

RUFFO DE FREITAS JÚNIOR*

**ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA A RECIDIVA LOCAL EM PACIENTES COM
CÂNCER MAMÁRIO ESTÁDIOS I E II TRATADAS COM CONSERVAÇÃO DA MAMA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de
mestre em medicina

33102105

Orientador: Mr. Ian S. Fentiman, MD, FRCS.

Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo A. Souza.

Este exemplar corresponde à
versão final da Tese de
Mestrado apresentada à Facul-
dade de Ciências Médicas da
UNICAMP, pelo médico Ruffo
de Freitas Júnior **CAMPINAS/SP, 1991**

*** Bolsista da CAPES**

Campinas, 28 de fevereiro de 1991

Prof. Dr. Gustavo A. Souza
Orientador

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

CLASSIF. T/UNICAMP
AUTOR F884e
V. TX
TOMBO BC/13494

CM-00010038-0

501019514

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

F884e	Freitas Júnior, Ruffo de Estudo dos fatores de risco para a recidiva local em pacientes com câncer estádios I e II tratadas com conservação da mama / Ruffo de Freitas Júnior -- Campinas, SP : [s.n.] 1991. Orientadores: Ian S. Fentiman, Gustavo A. Souza. Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 1. Mamas - Câncer. I. Fentiman, Ian G II. Souza, Gustavo A III. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título. 20. CDD- 616.994 49
-------	--

Índice para catálogo sistemático:

1. Mamas : Câncer 616.994 49

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Ruffo e Iraydes,

por sempre confiarem.

A minha esposa,

Cibele,

pela compreensão e estímulo.

Aos meus filhos,

Paola e Felipe,

pela esperança.

AGRADECIMENTOS

Aos professores: Dr. Aloísio Rodrigues,
Dr. Fernando Luiz Barroso,
Dr. Aníbal Faundes,
Mr. John L. Hayward,
pelo exemplo de dedicação à medicina e ciência.

Ao Mr. Ian S. Fentiman, idealizador e orientador do trabalho, pela paciência e confiança.

Ao Dr. Aloísio Bedone, por ter aberto as portas do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp.

Ao Dr. Gustavo Antonio de Souza, pelo incentivo e sugestões.

À Dra. Ellen E. Hardy, pelo apoio e críticas.

Ao Sr. Sérgio A. V. Schneider, pela minuciosa análise estatística.

Às Dras: Regina Pisani e Miriam Trevisam, pelo auxílio em suas áreas.

À Sra. Sueli A. A. Chaves, por todo o incentivo e apoio técnico.

À Sra. Patricia P. M. Coy, pela tradução.

À Srta. Isabel Cristina G. de Arruda, pela revisão da língua portuguesa.

À Srta. Maria do Rosário G. Rodrigues, pelos desenhos.

À Srta. Fernanda Atibaia e Sr. Néder Prado, pelo trabalho artístico-visual.

Às Sras. Neusa O. Bonfante e Marisa D. Almeida, pelo apoio e disponibilidade.

Às secretárias da Unidade de Mama do Guy's Hospital: Kim Bullock, Lesley Robertson, Diane e Terry, pela disponibilidade e auxílio no manuseamento dos dados.

À Srta. Márcia Marini, pelo trabalho de informática.

Aos amigos Rivaldo, José Geraldo, Masoud, Eugênio e Paulo César, pelo apoio e pela possibilidade de desfrutar suas companhias.

Aos Imperial Cancer Research Fund e Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-infantis de Campinas, instituições que viabilizaram a realização deste trabalho.

"Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes,
assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive."

Fernando Pessoa

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	26
3. OBJETIVOS.....	28
4. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	31
5. RESULTADOS.....	55
6. DISCUSSÃO.....	91
7. CONCLUSÕES.....	114
8. RESUMO.....	116
9. ABSTRACT.....	119
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	122
11. ANEXO.....	140

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

cc	: Centímetro cúbico
CMF	: Ciclofosfamida, metrotrexate e 5-fluorouracil
Cols.	: Colaboradores
CIE	: Componente intraductal extenso
CDIS	: Carcinoma intraductal extenso
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
fmol/mg	: Femtomol por miligrama de proteína
°C	: Grau Celsius
Gy	: Gray
JCRT	: Joint Center for Radiation Therapy
MeV	: Megavolt
mg/m ²	: Miligrama por metro quadrado
No	: Axila clinicamente livre de neoplasia
N1	: Linfonodos axilares moveis
N2	: Linfonodos axilares homolaterais fixos
NS	: Não significativo
NCI	: National Cancer Institute
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast Project
OMS	: Organização Mundial de Saúde
pE	: Estádio ps-cirúrgico
pT	: Tamanho tumoral ps-cirúrgico
P	: P valor
QIE	: Quadrante fero-externo
QII	: Quadrante fero-interno
QSE	: Quadrante súpero-externo

QSI : Quadrante súpero-interno
QUART : Quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia
RE : Receptores para estrogênio
RP : Receptores para progesterona
RL : Recidiva local
RT : Radioterapia
SAS : Statistical Analysis System
SPSS/PC+ : Statistical Package for the Social Sciences for the
Personal Computer
SLD : Sobrevida livre de doença
SLRL : Sobrevida livre de recidiva local
ST : Sobrevida total
UICC : União Internacional de Combate ao Câncer
VS : Versus
 χ^2 : Qui quadrado
> : Maior
< : Menor
% : Porcentagem
+/- : Mais ou menos

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

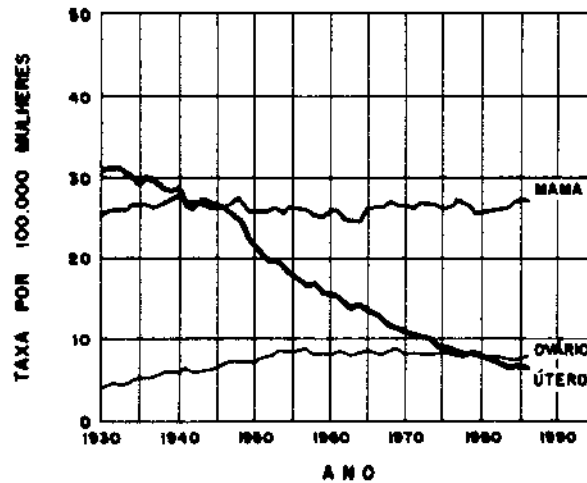
1.1. A Malignitude do problema

A mama não só faz parte do corpo da mulher, mas ela também é um símbolo de feminilidade e fertilidade. Como resultado, tanto o diagnóstico como o tratamento cirúrgico do câncer de mama podem provocar reações psicológicas adversas devido ao senso de mutilação e perda de tais instintos.

Esta é a neoplasia maligna mais comum nas mulheres da Europa Ocidental e América do Norte. Nesses continentes, ela é responsável por 4% de todos os óbitos, 20% dos óbitos por malignidade e 25% de todos os casos de câncer do sexo feminino (Keys e cols., 1983; Haagensen, 1986). No Brasil, apesar de menores, os números também mostram uma tendência similar, sendo que nos anos de 1979 e 1980 o carcinoma mamário foi responsável por 0,5% de todos os óbitos, 6% de óbitos entre todas as neoplasias e 13% de óbitos por neoplasias em mulheres, só sendo ultrapassado pela mortalidade causada por tumores do útero (Ministério da Saúde, 1979 e 1980). Apesar da diminuição da mortalidade feminina por câncer uterino nos últimos 50 anos, a taxa de mortalidade do câncer de mama tem-se mantido inalterada neste mesmo período (Figura 1) (Silverberg e cols., 1990).

Figura 1:

TAXAS DE MORTALIDADE FEMMINA POR CÂNCER NOS ESTADOS UNIDOS ENTRE 1930 - 1986, AJUSTADAS PELA IDADE*



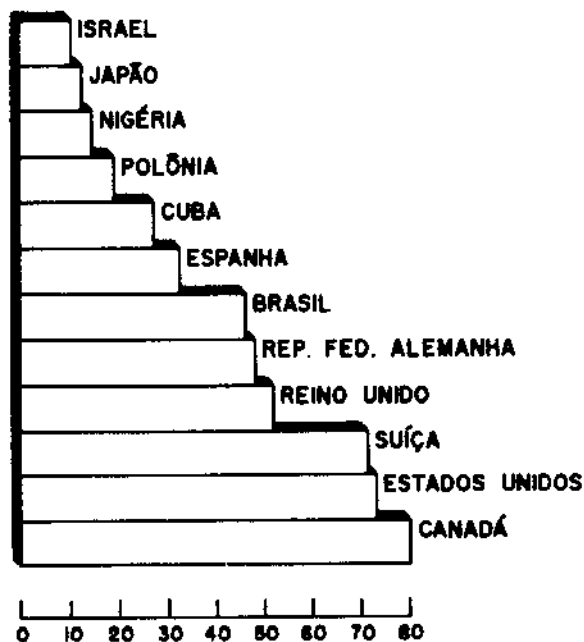
* AJUSTADAS PELA DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DO CENSO AMERICANO DE 1970. MODIFICADO DE SILVERBERG, 1990

A incidência do câncer de mama em mulheres pode refletir melhor a grandeza da doença quando comparada à mortalidade, mas é fundamental que esta taxa seja obtida com rigor. A incidência do câncer mamário sofre enorme diferença geográfica, variando de 12/100.000 mulheres no Japão até 74/100.000 mulheres nos Estados Unidos. Estas diferenças têm levado à classificação dos países em três grupos: de alta incidência, são considerados aqueles que apresentam taxas superiores a 39/100.000; média incidência, aqueles com taxas entre 15 e 39; e de baixa incidência, os países abaixo de 15 (Hardy e cols., 1983). Deste modo são considerados países de alto risco aqueles da Europa e América do Norte, enquanto que, os de baixo risco, os da África, América Latina e Ásia (Figura 2) (Haagensen, 1986). Acredita-se que o principal fator seja a diferença de hábitos alimentares e culturais entre os povos

(Haagensen, 1986; Rohan & Bain, 1987), além evidentemente de fatores genéticos, raciais e exatidão das estatísticas de cada região.

Figura 2:

INCIDÊNCIA ANUAL MÉDIA DE CARCINOMA DA MAMA
POR 100.000 MULHERES EM PAÍSES SELECIONADOS
POR VOLTA DE 1970



MODIFICADO DE HAAGENSEN, 1986.

No Brasil, a partir de 1976 começaram a ser coletadas informações confiáveis e, com base nos dados entre 1976 e 1980, foram observadas taxas bastante distintas segundo cada região. A taxa total para a Região Sudeste foi de 16,4/100.000 mulheres, o que a situa ao nível dos países de incidência média. Já as Regiões Sul e Nordeste, com taxas totais de 9,5 e 4, ficam na faixa dos países de baixa incidência (Hardy e cols., 1983).

A taxa de prevalência tem aumentado vagarosamente através dos anos e ultimamente cerca de 92 novos casos são esperados por 100.000 mulheres/ano nos Estados Unidos. Estes números sugerem que aproximadamente uma em cada 11 mulheres desenvolverá a doença em alguma fase de sua vida (Keys e cols., 1983).

1.2. O tratamento cirúrgico do câncer de mama

Antes da virada do século Halsted desenvolveu a hipótese de que o câncer de mama seria uma doença loco-regional, sendo que a invasão dos linfonodos ocorreria tardiamente por extensão direta e que só posteriormente haveria a disseminação da doença.

Baseado nesta hipótese ele descreveu a técnica de mastectomia radical, que permaneceu como tratamento padrão para o câncer da mama até a década de 70. Halsted enfatizou alguns aspectos da operação como:

- Dissecção dos tecidos em monobloco.
- Ressecção da pele com margem de segurança em volta do tumor.
- Remoção de ambos os músculos peitorais.
- Ressecção dos linfonodos axilares.

A operação foi desenhada para erradicar a doença local, melhorando assim a taxa de cura. Entretanto, os resultados apresentados pelo próprio autor mostraram que este procedimento não seria capaz de curar todos os casos (Halsted, 1907).

Paralelamente e sem conhecer o trabalho de Halsted, Meyer (1894), descreveu outra forma de realizar a mastectomia, também enfatizando o princípio da dissecação dos tecidos "em bloco", mas fazendo-o no sentido inverso (latero-medial).

Procedimentos cirúrgicos mais radicais (mastectomia radical ampliada ou supra-radical) foram posteriormente empregados, associando a dissecação dos linfonodos da cadeia mamária interna aos passos descritos anteriormente por Halsted (Urban, 1964). Estas técnicas além de aumentarem o tempo cirúrgico também elevaram as taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, foi demonstrado por estudo randomizado prospectivo que a mastectomia supra-radical não apresentava melhora na taxa de sobrevida das pacientes quando comparada à mastectomia radical (Lacour e cols., 1976), fazendo com que as mesmas fossem relegadas a fatos históricos.

Na segunda metade deste século algumas alterações foram introduzidas na mastectomia de Halsted. Desta forma a mastectomia radical modificada, preservando o músculo grande peitoral, foi descrita por Patey em 1948. Por sua vez Auchincloss e cols. (1963), e Madden e cols. (1965) observaram que, mesmo mantendo ambos os músculos peitorais, era possível obter a mesma qualidade na dissecação do nível III da axila e que isto não afetaria tanto o tempo livre de doença como a sobrevida total das pacientes, quando comparada à mastectomia radical. Isto ficou definitivamente estabelecido com os trabalhos aleatórios prospectivos comparando a técnica de Halsted com procedimentos menos radicais (Maddox e cols., 1983; Fisher e cols., 1985). Com estas técnicas houve melhora na qualidade de vida,

diminuindo as seqüelas da operação radical, porém a mudança na imagem do corpo continuou sendo um grande problema.

Estudos biológicos posteriores conduzidos por Fisher e cols. (1980) concluíram que o câncer de mama deveria ser encarado como uma doença sistêmica a partir da invasão da membrana basal e não loco-regional como imaginava Halsted, mostrando desta maneira, que não seria necessário concentrar maiores esforços em tratamentos loco-regionais mutilantes, uma vez que a patologia possivelmente já estaria disseminada através de micrometástases por ocasião do tratamento inicial.

Estes novos conceitos biológicos, que acabaram por derrubar os princípios halstedianos, aliados ao ímpeto de encontrar uma operação esteticamente aceitável e associado principalmente aos grandes avanços no campo das irradiações ionizantes, fizeram com que vários pesquisadores procurassem tratamentos cirúrgicos conservadores combinados com alguma forma de radioterapia.

Essas técnicas no início foram usadas empiricamente para tratar pacientes que recusavam a operação radical e só posteriormente para mulheres com carcinoma estágio I e II. Apesar dos bons resultados (Tabela 1), que aparentemente eram similares aos das cirurgias mais radicais, os primeiros trabalhos foram conduzidos sem bases científicas bem como sem evidências concretas de que trariam benefícios para as pacientes (Crile, 1965; Mustakallio, 1972; Osborne, 1984; Spitalier, 1986; Clark, 1987).

Tabela 1

**GRANDES ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS SOBRE TRATAMENTO COM CONSERVAÇÃO
DA MAMA SEGUNDO DIFERENTES SEGUIMENTOS**

AUTOR	N	5 ANOS		10 ANOS		15 ANOS	
		SLD %	ST %	SLD %	ST %	SLD %	ST %
Osborne	263	59	73	46	56	36	44
Spitalier	1133	86	90	80	83	62	67
Clark	1504	64	84	54	72	45	56

N, Número total. SLD, Sobrevida livre de doença. ST, Sobrevida total.

1.3. Estudos controlados com conservação das mamas

Nas últimas três décadas os objetivos do tratamento com conservação da mama se tornaram claros e visaram o potencial de cura da doença, controle local da malignidade, estadiamento adequado e bons resultados cosméticos, tentando alcançar o mínimo de morbidade física e psicológica (Fentiman, 1985). Baseados nestes propósitos, e principalmente na necessidade de comparar controladamente os resultados das mastectomias com os das novas terapêuticas propostas, vários centros desenvolveram estudos aleatórios comparando mastectomia

com alguma forma de conservação da mama para o tratamento do câncer mamário estádios I e II.

O primeiro estudo prospectivo comparando mastectomia radical com uma técnica de conservação da mama foi conduzido por Atkins e cols. (1972) no Guy's Hospital de Londres. Neste protocolo mulheres com mais de 50 anos, portadoras de câncer de mama operável e com axila No ou N1, foram aleatoriamente tratadas por mastectomia radical ou mastectomia parcial. Ambos os grupos também receberam radioterapia pós-operatória. Este estudo mostrou que pacientes com comprometimento clínico dos linfonodos axilares desenvolveram maior taxa de recorrência loco-regional e metástases a distância quando tratadas por mastectomia parcial e radioterapia, indicando que o tratamento da axila pela radioterapia, no grupo de mastectomia parcial, havia sido inadequado.

O segundo estudo comparativo, também conduzido no Guy's Hospital, foi similar ao primeiro, porém todas as pacientes tratadas apresentavam axila clinicamente negativa. Este estudo, como o anterior, mostrou maior taxa de recorrência loco-regional, principalmente na axila, seguido por mais metástases a distância e uma diminuição significativa da sobrevida dentro do grupo tratado conservadoramente (Hayward, 1983) como resultado da irradiação inadequada. Ambos os estudos demonstraram inequívoca evidência da importância do controle local no tratamento da doença primária (Hayward & Caleffi, 1987).

Desde a década de 70, após correção dos erros no tratamento da axila, outros cinco estudos foram desenvolvidos. O protocolo de

Milão, realizado entre 1973 e 1980, incluiu 701 pacientes com tumores menores que dois centímetros de diâmetro, medidos radiológica e patologicamente. Apresentava como finalidade comparar quadrantectomia, dissecação axilar e telerradioterapia (QUART) com mastectomia radical. Os resultados de tempo livre da doença e sobrevida total após cinco e oito anos foram similares para ambos os grupos (Veronesi e cols., 1981; Veronesi e cols., 1986).

O estudo conduzido no Instituto Gustave-Roussy entre 1972 e 1980, comparando mastectomia versus tumorectomia, dissecação parcial da axila e irradiação por cobalto, incluiu 179 pacientes com tumores até dois centímetros de diâmetro. Os resultados não mostraram diferenças entre as taxas de tempo livre da doença e sobrevida total para ambos os grupos, embora o número de pacientes tenha sido pequeno (Sarrazin e cols., 1984; Sarrazin e cols., 1986).

O estudo do National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP), o qual incluiu 2.163 pacientes com tumores até quatro centímetros de diâmetro, foi randomizado prospectivamente em três grupos: 1- mastectomia total e dissecação axilar; 2- mastectomia segmentar e dissecação axilar, seguidas por radioterapia; e 3- mastectomia segmentar com dissecação axilar somente. Após seguimento de cinco anos, 30% das pacientes tratadas por mastectomia segmentar sem radioterapia desenvolveram recorrência local. Entretanto, naquele período não houve diferença entre as taxas de tempo livre da doença e sobrevida total para as pacientes tratadas por mastectomia segmentar mais irradiação ou para aquelas tratadas por mastectomia total (Fisher e cols., 1985 e Fisher e cols., 1989).

O estudo aleatório prospectivo do United States National Cancer Institute (NCI), conduzido entre 1979 e 1984, incluiu 175 pacientes com câncer de mama estádios I e II, divididas em dois grupos: mastectomia radical modificada ou então tumorectomia, dissecação axilar e radioterapia para a mama. Os resultados preliminares após dois anos e meio do tratamento não mostraram diferenças significativas entre ambos os grupos (Findlay e cols., 1985).

O estudo do European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) foi conduzido entre 1980 e 1986 com 903 pacientes que apresentavam tumores até quatro centímetros, distribuídas aleatoriamente em dois grupos: mastectomia radical modificada versus tumorectomia, dissecação axilar, implantação de agulhas de iridium-192 e radioterapia externa. Os resultados encorajadores, também preliminares, mostraram as curvas de sobrevida e taxas de recorrência local idênticas nos dois grupos (Van Der Schueren e col., 1988).

O resumo dos resultados dos estudos controlados pode ser melhor apreciado na Tabela 2.

Tabela 2

**ESTUDOS ALEATÓRIOS COMPARANDO MASTECTOMIA VERSUS CIRURGIA
CONSERVADORA E RADIOTERAPIA (SEGUIMENTO DE 5 ANOS)**

ESTUDO	N	ESTÁDIO	MASTECTOMIA		CC + RT	
			SLD %	ST %	SLD %	ST %
Milão	701	T1.No	83	90,1	84	89,6
NSABP	1211	T1,2.No,1	64,9	74	69,4	83,4
Villejuif	179	T1.No,1	74	91	85	95

N, Número total. CC + RT, Cirurgia conservadora e radioterapia.
SLD, Sobrevida livre de doença. ST, Sobrevida total.

Mesmo com todos os estudos demonstrando que as técnicas com conservação da mama são procedimentos tão seguros e confiáveis quanto à mastectomia para pacientes apresentando carcinoma mamário nos estádios I e II, em relação às taxas de sobrevida total, é esperada após cinco anos de seguimento uma taxa de recidiva local entre 7 e 25%, após 10 anos uma taxa entre 10 e 32% e após quinze anos da utilização destas terapêuticas taxas entre 13 e 35% (Tabela 3). Assim, com o aumento das recorrências locais, se tornou imperioso o estudo destas recidivas.

TABELA 3

**TAXAS PERCENTUAIS DE RECIDIVA LOCAL APÓS TRATAMENTO COM
CONSERVAÇÃO DA MAMA**

AUTOR	N	Seguimento		
		5 ANOS	10 ANOS	15 ANOS
Amalric, 1982	1424	18	26	--
Osborne, 1984	263	25	32	35
Clarke, 1985	436	07	10	--
Spitalier, 1986	1133	10	12	13
Clark, 1987	1504	16	22	--
Recht, 1988	607	10	16	--
Stotter, 1989	536	09	19	--
Zafrani, 1989	434	07	11	17

N: Número total. --, estudo não concluído a este tempo.

1.4. O problema da recidiva local

A recidiva ou recorrência local é definida como o aparecimento de um tumor em uma mama tratada previamente, antes do desenvolvimento de metástases a distância. Harris e cols. (1983) e Recht e cols. (1985)

classificaram a recorrência local como:

- Recorrência verdadeira, quando o tumor reaparece no mesmo local do tumor primário ou na área do reforço da radioterapia "boost".
- Recorrência marginal, quando ocorre perto do local do tumor primário ou justaposto ao bordo externo do "boost".
- Recorrência em outros locais da mama, significa que o sítio da nova lesão dista pelo menos alguns centímetros da área do "boost" ou em um quadrante diferente do tumor primário.

Vilcoq e cols. (1981) foram os que inicialmente chamaram a atenção para fatores que estariam relacionados ao aumento das recidivas locais em pacientes tratadas com preservação da mama. Em 1983 Harris e cols. mostraram a importância do estudo das características morfológicas dos tumores como fatores predisponentes ao aparecimento das recidivas locais seguidas de tratamento com conservação das mamas. Logo a seguir alguns centros espalhados pelo mundo também começaram a publicar seus resultados.

A fim de facilitar o entendimento, serão citados os trabalhos de cada grupo de estudo, uma vez que muitas pesquisas puderam ser desenvolvidas simultaneamente, em diferentes Unidades.

Joint Center for Radiation Therapy (JCRT) & Harvard University (Grupo de Boston):

Pioneiro na busca de fatores de risco para a recidiva tumoral nas mamas previamente tratadas, este grupo publicou em 1983 uma revisão de 231 pacientes com câncer de mama estádios I e II, tratadas por radioterapia. Observou-se que as biópsias incisionais eram seguidas por recidivas locais mais freqüentemente que as excisionais. Além disso, observou-se que fatores histológicos do tumor primário, como carcinoma intraductal extenso ou moderado, carcinoma intraductal adjacente ao tumor invasivo e alto grau nuclear, quando presentes, estavam associados a uma taxa de 39% de recidiva local após cinco anos de seguimento, comparados aos 4% nos quais os tumores não apresentavam nenhuma destas características (Harris e cols., 1983).

No ano seguinte Schnitt e cols. (1984) repetiram o estudo anterior, tendo incluído a mesma casuística, porém, acrescentando aos fatores já descritos o índice de mitose celular. Concluíram que o aumento de recidiva local estaria significativamente associado a cinco fatores: excisão cirúrgica inadequada do tumor, grau de componente intraductal dentro do tumor invasivo, presença de carcinoma "in situ" adjacente ao tumor primário, alto grau nuclear e índice de mitose celular. Harris e cols. (1985) reeditaram o estudo, mas com acompanhamento de seis anos. Os resultados não diferiram das publicações anteriores, exceto pelo fato de que, em suas conclusões, os autores passaram a recomendar, para os pacientes com os fatores descritos, reexcisão do local do tumor extirpado, para se ter certeza que as áreas com carcinoma intraductal extenso seriam adequadamente

retiradas antes do início da radioterapia. Surpreendentemente no mesmo ano Recht e cols. (1985) reafirmaram a posição quanto à presença de carcinoma intraductal extenso, porém eles não encontraram relação entre o grau nuclear ou a dose de irradiação e o aumento de risco para a recidiva local, contrariando os trabalhos anteriores do grupo. Recht e cols. (1985), em outro enfoque, mostraram que após 5 anos a probabilidade de recorrência verdadeira (na área do "boost") era de 4%, sendo que o recrudescimento da doença nesse local esteve relacionado à dose de irradiação aplicada no local do tumor primário, com raras recidivas ocorrendo quando usadas doses maiores que 60 Gy. A probabilidade da recorrência marginal também foi de 4% após 5 anos, entretanto, não estando relacionada à radioterapia. Já a recorrência em outros locais da mama foi de apenas 1% em 5 anos.

Em 1987 Schnitt e cols. publicaram os achados de reexcisão do local do tumor primário em 71 pacientes que apresentavam extenso carcinoma "in situ" ou margem envolvida microscopicamente, após a exérese do tumor original. Eles encontraram carcinoma residual em 62% de todas as pacientes, contudo isto foi significativamente mais freqüente entre aquelas que apresentavam carcinoma intraductal extenso (88%) quando comparadas com as que não o apresentavam (48%). A natureza do tumor residual também diferiu entre os grupos, uma vez que, na presença de carcinoma intraductal extenso, o tumor era freqüentemente espalhado e predominava o componente intraductal. Com estes resultados o grupo deu enfoque na realização de reexcisão quando da presença de extenso carcinoma ductal "in situ".

Osteen e cols. (1987) voltaram a publicar a mesma série de 300 pacientes tratadas em diferentes hospitais e submetidas à radioterapia no JCRT, agora com 70 meses de acompanhamento médio. Mais uma vez foi enfatizada a relação entre o carcinoma intraductal extenso e a recidiva local, sendo que após dez anos de acompanhamento a taxa de recorrência local de pacientes sem carcinoma intraductal extenso foi de 3%, comparada com 35% para aquelas apresentando esta característica.

Recht e cols. (1988) ampliaram a casuística prévia do JCRT e, trabalhando com o acompanhamento médio de 60 meses, referente a 597 pacientes com câncer de mama estádios I e II, observaram que, além do componente intraductal, a idade da paciente também representaria um fator de risco para recidiva, visto que pacientes com 35 anos ou menos apresentaram uma taxa de recidiva local de 26%, comparadas a 10% nas pacientes acima de 35 anos ($P=0,002$). Também verificaram que, apesar da incidência de carcinomas intraductais extensos ser maior nos pacientes mais jovens, estes dois fatores não seriam inteiramente interdependentes, dado que, mesmo na ausência do componente intraductal extenso, algumas pacientes jovens apresentaram recidiva. Ainda em 1988 o próprio Recht estudou o intervalo de aparecimento das recidivas locais após tratamento conservador. Estudando 607 pacientes, ele concluiu que a maioria das recidivas verdadeiras e marginais aparecem nos primeiros sete anos após a radioterapia. Já as recidivas em outros locais da mama poderiam se manifestar mais tardiamente.

Yale University

Mate e cols. (1986) analisaram 180 pacientes portadoras de câncer de mama estádios I e II, as quais foram submetidas à tumorectomia e radioterapia (diferentes tipos). Após acompanhamento médio de 6,9 anos, eles encontraram que só a presença de necrose intraductal e o tipo histológico (carcinoma lobular) foram parâmetros significativos, através de análise múltipla, para predizer uma recidiva local. Outras características patológicas como carcinoma ductal "in situ" extenso e grau tumoral não influenciaram significativamente o aparecimento de recorrências nas mamas tratadas.

The Netherlands Cancer Institute

Bartelink e cols. (1988) revisaram retrospectivamente fatores clínicos e patológicos de 585 pacientes tratadas por tumorectomia, telerradioterapia e implantes de iridium-192. Após seis anos do tratamento a taxa de recidiva local foi muito pequena (2%), similar para os estádios I e II. Levando-se em consideração somente recidivas na própria mama, após regressão logística, o único fator significativo foi a presença de carcinoma intraductal extenso associado ao tumor invasivo. Quando foram consideradas recidivas loco-regionais, além do fator citado, a idade também foi significativa, com pacientes com menos de 40 anos apresentando maior taxa de recorrência. No mesmo ano esses autores, em diferente enfoque, observaram que recidivas verdadeiras e marginais ocorreram em um intervalo médio de 29 meses e

que as recidivas distantes do tumor original surgiram após período médio de 83 meses (Peterse e cols., 1988).

Institut Gustave-Roussy (Villejuif)

Clarke e cols. (1985) estudaram 30 fatores de 436 pacientes submetidas a tratamento para o câncer mamário estádios I e II, conservando a mama, das quais 24 apresentaram recidiva loco-regional após cinco anos. Eles observaram que o grau tumoral de Bloom, o intervalo entre biópsia e radioterapia (maior que 7 semanas) e uma baixa dose nominal de radioterapia para o leito tumoral foram fatores de risco significativos para predizer uma recorrência loco-regional nestas pacientes.

Centre de Charlebourg

Em 1987 Delouche e cols., estudaram 410 pacientes com carcinoma mamário estádios I e II. Após acompanhamento médio de 11 anos observaram que as recidivas locais foram mais freqüentes em mulheres com menos de 40 anos, naquelas apresentando estágio clínico II e envolvimento histológico da axila. Carcinoma intraductal extenso não esteve relacionado à recidiva local.

The Princess Margaret Hospital

Clark e cols. (1987) estudaram 1.504 pacientes submetidas à tumorectomia e radioterapia entre 1958 e 1984. Por análise univariativa, concluíram que pacientes abaixo de 40 anos apresentam tumores maiores, e que tanto a idade como o tamanho tumoral foram fatores de risco para recidiva local. Entretanto, receptores hormonais e estágio clínico não influenciaram essa taxa.

National Surgical Adjuvant Breast Project

Fisher e cols. (1985, 1986) estudaram 34 características histopatológicas de 1.108 pacientes com carcinoma mamário, submetidas à tumorectomia com e sem radioterapia. Após acompanhamento médio de 39 meses, variando entre 5 e 95 meses, a taxa de recidiva em 5 anos foi de 6%. Eles observaram que os fatores de risco para ambos os grupos foram: tumores maiores que 2 cm, alto grau histológico e nuclear, além de invasão linfática intratumoral. Porém, quando analisado somente o grupo submetido à tumorectomia com radioterapia, o único fator de risco significativo foi a invasão linfática intratumoral.

Institute Curie & Albert Einstein College of Medicine

Através do trabalho conjunto entre estes dois centros, foi publicado o primeiro artigo específico estudando os possíveis fatores de risco para recidiva local após tratamento com conservação da mama. No artigo inicial foram incluídos 314, dos quais 14 apresentaram

recidiva mamária após 5 anos de acompanhamento. Os autores concluíram que pacientes com 30 anos ou menos eram mais suscetíveis à recidiva (Vilcoq e cols., 1981). Posteriormente Zafrani e cols. (1989), analisando fatores histopatológicos de 434 pacientes tratadas conservadoramente no Institute Curie, observaram que, após acompanhamento médio de 103 meses, as características que influenciaram o controle local na mama foram: a excisão cirúrgica adequada, invasão linfática e presença de carcinoma "in situ" extenso associado ao tumor primário. Outros fatores como tamanho e grau tumoral, invasão perineural e envolvimento axilar não aumentaram o risco de recorrência local.

Kantonssphital

Laffer e cols. (1986) estudaram 201 pacientes e constataram que, além da diferença entre pT1 e pT2, o envolvimento axilar também foi estatisticamente significativo. Não houve fatores histológicos significativos nesta série.

Hopital H. Mondor

Este foi um dos centros que desenvolveram a implantação do iridium-192 como parte do tratamento radioterápico empregado na conservação da mama. Em 1986 Leung e cols. publicaram análise de 493 pacientes operadas nesta Instituição, das quais após 10 anos de seguimento, 34 apresentaram recidivas locais. O risco de recorrência

na mama foi duas vezes maior em tumor T2 que em T1, entretanto o envolvimento axilar, ao contrário do grupo de Basel, não teve significância. Já as características histológicas não foram estudadas.

M. D. Anderson Hospital

Matthews e cols. (1988) publicaram os resultados de 378 pacientes tratadas conservadoramente, as quais após um seguimento mínimo de dois anos apresentaram 34 recidivas loco-regionais. Eles concluíram que pacientes com menos de 35 anos foram predispostas à recidiva local. Em 1989 Stotter e cols. ampliaram a série para 536 casos, dos quais 55 apresentaram retorno do tumor nas mamas previamente tratadas. Eles confirmaram a idade como fator de risco, porém fazendo o corte aos 50 anos, o que corresponde à idade da menopausa. Nesta série, tamanho clínico do tumor e envolvimento clínico da axila não foram fatores significativos.

Massachusetts General Hospital

Foram tratadas 146 mulheres por tumorectomia e radioterapia (várias técnicas) nesta Instituição entre 1956 e 1987. Após seguimento médio de 51 meses a doença recidivou em 20 mamas, sendo que os fatores de risco encontrados foram: tratamento com ortovoltagem, quando comparado com megavoltagem; reforço radioterápico no leito tumoral, comparado à não realização do reforço; e biópsia excisional ou quadrantectomia, comparada à biópsia incisional. O estágio clínico,

apesar de tendencioso, não foi estatisticamente significativo. Também o grau histológico, idade e quimioterapia adjuvante não se relacionaram com recidiva local (Chu e cols., 1984).

Westminster Hospital

Bulman e cols. (1988) revisaram o prontuário de 273 pacientes tratadas por tumorectomia e radioterapia. Em um período de seis anos houveram 37 recorrências locais. Utilizando análise multivariativa, eles observaram que a associação entre carcinoma "in situ" extenso e necrose (comedocarcinoma) foram os fatores mais importantes na predição das recidivas, já que 50% das pacientes com a associação dessas características apresentaram recidiva loco-regional. Lindley e cols. (1989) enfatizaram os achados anteriores e concluíram que a associação dos dois fatores poderia constituir uma contra-indicação relativa para o tratamento com conservação da mama.

Marseille Cancer Institute & University Hospital of Basel (Grupo de Marseille)

Os primeiros trabalhos do grupo sobre recidiva local foram realizados no início da década de 80, porém se referiam ao tempo entre tratamento e a recorrência da neoplasia, terapia de resgate, além do prognóstico do câncer de mama. Só em 1988 Kurtz e cols. estudaram os fatores de risco para recidiva. Nesse trabalho eles analisaram univariativamente os fatores histopatológicos de 1.382 pacientes,

correlacionando-os com idade. Puderam concluir que pacientes com 40 anos ou menos tiveram um aumento significativo na taxa de recidiva local em relação às pacientes mais idosas. Também foi observado que o grupo mais jovem, quando apresentava envolvimento axilar ou receptores para estrogênios negativos, aumentava ainda mais a probabilidade de recorrência. Em 1989 Kurtz e cols. estudaram diferentes tipos de carcinomas mamários, tendo observado que o carcinoma lobular foi o que ocasionou a maior taxa de recidiva local quando comparado a outros tipos.

Recentemente os mesmos autores publicaram o mais completo trabalho sobre o tema. Nele foram incluídas 496 pacientes portadoras de câncer de mama estádios I e II, tratadas por cirurgia conservadora e radioterapia. Após seguimento médio de 71 meses foi realizada uma análise estatística criteriosa, dividindo o grupo em pré e pós-menopausadas. Pela análise univariativa, foram fatores significativos: intensa reação de células mononucleares, alto grau histológico (Bloom), carcinoma "in situ" extenso associado ao tumor invasivo, presença de necrose, multiplicidade tumoral macroscópica, ausência de receptores estrogênicos, tamanho histológico, idade inferior a 40 anos, invasão vascular e margens de ressecção invadida pelo tumor. Entretanto, pela análise multivariativa, só foram considerados fatores significativos a reação de células mononucleares, carcinoma intraductal extenso, grau histológico e comprometimento das margens. Todos estes fatores foram altamente dependentes da idade, mostrando que o carcinoma intraductal extenso foi mais prevalente em mulheres com menos de 50 anos. Quando analisadas só as mulheres menopausadas, o risco de recidiva foi determinado tanto pelo comprometimento das

margens quanto pelo grau tumoral. Para as pacientes na menacme, no entanto, reação de células mononucleares e carcinoma "in situ" extenso determinaram o risco, independentemente da ressecção (Kurtz e cols., 1990).

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

2.1. Por que continuar estudando fatores de risco para recidiva local?

Apesar de todos os estudos analisados previamente, ainda persiste a dúvida quanto aos reais fatores de risco para a recidiva local. Isto se deve ao fato de a maioria dos estudos ter incluído pacientes tratadas por diferentes técnicas de conservação da mama, incluindo na mesma análise aquelas irradiadas com as que não receberam radioterapia ou receberam diferentes tipos de irradiação. Também deve se ter em mente que em alguns trabalhos o número reduzido de eventos incluídos, ou ainda, a falta de análise multivariativa podem ter gerado resultados antagônicos.

Logo, é necessário confirmar os fatores de risco encontrados nos bons estudos, principalmente dos grupos de Boston, Villejuif e Marseille, além disso, tentar encontrar outros fatores relacionados especificamente à metodologia (tratamento) utilizada nas pacientes estudadas, tentando responder a seguinte pergunta: "É possível definir subcategorias do carcinoma mamário que possuam maior risco que as remanescentes para a recidiva local em pacientes tratadas por tumorectomia, telerradioterapia e implantação de agulhas de iridium-192 ?"

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Estudar fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos que possam estar relacionados com a recidiva na mama tratada em pacientes portadoras de câncer mamário estádios I e II, submetidas a tumorectomia, dissecação axilar, implantação de agulhas de iridium e radioterapia externa.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Identificar, através de análise univariativa, os fatores de risco para recidiva local em pacientes com carcinoma mamário estádios I e II, tratadas por tumorectomia, dissecação axilar, implantação de agulhas de iridium e telerradioterapia.

3.2.2. Interrelacionar os fatores de risco para recidiva local identificados pela análise anterior, utilizando-se regressão logística, e determinar aqueles que são independentes.

3.2.3. Identificar grupos de pacientes que apresentem maior ou menor risco para recidiva local, utilizando-se os fatores de risco independentes identificados pelas análises anteriores.

3.3. Objetivo mediato

Fornecer subsídios, através da formação de grupos de risco para recidiva local, que possam sugerir mudanças na atual forma de tratamento primário e/ou adjuvante do câncer de mama estádios I e II.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Entre novembro de 1979 e fevereiro de 1986, 251 pacientes portadoras de câncer de mama estádios I e II foram submetidas à tumorectomia, dissecação dos linfonodos da axila, braquirradioterapia com implantação de agulhas de iridium e telerradioterapia na Unidade de Oncologia Clínica do Guy's Hospital de Londres. Destas, 37 pacientes, tratadas entre novembro de 1979 e outubro de 1981, tomaram parte em um estudo piloto (Hayward e cols., 1984). A partir daí, as outras 214 foram incluídas em um estudo prospectivo comparando o tratamento com conservação da mama versus mastectomia. O qual foi conduzido pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), no qual o Guy's foi a instituição que forneceu o maior número de pacientes.

Das pacientes operadas neste período, 156 preencheram os requisitos para tomarem parte no presente estudo, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, descritos a seguir.

4.1. Critérios de inclusão:

4.1.1. Pacientes portadoras de câncer de mama operável, medindo clinicamente até quatro centímetros no maior diâmetro, mensurados por paquímetro na véspera da operação.

4.1.2. Pacientes com idade até 69 anos completos na data do tratamento cirúrgico.

4.1.3. Pacientes mental e fisicamente aptas para serem submetidas ao tratamento.

4.1.4. Linfonodos axilares homolaterais ausentes ou móveis (No, N1 segundo a UICC), observados clinicamente na véspera do tratamento cirúrgico.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

4.2.1. Tumores mamários não palpáveis clinicamente.

4.2.2. Tumores mamários múltiplos detectados clínica e/ou mamograficamente.

4.2.3. Câncer de mama bilateral.

4.2.4. Presença de metástases confirmadas após investigação através de cintilografia óssea, raios-X de tórax, ultra-sonografia abdominal e provas de função hepática.

- 4.2.5. Tratamento cirúrgico ou radioterápico prévios, para câncer de mama.
- 4.2.6. Existência de neoplasia maligna prévia ou concomitante, exceto carcinoma escamoso ou basocelular da pele, tratado adequadamente, ou ainda biópsia cônica para carcinoma "in situ" do colo uterino.
- 4.2.7. Gravidez concomitante ao câncer de mama.
- 4.2.8. Desenvolvimento de metástases a distância durante o seguimento das pacientes, comprovadas clínica e/ou laboratorialmente, antes ou simultaneamente ao diagnóstico da recidiva local.
- 4.2.9. Presença de metástases suspeitas e/ou confirmadas nas pacientes que não apresentaram recidiva local durante o seguimento.
- 4.2.10. Perda no seguimento das pacientes que não retornaram para a última visita planejada até a data da coleta dos dados (julho de 1989).

4.2.11. Presença de recidiva tumoral nos linfonodos regionais da axila e/ou região supraclavicular concomitantemente ao aparecimento da recidiva local durante o seguimento.

4.3. Abordagem das pacientes, diagnóstico e estadiamento do câncer de mama:

Na consulta inicial foram colhidos os dados referentes à identificação da paciente, feita a anamnese dirigida e realizado exame físico das mamas. Diante da suspeita de câncer, quando tecnicamente possível, foram realizadas no ambulatório, biópsias histológicas por agulha pelo método Tru-Cut (Fentiman e cols., 1986). Na impossibilidade destas, a paciente era internada e submetida à biópsia excisional sob anestesia geral.

Uma vez confirmado o diagnóstico histológico, através de um dos métodos descritos acima, a paciente foi submetida à investigação para estadiamento da doença, com a finalidade de confirmar a restrição da doença à mama e à axila. Estes testes incluíram hemograma completo, bioquímica sanguínea, provas de função hepática, mamografia bilateral, radiografia de tórax e cintilografia óssea. Na presença de anormalidades registradas pela cintilografia, foram realizadas radiografia simples da área suspeita ou tomografia computadorizada, quando indicada. Ultra-sonografia hepática não foi utilizada, a menos que houvesse alteração das provas de função hepática.

Quando os testes de estadiamento estavam normais, as pacientes foram internadas na véspera do tratamento cirúrgico e submetidas, pelo próprio cirurgião, a um exame físico, que constava de avaliação local de operabilidade, incluindo nova mensuração clínica do tumor, através de paquímetro, confirmação clínica do comprometimento axilar e reavaliação de todos os exames complementares.

4.4. Tratamento cirúrgico

A operação era realizada, estando a paciente em decúbito dorsal, com o braço homolateral em abdução à 90^o, e sob anestesia geral. Um saco de areia foi colocado sob o músculo grande dorsal, aliviando a tensão sobre o mesmo e ressaltando sua borda lateral.

Para as pacientes com diagnóstico histológico feito a partir de biópsia excisional aberta, foi procedida à dissecação axilar diretamente. Utilizou-se nestes casos uma infiltração de solução salina de adrenalina 1:200.000 no tecido sub-cutâneo, para reduzir o sangramento. Era realizada uma incisão oblíqua na pele, localizada lateroposteriormente à prega axilar anterior, medindo entre 4 a 7 centímetros, dependendo da obesidade da paciente e da experiência do cirurgião. Anteriormente a dissecação se estendia às fibras do músculo grande peitoral, separando-as do tecido adiposo adjacente. Similarmente, o retalho posterior se estendia ao bordo anterior do

músculo grande dorsal. Os dois retalhos eram unidos cranialmente com a exposição do músculo coracobraquial. Com uma combinação entre dissecação romba e cortante, o ligamento suspensor da axila dividido, expondo o bordo lateral do músculo pequeno peitoral. Este músculo era então desinserido no seu tendão superior do processo coracóide, facilitando assim a dissecação dos linfonodos dos grupos II e III.

A veia axilar era exposta através de dissecação romba delicada, utilizando pinça de Lahey ou dissectores de gaze montada. Tributárias infero-mediais da veia axilar eram dissecadas separadamente e cauterizadas, só sendo necessárias ligaduras das mesmas em raras ocasiões.

Após abdução e rotação externa do ombro, era procedido à dissecação do ápice da axila. Um ponto de reparo era deixado no tecido adiposo, ao nível do bordo externo do pequeno peitoral, e outro no ápice, marcando assim os níveis I e III respectivamente.

Os tecidos dissecados, em bloco, eram tracionados distalmente com o dedo indicador, permitindo a identificação e acompanhamento do trajeto dos nervos toracodorsal e longo torácico (nervo de Bell), que eram sempre preservados, exceto se houvesse invasão neoplásica dos tecidos vizinhos. Todo o bloco era separado das fibras do grande dorsal e do serrilhado anterior, até que estivesse ligado ao corpo somente por um pedículo formado pelo prolongamento axilar da mama, que era seccionado por bisturi, e eletrocauterizados os vasos que por ali passavam.

Após uma verificação preliminar da hemostasia, o tecido era irrigado com água estéril a 47°C, visando a destruição das células neoplásicas remanescentes e ativação da cascata de coagulação. Era feita a verificação final da hemostasia, com atenção redobrada no ápice da axila e no prolongamento axilar. Um dreno fechado de sucção continua era suturado junto às fibras do músculo serrilhado anterior e fixado à pele com fio inabsorvível. A síntese da pele também era feita com fio inabsorvível.

Para as pacientes com diagnóstico histológico feito a partir de Tru-Cut, foi inicialmente realizada a dissecação axilar e subsequentemente a tumorectomia por sobre o tumor, seguindo as linhas de força da pele. Objetivando alcançar um ótimo resultado cosmético, a excisão tumoral era procedida retirando-se o mínimo possível de tecido mamário macroscopicamente normal circunjacente ao tumor. Biópsia de congelação não foi utilizada para o diagnóstico. Um dreno de aspiração continua (Redivac) foi utilizado na maioria dos casos. A mama foi reconstruída com fios de "catgut" simples e a síntese da pele com fio inabsorvível.

4.5. A radioterapia

Imediatamente após a dissecação axilar, o radioterapeuta, já havendo examinado a paciente pré-operatoriamente, se juntava ao

cirurgião no centro cirúrgico para implantar tubos plásticos no local da exérese do tumor, os quais serviriam para posterior colocação de agulhas de iridium. Dependendo do tamanho da mama, foi implantado de um a três planos de tubos plásticos flexíveis, sendo que para a grande maioria das pacientes foram utilizados dois planos.

Assim, após mensuração e marcação dos pontos propostos para entrada e saída dos tubos na pele, uma série de estiletes de aço eram inseridos. Estes tinham em sua ponta distal uma parte afilada que se adaptava a tubos plásticos de polietileno. Ao se remover os estiletes, aqueles espaços eram imediatamente ocupados pelos tubos plásticos. Os tubos eram fixados com pequenas esferas de nylon seguidas, por discos de chumbo. Pequenos arames não radioativos eram colocados como marcadores, para avaliação radiológica subsequente. O implante visava um espaçamento de 20 mm entre um tubo e outro, dispendo-os de forma triangular equilátero. Todo o implante era então coberto por um curativo oclusivo de algodão.

No dia seguinte eram feitas radiografias para verificar a geometria do implante e localização dos tubos. A determinação da atividade das agulhas de iridium era calculada eletronicamente por computador, para liberar uma dose de 20 Gy no leito tumoral, o que era alcançado geralmente com 48 horas. Após este período as agulhas eram retiradas juntamente com os tubos plásticos. Os drenos operatórios da axila eram deixados no local até que houvesse uma drenagem inferior a 20 ml, por dois dias consecutivos.

Dentro das três primeiras semanas a partir da operação foram iniciados, em nível ambulatorial, aplicações de telerradioterapia com

acelerador linear de 4 MeV, liberando frações durante 23 dias consecutivos, até obter uma dose total de 46 Gy na mama. Tanto a axila quanto a fossa supraclavicular não foram irradiadas.

4.6. Terapêutica adjuvante

As pacientes com 65 anos ou menos, que apresentavam comprometimento axilar confirmado pelo exame histopatológico, foram alocadas em um segundo estudo, comparando aleatoriamente 12 ciclos de quimioterapia com um grupo controle que não recebeu terapia adjuvante.

O regime quimioterápico consistiu de ciclofosfamida 100 mg/m^2 via-oral nos dias 1 a 14, metotrexate 32 mg/m^2 intravenoso nos dias 1 e 8 e 5-fluorouracil 480 mg/m^2 intravenoso nos dias 1 e 8 (CMF-12 ciclos). O primeiro ciclo foi feito com a paciente ainda no hospital, dentro dos dez primeiros dias após a operação. O segundo curso foi retardado por seis semanas, tempo necessário para a complementação da telerradioterapia com acelerador linear. Já, os ciclos remanescentes foram feitos a cada 28 dias até um total de 12 ciclos. A dose calculada era modificada caso houvesse indícios de toxicidade hepática e/ou outras complicações como cistite, náuseas e vômitos.

4.7. Acompanhamento das pacientes

Após a alta hospitalar a paciente voltava diariamente à Unidade de Radioterapia, durante 23 dias, para aplicações de radioterapia externa.

Durante os três primeiros anos após o tratamento, o retorno foi feito de três em três meses, semestralmente no quarto e quinto ano, e anualmente a partir daí.

A cada visita foi realizado um exame físico criterioso, verificando principalmente a presença de novas alterações em ambas as mamas e sempre valorizando as queixas referidas. Todavia não foram utilizadas mamografias seriadas de rotina durante o seguimento. Este exame bem como raios-X de tórax e ossos, ultra-sonografia abdominal e cintilografia óssea somente foram solicitados quando da presença de sinais e sintomas.

Havendo uma nova tumoração na mama tratada, era solicitado nova mamografia, e os filmes comparados com aqueles realizados previamente. Os fatores mamográficos que estiveram ligados à recidiva foram: espessamento e distorção trabecular, espessamento e/ou edema da pele, deformidade do parênquima mamário, massa, calcificações e reação do tecido subcutâneo. Diante de uma destas características, uma biópsia era indicada (Chaudary, 1988).

Os únicos exames solicitados rotineiramente foram provas bioquímicas de função hepática, realizadas a cada visita da paciente

durante os dois primeiros anos pós-tratamento cirúrgico, utilizados para controle da quimioterapia adjuvante.

4.8. Exame anatomopatológico

Imediatamente depois da exérese dos tumores, as peças cirúrgicas eram colocadas em gelo e transportadas para o Departamento de Anatomia Patológica da Unidade de Oncologia Clínica. Após mensuração macroscópica do tumor, em três dimensões, era retirado um fragmento para dosagem de receptores hormonais. Esta parte era armazenada em nitrogênio líquido a -70°C , de forma que os tecidos se conservassem íntegros, até a realização do exame. O restante da peça era tingida para futura avaliação dos bordos do tumor, fixada em solução de formalina a 10% e posteriormente incluída em parafina.

Por meio de um micrótomo, fragmentos de 6 micras de espessura eram cortados, distendidos sobre lâminas de vidro e corados por hematoxilina-eosina para a leitura histológica do material.

Durante a microscopia óptica, foram observados as seguintes características da tumorectomia: tipo histológico, grau tumoral, presença de necrose, permeação linfática intratumoral, carcinoma intraductal extenso associado ao carcinoma invasivo, reação linfoplasmocitária e margens da peça ressecada. Já na peça da dissecação axilar foram observados tanto o número de gânglios excisados como

aqueles comprometidos por células neoplásicas. Todas estas características são melhor detalhadas na definição das variáveis.

4.9. Dosagem de receptores hormonais

Um pedaço representativo do tecido tumoral de cada paciente (+/- 300 mg) era rapidamente congelado após a excisão e estocado a -70°C em gelo seco ou nitrogênio líquido. A análise bioquímica dos receptores foi realizada utilizando-se a técnica do carvão recoberto por dextran, usando o ^3H -estradiol e o ^3H -R5020 na determinação das ligações dos RE e RP, respectivamente. A estimativa dos parâmetros de ligação era feita pela análise de Scatchard, e os resultados expressados quantitativamente em fmol/mg de proteína.

4.10. Definição das variáveis estudadas:

4.10.1. Variáveis independentes

4.10.1.1. Idade da paciente:

Variável expressa em anos completos por ocasião do diagnóstico do câncer de mama.

- 4.10.1.2. Estado menopausal:
- Pré-menopausa
 - Perimenopausa
 - Pós-menopausa

Foram consideradas pré-menopausadas as pacientes que relataram estar menstruando normalmente ou que tiveram sua última menstruação dentro dos seis meses que precederam o diagnóstico do câncer de mama. As pacientes consideradas como "perimenopausadas" haviam apresentado sua última menstruação entre um período de seis meses e cinco anos do diagnóstico do câncer de mama. Quanto ao grupo "pós-menopausa", incluiu as pacientes que tiveram sua última menstruação pelo menos cinco anos antes do diagnóstico da neoplasia mamária ou que foram submetidas à ooforectomia bilateral. Para as pacientes submetidas previamente à histerectomia com preservação de um ou ambos os ovários, o limite entre um e outro grupo foi a idade de 50 anos.

- 4.10.1.3. Uso de anovulatório oral:
- Sim
 - Não

Foram consideradas como tendo feito uso de pilulas anticoncepcionais (anovulatório hormonal) as pacientes que referiram ter utilizado a medicação por um tempo igual ou superior a seis meses, até

a data do diagnóstico do câncer de mama. E considerado como "Não" aquelas que nunca fizeram uso da medicação ou o fizeram por um período inferior a seis meses.

4.10.1.4. Lactação:

Variável expressa pelo número de episódios de aleitamento de cada paciente, que tenha ocorrido por mais de duas semanas até o diagnóstico do câncer de mama.

4.10.1.5. Gestações:

Variável expressa pelo número de gestações ocorridas em cada paciente até o diagnóstico do câncer de mama.

4.10.1.6. Paridade:

Variável expressa pelo número de gestações acima de 28 semanas por cada paciente até o diagnóstico do câncer de mama.

4.10.1.7. Tamanho clínico do tumor:

Variável correspondendo ao maior diâmetro do tumor, na véspera da operação, mensurado clinicamente por paquímetro e expressado em milímetros.

- 4.10.1.8. Localização do tumor: - QSE
- QSI
- QIE
- QII
- Central

Definido como sendo o sítio do tumor primário na mama, que foi dividida em cinco partes: quadrante súpero-externo, quadrante súpero-interno, quadrante infero-externo, quadrante infero-interno e região central, englobando o complexo areolo-mamilar e estendendo-se até 1 cm, da borda externa da aréola. Para os tumores localizados entre duas ou mais zonas, este foi considerado como pertencendo à região em que se encontrasse sua maior porção.

- 4.10.1.9. Linfonodos axilares: - Presente
- Ausente

Definida como presente a sensação tátil de nódulos à palpação clínica do oco axilar homolateral na véspera da operação (N1,N2/UICC). "Ausente" foi considerada a axila que se apresentasse clinicamente sem nódulos palpáveis (No/UICC).

4.10.1.10. Estádio clínico: - I

- II

A definição do estadiamento seguiu criteriosamente o estágio clínico preconizado pela UICC. Resumidamente, foi considerado estágio I pacientes com tumores de até 20 mm, clinicamente mensurados conforme em 4.10.1.7, e axila clinicamente negativa verificado como em 4.10.1.9. O estágio II incluiu as pacientes com tumores maiores que 20 mm e/ou aquelas com a axila clinicamente comprometida.

4.10.1.11. Intervalo Biópsia/Radioterapia:

Intervalo de tempo ocorrido entre a primeira manipulação cirúrgica (Tru-Cut ou biópsia excisional) e a radioterapia intersticial para o tratamento do tumor primário, expresso em dias.

4.10.1.12. Receptores para estrogênio: - Negativo

- Positivo

Estudo dos RE detectados no tumor primário e expressos quantitativamente em fmol/mg de proteína. Foram considerados negativos valores menores que 10 fmol/mg de proteína, e positivos valores maiores ou iguais a 10 fmol/mg de proteína.

- 4.10.1.13. Receptores para progesterona: - Negativo
- Positivo

Estudo dos RP detectados no tumor primário e expressos quantitativamente em fmol/mg de proteína. Foram considerados negativos valores menores que 10 fmol/mg de proteína e positivos valores maiores ou iguais a 10 fmol/mg de proteína.

- 4.10.1.14. Tipo histológico: - Carcinoma ductal invasivo
- Carcinoma lobular invasivo
- Outros

Estudo histopatológico do tipo do tumor primário, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (Azzopardi, 1982; Millis & Girling, 1989).

- 4.10.1.15. Grau histológico: - Grau I
- Grau II
- Grau III

Estudo da diferenciação dos carcinomas ductais, segundo a classificação de Bloom e Richardson (1957), onde são considerados três fatores: 1. Diferenciação ou formação tubular, 2. Pleomorfismo e 3. número de mitoses e cromatina nuclear. Segundo esta classificação, Grau I representa os tumores mais diferenciados e Grau III os mais anaplásicos.

4.10.1.16. Tamanho anatômico do tumor:

Variável estudada a partir da mensuração macroscópica do maior diâmetro do tumor primário na peça cirúrgica fresca, realizada por patologista do Departamento de Anatomia Patológica, e expressa em milímetros.

4.10.1.17. Permeação linfática: - Presente

- Ausente

Foi definido como "Presente" o achado microscópico de vasos linfáticos intratumorais contendo êmbolos de células neoplásicas.

4.10.1.18. Necrose intratumoral: - Presente

- Ausente

Definido como "Presente" a presença de necrose intratumoral diagnosticada histologicamente, independentemente de sua extensão.

4.10.1.19. Componente intraductal extenso: - Presente

- Ausente

Definido como "Presente" a verificação histológica de carcinoma "in situ" (intraductal) associado ao carcinoma invasivo, em mais de

25% dos ductos comprometidos pelo tumor, e "ausente" quando não houveram ductos envolvidos ou envolvendo menos de 25% da área tumoral.

4.10.1.20. Reação linfoplasmocitária: - Presente
- Ausente

Definido como "Presente" a presença de reação linfoplasmocitária intratumoral verificada histologicamente, independentemente de sua quantificação.

4.10.1.21. Margem tumoral: - Livre
- Comprometida "in situ"
- Comprometida invasivo

Foi definido como "Margem livre" a ausência microscópica de células neoplásicas nas margens da peça ressecada previamente tingidas para este fim, "Comprometida in situ" a presença do envolvimento neoplásico das margens somente por carcinoma intraductal, e "Comprometida invasivo" a presença de carcinoma invasivo se estendendo à margem da peça ressecada.

4.10.1.22. Gânglios ressecados

Variável representada pelo número de linfonodos axilares homolaterais retirados através da dissecação axilar.

4.10.1.23. Envolvimento axilar pós-cirúrgico: - Sim

- Não

Estudo do número de linfonodos axilares homolaterais ressecados na dissecação axilar, comprometidos por células neoplásicas, sendo definido como "Sim" a presença de um ou mais linfonodos comprometidos histologicamente.

4.10.1.24. Estádio pós-cirúrgico: - I

- II

A definição desta variável seguiu criteriosamente o estágio pós-cirúrgico preconizado pela UICC. Resumidamente, foi considerado "Estádio I" as pacientes com tumores de até 20 mm, mensurados por patologista, na peça cirúrgica fresca conforme em 4.10.1.16, e ausência de envolvimento microscópico dos gânglios axilares por células neoplásicas como em 4.10.1.23. Já o "Estádio II" incluiu as pacientes com tumores maiores que 20 mm e/ou aquelas com envolvimento microscópico dos linfonodos axilares.

4.10.1.25. Quimioterapia adjuvante: - Sim

- Não

Foi definido como "Sim" o grupo de pacientes com linfonodos axilares comprometidos que receberam poliquimioterapia (CMF - 12 ciclos) conforme descrito em 3.6.

4.10.2. Variável dependente

4.10.2.1. Recidiva local: - Sim

- Não

Foi definido como recidiva local o aparecimento de um ou mais tumores em uma mama previamente tratada, antes ou simultaneamente ao aparecimento de metástases a distância, diagnosticados pelo exame físico e/ou mamografia durante o seguimento das pacientes e confirmado por biópsia e exame anatomopatológico.

4.11. Coleta e processamento dos dados

Para a coleta dos dados foi utilizada uma ficha previamente preparada para o estudo, permitindo adequar os dados, controlados e definidos pelos estudos prévios, já existentes nos prontuários das

pacientes, segundo o procedimento-padrão da Unidade de Mama do Guy's Hospital. Esta ficha pode ser vista em anexo.

Após revisão das fichas de coleta, os dados foram transferidos para o banco de dados Dbase III+ (Ashton-Tate, 1986) através de digitação dupla por digitadores diferentes. Os arquivos gerados foram comparados entre si e os registros que apresentavam diferenças foram conferidos com a ficha de coleta para definir qual seria o correto. Já com os arquivos corrigidos, os dados foram armazenados em disquetes, mantendo-se um original e uma cópia. Para estes passos tomou-se o cuidado de preservar o sigilo da fonte de informação.

4.12. Análise dos dados

Inicialmente foram obtidas as frequências dos eventos para cada variável e tabelas cruzadas em função da recidiva local.

As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado (χ^2) e, as quantitativas, pelo teste T-Student, preliminarmente, na tentativa de encontrar o melhor corte para cada variável.

Posteriormente, através de análise de sobrevivência univariativa, as categorias para cada variável foram comparadas em função do tempo até a recidiva local ou data da última consulta, levando em

consideração a taxa de continuidade afetada pelo aparecimento dos eventos.

Para a obtenção das curvas de sobrevivência utilizou-se o método de Kaplan-Meyer, considerando-se como informação censurada aquelas mulheres que durante o intervalo entre o tratamento e a última visita não apresentaram recidiva. Estas curvas foram comparadas pelo teste de Log-Rank.

Em adição, foi utilizada análise multivariativa por regressão logística pelo método de Cox, para determinar a interdependência das variáveis bem como para a obtenção dos fatores significativamente associados ao tempo, até a recidiva local.

Considerou-se uma variável estatisticamente significativa quando o P valor foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

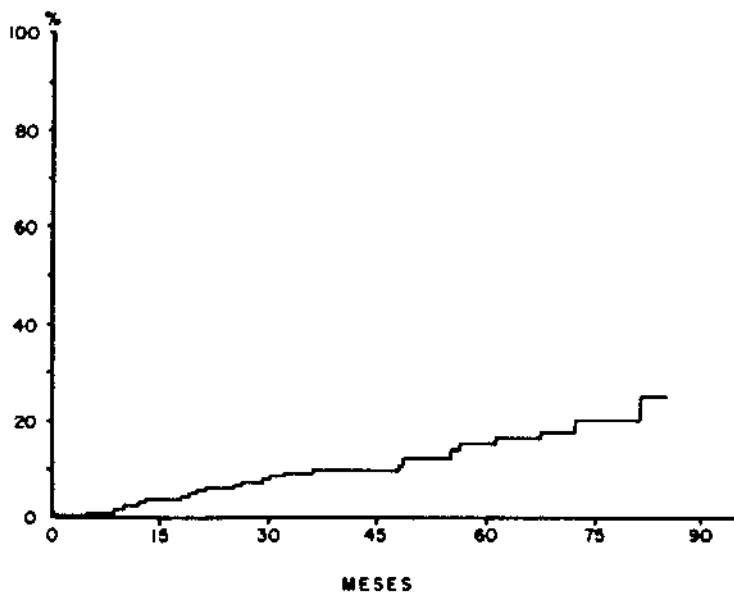
Para os procedimentos estatísticos descritos acima, utilizou-se os pacotes estatísticos SPSS/PC+ e o SAS (Harrel, 1980).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Até julho de 1989 o seguimento médio foi de 62 meses, variando entre 21 e 113 meses. Dos 156 casos estudados, 25 apresentaram recidiva na mama tratada, representando 16% dos casos, sem considerar o tempo de acompanhamento, e uma taxa acumulativa de recidiva local de 15% aos 60 meses de seguimento. Estes números são mostrados na Figura 3.

Figura 3: TAXA ACUMULATIVA DE RECIDIVA LOCAL NO GRUPO ESTUDADO DE ACORDO COM O SEGUIMENTO — N = 156



Os resultados foram divididos de acordo com as análises realizadas. Inicialmente serão mostrados separadamente cada fator estudado pela análise univariativa e a seguir a inter-relação entre as variáveis pelo método multivariativo e, por fim, a identificação dos grupos de risco para recidiva local.

5.1. Análise univariativa

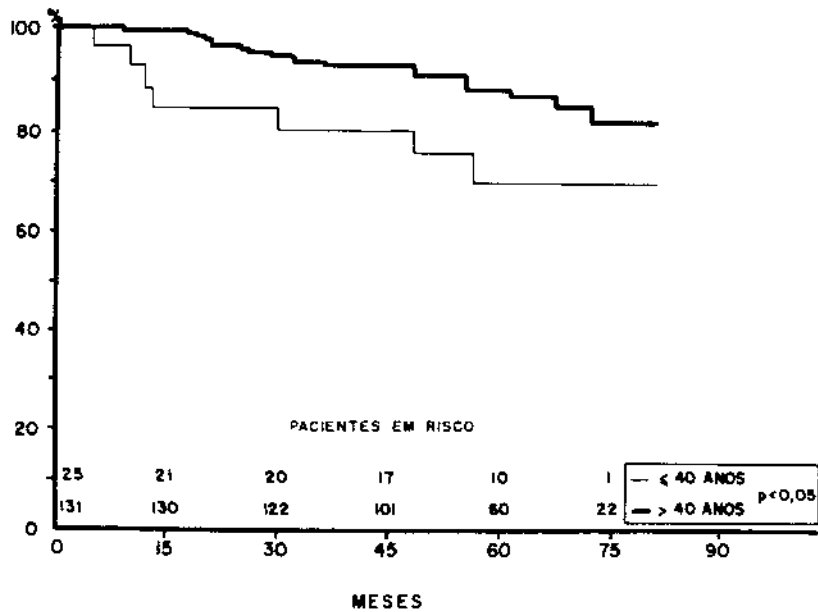
5.1.1. Idade da paciente

A idade média das pacientes foi 50 anos, variando entre 23 e 69 anos. Para a análise do grupo, foram feitos cortes aos 35, 40, 45 e 50 anos, sendo que o que atingiu a maior diferença estatística foi aos 40 anos, apesar de somente 16% das pacientes estarem incluídas neste grupo.

Das 25 pacientes com 40 anos ou menos, 7 (28%) apresentaram recidiva local, enquanto que, das 131 pacientes com mais de 40 anos, 18 (14%) tiveram recidiva na mama. A sobrevida livre de recidiva local aos 60 meses foi de 69% e 88% para o grupo até 40 anos e para o mais idoso, respectivamente ($P < 0,05$). Estes números são demonstrados na Figura 4.

Figura 4:

SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL SEGUNDO A IDADE



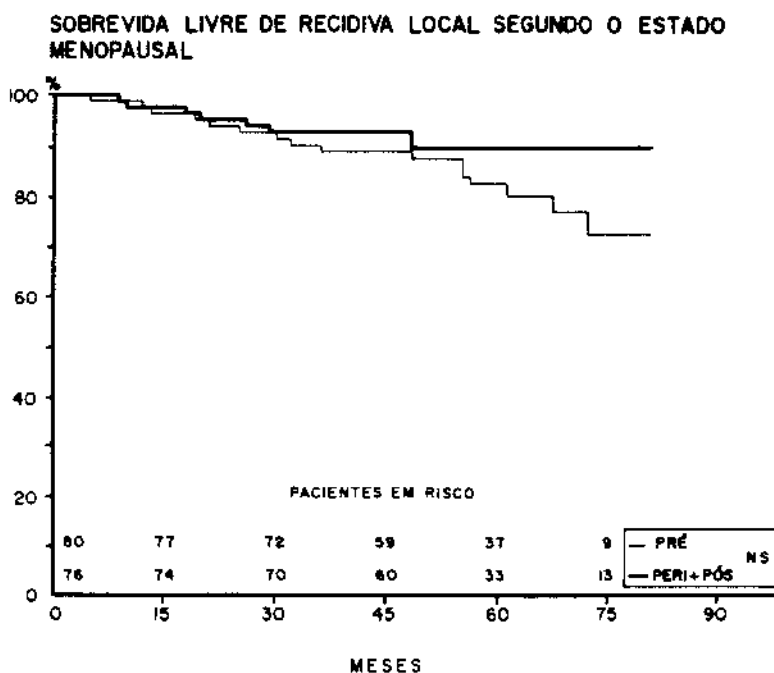
5.1.2. Estado menopausal

No grupo estudado, 80 pacientes foram consideradas pré-menopausa (51%), 11 perimenopausa (7%) e 65 (42%) pós-menopausa. Devido ao pequeno número de pacientes incluídas no grupo perimenopausa, o mesmo foi associado ao pós-menopausa pelo fato de sua definição ser cronologicamente mais semelhante a este grupo. Apesar disto, foi construída uma tabela cruzada de contingência testando a associação do grupo perimenopausa com o pré-menopausa versus o pós-menopausa, que não alterou a associação proposta.

Dezesseis das 80 pacientes do grupo pré-menopausa apresentaram recidiva local, contra nove de 76 no grupo peri/pós-menopausa, representando 20% e 12% de cada grupo. A sobrevida livre de recidiva

local aos 60 meses foi de 82% e 89% para os grupos pré e peri/pós-menopausa respectivamente ($P>0.3$) (Figura 5)

Figura 5:



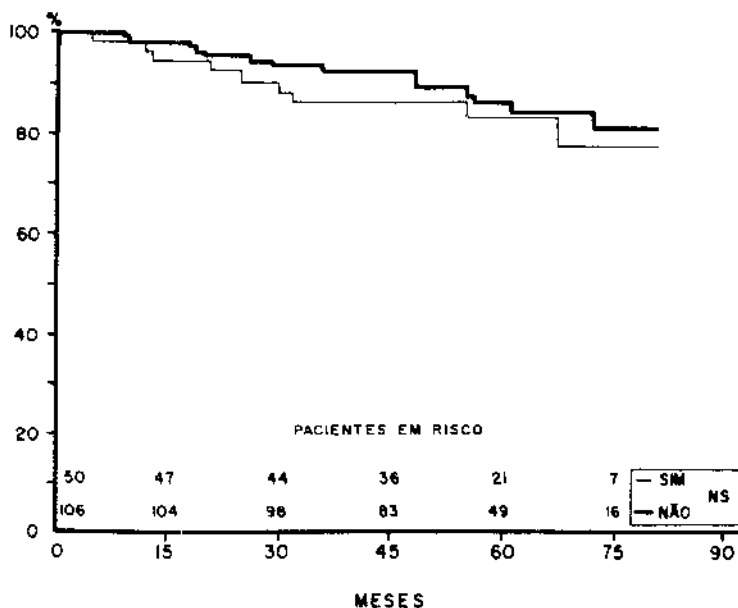
5.1.3. Anovulatório oral:

Também no estudo desta variável havia informação dos 156 casos, sendo que 50 pacientes (32%) haviam feito uso da pilula e 106 (68%) não o fizeram ou a utilizaram por menos de 6 meses.

Nove pacientes (18%) que usaram anovulatório apresentaram recorrência local contra 16 pacientes (15%) que apresentaram esta intercorrência, porém que não haviam utilizado este método anticoncepcional. Aos 60 meses a sobrevida livre de recidiva local foi de 83% e 86% para as pacientes que usaram e as que não usaram o

método respectivamente, não atingindo significância estatística ($P > 0,5$) (Figura 6).

Figura 6: SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL SEGUNDO O USO DE ANOVULATÓRIO OU NÃO



5.1.4. Lactação

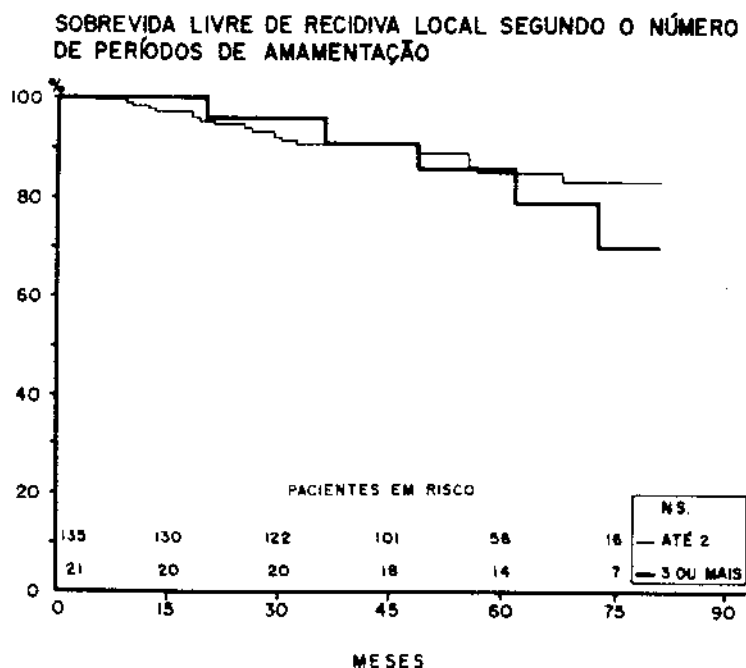
Das 156 pacientes estudadas, 67 (43%) nunca amamentaram, 35 (22%) amamentaram por um único período, 33 (21%) por dois períodos lactacionais e 21 pacientes (14%) por três ou mais períodos.

Das pacientes que nunca amamentaram, 10 (15%) desenvolveram recidiva local. No grupo que amamentou por um período, 5 (14%) recidivaram. No grupo que amamentou por dois períodos, cinco apresentaram recidiva local (15%) e das pacientes que amamentaram por três ou mais períodos, 5 (24%) apresentaram recorrência local. Foi

aplicado o teste do χ^2 (com três graus de liberdade) para os grupos acima, o que não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Foram então construídas tabelas cruzadas testando a ausência de amamentação versus a presença (0 vs 1 ou mais), além de outra tabela testando o grupo que amamentou por até dois períodos versus três ou mais, pois a taxa de recidiva local foi maior neste segundo grupo. Ambas as tabelas não mostraram significância, mas a maior diferença esteve entre as proporções localizadas na segunda tabela. O teste do Log-rank foi aplicado no grupo até dois períodos versus três ou mais, que confirmou não haver diferença entre eles ($P > 0,5$). Este resultado é apresentado na Figura 7.

Figura 7:

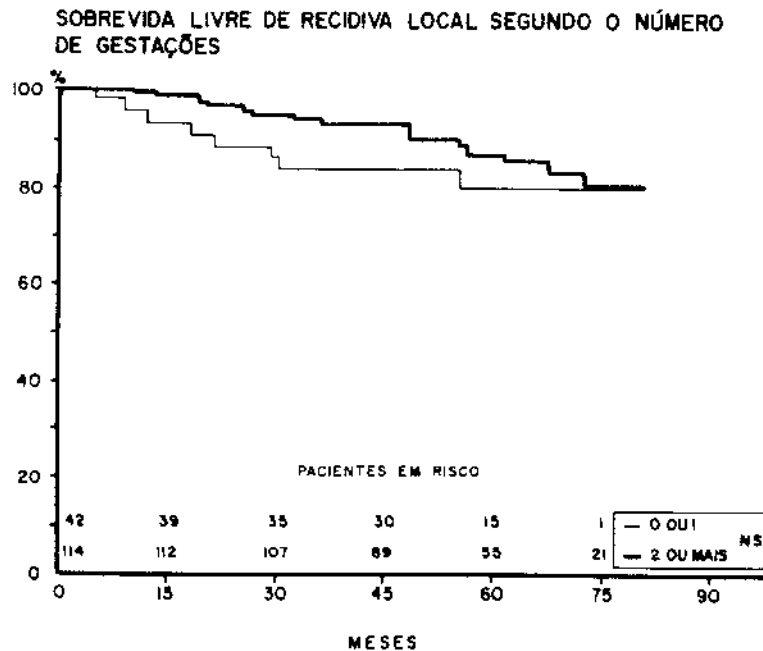


5.1.5. Gestações

Houve 27 pacientes (17%) nuligestas, 15 (10%) primigestas, 54 (35%) secundigestas, 32 (20%) tercigestas e 28 (18%) quartigestas, sendo que a distribuição daquelas com recidiva local foi 5, 3, 7, 3 e 7 para cada grupo, respectivamente.

Além da forma descrita, a variável foi analisada de outras duas formas através de tabelas cruzadas. Comparando nuligestas versus todas as outras e também nuligestas e primigestas versus multigestas. Pelo χ^2 esta segunda análise mostrou maior diferença entre os grupos, tendo sido aproveitado esse corte para o teste do Log-rank, considerando o tempo, que confirmou não haver diferença significativa entre os grupos ($P > 0,3$) (Figura 8).

Figura 8:

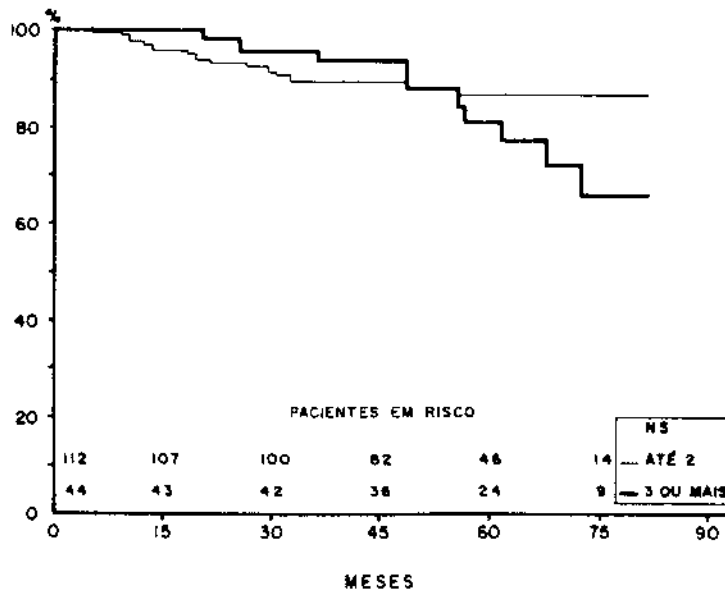


5.1.6. Paridade

Quanto ao número de gestações acima de 28 semanas, 29 pacientes (19%) eram nulíparas, 25 (16%) primíparas, 58 (37%) secundíparas e 44 (28%) múltíparas.

Após o emprego de tabelas de contingência e análise pelo χ^2 , foi feito o corte comparando nulíparas, primíparas e secundíparas versus múltíparas. Logo de 112 pacientes que tiveram até dois filhos, 15 apresentaram recidiva local contra 10 de 44 pacientes nulíparas. A sobrevida livre de recidiva local aos cinco anos foi de 87% e 81% para os dois grupos respectivamente ($P > 0,2$). Este resultado é mostrado na Figura 9.

Figura 9: SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL SEGUNDO A PARIDADE



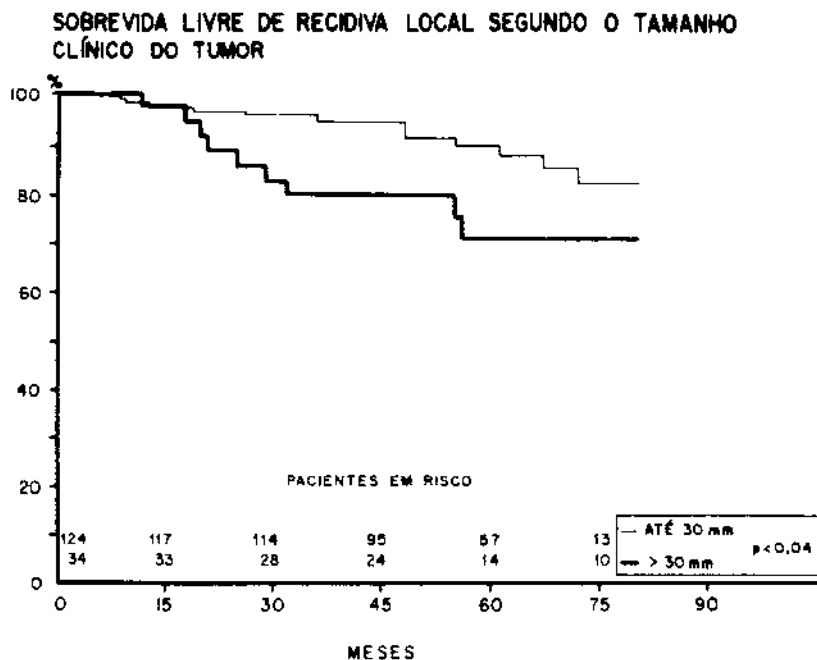
5.1.7. Tamanho clínico do tumor

O tamanho dos tumores, clinicamente mensurados, variou entre 3 a 40 mm, sendo que a média foi de 23 mm. Em 30 casos (19%) o tumor media até 10 mm, em 47 (30%) entre 11 e 20 mm, em 45 casos (29%) entre 21 e 30 mm e em 34 casos (22%) acima de 30 mm.

Inicialmente foi verificada a diferença das médias pelo teste T-Student, sendo que a média no grupo sem recidiva foi de 22,7 versus 26,9 no grupo que apresentou recidiva local (NS).

Posteriormente foram analisados grupos subdivididos centímetro a centímetro, bem como cortes comparando T1 vs T2 e também tumores até 30 mm vs aqueles acima de 30 mm. O melhor corte observado foi através desta última comparação, onde de 121 pacientes com tumores até 30 mm, 15 (12%) apresentaram recidiva e das 34 pacientes no outro grupo 9 (26%) evoluíram com recidiva. A sobrevida livre de recidiva local aos cinco anos foi de 90% e 71% para os grupos com tumores até 30 mm e acima de 30 mm, respectivamente ($P < 0,04$) (Figura 10).

Figura 10:



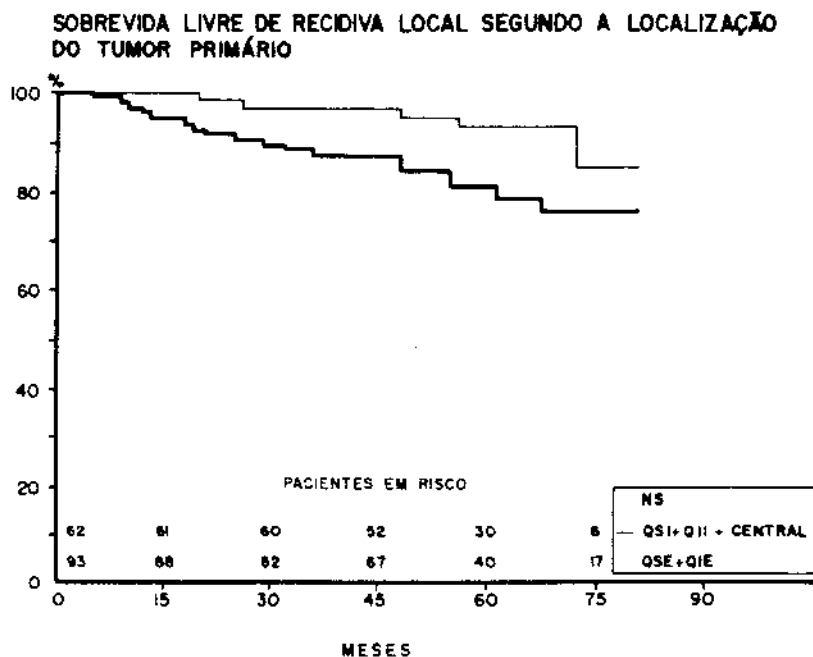
5.1.8. Localização do tumor

De acordo com a classificação estabelecida, houve 67 tumores (43%) localizados no quadrante súpero-externo, 40 (26%) no quadrante súpero-interno, 26 (17%) no quadrante infero-externo, 9 (6%) no quadrante infero-interno e 13 (8%) na região central, totalizando 155 casos. Em um caso faltou informação sobre a variável.

Buscou-se a formação de grupos, inicialmente comparando os quadrantes superiores versus os inferiores e região central, e posteriormente comparando os quadrantes externos versus os internos mais região central. Pela segunda maneira se estabeleceu melhor relação entre a localização do tumor e a recidiva local sendo que houve 18 recidivas (19%) entre as 93 pacientes nas quais o tumor se localizava na parte lateral da mama contra 6 (10%) de 62 pacientes que

a localização do tumor era nos quadrantes internos ou região central. Após 60 meses a sobrevida livre de recidiva local nos quadrantes laterais foi de 81% e nos mediais e região central de 92% ($P > 0,1$). Estes resultados são mostrados na Figura 11.

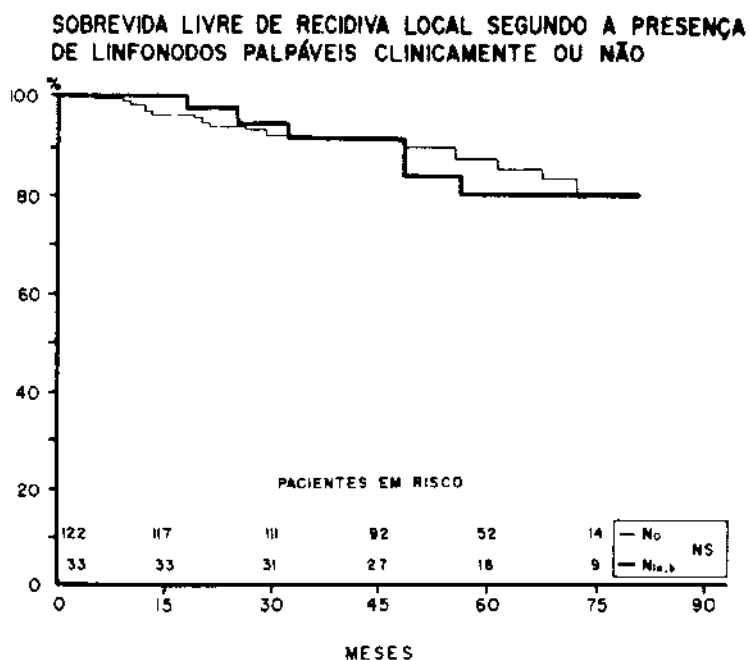
Figura 11:



5.1.9. Linfonodos axilares

Como a anterior, faltou a informação desta variável em um caso. Então, de 155 pacientes, 122 (79%) apresentaram axila clinicamente negativa e 33 (21%) positiva. Após 60 meses a sobrevida livre de recorrência local foi de 87% e 80% para as pacientes com axila clinicamente livre e envolvida, respectivamente ($P > 0,5$) (Figura 12).

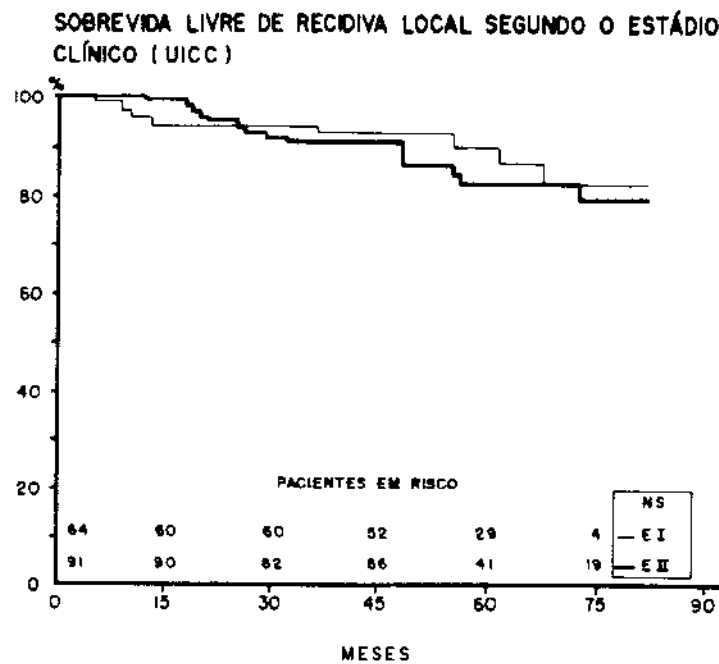
Figura 12:



5.1.10. Estádio clínico

De 155 pacientes analisadas (faltou a informação em um caso), 64 (41%) eram estágio clínico I e 91 (59%) eram estágio II; oito pacientes (13%) estágio I apresentaram recidiva, enquanto 16 (18%) no estágio II apresentaram esta intercorrência. A análise entre os grupos não foi significativa ($P > 0,4$), sendo que a sobrevida livre de recorrência local após 5 anos foi de 90% no estágio I e 82% no estágio II (Figura 13).

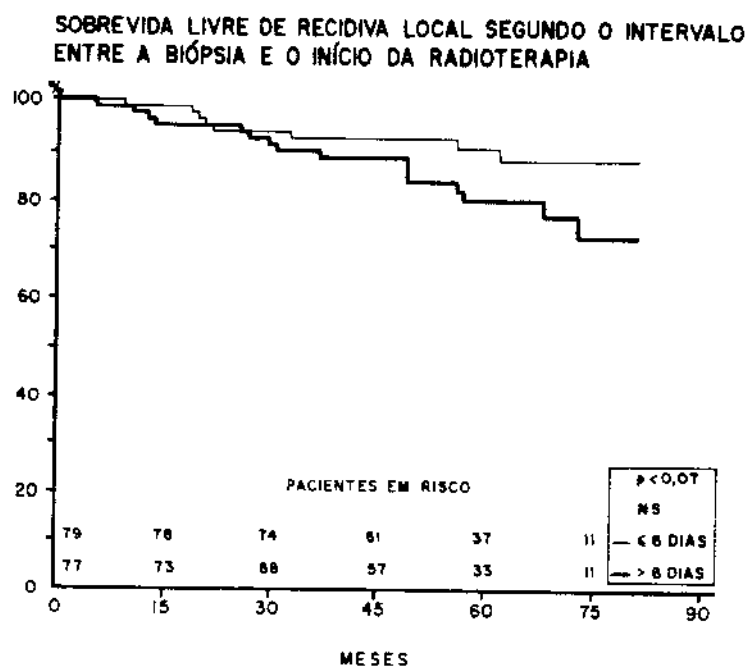
Figura 13:



5.1.11. Intervalo biópsia/radioterapia

O valor mediano desta variável foi de oito dias. Para a análise foram feitos cortes aos sete, oito e dez dias. Destes, o que resultou a maior diferença foi a divisão em oito dias, onde 79 pacientes (51%) receberam o implante de iridium até oito dias da biópsia e para 77 pacientes (49%) este intervalo foi maior que oito dias. No primeiro grupo houve 8 casos (10%) de recidiva e 17 casos (22%) no segundo grupo. A sobrevida livre de recidiva local aos 60 meses foi de 90% e 80% para as pacientes com o intervalo até oito dias e acima de oito dias, respectivamente. Pelo teste de Log-Rank, apesar da variável não ter sido significativa, houve maior tendência de recidiva local quando o intervalo biópsia/radioterapia foi maior que oito ($p < 0,07$). Estes números são representados na Figura 14.

Figura 14:



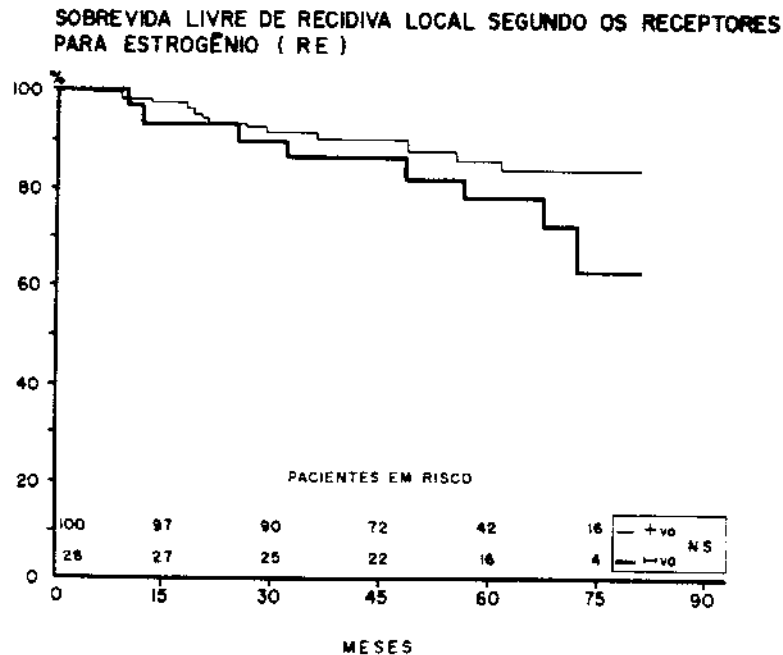
5.1.12. Receptores para estrogênio

Dos 156 casos, somente foi realizada a dosagem dos RE em 128 (82%). A não realização do exame nos 28 casos restantes foi ocasionada pelo pequeno tamanho de muitos tumores, dada a impossibilidade de obter amostra adequada para tal, ou ainda por problemas técnicos implicados na difícil tarefa de coleta e processamento do material, exigidos pelo método.

Dos 128 casos, a média de RE foi de 142 fmol/mg proteína, variando entre zero e 1028. Os RE foram negativos (até 10 fmol/mg) em 28 casos (22%) e positivos em 100 casos (78%). Oito casos com RE negativo recidivaram e 14 das 100 pacientes com tumores RE positivos recidivaram. A sobrevida livre de recidiva local aos 5 anos foi maior

no grupo de pacientes com RE positivos (86%) que no grupo com RE negativo (77%), entretanto, apesar de tendenciosa, esta diferença não foi significativa ($P < 0,1$) (Figura 15).

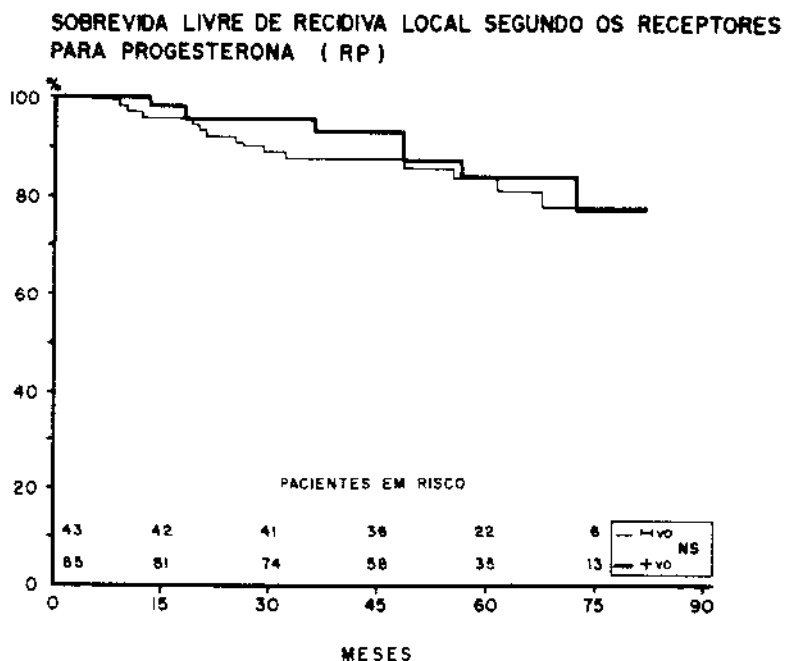
Figura 15:



5.1.13. Receptores para progesterona

Como na variável anterior, só foi possível realizar a dosagem dos RP em 128 pacientes, das quais 22 apresentaram recidiva local. O valor médio dos RP foi de 108 fmol/mg proteína, variando entre zero e 956. Dos 128 casos, 43 (34%) apresentaram RP negativo sendo que destes, houve recidiva local em sete. Já dos 85 casos (66%) com RP positivo, 15 apresentaram recidiva. A sobrevida livre de recidiva local aos 5 anos foi de 84% para ambos os grupos (Figura 16).

Figura 16:

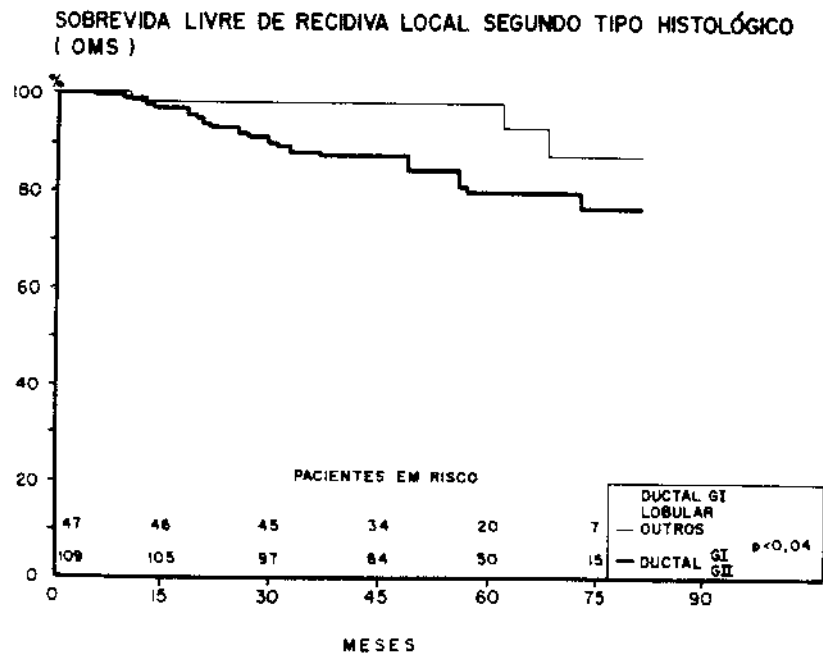


5.1.14. Tipo e grau histológico

Dos 156 casos estudados, 131 tiveram carcinoma ductal infiltrante (84%), 16 carcinoma lobular (10%), dois carcinoma mucóide (1%) e sete outros carcinomas (5%). Dentre os carcinomas ductais, houve 22 Grau I (17%), 64 Grau II (34%) e 45 Grau III (49%). Nenhuma das pacientes com carcinoma ductal G I apresentou recidiva local, enquanto 11 das 64 (17%) com Ca ductal G II e 11 das 45 (24%) com Ca ductal G III evoluíram com recidiva local. Em relação aos demais tipos dos 16 carcinomas lobulares, houve duas pacientes (12%) que apresentaram recorrência local, e dos oito casos de outros tipos de carcinoma houve, uma recidiva (12%).

Pelo baixo número de casos apresentados excetuando o carcinoma ductal, após verificação das porcentagens de recidiva local em cada tipo, agrupamos o carcinoma ductal GI, o carcinoma lobular e os demais tipos, comparando-os com os carcinomas ductais GII e GIII. Assim, após 60 meses de seguimento, a sobrevida livre de recidiva local para o primeiro grupo foi de 98% comparado a mesma taxa do segundo grupo (80%). Verificou-se diferença significativa entre os grupos, quando considerada a recorrência local ($P < 0,04$) (Figura 17).

Figura 17:



5.1.15. Tamanho anatômico do tumor

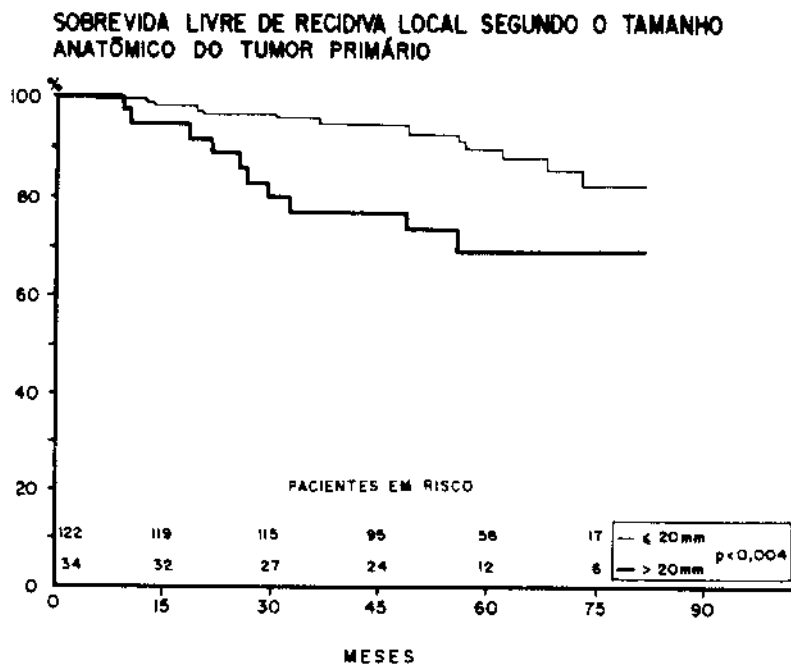
Anatomicamente o tamanho médio dos tumores foi de 18 mm. Houve 38 pacientes com tumores entre 1 e 10 mm (24%), 84 entre 11 e 20 mm (54%), 20 entre 21 e 30 mm (13%) e 14 medindo 31 mm ou mais (9%).

Foi possível obter uma relação direta entre o tamanho do tumor e o aparecimento de recidivas locais para tumores de até 30 mm. Acima desta medida não pôde-se confirmar esta relação, talvez pelo pequeno número de casos - 14. Das 38 pacientes com tumores até 10 mm, duas apresentaram recidiva; das 84 com tumores entre 11 e 20 mm, 12 recidivaram e das 20 entre 21 e 30 mm, nove apresentaram recorrência local.

Quando as pacientes foram analisadas pela média dos tamanhos tumorais, separando as que evoluíram com recidiva na mama das que não apresentaram este episódio, pelo teste T-Student, e fazendo cortes entre 10, 20 e 25 mm pelo χ^2 , observou-se que a melhor separação dos grupos foi entre as pacientes com tumores até 20 mm versus aquelas com tumores acima desta medida.

A sobrevida livre de recidiva local após 60 meses foi de 90% para as pacientes com tumores até 20 mm e de 69% para as que apresentaram a neoplasia acima de 20 mm ($P < 0,004$). Este resultado está ilustrado na Figura 18.

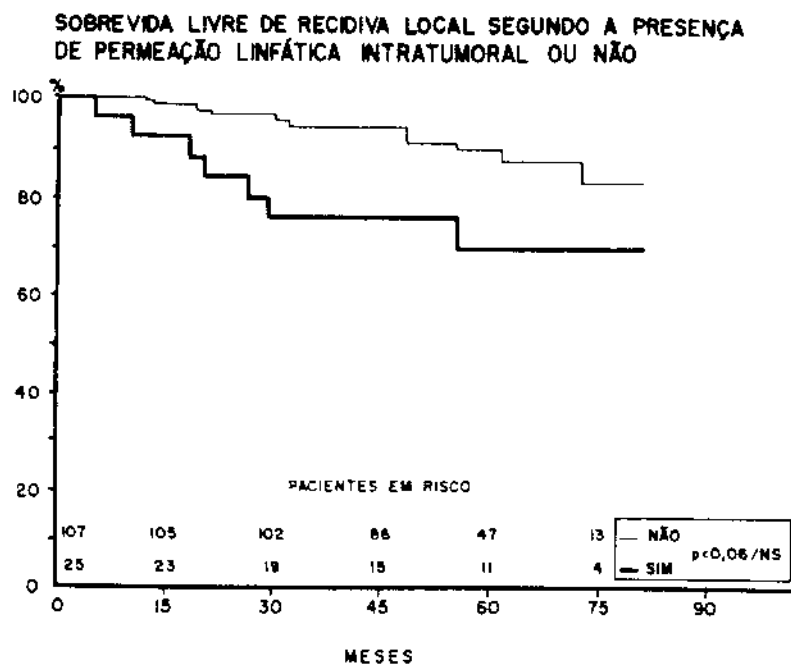
Figura 18:



5.1.16. Permeação linfática

Esta informação não esteve presente em 24 casos, sendo considerada como desconhecida. Dos 132 casos que puderam ser analisados, 25 (19%) apresentaram permeação de êmbolos neoplásicos para o interior dos vasos linfáticos. Destes, 7 (28%) apresentaram recidiva local. Já dos 107 casos sem permeação linfática, 12 (11%) evoluíram subseqüentemente com recorrência local. A sobrevida de tempo livre de recidiva local aos cinco anos foi de 70% para o grupo com permeação contra 89% do grupo que não apresentou esse fator. Apesar destes números não alcançarem diferença significativa ($P < 0,06$), eles foram tendenciosos, mostrando maior probabilidade de recidiva local nas pacientes que apresentaram tumores com permeação linfática (Figura 19).

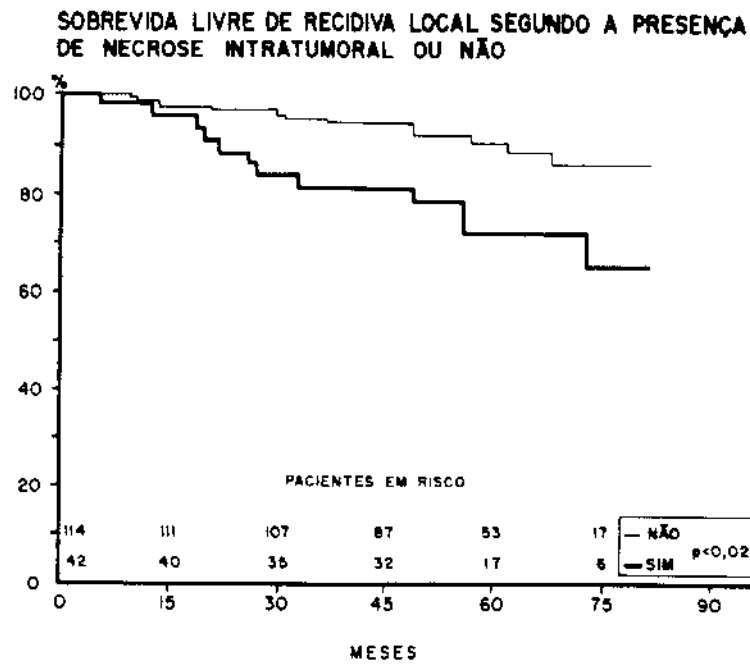
Figura 19:



5.1.17. Necrose

Houve a presença de necrose intratumoral em 42 casos (27%), dos quais 12 (24%) apresentaram recidiva local. Dos 114 casos em que não havia necrose, a recorrência se instalou em 13 (11%). A sobrevida livre de recidiva local aos cinco anos foi significativamente melhor para as pacientes que não apresentaram necrose, 90% versus 72% para as que apresentaram tumores com necrose ($P < 0,02$) (Figura 20).

Figura 20:

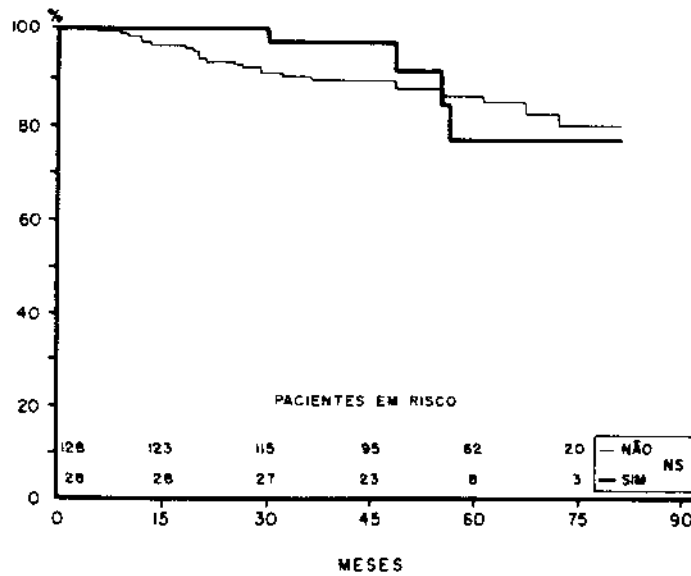


5.1.18. Componente intraductal extenso

Este fator esteve presente em 30 casos (18%), dos quais posteriormente 4 (13%) recidivaram na mama tratada. Dos 126 casos em que não havia CIE associado ao tumor invasivo, houve 21 recidivas locais (17%). A sobrevida livre de recidiva local após seguimento de 60 meses foi de 77% e 86% para os grupos com e sem CIE (NS) (Figura 21).

Figura 21:

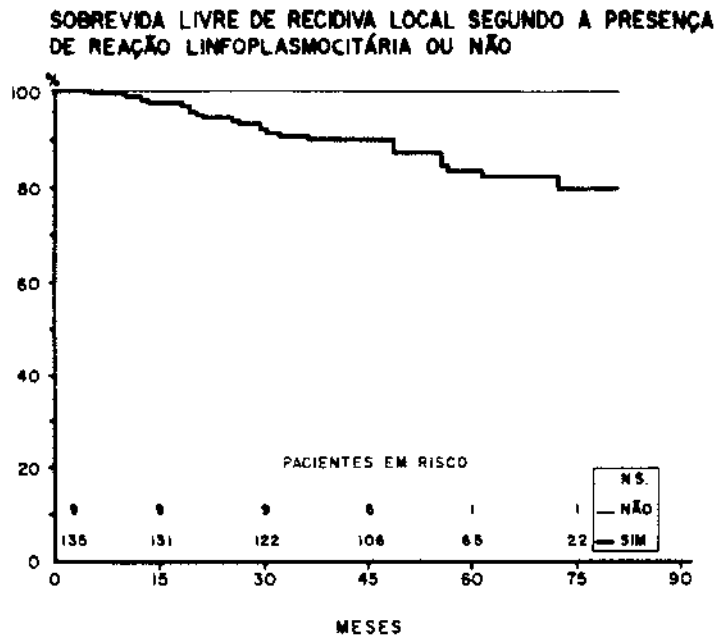
SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL SEGUNDO A PRESENÇA DE CARCINOMA *in situ* EXTENSO ASSOCIADO AO CARCINOMA INVASIVO OU NÃO



5.1.19. Reação linfoplasmocitária

Esta variável foi analisada em 144 casos, dos quais apenas 9 (6%) não apresentaram reação linfoplasmocitária. Nenhum destes casos desenvolveu recidiva local subsequente. Das 135 pacientes que apresentaram algum grau de reação, em 23 (17%) foram diagnosticadas recorrências nas mamas tratadas. Desta forma, a sobrevida livre de recidiva local aos 60 meses foi de 100% no reduzido grupo que não apresentou a reação contra 84% das pacientes em que foi encontrada a reação. Apesar desta diferença percentual, a análise entre os grupos não alcançou diferença significativa ($P > 0,5$), refletindo o pequeno número de tumores sem a reação linfoplasmocitária (Figura 22).

Figura 22:



5.1.20. Margem tumoral

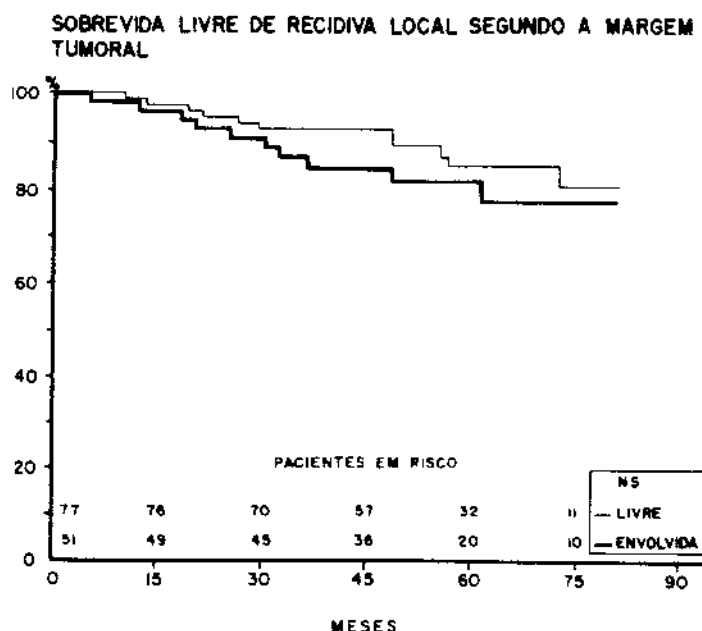
Nesta variável foram analisados 128 casos, sendo que os 28 restantes não apresentavam descrição da margem do tumor ressecado. Dos casos analisados, 77 apresentavam margem livre de tumor residual e, destes, 11 (14%) apresentaram recidiva local subsequente. Dos 51 casos em que a margem esteve envolvida microscopicamente por células malignas, em sete o tumor era "in situ" e em 44 o tumor invadia a membrana basal. Entre aqueles tumores que apresentavam carcinoma "in situ" na margem, não foi verificado recorrência local. Já naqueles em que havia tumor invasivo na margem cirúrgica, a presença de recidiva local aconteceu em 11 casos.

Pelo pequeno número de tumores com margem envolvida por carcinoma "in situ", este grupo foi analisado juntamente com o que apresentava

envolvimento por carcinoma invasivo e comparado ao grupo com margens livres de células tumorais.

Aos 60 meses a diferença entre a sobrevida livre de recidiva local para as pacientes dos dois grupos não foi significativa ($P > 0,5$), correspondendo a 85% no grupo de margens livres e 82% no de margens comprometidas (Figura 23).

Figura 23:



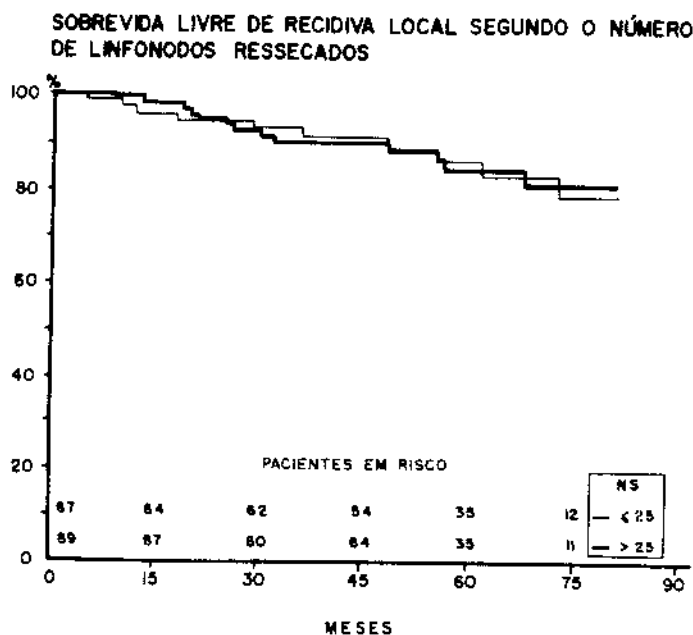
5.1.21. Gânglios ressecados

A média de linfonodos ressecados através de dissecação axilar foi 27, variando entre 11 e 58 gânglios.

Foi testada a diferença das médias entre os grupos com e sem recidiva, além de ter sido feita a divisão dos grupos pelo número

mediano de linfonodos examinados. Este valor mediano correspondeu a 25. Assim comparou-se um grupo com até 25 gânglios ressecados com outro de 26 ou mais. O primeiro grupo englobou 67 pacientes, das quais 11 (16%) apresentaram recidiva local. Já, no segundo grupo de 89 pacientes, 14 (16%) evoluíram com a recorrência da doença na mama tratada. A sobrevida livre de recidiva local foi semelhante para ambos os grupos ($P > 0,8$), podendo ser vista na Figura 24.

Figura 24:

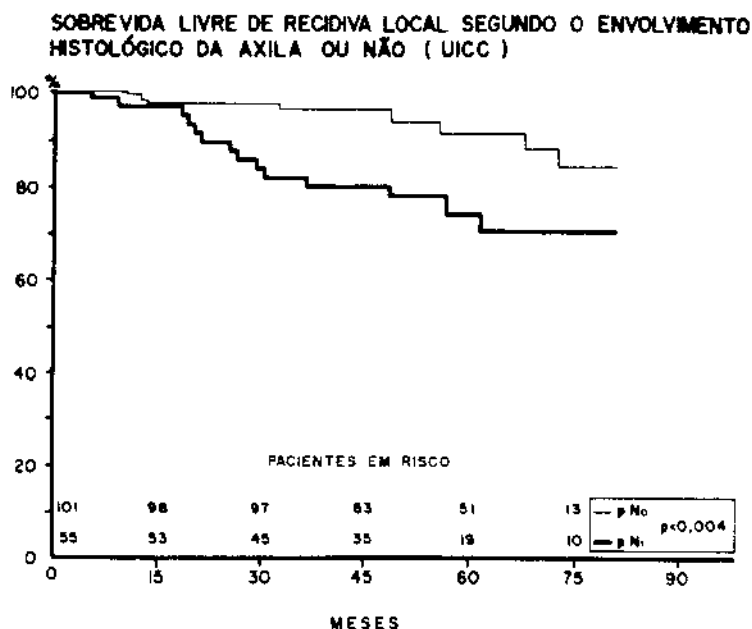


5.1.22. Envolvimento axilar pós-cirúrgico

O número de gânglios axilares homolaterais comprometidos por células tumorais variou de 0 a 26 nas 156 pacientes observadas (média 1,2).

A análise da diferença das médias nos grupos com e sem recidiva local, 1,05 e 2,16 respectivamente, não mostrou diferença significativa. Entretanto, quando da divisão das pacientes em dois grupos, axila livre e axila comprometida, foi possível demonstrar diferença significativa entre a sobrevida livre de recidiva local dos dois grupos, uma vez que aos 5 anos esta taxa para o grupo com axila livre foi de 91% comparado a 74% no grupo com axila envolvida ($P < 0,004$) (Figura 25).

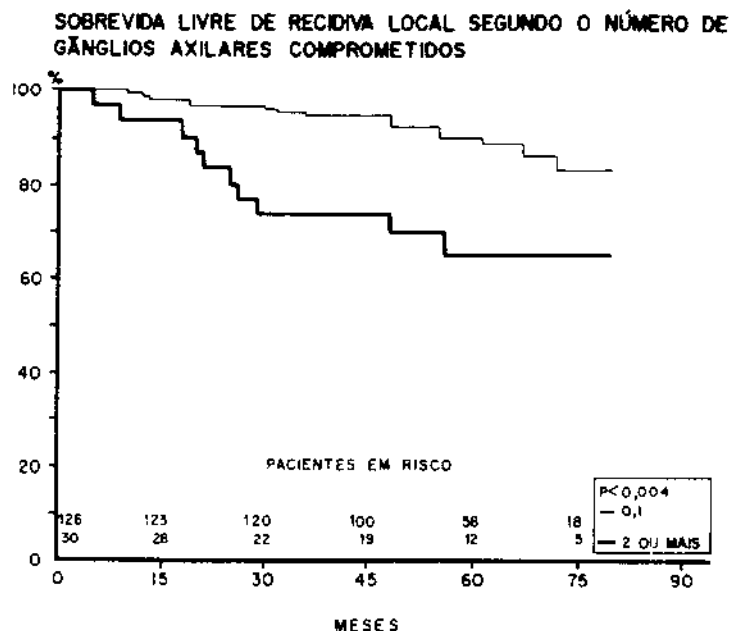
Figura 25:



Também foram comparadas as pacientes com axila livre ou que apresentaram um único linfonodo comprometido versus dois ou mais gânglios envolvidos. No primeiro grupo a sobrevida livre de recidiva local aos 60 meses praticamente se manteve como na análise anterior

(90%) e no segundo grupo essa taxa foi de 65%. Como na análise anterior, a diferença estatística entre os grupos se manteve ($P < 0,004$) (Figura 26).

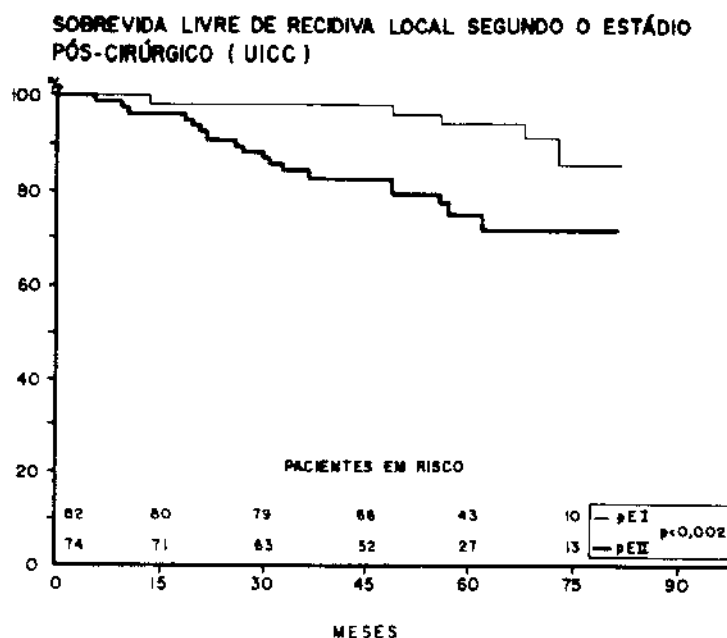
Figura 26:



5.1.23. Estadiamento pós-cirúrgico

Oitenta e duas pacientes (53%) foram tratadas no pE I, das quais 6 (7%) apresentaram recidiva local. O pE II incluiu 74 pacientes, sendo que 19 delas (26%) evoluíram com recorrência na mama tratada. A sobrevida livre de recidiva local aos cinco anos foi de 94% no pE I e de 75% no pE II. A análise mostrou uma diferença significativa entre os grupos ($P < 0,002$), com uma maior probabilidade de recorrência local nas pacientes tratadas no Ep II (Figura 27).

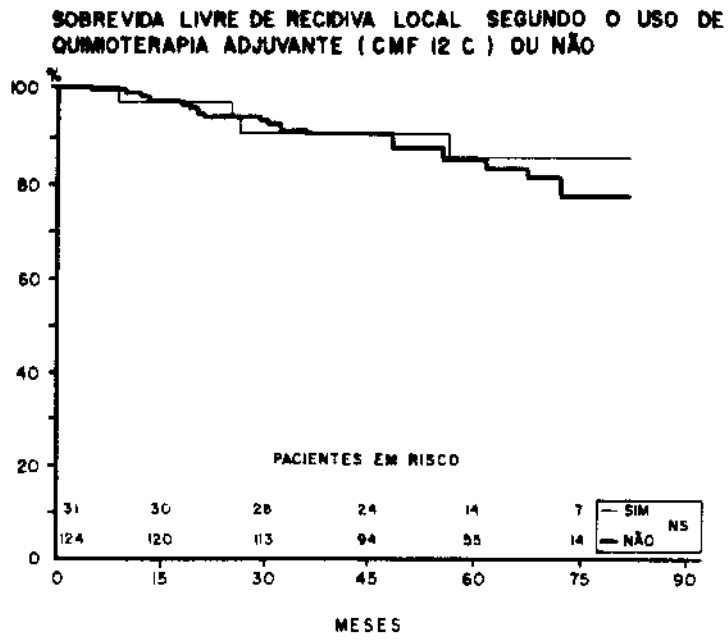
Figura 27:



5.1.24. Tratamento adjuvante

Das 155 pacientes (faltou informação de um caso), só 31 receberam poliquimioterapia adjuvante, das quais 4 (13%) desenvolveram recidiva local subsequente. No grupo que não recebeu quimioterapia, de 124 pacientes, 20 (16%) recidivaram. A análise não mostrou diferença significativa de sobrevida livre de recidiva local entre os dois grupos ($P > 0,7$) (Figura 26).

Figura 28:



O resumo dos fatores que estiveram estatisticamente associados à recidiva local pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4

FATORES DE RISCO SIGNIFICATIVOS PARA RECIDIVA LOCAL DO CÂNCER DE MAMA APÓS TRATAMENTO COM CONSERVAÇÃO DA MAMA (ANÁLISE UNIVARIATIVA)

Fator	N	No. RL	SLRL*	P valor#
Idade: <= 40 anos	25	07	70%	< 0,05
> 40 anos	131	18	88%	
Tam. clínico: <= 3 cm	121	15	90%	< 0,04
> 3 cm	34	09	71%	
Tipo histol: Duc I/Lob/Out.	47	03	98%	< 0,04
Duc II/III	109	22	80%	
Tam. anatômico: <= 2 cm	122	14	90%	< 0,004
> 2cm	34	11	69%	
Necrose: Ausente	114	13	90%	< 0,02
Presente	42	12	72%	
Axila histol: Livre	101	10	91%	< 0,004
Envolvida	55	15	74%	
pE: I	82	06	94%	<0,002
II	74	19	75%	

N: número de pacientes; No. RL: número de recidivas locais; SLRL: sobrevida livre de recidiva local; pE: estágio pós-cirúrgico.

* Kaplan-Meyer; # Teste de Log-Rank.

5.2. Análise multivariativa

Para esta análise algumas variáveis foram excluídas devido ao fato de apresentarem ausência de informações para algumas pacientes. Assim, foram retiradas a permeação linfática, reação linfoplasmocitária, margem tumoral, número de gânglios ressecados, receptores para estrogênio e receptores para progesterona. É importante lembrar que nenhuma destas variáveis se mostrou estatisticamente significativa pelo teste do Log-Rank.

A dicotomização das variáveis utilizadas para a regressão logística e sua significância, não ajustada em relação a outras variáveis, pode ser vista na Tabela 5.

Tabela 5

DICOTOMIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS UTILIZADAS PARA A REGRESSÃO LOGÍSTICA E
SUA SIGNIFICÂNCIA, NÃO AJUSTADA AS DEMAIS VARIÁVEIS

VARIÁVEL	DICOTOMIZAÇÃO		X ²	P VALOR
Idade	<= 40	vs > 40	2,68	<0,2
E. menopausal	pré	vs peri, pós	1,56	<0,3
Anovulatório	sim	vs não	0,17	<0,7
Amamentação	0-2	vs 3 ou +	0,64	<0,5
Gestações	0, 1	vs 2 ou +	0,42	<0,6
Paridade	0-2	vs 3 ou +	1,97	<0,2
Tamanho clínico	<= 30	vs > 30	4,00	<0,05
localização	QSE, QIE	vs QSI, QII central	3,73	<0,06
Gânglios axilares	No	vs N1	0,12	<0,8
Estádio clínico	I	vs II	0,41	<0,6
Int. Bio/Radiot.	<= 8	vs > 8 dias	2,49	<0,2
Tipo histol.	duct G I, lob, outros	vs duct G II, duct G III	3,49	<0,07
Tamanho anatômico	<= 20	vs > 20	8,19	<0,005
Necrose	sim	vs não	7,44	<0,007
CIE	sim	vs não	0,25	<0,7
Axila pós-cirúrgica	pNo	vs pN1	6,68	<0,01
Estádio pós-cir.	pEI	vs pEII	8,21	<0,005
Trat. adjuvante	sim	vs não	0,18	<0,7

A regressão logística, entretanto, mostrou que somente o estágio pós-cirúrgico e a presença de necrose intratumoral foram variáveis estatisticamente significativas. Sendo que o estágio II e a presença de necrose estiveram independentemente relacionadas à maior possibilidade de desenvolvimento de recidivas locais, quando comparadas ao estágio I e ausência de necrose respectivamente (Tabela 6). Ainda pela regressão, o intervalo entre a biópsia e o início da radioterapia, apesar de não ter atingido o nível de significância pré-determinado, foi tendencioso ($P < 0,063$), indicando que, se este intervalo for superior a oito dias, isso pode estar também associado ao aumento na taxa de recidiva local.

Tabela 6

VARIÁVEIS INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADAS À RECIDIVA LOCAL SEGUNDO O

MÉTODO DE COX N = 154

VARIÁVEL	X ²	P VALOR	R
Estádio pós-cirúrgico	7,05	<0,008	0,152
Necrose	6,20	<0,02	0,139
Intervalo Bio/Radioter.	3,47	<0,07	0,082

5.3. Formação dos grupos de risco para recidiva local

Após a regressão logística, pelo método de Cox, foram construídas tabelas de vida com a associação das duas variáveis que mostraram diferenças significativas pela regressão.

Desta forma, em relação à recidiva local, foram criados três grupos utilizando a presença de necrose intratumoral ou não e o estágio pós-cirúrgico, descritos a seguir:

- . **Grupo de baixo risco**, formado pelas pacientes apresentando carcinoma mamário estágio I e ausência de necrose intratumoral.
- . **Grupo de risco intermediário**, formado pelas pacientes tratadas no pE I, com necrose intratumoral, ou por aquelas pE II, porém sem apresentar necrose.
- . **Grupo de alto risco**, representado pelas pacientes Estádio II e apresentando necrose intratumoral.

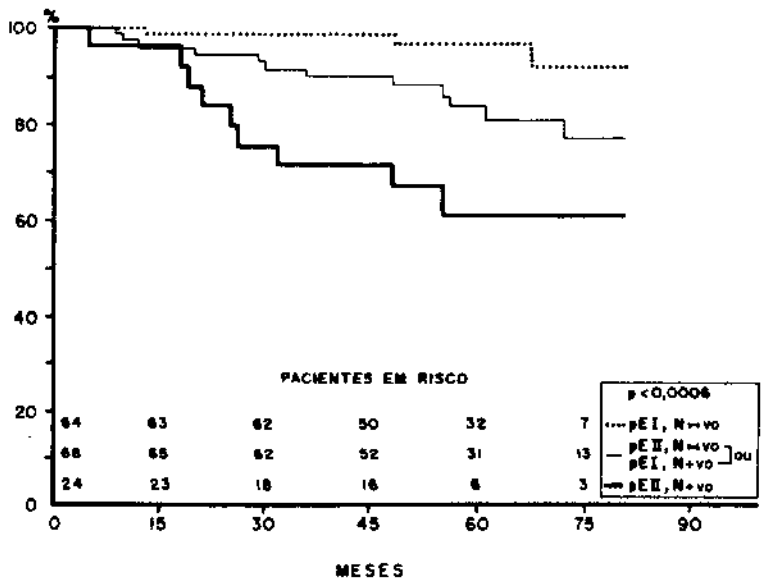
Seguindo estes parâmetros, foram incluídas 64 pacientes no grupo de baixo risco, das quais apenas 3 (5%) apresentaram recidiva local. No grupo de risco intermediário, das 68 pacientes, 13 (19%) evoluíram com recidiva e, no grupo de alto risco, das 24 pacientes 9 (38%) tiveram recorrência na mama tratada.

A sobrevida livre de recidiva local aos 60 meses foi de 96% para o grupo de baixo risco, 83% para o de risco intermediário e de 60% para o de alto risco. A análise pelo Log-Rank foi bastante

significativa ($P < 0,0006$). Este resultado é melhor demonstrado na Figura 29.

Figura 29:

SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL SEGUNDO DIFERENTES GRUPOS DE RISCO, DE ACORDO COM A PRESENÇA DE NECROSE INTRATUMORAL OU NÃO E O ESTÁDIO PÓS-CIRÚRGICO - (UICC)



DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Apesar de já ter sido estabelecido que o tratamento com conservação da mama ser tão seguro e confiável quanto a mastectomia para o carcinoma mamário estádios I e II, esta modalidade terapêutica fez com que aumentasse discretamente a taxa de recidiva local.

Este tipo de intercorrência já havia sido estudada por vários centros, baseados nos resultados obtidos com o tratamento radical (mastectomia), para o qual certos fatores clínicos e histopatológicos se mostraram úteis em estabelecer tanto o risco de recidiva nos retalhos cutâneos, parede do tórax e axila, como o prognóstico do câncer de mama após a recorrência local pós-mastectomia (Carter e cols., 1978; Bedwinek e cols., 1981; Roses e cols., 1982; Lee, 1984; Fisher e cols., 1984; Willians e cols., 1985; Rosen e cols., 1986; Rosenman e cols., 1986).

Assim, após uma mastectomia, os fatores de risco identificados como associados à recidiva local são os seguintes: tipo histológico, onde o carcinoma lobular e o ductal recidivaram mais que os outros tipos (Roses e cols., 1982; Lee, 1984); tamanho do tumor (Carter e cols., 1978; Rosen e cols., 1981; Lee, 1984; Fisher e cols., 1984); grau histológico (Rosen e cols., 1981; Fisher e cols., 1984; Willians e cols., 1985); permeação linfática (Roses e cols., 1982); comprometimento axilar (Rosen e cols., 1981; Willians e cols., 1985); receptores para progesterona (Rosenman e cols., 1986); receptores para estrogênio (Kinne e cols., 1981); axila e estágio clínico (Rosenman e

cols., 1986); idade (Carter e cols., 1978) e necrose tumoral (Carter e cols., 1978).

Pela própria diferença entre as modalidades de tratamento, cirurgia radical versus cirurgia restrita mais radioterapia radical, se fez necessário um estudo formal dos fatores de risco para recidiva local, verificando se seriam os mesmos já definidos para a mastectomia ou não. Além disso a identificação de fatores clínicos, laboratoriais e histopatológicos também poderão ser usados na tentativa de se construir grupos de maior ou menor risco, que determinem mudança nos atuais modos de escolha da terapia a ser utilizada (tamanho do tumor e envolvimento dos linfonodos axilares). Isso, sem dúvida, individualizaria mais o tratamento do câncer mamário que, pela complexidade dos fatores envolvidos, na visão do presente estudo, mereceria um maior cuidado na escolha do tratamento, decidindo-o caso a caso e, simultaneamente, talvez sugerisse estratégias na prevenção da recorrência.

O estudo apresentado traz dois pontos importantes. O primeiro, uma análise estatística criteriosa, inicialmente avaliando a significância de variável por variável e posteriormente estudando a correlação entre elas, o que resultou na separação das variáveis que foram significativas, por dependerem de outra, daquelas que independentemente se relacionaram com a recidiva local (estádio pós-cirúrgico e presença de necrose intratumoral). Outro destaque foi a homogeneidade do grupo estudado e principalmente do tratamento instituído, dado que as pacientes já haviam sido selecionadas para um estudo prospectivo anterior.

O uso de somente um tipo de técnica, tanto cirúrgica como radioterápica, certamente diminuiu um grande "bias" apresentado nos estudos anteriores, como os dos grupos de Boston e de Marseille (Harris e cols., 1985; Recht e cols., 1989; Schnitt e cols., 1987; Kurtz e cols., 1990).

A taxa acumulativa de recidiva local mostrada na Figura 3, se enquadra dentro da mesma taxa encontrada por outros autores após estudos incluindo pacientes tratadas por métodos de conservação da mama (Tabela 3). Ela também é comparável ao tempo livre de doença das pacientes tratadas por mastectomia, segundo os estudos controlados vistos na Tabela 2.

A idade da paciente por ocasião do diagnóstico do carcinoma mamário tem sido objeto de muitos estudos e controvérsias. Pacientes mais jovens têm sido apontadas como tendo pior prognóstico quando comparadas a pacientes mais idosas (Caleffi e cols., 1989).

Especificamente em relação à recidiva local, a idade foi analisada por vários autores. As pacientes jovens evoluíram significativamente com maior taxa de recidiva local na grande maioria dos estudos (Recht e cols., 1988; Bartelink e cols., 1988; Clark e cols., 1987; Vilcoq e cols., 1981; Matthews e cols., 1988; Kurtz e cols., 1988). Alguns estudos, no entanto, não mostraram interferência da idade no aparecimento de recorrências locais (Mate e cols., 1986; Clarke e cols., 1985; Chu e cols., 1984). Dos autores que verificaram a interferência desta variável sobre a recidiva local, houve também diferença entre o corte (limite de idade). Assim, Matthews e cols. (1988) e Stotter e cols. (1989) encontraram o melhor corte aos 35

anos, enquanto Delouche e cols. (1987) e Kurtz e cols. (1990), como no presente material, verificaram que a maior diferença se fez entre as pacientes até 40 anos, comparadas às mais idosas.

Como no trabalho aqui relatado, Kurtz e cols. (1990) só acharam significância da idade pela análise univariativa. Quando este fator foi analisado em relação aos demais, observou-se que a idade era dependente de outros fatores. Isso é melhor explicado em recente trabalho dos mesmos autores, onde foi demonstrado que as pacientes mais jovens apresentaram maior prevalência de certas características histopatológicas de risco para a recidiva local, como alto grau histológico e carcinoma "in situ" extenso associado ao carcinoma invasivo (Kurtz e cols., 1990).

O estado menopausal também tem sido mostrado como um indicador do prognóstico do câncer de mama após tratamento por mastectomia (Caleffi e cols., 1989). Dentre os autores que estudaram os fatores de risco para recidiva local pós-tratamento conservador, os únicos que descreveram esta variável como significativa foram Fourquet e cols. (1989). Nesse estudo as pacientes pré-menopausadas apresentaram maior risco de recorrência comparadas com as pós-menopausadas, entretanto verificou-se, pela análise multivariativa, que se tratava de uma variável dependente.

O estudo aqui apresentado confirma os dados da literatura referentes ao estado menopausal, posto não haver relação entre a variável e o risco de desenvolvimento de recidiva local (Figura 5). Apesar desses dados, Kurtz e cols. (1990), em divisão inédita, observaram que as características histológicas do tumor, identificadas

como fatores de risco, seriam diferentes para os grupos pré e pós-menopausa. O primeiro grupo estaria relacionado à reação de células mononucleares e carcinoma intraductal extenso; já o segundo, à adequação das margens de ressecção do tumor e ao seu grau histológico.

Quanto aos fatores ligados à reprodução feminina (pílula, lactação, gestações e paridade), também relacionados ao risco de desenvolvimento do câncer de mama ou ao seu prognóstico (Wang e cols., 1985; Hardy e cols., 1983; Chilvers e cols., 1989; Hardy e cols., 1989; La Vecchia e cols., 1990), nenhum se mostrou associado ao risco de aparecimento de recidiva local no grupo da atual pesquisa. O único que mostrou pequena diferença foi a paridade, em que, as pacientes com três ou mais filhos apresentaram maior possibilidade de recidiva local principalmente após 60 meses de seguimento. Este dado deve ser visto com critério, pois a este tempo só havia um pequeno número de pacientes observadas (Figura 9). Além do mais a regressão logística por Cox não mostrou significância desta variável (Tabela 6).

Até onde foi observado, nenhum estudo específico concernente a este tema havia avaliado essas variáveis, embora Wang e cols. (1985) tenham demonstrado que pacientes menopausadas, com câncer de mama, que tiveram três filhos ou mais, apresentaram uma diminuição significativa no tempo livre de doença e sobrevida total.

Com referência à importância na determinação do tamanho tumoral, através de mensuração clínica, após vários cortes por tentativa e erro, observou-se que as pacientes com tumores até 3 cm apresentaram menor taxa de recidiva local que aquelas com tumores acima deste limite ($P < 0,04$).

Dos autores que estudaram o tamanho clínico, Vilcoq e cols. (1981) não encontraram relação entre este e o aparecimento de recidiva local. Stotter e cols. (1989) também não observaram influência do tamanho na taxa de recidiva local. O estudo de Leung e cols. (1986) foi concordante com o da atual pesquisa, isto é, eles mostraram uma diferença dos tumores T1 comparados aos T2, estando esses últimos relacionados ao dobro do número de recorrências locais em relação aos T1. Contudo eles não obtiveram significância dessa variável na regressão de Cox. Isso, provavelmente, porque o tamanho anatômico, por ser mais preciso, apresenta uma significância maior, fazendo com que o tamanho clínico seja uma variável dependente do tamanho anatômico e do estágio do câncer.

A mensuração na peça fresca sem dúvida é mais confiável que a medida clínica. Como neste estudo, vários autores concluíram que este seria um fator importante em relação à recidiva local (Fisher, 1985; Laffer, 1986; Clark e cols., 1987; Kurtz e cols., 1990), mas novamente só pela análise univariativa, sem considerar a inter-relação dos demais fatores. Por meio de análise multivariativa ainda não foi demonstrado que o tamanho seja um fator independente. Pelo presente material, faz-se supor que, o fato do tamanho anatômico formar a base do estágio pós-cirúrgico e este ter tido maior significância, fez com que o tamanho passasse a ser dependente, perdendo sua significância quando analisado pela regressão logística.

É relevante salientar que a diferença do corte de 3 cm para o tamanho clínico e de 2 cm para o anatômico, encontrada no presente material, é perfeitamente condizente com os trabalhos de Formage e

cols. (1987) e Nishimura e cols. (1988). Ambos trabalhos conferem uma superestimativa ao tamanho do tumor clinicamente observado, quando comparado ao tamanho anatômico, devido à inclusão da pele e tecido adiposo circunjacente ao tumor durante a mensuração clínica, o que geralmente não é subtraído do tamanho final. Formage e cols. (1987) também observaram que quase 57% dos tumores T1 foram considerados como T2 pelo exame físico e concluíram que, apesar da medida clínica ser usualmente utilizada para o estadiamento, esta é uma forma imprecisa de obter o tamanho do tumor.

Em relação à localização do carcinoma pelos diversos quadrantes da topografia mamária, a despeito de não ter sido observado significância entre eles, surpreendentemente, pela análise univariativa, houve uma tendência maior de recidiva para os tumores localizados nos quadrantes externos (Figura 11). Isto contradiz o estudo de Lacour e cols. (1976) que, estudando pacientes mastectomizadas, observaram um maior número de recidivas nas pacientes com tumores localizados nos quadrantes internos. Já Clarke e cols. (1985), mais recentemente, não observaram relação entre a localização do tumor e o aparecimento de recorrência local subsequente.

Em 1986 Rosenman e cols. enfatizaram que o envolvimento clínico da axila seria um fator de risco para recidiva local pós-mastectomia, fato confirmado por Leung e cols. (1986) também para pacientes tratadas conservadoramente. Apesar desses trabalhos, não surpreendeu que a axila clinicamente envolvida, no material aqui estudado, deixasse de trazer alguma significância para o estudo da recidiva local, pois, em trabalho prévio, observou-se que aproximadamente um

terço das pacientes com gânglios invadidos histologicamente passam despercebidas tanto pelo exame físico quanto pela ultra-sonografia (Freitas Jr. e cols., in press). Já a não significância do número de gânglios ressecados e examinados histologicamente, trouxe certa surpresa, uma vez que a dissecação axilar é usada para o estadiamento da doença e para o tratamento da axila. Este fato ficou claro nos dois primeiros estudos randomizados comparando mastectomia com tratamento com conservação da mama, conduzidos no Guy's Hospital (Hayward & Caleffi, 1987), os quais mostraram a importância no tratamento adequado da axila. Entretanto, a interposição das curvas de sobrevida livre de recidiva local, segundo o número de gânglios dissecados (Figura 24), leva a pensar que esta taxa esteja realmente relacionada à invasão de gânglios linfáticos e não ao número de linfonodos ressecados. Se for verdade, a dissecação da axila serviria fundamentalmente para avaliação do prognóstico e não para o tratamento da axila.

Quanto ao envolvimento histológico dos linfonodos axilares homolaterais, foi observado que a taxa acumulativa de recidiva local aos 60 meses foi de 8% versus 13%, na ausência e presença de comprometimento ganglionar respectivamente ($P < 0,004$). Estes números mostram a importância dessa variável, e tal qual na medida histológica do tumor, parece que a mesma só não tenha atingido significância na regressão logística, pelo fato do estadiamento pós-cirúrgico ter tido uma significância muito maior, o que obviamente deixa o envolvimento axilar como uma variável dependente. Também é interessante lembrar que a análise da axila, comparando ausência ou envolvimento de apenas um gânglio versus a presença de dois ou mais, mostrou a mesma

significância da análise de axila livre versus comprometida ($P < 0,004$), indicando que as pacientes com axila histologicamente livre e aquelas com apenas um linfonodo envolvido, em relação à recorrência local, se comportam de forma semelhante.

A literatura mostra que o envolvimento histológico da axila, estudado por uma gama de autores, como no material aqui exposto, é importante fator de risco para a recidiva local (Laffer e cols., 1986; Delouche e cols., 1987; Kurtz e cols., 1988). Entretanto, somente Lindley e cols. (1989) mostraram que esta seria uma variável independente, não tendo sido considerado naquele estudo o estágio da doença, fato que reforça ainda mais os presentes resultados.

O intervalo entre biópsia e radioterapia também surpreendeu nesse estudo, pois, em trabalhos prévios, Rosenman e cols. (1986), estudando pacientes mastectomizadas, observaram que o tempo entre a biópsia e a mastectomia não interferiu na taxa de recidiva local. Em consonância, o estudo de Fentiman e cols. (1986), avaliando métodos de biópsia e o prognóstico do câncer de mama, mostrou que a biópsia por "Tru-cut" não altera o prognóstico do câncer quando comparado biópsia excisional. Já o estudo de Clarke e cols. (1985), utilizando pacientes tratadas com preservação da mama, apontou que um intervalo entre a biópsia e a radioterapia maior que sete semanas esteve associado ao aumento da taxa de recidiva local. Esse estudo, ao utilizar apenas telerradioterapia, teve um intervalo cirurgia/irradiação muito maior que o apresentado pela atual pesquisa, que considerou como início da radioterapia a implantação das agulhas de iridium.

Apesar desta variável não ter atingido a significância de 5%, ela foi tendenciosa no presente material e se mostrou independente dos outros fatores pela regressão de Cox (Tabela 6).

Assim, diferentemente das pacientes mastectomizadas, o intervalo entre biópsia e radioterapia pode ser um fator de risco para a recidiva local nas pacientes tratadas com conservação da mama, faltando porém, definir melhor qual seria esse intervalo.

O estágio do câncer de mama têm sido estudado por diversos autores, que tentam correlacioná-lo ao aparecimento de recidiva local. Para pacientes mastectomizadas, Rosen e cols. (1981) demonstraram diferentes fatores influenciando a taxa de recidiva local para os estádios I e II. O amplo uso do estadiamento preconizado pela UICC, bem como a facilidade em sua execução e interpretação, fazem dele um ótimo parâmetro. O estágio clínico, mesmo sendo muito usado, fornece dados falsos em um grande número de casos, como já comentado. A não significância do estágio clínico no presente material certamente decorreu tanto da divisão do tamanho do tumor (T1 ou T2) como da palpação dos linfonodos axilares homolaterais. Vale lembrar que isoladamente estas variáveis não foram significativas (a significância do tamanho clínico foi atingida com o corte aos 3 cm), refletindo no conjunto a mesma performance.

Não é de se admirar que, das 91 pacientes consideradas estágio clínico II (58,7%), somente 74 (47,4%) estiveram incluídas nesse grupo pelo estágio pós-cirúrgico, mostrando que em 17 pacientes houve uma superestimativa de seus estádios.

A significância do estágio pós-cirúrgico (Figura 27), por ambas as análises, basicamente reflete a observação de cada um de seus integrantes (tamanho e comprometimento axilar), que mostraram ser significativamente associados à taxa de recidiva local, novamente expressando-se mais confiáveis que o estadiamento clínico.

Revisando a literatura, pôde-se observar que alguns autores compartilham da presente observação (Mate e cols., 1986; Laffer, 1986; Delouche e cols., 1987). Por outro lado, há aqueles que obtiveram significância desta variável (Chu e cols., 1984; Clarke e cols., 1985; Kurtz e cols., 1988; Stotter e cols., 1989).

Poucos trabalhos têm estudado a influência da quimioterapia adjuvante na recidiva local pós-tratamento com conservação da mama (Chu e cols., 1984; Rose e cols., 1988; Kurtz e cols., 1990), sendo que os mesmos têm sido conflitantes. Rose e cols. (1988), estudando 266 pacientes do Joint Center for Radiation Therapy (Boston), concluíram que a associação da quimioterapia adjuvante ao tratamento loco-regional diminuiu a taxa de recidiva local. Por outro lado, Chu e cols. (1984) e Kurtz e cols. (1990) demonstraram que não houve relação entre a quimioterapia adjuvante e a recorrência local. Um fato que deve ser mencionado, e que pode ter interferido nos resultados dos estudos prévios, é que todos eles foram analisados considerando num só grupo mais de um esquema quimioterápico. No presente material, apesar do pequeno número de eventos, só foi incluída uma forma terapêutica (CMF - 12 ciclos), impedindo, desta forma, o que poderia ter sido um fator de erro. Com este esquema de poliquimioterapia foi observado que o mesmo não influenciou a taxa de recidiva local, que aos 60 meses foi

respectivamente de 14% e 17% para os grupos que receberam e que não receberam o CMF adjuvante.

O estudo dos receptores hormonais no câncer de mama tem sido destacado na avaliação do prognóstico da doença para auxiliar na decisão do uso de quimio ou endocrinoterapia adjuvantes e avaliar a resposta da terapêutica sistêmica (Pinotti e cols., 1987; Kinne e cols., 1987; Brocklehurst e cols., 1989). Especificamente em relação ao risco de desenvolvimento de recidiva local, Rosenman e cols. (1986) observaram que tanto os receptores para estrogênios quanto para progesterona, quando negativos, influenciaram o aumento da taxa de recorrência na mama tratada, mas este trabalho foi conduzido com pacientes mastectomizadas. Já entre os autores que utilizaram pacientes submetidas ao tratamento com conservação mamária, seus resultados foram similares, não sendo mostrada nenhuma influência do receptor para progesterona sobre a taxa de recidiva local (Clark e cols., 1987; Kurtz e cols., 1990). Ambos os estudos também mostraram que a presença de receptores para estrogênio no tumor esteve associada a uma menor taxa de relapso tumoral na mama, quando analisada univariativamente. Entretanto, Kurtz e cols. (1990) também analisaram os RE por regressão de Cox, não tendo demonstrado significância desse fator. Quanto ao grupo aqui estudado, a Figura 16 mostra que não houve diferença da sobrevida livre de recidiva local para os grupos com RP positivo e negativo, o que enfatiza os trabalhos anteriores. Já o RE, apesar de não ter sido significativo, mostrou uma tendência para o aparecimento de recidivas locais no grupo com RE negativo duas vezes maior que o grupo com RE positivo. É provável que o baixo número de observações tenha interferido nessa variável e, como não houvesse o

conhecimento da mesma em 28 casos, ela não foi considerada na regressão logística.

Os fatores histológicos têm sido objetos de inúmeros trabalhos nos últimos anos. Segundo Kurtz e cols. (1990), em relação à recidiva local, estes fatores poderiam ser divididos em dois grandes grupos. O primeiro serviria para quantificar o tumor residual e o segundo estaria relacionado à agressividade local do carcinoma, refletindo sua capacidade de resistir a doses esterilizantes de irradiação. As variáveis que podem auxiliar na quantificação do tumor residual são: o comprometimento das margens e a presença de carcinoma ductal "in situ" extenso associado ao carcinoma invasivo. Já a agressividade tumoral está relacionada à permeação linfática intratumoral, necrose, invasão vascular, grau histológico, grau nuclear e a reação de células mononucleares (reação linfoplasmocitária).

A definição do comprometimento das margens do tumor tem sido muito discutida, assim como sua significância em relação à recidiva local. Tal qual o presente estudo, em que é considerado como margem comprometida a presença de células neoplásicas junto da superfície tingida, Fisher e cols. (1986) consideraram esta a melhor forma de avaliar os bordos da peça ressecada, porém Kurtz e cols. (1990), por não tingirem os bordos do tumor, definiram como margem comprometida a presença de células neoplásicas em cortes histológicos feitos na periferia da peça. A dificuldade na definição das margens tumorais levou Carter (1986) a estudar cortes transversos seqüenciais do tumor. Ele chegou à conclusão de que o significado anômico do não envolvimento das margens é bastante limitado, especialmente

considerando a multifocalidade e multicentricidade do câncer de mama, já bem documentadas por Fisher e cols. (1986), que demonstraram a alta taxa de recidiva local em pacientes com margens livres quando não foram submetidas a radioterapia complementar à tumorectomia.

O CIE é o fator que mais atenção têm recebido na literatura, principalmente pelo grupo de Boston que, em sua série de publicações sobre o tema, tem enfatizado esta característica como o principal fator de risco para a recidiva local. Estes estudos demonstram que o CIE indica uma possibilidade muitíssimo maior de multifocalidade, estando associado a tumores espalhados por amplas áreas do tecido mamário, conseqüentemente mais passíveis de ficarem remanescentes após uma tumorectomia (Holland e cols., 1990). Este fato levou o grupo de Boston a sugerir reexcisão após uma tumorectomia nos casos em que haja CIE (Harris e cols., 1983; Schnitt e cols., 1984; Harris e cols., 1985; Recht e cols., 1985; Schnitt e cols., 1987; Osteen e cols., 1987; Recht e cols., 1988). Um fato que deve ser considerado, entretanto, é que todos os trabalhos do grupo só utilizaram análise univariativa. Corroborando a idéia do grupo de Boston, Rosen e cols. (1986), comparando fatores de risco para recidiva local entre pacientes submetidas à mastectomia ou ao tratamento com conservação da mama, concluíram que o CIE só influenciou a recidiva local nas pacientes tratadas pelo segundo método.

Mais recentemente, outros grupos foram concordantes com os resultados advindos de Boston (Bartelink e cols., 1988; Lindley e cols., 1989; Kurtz e cols., 1990), porém a significância não foi demonstrada unanimemente pois, como no presente material, outros

autores observaram que esta variável não apresentou influência sobre a recidiva local (Clarke e cols., 1985; Laffer, 1986; Delouche e cols., 1987), sendo que esses autores utilizaram análise multivariativa em seus estudos. Kurtz e cols. (1990) observaram que o CIE só influenciou a recidiva local nas pacientes pré-menopausadas e as menopausadas não sofreram influência deste fator. Eles não conseguiram explicar bem o fato, mas levantaram a hipótese de que a correlação entre CIE e carcinoma residual deveria ser menos pronunciada nas pacientes mais idosas. Já Lindley e cols. (1989) observaram que a presença de CIE é um fator de risco para a recorrência local, particularmente quando associado com necrose intratumoral extensa (comedocarcinoma).

No presente estudo verificou-se a ausência de ligação entre CIE e comprometimento da margem tumoral em relação à recidiva local. Com a não interferência destes dois fatores, que indicam uma maior possibilidade de tumor residual na mama tratada pós-tumorectomia, levantou-se a hipótese de que o tratamento radioterápico empregado nas pacientes (20-25 Gy no leito tumoral por iridium e 45-50 Gy dispensada em toda a mama, totalizando 60 a 70 Gy) foi eficaz para esterilizar as células neoplásicas remanescentes. Esta observação só foi possível pela uniformidade do tratamento empregado, uma vez que todas as pacientes foram submetidas ao mesmo protocolo de tratamento. Este fato difere da grande maioria dos estudos anteriores, nos quais se utilizaram de diferentes técnicas cirúrgicas e/ou radioterápicas, além de grande variação na intensidade da radioterapia empregada nas pacientes.

A presença de um pequeno número de observações de outros tipos de tumores, que não o carcinoma ductal, deixa a análise destes prejudicada. Como no presente estudo, a maioria dos trabalhos publicados sobre o tema incluem todos os tipos de carcinoma mamário.

Tentou-se analisar o tipo histológico do tumor de várias maneiras. Inicialmente foram comparados os tipos entre si (ductal, lobular e outros), não havendo diferença significativa entre os grupos. Este achado veio de encontro aos resultados de Mate e cols. (1986) e Kurtz e cols. (1990), em que os autores observaram uma maior taxa de recidiva local nos casos de carcinoma lobular, levantando a hipótese de que isso seria decorrente da maior multicentricidade e multifocalidade exibida pelo carcinoma lobular quando comparado ao ductal. Os resultados aqui apresentados mostraram que a taxa de recorrência local foi pouco menor nos carcinomas lobulares que nos ductais, 12,5% e 16,8% respectivamente. Continuando a análise desta variável, os carcinomas ductais foram subdivididos segundo a classificação de Bloon & Richardson (1957), a qual é amplamente utilizada em todo o mundo e que tem se demonstrado um relevante fator de prognóstico para o câncer de mama. Foi possível observar, dessa forma, que a taxa de recidiva loco-regional aumentou conforme o aumento da indiferenciação dos carcinomas ductais. Deve ser enfatizado que nenhuma das 27 pacientes com carcinomas ductais G I apresentou recidiva local subsequente. Por fim, a observação de que a taxa de recorrência nos carcinomas lobulares estava mais concordante com a mesma taxa nos carcinomas ductais G I e outros tipos, levou a montar o modelo onde se comparou os grupos citados aos carcinomas ductais G II e G III. A análise univariativa indicou que este segundo grupo

teve uma taxa de recidiva local significativamente maior que o primeiro. Entretanto, na regressão de Cox não foi possível confirmar esta significância. Isto difere de outros estudos que mostraram uma ligação entre altas taxas de recidiva local com os graus II e III (Harris e cols., 1981; Clarke e cols., 1985; Fisher e cols., 1986; Lindley e cols., 1989; Kurtz e cols., 1990). É possível que estudos futuros devam ser conduzidos somente com carcinomas ductais, excluindo os outros tipos, para verificar de forma mais precisa se existe inter-relação do tipo histológico com outros fatores que possam influenciar a recidiva local.

Tem sido postulado que a reação linfoplasmocitária pode indicar a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro portador de câncer de mama (Black e cols., 1979), todavia já foi documentado uma correlação positiva entre a intensidade de reação linfoplasmocitária e outros fatores de prognóstico para o carcinoma mamário nos estádios I e II, incluindo grau nuclear e permeação linfática (Rosen e cols., 1981). A respeito da recorrência local, Bulman e cols. (1988) foram os que primeiro descreveram esta característica como um fator de risco para a recidiva local, e subseqüentemente os mesmos autores confirmaram seus resultados prévios (Lindley e cols., 1989). Kurtz e cols. (1990) também observaram a associação entre reação linfoplasmocitária moderada e intensa com a recorrência na mama tratada, fato marcante principalmente para as pacientes pré-menopausadas. O presente estudo, porém, não conseguiu estabelecer uma significância para este fator. Mas os dados são passíveis de crítica uma vez que foi comparado apenas a ausência versus a presença da reação, não quantificando-a. Assim, o número de pacientes sem a reação foi bastante reduzido, o que pode ter

influenciado a análise dos dados. Vale ressaltar que, das nove pacientes que não apresentaram reação linfoplasmocitária, nenhuma evoluiu com recidiva local posteriormente (Figura 22). O baixo número de pacientes sem a reação também foi observado por Fisher e cols. (1983), que encontraram mais de 95% de suas pacientes com algum grau de reação linfoplasmocitária.

Rosen e cols. (1981), estudando 382 pacientes com câncer de mama estágio I, submetidas à mastectomia, observaram que o maior fator de risco para a recidiva local foi a presença de invasão neoplásica dos vasos linfáticos ao redor do tumor. Contudo os mesmos autores não estabeleceram esta relação para o estágio II (Rosen e cols., 1981). Em 1982 Rosen e cols., também estudando pacientes no estágio I e mastectomizadas, reforçaram os achados anteriores, mostrando uma vez mais que este foi o fator de maior significância para a recorrência local em pacientes mastectomizadas.

Dos estudos conduzidos com pacientes submetidas a tratamento com conservação da mama, Fisher (1985) foi o primeiro a observar que este também seria um fator de risco para as pacientes tratadas conservadoramente. Entretanto ele concluiu que, apesar disso, a permeação linfática não representaria uma contra-indicação ao tratamento com preservação da mama. O grupo do Institute Curie confirmou os achados de Fisher, tanto por análise univariativa quanto pela regressão de Cox, mas, nestes estudos houveram fatores mais significativos que a permeação linfática (Zafrani e cols., 1989; Fourquet e cols., 1989). Já o presente estudo mostrou que esta variável não é significativa, apesar de existir uma tendência duas

vezes maior de aparecimento de recidiva local nas pacientes que apresentaram permeação linfática em relação as que não apresentaram. Na verdade esta variável foi limitrofe pela análise univariativa ($P < 0,06$) e pode ser decorrente do pequeno número de pacientes que apresentaram a permeação linfática. Lindley e cols. (1989) também obtiveram um pequeno número de pacientes com permeação linfática e, coincidentemente, encontraram a mesma significância que a do presente estudo.

Das características histopatológicas aqui estudadas, que indicam a agressividade local do tumor, a presença de necrose foi a única que esteve associada significativamente à recidiva local, tanto pela análise univariativa quanto pela regressão de Cox, mostrando-se, desta forma, possuir uma relação importante com a recorrência local, independentemente de outros fatores. Esta associação foi ainda mais acentuada para as pacientes no estágio pós-cirúrgico II (Figura 29).

Outros autores, como Carter e cols. (1978), já haviam mostrado que a necrose está associada ao mau prognóstico do câncer de mama, principalmente em tumores maiores que 3 cm de diâmetro, o que também foi correlacionado a um aumento no número de metástases axilares. Isto é concordante com o presente estudo, dado que o tamanho clínico de 3 cm foi significativo e sabendo que este geralmente é superestimado em relação ao tamanho anatômico.

Quanto aos estudos conduzidos em pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia, Mate e cols. (1986) e Lindley e cols. (1989) também concluíram que a presença de necrose intratumoral está relacionada a uma maior taxa de recidiva quando comparada à ausência

desse fator. Estes últimos autores foram além e verificaram que a associação de CIE e necrose extensa (comedocarcinoma) se relacionou ainda mais com a recidiva local que a presença de necrose sem CIE. Fisher e cols. (1986), não observaram relação entre a presença de necrose e o aumento da taxa de recorrência local. Já Kurtz e cols. (1990), em sua análise univariativa, observaram esta relação, porém a mesma não foi confirmada pela regressão logística.

Em relação à formação dos grupos de risco para recidiva local, apesar do grande número de trabalhos publicados, poucos Serviços conseguiram sugerir-los. O grupo de Boston preconiza que pacientes com tumores apresentando CIE associado ao carcinoma invasivo devem ser submetidas à reexcisão (Schnitt e cols., 1987). O grupo de Marseille apresentou dados parcialmente compatíveis com os do pessoal de Boston, sugerindo que para as pacientes pré-menopausadas o maior risco esteja entre aquelas apresentando a associação de reação linfoplasmocitária e CIE, e para as pacientes menopausadas a associação entre grau histológico e margem tumoral comprometida (Kurtz e cols., 1990). No Institut Gustave-Roussy o alto risco de recidiva local esteve presente nas pacientes que apresentaram grau histológico III (Bloom & Richardson) e que receberam uma dose de irradiação para o leito tumoral abaixo de 18Gy (Clarke e cols., 1985). Já no Westminster Hospital, Lindley e cols. (1989) sugeriram que a associação que mais estaria relacionada à recidiva local foi entre CIE e necrose intratumoral extensas (comedocarcinoma). Por fim, muito semelhante aos presentes resultados foram os da Universidade de Yale, em que o estágio II e a presença de necrose formaram um grupo de bastante risco para a recidiva local. A diferença deste estudo com o aqui exposto é

que, como muitas das pacientes da Universidade de Yale não foram submetidas à dissecação axilar, nesses casos se tomou o exame físico como parâmetro para avaliação da axila. É importante lembrar que 40% das pacientes no presente estudo, com associação entre o estágio pós-cirúrgico II e presença de necrose intratumoral, desenvolveram recidiva local aos cinco anos de seguimento e, em contrapartida, somente 4% das pacientes com estágio pós-cirúrgico I sem necrose apresentaram recorrência na mama tratada após cinco anos.

Como comentado anteriormente, a superestimativa na mensuração clínica do tumor permite dizer que, considerando o estadiamento como auxiliar na escolha do tratamento, talvez uma forma para indicar um tratamento com conservação da mama seja incluir tumores até 3 cm, clinicamente medidos, em vez de 4 cm, como preconizado pelos estudos prospectivos do EORTC e NSABP. Este tamanho corresponderia a aproximadamente 2 cm quando da medida na peça cirúrgica fresca. Esta medida, por sua vez, estaria também concordante com os estudos aleatórios de Milão e Vilejuiff (Veronesi e cols., 1981; Sarrazin e cols., 1984), os quais tiveram as menores taxas de recidiva local, se comparados grosseiramente aos estudos do NSABP e EORTC (Fisher e cols., 1985; Van Der Schueren e cols., 1988).

Em relação ao comprometimento axilar, talvez pudessem ser consideradas para o tratamento com conservação da mama aquelas pacientes com axila livre ou apenas um gânglio comprometido por células neoplásicas, pois que estas pacientes se comportaram semelhantemente entre si.

O intervalo entre a biópsia e o início da radioterapia deve ser melhor estudado, entretanto pelo presente, parece que este intervalo é mais seguro quando menor que oito dias.

Embora o único fator histológico de risco para a recidiva local identificado neste estudo tenha sido a necrose intratumoral, outros fatores como o grau histológico, permeação linfática e reação linfoplasmocitária devem ser estudados com um maior número de pacientes e com um seguimento mais longo, na tentativa de identificar se estes fatores emergirão como influenciadores da recidiva local ou não. Outrossim, é necessário o desenvolvimento de estudos relacionando a cinética celular (DNA e fase de síntese) ao aparecimento de recidiva local em pacientes tratadas conservadoramente.

No momento, não há como afirmar se as pacientes estágio pós-cirúrgico II e com presença de necrose devam ser melhor tratadas por mastectomia. Esta é uma resposta que só poderá ser verificada através de estudos prospectivos randomizados, estratificando as pacientes com essas características, em mastectomia e tratamento com conservação da mama; ou talvez realizando um procedimento cirúrgico maior que a tumorectomia, ou ainda adequando a dose de irradiação.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. Das variáveis estudadas, os fatores que estiveram significativamente associados ao risco de recidiva local foram: idade abaixo de 40 anos, tamanho clínico do tumor maior que 3 cm, carcinoma ductal graus II e III, tamanho anatômico do tumor maior que 2 cm, presença de necrose intratumoral, comprometimento axilar histológico e estágio pós-cirúrgico II.

2. Pela regressão logística as duas únicas variáveis independentes foram o estágio pós-cirúrgico II e a presença de necrose intratumoral.

3. Baseados nesses dados, foi possível determinar três grupos de risco para a recidiva local após tratamento do câncer mamário por tumorectomia, dissecação axilar, implantação de agulhas de iridium e telerradioterapia.

Baixo risco: Quando a paciente apresenta estágio pós-cirúrgico I e ausência de necrose intratumoral.

Risco intermediário: Pacientes no estágio pós-cirúrgico I com necrose ou no estágio pós-cirúrgico II sem necrose.

Alto risco: Representado por pacientes no estágio pós-cirúrgico II e com necrose intratumoral.

RESUMO

8. RESUMO

O tratamento do carcinoma mamário estádios I e II com conservação da mama, já é tido como sendo tão seguro e confiável quanto a mastectomia. Entretanto são esperadas taxas de recidiva local da patologia entre 5 e 22% após 5 anos de seguimento, tornando-se assim, de capital importância o estudo dessas recorrências. O objetivo deste trabalho foi analisar 25 fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos de carcinomas mamários estágio I e II que pudessem estar associados à recorrência do tumor na mama tratada. O grupo estudado foi constituído por 156 pacientes com menos de 70 anos, acometidas por tumores de até 4 cm no maior diâmetro; tratadas por tumorectomia, dissecação axilar, implantação de agulhas de iridium e telerradioterapia, das quais 25 apresentaram subseqüentemente recidiva na mama tratada. Por análise univariativa, utilizando-se tabelas de vida pelo método de Kaplan-Meier e analisando-se pelo teste de Log-rank, os fatores associados ao risco de recidiva local foram: idade < 41 anos, tamanho clínico do tumor > 3 cm, carcinoma ductal graus II e III, tamanho anatômico do tumor > 2 cm, presença de necrose intratumoral, comprometimento axilar histológico e estágio pós-cirúrgico II (pE II). Para obter a inter-relação das variáveis utilizou-se a regressão logística de Cox, em que somente o estágio pós-cirúrgico II e a presença de necrose intratumoral se mostraram como variáveis significativamente independentes. Com estas duas variáveis, foi possível separar o risco de recidiva local em três grupos: "Baixo risco" (pE I e necrose ausente), onde a taxa

acumulativa de recidiva local foi de 4% aos cinco anos; "Risco intermediário" (pE I e necrose presente ou pE II e necrose ausente), em que a taxa acumulativa de RL aos cinco anos foi de 17%; e "Alto risco" (pE II e necrose presente), com esta taxa de 40%. Por fim são sugeridos estudos que deverão indicar qual a melhor forma de tratamento para as pacientes enquadradas no grupo de alto risco para recidiva local.

ABSTRACT

9. ABSTRACT

There is now enough evidence with regards to the safety and reliability of breast conserving therapy for early breast cancer. However, it is expected that between 5 and 22% of the patients, will develop local relapse after a 5-year follow up, thus it is of great importance to study these radiation failures. The aims of this study was to analyse 25 clinical, laboratory and pathological factors that could be associated to relapse in a treated breast. The studied group comprised 156 patients with tumours up to 4 cm in diameter, aged up to 70 years, and treated by tumourectomy, axillary clearance, implant of iridium wires and external radiotherapy, of whom 25 developed breast relapse subsequently. The study included both a univariate analysis by means of Kaplan-Meier life tables and analysis by Log-rank Test. The features that appeared associated with breast relapse were: age < 41 years, tumour clinical size > 3 cm, ductal carcinoma grade II or III, tumour anatomical size > 2 cm, presence of intratumoural necrosis, axillary lymph nodes metastases and post-surgical stage II. In order to obtain the relationship among variables, a Cox regression model was used, that identified only the post-surgical stage II and necrosis as significantly independent variables. With these two factors it was possible to create three local relapse risk groups: 1. Low risk (pE I and -ve necrosis) in whom a cumulative local relapse rate after a 5-year follow up was 4%; 2. Intermediate risk (pE I and +ve necrosis or pE II and -ve necrosis) with a cumulative 5-year local failure rate being 17%; 3. High risk group (pE II and +ve necrosis) with this rate of 40%. Finally, it is suggested that the

local relapse high risk group should be tested in prospective trials in order to establish the best kind of treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AMALRIC, R; SANTAMARIA, F; ROBERT, F; et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20-year experience at the Marseilles cancer institute. **Cancer**, v. 49, p. 30-34, 1982.
02. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Manual**. 7. ed. Boston, 1986. 200p.
03. ATKINS, H; HAYWARD, JL; KLUGMAN, DJ; et al. Treatment of early breast cancer: A report after ten years of a clinical trial. **Br. J. Med.**, v. 2, p. 423-429, 1972.
04. AUCHINCLOSS, H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation. **Ann. Surg.**, v. 158, p. 37-46, 1963.
05. AZZOPARDI, JG; CHEPICK, OF; HARTMANN, WH; et al. The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 78, p. 806-816, 1982.
06. BARTELINK, H; BORGER, JH; VAN DONGEN, JA; et al. The impact of tumor size and histology on local control after breast-conserving therapy. **Radiot. Oncol.**, v. 11, p. 297-303, 1988.
07. BEDWINEK, JM; LEE, J; FINEBERG, B; et al. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. **Cancer**, v. 47, p. 2232-2235, 1981.

08. BLACK, MM; BARCLAY, THC; HANKEY, BF; et al. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumour. *Cancer*, v. 36, p. 2048-2055, 1979.
09. BLOOM, HJG; RICHARDSON, WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases with 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer*, v. 11, p. 359-377, 1957.
10. BROCKLENHURST, D; WILDE, CE; FINBOW, JAH; et al. Relative importance of estrogen and progesterone receptor assays as prognostic indicators in primary breast cancer: A short term study. *Clin. Chem.*, v. 35, p. 238-240, 1989.
11. BULMAN, A; LINDLEY, R; PARSONS, P; et al. Pathological features of invasive breast cancer associated with high risk of local recurrence after tumour excision and radical radiotherapy. *Ann. R. Coll. Surg. Eng.*, v. 70, p. 289-292, 1988.
12. CALEFFI, M; FENTIMAN, IS; BIRKHEAD, BG. Factors at presentation influencing the prognosis in breast cancer. *Eur. J. Clin. Oncol.*, v. 25, p. 51-56, 1989.
13. CARTER, AC; GOLDENBERG, IS; HAINES, CR; et al. Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy. II. Clinical and pathological correlations. *Cancer*, v. 42, p. 2809-2826, 1978.
14. CARTER, D; PIPKIN, RD; SHEPARD, RH; et al. Relationship of necrosis and tumour border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. *Am. J. Surg.*, v. 2, p. 39-46, 1978.

15. CARTER, D. Margins of lumpectomy for breast cancer. *Hum. Pathol.*, v. 17, p. 330-332, 1986.
16. CHAUDARY, M; GIRLING, A; GIRLING, S; et al. New lumps in the breast following conservation treatment for early breast cancer. *Breast cancer Res. Treat.*, v. 11, p. 51-58, 1988.
17. CHILVERS, C; MCPHERSON, K; PETO, J; et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet I*, p. 973-982, 1989.
18. CHU, AM; COPE, O; RUSSO, R; et al. Patterns of local-regional recurrence and results in stage I and II breast cancer treated by irradiation following limited surgery. An update. *Am. J. Clin. Oncol.*, v. 7, p. 221-229, 1984.
19. CLARK, RM; WILKINSON, RH; MICELI, PN; et al. Breast cancer. Experiences with conservation therapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, v. 10, p. 461-468, 1987.
20. CLARKE, D; LE, MG; SARRAZIN, D; et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 11, p. 137-145, 1985.
21. COX, DR. Regression models and life-tables. *J. R. Stat. Soc.*, v.34, p. 187-220, 1972.
22. CRILE Jr, G. Treatment of breast cancer by local excision. *Am. J. Surg.*, v. 109, p. 400-403, 1965.

23. DELOUCHE, G; BACHELOT, F; PREMONT, M; et al. Conservation treatment of early breast cancer: Long term results and complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 13, p. 29-34, 1987.
24. FENTIMAN, IS. Surgical options for the treatment of operable breast cancer. *Practitioner*, v. 29, p. 241-244, 1985.
25. FENTIMAN, IS; MATTHEWS, PN; DAVISON, OW; et al. Survival following local skin recurrence after mastectomy. *Br. J. Surg.*, v. 72, p. 14-16, 1985.
26. FENTIMAN, IS; MILLIS, RR; CHAUDARY, MA; et al. Effect of the method of biopsy on the prognosis of and reliability of receptor assays in patients with operable breast cancer. *Br. J. Surg.*, v. 73, p. 610-612, 1986.
27. FENTIMAN, IS. Surgery in the management of early breast cancer: A review. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, v. 24, p. 73-76, 1988.
28. FINDLAY, PA; LIPPMAN, ME; DANFORTH, D; et al. A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer: A preliminary report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, v. 4, p. 60, 1985.
29. FINDLAY, PA; LIPPMAN, ME; DANFORTH, D; et al. Mastectomy versus radiotherapy as treatment for stage I - II breast cancer: A prospective randomized trial at the National Cancer Institute. *World J. Surg.*, v. 9, p. 671-675, 1985.
30. FISHER, B; REDMOND, C; FISHER, ER; et al. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to

an understanding of tumor biology - an overview of findings.
Cancer, v. 46, p. 1009-1025, 1980.

31. FISHER, B; BAUER, M; MARGOLESE, R; et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Eng. J. Med.*, v. 312, p. 665-673, 1985.
32. FISHER, B; REDMOND, C; FISHER, ER; et al. Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Eng. J. Med.*, v. 312, p. 674-681, 1985.
33. 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. Eng. J. Med.*, v. 320, p. 822-828, 1989.
34. FISHER, ER; KOTWAL, N; HERMANN, C; et al. Types of tumour lymph response and sinus histiocytosis. *Arch. Pathol.*, v. 107, p. 222-227, 1983.
35. FISHER, ER; SASS, R; FISHER, B; et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (Protocol No.4). *Cancer*, v. 53, p. 712-723, 1984.
36. FISHER, ER. The pathology of lumpectomy with particular reference to local breast recurrence and multicentricity. *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, v. 69, p. 51-61, 1985.

37. FISHER, ER; SASS, R; FISHER, B; et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer*, v. 57, p. 1717-1724, 1986.
38. FORNAGE, BD; TOUBAS, O; MOREL, M. Clinical, mammographic and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer*, v. 60, p. 765-771, 1987.
39. FOURQUET, A; CAMPANA, F; ZAFRANI, B; et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 17, p. 719-725, 1989.
40. FREITAS Jr, R; COSTA, MV; SCHNEIDER, SV; et al. Accuracy of the ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, in press.
41. GHOSSEIN, NA; VILCOQ, J; STACEY, P; et al. Is it necessary to irradiate the breast after conservative surgery for localized cancer? *Arch. Surg.*, v. 122, p. 913-917, 1987.
42. HAAGENSEN, CD. *Diseases of the breast*. 3. ed. Philadelphia. Saunders, 1986, 1050 p.
43. HALSTED, WS. The treatment of wounds with special reference to the value of the blood clot in the management of dead spaces. *Johns Hopkins Hosp. Rep.*, v. 2, p. 255-280, 1890/1891.

44. HALSTED, WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, v. 64, p. 1-19, 1907.
45. HARDY, E; FAUNDES, A; MARUSSI, E; et al. Aleitamento materno e câncer de mama. Estudo caso-controle desenvolvido em Campinas-São Paulo. *Rev. Bras. Ginec. Obstet.*, v. 5, p. 83-87, 1983.
46. HARDY, E; PINOTTI, JA; FAUNDES, A. Variações internacionais da incidência e da mortalidade por câncer de mama. *Femina*, v. 11, p. 106-115, 1983.
47. HARDY, EE; PINOTTI, JA; ALGABA, MFO; et al. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama. Estudo caso-controle desenvolvido em Campinas, São Paulo. *Rev. Bras. Ginec. Obstet.*, v. 11, p. 212-216, 1989.
48. HARREL, F. The PHGLM procedure. SAS Institute Statistical Analysis System, Supplemental Library User's Guide, 1980, 520 p.
49. HARRIS, JR; CONNOLLY, JL; SCHNITT, SJ; et al. Clinical-pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J. Clin. Oncol.*, v. 1, p. 184-189, 1983.
50. HARRIS, JR; CONNOLLY, JL; SCHNITT, SJ; et al. The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann. Surg.*, v. 201, p. 164-169, 1985.
51. HAYWARD, JL. The Guy's Hospital trials on breast conservation. in Harris, JR. *Conservative management of breast cancer*. Philadelphia. Lippincott, 1983, p. 77-90.

- 52.HAYWARD, JL; WINTER, PJ; TONG, D; et al. A new combined approach to the conservative treatment of early breast cancer. *Surgery*, v. 95, p. 270-274, 1984.
- 53.HAYWARD, JL; CALEFFI, M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch. Surg.*, v. 122, p. 1244-1247, 1987.
- 54.HOLLAND, R; CONNOLLY, JL; 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, p. 113-118, 1990.
- 55.JACQUEMIER, J; KURTZ, JM; AMALRIC, R; et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast conserving therapy. *Br. J. Cancer*, v. 61, p. 873-876, 1990.
- 56.KAPLAN, EL; MEYER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am. Stat. Assoc. J.*, v. 53, p. 457-481, 1958.
- 57.KEYS, HM; BAKEMEIER, RF; SAVLOV, ED. Breast cancer. in American Cancer Society. *Clinical Oncology*. 6. ed. New York, 1983, p. 120-140.
- 58.KINNE, DW; ASHIKARI, R; BUTLER, J; et al. Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer*, v. 47, p. 2364-2367, 1981.

- 59.KINNE, DW; BUTLER, J; KIMMEL, M; et al. Estrogen receptor protein of breast cancer in patients with positive nodes. *Arch. Surg.*, v. 122, p. 1303-1306, 1987.
- 60.KURTZ, JM; SPITALIER, JM; AMALRIC, R. Late breast recurrence after lumpectomy and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 9, p. 1191-1194, 1983.
- 61.KURTZ, JM; SPITALIER, JM; AMALRIC, R; et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 15, p. 271-276, 1988.
- 62.KURTZ, JM; JACQUEMIER, J; TORHORST, J; et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer*, v. 63, p. 1630-1635, 1989.
- 63.KURTZ, JM; JACQUEMIER, J; AMALRIC, R; et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J. Clin. Oncol.*, v. 8, p. 591-598, 1990.
- 64.KURTZ, JM; JACQUEMIER, J; AMALRIC, R; et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer*, v. 65, p. 1867-1878, 1990.
- 65.LACOUR, J; BUCALOSSI, P; CACERS, P; et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer*, v. 37, p. 206-214, 1976.
- 66.LAFFER, U; TORHORST, J; WALTHER, E; et al. Beeinflussen pathologisch-anatomische parameter die rezidivhäufigkeit nach

konservativer mamma-chirurgie und strahlentherapie? **Langenbecks Arch. Chir.**, v. 369, p. 437-439, 1986.

67.LA VECCHIA,C; BRUZZI, P; BOYLE, P. Some further consideration on the role of oral contraceptives in breast carcinogenesis. **Tumori**, v. 76, p. 220-224, 1990.

68.LEE, Y-TN. Surgical treatment of carcinoma of the breast: III. Pathological finding and probability of relapse. **J. Surg. Oncol.**, v. 25, p. 109-115, 1984.

69.LEUNG, S; OTMEZGUINE, Y; CALITCHI, E; et al. Locoregional recurrences following radical external beam irradiation and interstitial implantation for operable breast cancer. A twenty three year experience. **Radiother. Oncol.**, v. 5, p. 1-10, 1986.

70.LINDLEY, R; BULMAN, A; PARSONS, P; et al. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. **Surgery**, v. 105, p. 13-20, 1989.

71.MADDEN, JL. Modified radical mastectomy. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 121, p. 1221-1230, 1965.

72.MADDOX, WA; CARPENTER, JT; LAWS, HL; et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. **Ann. Surg.**, v. 198, p. 207-212, 1983.

73.MATE, TP; CARTER, D; FISHER, DB; et al. A clinical and histopatologic analisis of the results of conservation surgery

and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. **Cancer**, v. 58, p. 1995-2002, 1986.

74.MATTEWS, RH; MCNEESE, MD; MONTAGUE, ED; et al. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumourectomy and irradiation or with mastectomy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys**, v. 14, p. 659-663, 1988.

75.MEYER, W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. **Med. Rec.**, v. 46, p. 746-749, 1894.

76.MILLIS, RR; GIRLING, AC. The breast. in Sternberg, SS. **Diagnostic surgical pathology**. New york, Raven Press, 1989, p. 253-313.

77.MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estatísticas de mortalidade Brasil 1979**. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1979, 93 p.

78.MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estatísticas de mortalidade Brasil 1980**. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1980, 98 p.

79.MUSTAKALLIO, S. Conservative treatment of breast carcinoma-Review of 25 years follow up. **Clin. Radiol.**, v. 23, p. 110-116, 1972.

80.NICHOLSON, RI; COLIN, P; FRANCIS, AB; et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for estrogen receptors in human breast cancers. **Cancer Res.**, v. 46, p. 4299s-4302s, 1986.

81. NISHIMURA, S; MATSUSUE, S; KOIZUMI, S; et al. Size of breast cancer on ultrasonography, cut-surface of resected specimen and palpation. *Ultrasound. Med. Biol.*, v. 14, p. 139-142, 1988.
82. OSBORNE, MP; ORMISTON, N; HARMER, CL; et al. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow up. *Cancer*, v. 53, p. 349-355, 1984.
83. OSTEEEN, RT; CONNOLLY, JL; RECHT, A; et al. Identification of patients at High risk for local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Arch. Surg.*, v. 122, p. 1248-1252, 1987.
84. PATEY, DH; DYSON, WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br. J. Cancer*, v. 2, p. 7-13, 1948.
85. PETERSE, JL; VAN DONGEN, JA; BARTELINK, H. Recurrence of breast carcinoma after breast conserving treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.*, v. 14, p. 123-126, 1988.
86. PETO, R; PIKE, MC; ARMITAGE, P. et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II-Analysis and examples. *Br. J. Cancer*, v. 35, p. 1-39, 1977.
87. PINOTTI, JA; TEIXEIRA, LC; PISANI, RCB; et al. Estrogen receptor in breast cancer - Therapeutic response to the treatment of recurrences. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, v. 25, p. 127-131, 1987.

- 88.RECHT, A; SCHNITT, SJ; CONNOLLY, JL; et al. The use of pathologic features in selecting the extent of surgery for early breast cancers treated by primary radiation therapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, v. 4, p. 60, 1985.
- 89.RECHT, A; SILVER, B; SCHNITT, SJ; et al. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer I. Classification, frequency and salvage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 11, p. 1271-1276, 1985.
- 90.RECHT, A; CONNOLLY, JL; SCHNITT, SJ; et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 14, p. 3-10, 1988.
- 91.RECHT, A; SILEN, W; SCHNITT, SJ; et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 15, p. 255-261, 1988.
- 92.RECHT, A; SCHNITT, SJ; CONNOLLY, JL; et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 16, p. 3-9, 1989.
- 93.ROHAN, TE; BAIN, CJ. Diet in the etiology of breast cancer. *Epidemiol. Rev.*, v. 9, p. 120-145, 1987.
- 94.ROSE, MA; HENDERSON, IC; GELMAN, R; et al. The influence of adjuvant chemotherapy on local failure in premenopausal breast

cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 15 (abst. suppl. 1), p. 183, 1988.

- 95.ROSEN, PP; SAIGO, PE; BRAUN, DW; et al. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann. Surg.*, v. 193, p. 15-25, 1981.
- 96.ROSEN, PP; SAIGO, PE; BRAUN, DW; et al. Prognosis in stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *Ann. Surg.*, v. 194, p. 576-584, 1981.
- 97.ROSEN, PP. Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma. Pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol. Ann.*, v. 18, p. 215-232, 1983.
- 98.ROSEN, PP; KINNE, DW; LESSER, M; et al. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy? *Cancer*, v. 57, p. 1415-1420, 1986.
- 99.ROSENMAN, J; BERNARD, S; KOBER, C; et al. Local recurrences in patients with breast cancer at the North Carolina Memorial Hospital (1970-1982). *Cancer*, v. 57, p. 1421-1425, 1986.
- 100.ROSES, DF; BELL, DA; FLOTTE, TJ; et al. Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 78, p. 817-820, 1982.
- 101.SARRAZIN, D; LE, M; ROUESSE, J; et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumours with macroscopic

diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer*, v. 53, p. 1209-1213, 1984.

102.SARRAZIN, D; DEWAR, JA; ARRIAGADA, R; et al. Conservative management of breast cancer. *Br. J. Surg.*, v. 73, p. 604-606, 1986.

103.SCHNITT, SJ; CONNOLLY, JL; HARRIS, JR; et al. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer*, v. 53, p. 1049-1057, 1984.

104.SCHNITT, SJ; CONNOLLY, JL; RECHT, A; et al. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer II. Detection, pathologic features and prognostic significance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 11, p. 1277-1284, 1985.

105.SCHNITT, SJ; CONNOLLY, JL; KHETTRY, U; et al. Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer*, v. 59, p. 675-681, 1987.

106.SCHOTTENFELD, D. Epidemiology of breast cancer. Harness, JK; Oberman, HA; Lichter, AS; et al. *Breast cancer collaborative management*. Michigan. Lewis Pub., 1988, p. 55-68.

107.SILVERBERG, E; BORING, CC; SQUIRES, TS. Cancer statistics, 1990. *Ca-A Cancer*, v. 40, p. 9-26, 1990.

108.SPITALIER, JM; GAMBARELLI, J; BRANDONE, H; et al. Breast-conserving surgery with radiation therapy for operable mammary

carcinoma: A 25-year experience. *World. J. Surg.*, v. 10, p. 1014-1020, 1986.

109. STOTTER, AT; MCNEESE, MD; AMES, FC; et al. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer*, v. 64, p. 2217-2225, 1989.

110. UICC-International Union Against Cancer. **TNM classification of malignant tumours.** 4. ed., Berlin, Springer-Verlag, 1987, p. 93-99.

111. URBAN, JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br. J. Surg.*, v. 51, p. 209-212, 1964.

112. VAN DER SCHUEREN, E; VAN DONGEN, JA. Management of early Stage breast cancer. Current status of treatment: Workshop Report. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, v. 24, p. 89-93, 1988.

113. VERONESI, U; SACCOZZI, R; DEL VECCHIO, M; et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Eng. J. Med.*, v. 305, p. 6-11, 1981.

114. VERONESI, U; ZUCALI, R; LUINI, A. Local control and survival in early breast cancer: The Milan trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 12, p. 717-720, 1986.

115. VILCOQ, JR; CALLE, R; STACEY, P; et al. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 7, p. 1327-1332, 1981.

116. WANG, DY; RUBENS, R; ALLEN, DS; et al. Influence of reproductive history on age at diagnosis of breast cancer and prognosis. *Int. J. Cancer*, v. 36, p. 427-432, 1985.
117. WILLIAMS, MR; HINTON, CP; TODD, JH; et al. The prediction of local or regional recurrence after simple mastectomy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer*, v. 72, p. 721-723, 1985.
118. ZAFRANI, B; VIELH, P; FOURQUET, A; et al. Conservative treatment of early breast cancer: Prognostic value of the ductal in situ component and other pathological variables on local control and survival. Long term results. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, v. 25, p. 1645-1650, 1989.

ANEXO

