin.Hematol., v. 33, n. 4, p. 279-280, 1991.
- WINER, B. J. Statistical principles in experimental design. 2. ed. New York: Mc Graw-Hill, c1971.

ZURRIDA, S., GRECO, M., VERONESI, U., et al. Surgical pitfalls preoperative chemotherapy in large size breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol., v. 20, n. 6, p. 641-643, dec. 1994.