Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo médico Carlos Roberto Monti.
Campinas, 12 de dezembro de 1990.

Prof. Dr. Luiz Guilherme Bahamondes
- Orientador -

CARLOS ROBERTO MONTI

TRATAMENTO CONSERVADOR DO CARCINOMA MAMÁRIO

ESTÁDIOS I E II

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

BC/91/00325

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilhermo Bahamondes

CAMPINAS
1990

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

CLASSIF. T
AUTOR M767t
V. EX.
TOMBO BC 13039
CM-00007657 9

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Monti, Carlos Roberto

M767t

Tratamento conservador do carcinoma mamário estádios I e II / Carlos Roberto Monti - Campinas [SP : s.n.], 1990.

Orientador: Luis Guilhermo Bahamondes.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas

1. Mama - Câncer. 2. Radioterapia. I.

Bahamondes, Luis Guilhermo. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

20. CDD - 616.994 49
- 615.842

Índice para Catálogo Sistemático:

1. Mama: Câncer 616.994 49
2. Radioterapia 615.842

DEDICATÓRIA

Dedico esta publicação à Rita de Cássia, Luciana, Camila e Carolina.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luis Guilhermo Bahamondes, pelo espírito acadêmico e brilhante profissionalismo.

A toda equipe da Assessoria Técnica do CAISM, sob a excelente direção da Sra. Sueli Chaves, cujo contato durante a elaboração deste trabalho foi muito gratificante.

A todas as pessoas, que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

Resumo v

Summary viii

Lista de Figuras, Tabelas e Anexos xi

1- Introdução 1

2- Objetivos 26

3- Pacientes e Métodos 29

4- Resultados 45

5- Discussão 58

6- Conclusões 82

7- Referências Bibliográficas 85

8- Relação e Registros das Pacientes 102

RESUMO

Resumo

Durante o período de 1981 a 1988, 265 pacientes portadoras de carcinoma da mama, estádios clínicos I e II (UICC-1987), foram avaliadas após tratamento conservador com quadrantectomia mais axilectomia, radioterapia e quimioterapia.

Após o tratamento cirúrgico, as pacientes receberam terapêutica radioterápica na mama com megavoltagem de Cobalto-60 ou acelerador linear de 4 MeV e na dose total de 5.000 cGy em cinco semanas. Um reforço radioterápico na cicatriz da quadrantectomia com 1.000 cGy em uma semana foi realizado com ortovoltagem.

A quimioterapia adjuvante foi realizada em 156 (58,8%) pacientes e com esquema de seis ciclos de CMF em intervalos de 21 dias. O tempo médio do seguimento clínico foi de 42,8 meses, com mínimo de 24 e máximo de 99 meses. Seis (2,3%) pacientes tiveram recidiva local e 48 (18,1%) apresentaram metástases a distância.

A sobrevida total em cinco anos foi de 89,8% e a sobrevida livre de doença alcançou 75% no mesmo período.

O estudo não revelou diferenças significantes entre os estádios clínicos classificados após a cirurgia, e o uso da quimioterapia adjuvante não influenciou os resultados nos diversos estádios.

Estudou-se como variável dependente o tempo decorrido até a recidiva da doença e diversas variáveis independentes, como a idade, estado menstrual, tipo histológico, estádio clínico, estádio histopatológico, grau nuclear, uso da quimioterapia, localização do tumor na mama, recidiva local e o tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia.

A variável independente associada mais importante durante toda a análise foi o grau histológico ($p < 0,003$). Cerca de 60% das pacientes tiveram bons resultados cosméticos.

SUMMARY

Summary

From 1981 to 1988, 265 patients with breast cancer stages I and II (UICC-1987), were evaluated after conservative treatment with quadrantectomy plus axillectomy, radiotherapy and chemotherapy.

After surgical treatment, the patients were submitted to radiation therapy in the breast, receiving megavoltage with cobalt-60 or 4 MeV linear accelerator and a total dose of 5.000 cGy in 5 weeks. The quadrantectomy scar received an extra dose of 1.000 cGy in 1 week on orthovoltage.

One hundred and fifty six (58,8%) patients were submitted to adjuvant chemotherapy, 6 CMF cycles in a 21-day-interval. The median clinical follow-up period was 42.8 months with a minimum of 24 and a maximum of 99 months. Six (2,3%) patients presented local recurrence and 48 (18,1%) presented distant metastasis.

After five years the total survival rate was 89,7% and the disease free survival rate was 75% in the same period.

The study did not show significant differences among the clinical stages classified after surgery and the use of adjuvant chemotherapy did not influence the results of the many stages.

The period of time until disease recurrence was considered as a dependent variable, and many independent variables such as: age, menstrual condition, histologic type, clinical stage, histopathologic stage, nuclear grade, use of chemotherapy, breast tumor site, local recurrence and the period between biopsy and surgery.

The most important independently linked variable during all the analysis was the histologic grade ($p < 0,003$). About 60% of the patients had good cosmetic results.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E ANEXOS

Lista de Figuras, Tabelas e Anexos

Figura 1 - Fases do ciclo celular com acentuação do conceito de células em repouso: G1 ou G0 prolongado.

Figura 2 - Tipos celulares em uma massa tumoral individual.

Figura 3 - Crescimento tumoral exponencial.

Figura 4 - A história natural de um câncer e a correlação do curso clínico com o número de células tumorais.

Figura 5 - Crescimento tumoral - curva de Gompertz.

Figura 6 - Relação clínica entre o tamanho do tumor e probabilidade de metástase.

Figura 7 - Sobrevida total de 10 anos em pacientes sem metástases nodais, com metástases somente em linfonodos axilares, com metástases somente em linfonodos da cadeia da mamária interna, e com as duas regiões envolvidas ($p < 10^{-9}$)(186).

Figura 8 - Curvas da sobrevida de pacientes com câncer mamário não tratadas, Hospital Middlesex (250 casos). A = gráfico linear; B = gráfico semilogarítmico.

Figura 9 - Curva de sobrevida de 704 pacientes com câncer mamário, tratadas entre 1947 e 1950 e observadas até pelo menos 31 anos, comparada com a curva de sobrevida de uma população normal (22).

Tabela I - Resultados de cirurgias para a cura do câncer da mama, realizadas por diferentes cirurgiões no Johns Hopkins Hospital, de junho de 1889 a janeiro de 1894 (76).

Figura 10 - Distribuição das agulhas de radium em pacientes portadoras de câncer mamário (99).

Figura 11 - Curvas de dose/resposta para o controle do câncer mamário em relação ao tamanho tumoral(177).

Figura 12 - Distribuição etária.

Figura 13 - Lateralidade.

Figura 14 - Localização tumoral.

Figura 15 - Tipo de biópsia.

Figura 16 - Tipos histológicos.

Figura 17 - Grau histológico.

Figura 18 - Grau nuclear.

Figura 19 - Estadiamento clínico.

Figura 20 - Estadiamento histopatológico.

Figura 21 - Esquema do tratamento radioterápico com megavoltagem na mama.

Figura 22 - Esquema do reforço radioterápico com ortovoltagem.

Figura 23 - Curvas de isodoses do tratamento radioterápico com megavoltagem.

Figura 24 - Tipo de equipamento de megavoltagem.

Figura 25 - Relação entre a quimioterapia e o estádio clínico pós-operatório.

Figura 26 - Distribuição das recidivas.

Figuras 27 - Sobrevida total.

Figura 28 - Sobrevida livre de doença.

Figura 29 - Sobrevida total segundo os estádios histopatológicos.

Figura 30 - Sobrevida livre de doença e sua relação com os estádios histopatológicos.

Figura 31 - Relação entre os estádios pós-operatórios das pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante e sobrevida total.

Figura 32 - Relação entre os estádios pós-operatórios das pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante e sobrevida livre de doença.

Figura 33 - Resultados estéticos.

TabelaII - Variáveis independentes significativas no início da análise.

TabelaIII- Variáveis significativas no início da análise.

Tabela IV - Variáveis significativas associadas ao tempo até a recidiva total.

Tabela V - Variáveis significativas no início da análise.

Tabela VI - Única variável significativa associada ao tempo até a recidiva total.

INTRODUÇÃO

1 - Introdução

Dentre todas as doenças da mama, o câncer tem um significado muito importante, dada a sua freqüência e as implicações clínicas, psicológicas e sociais. O câncer da mama tem sido descrito desde a antiguidade e há anotações nos hieróglifos egípcios a seu respeito (20). A importância cultural da mama tem alta significância, pois em alguns contextos representa a maternidade, a alimentação e a segurança, enquanto em outros a beleza e a feminilidade. Há cerca de cem anos estabeleceu-se uma terapêutica básica, a qual consistia em uma ampla remoção da mama com as devidas conseqüências físicas e psicológicas.

Naquela época, em face dos conhecimentos observados e devido à falta de outras alternativas, Halsted (76) descreveu a mastectomia radical, que era a única possibilidade de controle da disseminação centrífuga da neoplasia. A incorporação de novos conhecimentos e o melhor entendimento da história natural da doença tornaram possíveis novos procedimentos terapêuticos, visando a preservação da mama e, portanto, uma alternativa à mastectomia simples ou radical.

Na sua história natural o câncer da mama tem-se caracterizado por uma longa duração e múltiplas apresentações clínicas. Apesar da melhoria dos métodos diagnósticos, não se conhece a história natural do início do câncer da mama e os conhecimentos atuais são resultantes da análise de escassos arquivos de pacientes não tratadas (13).

Por outro lado, os fatores determinantes pelos quais e em que tempo um câncer localizado disseminará células tumorais nas drenagens linfáticas, ou na circulação sangüínea, não estão completamente esclarecidos. Da mesma maneira, não há um conhecimento correto de quais fatores serão importantes no estabelecimento de uma lesão metastática. Estes eventos representam uma equação complexa envolvendo a taxa de duplicação celular, o grau de invasão do câncer, o acesso anatômico aos vasos linfáticos e sangüíneos, a idade cronológica do tumor, os mecanismos de defesa da paciente e os fatores relativos aos locais onde serão implantadas as células tumorais.

Um tumor maligno é constituído por um grupo de células distribuídas de maneira não homogênea, pois alguns grupos celulares estão em reprodução, outros em repouso e um certo número de células estão morrendo.

As células em reprodução, para efeito didático, são representadas em um ciclo de quatro fases, consoante a cada fenômeno que ocorre na célula (38,121) (figura 1).

Temos uma fase denominada de "M" (mitose), onde ocorre a divisão celular; um intervalo posterior chamado "G1" ("gap"); uma fase na qual ocorre a síntese protéica chamada de "S" (síntese) e um segundo intervalo codificado de "G2" ("gap"). Recebe a definição de tempo celular aquele necessário para que a célula realize o ciclo celular, e este irá variar de acordo com o tipo do tumor maligno. O intervalo chamado "G1" representa um período de repouso da célula no ciclo e, à medida em que este intervalo aumenta e torna-se longo, recebe a denominação de "G0", sendo que estas células não contribuem para o acréscimo da população tumoral. As células deste estágio (G0) podem a qualquer momento retornar ao estágio proliferativo, embora o

mecanismo desta conversão não seja ainda conhecido. As recidivas tumorais tardias são consideradas conseqüências da presença destas células no organismo (38,121).

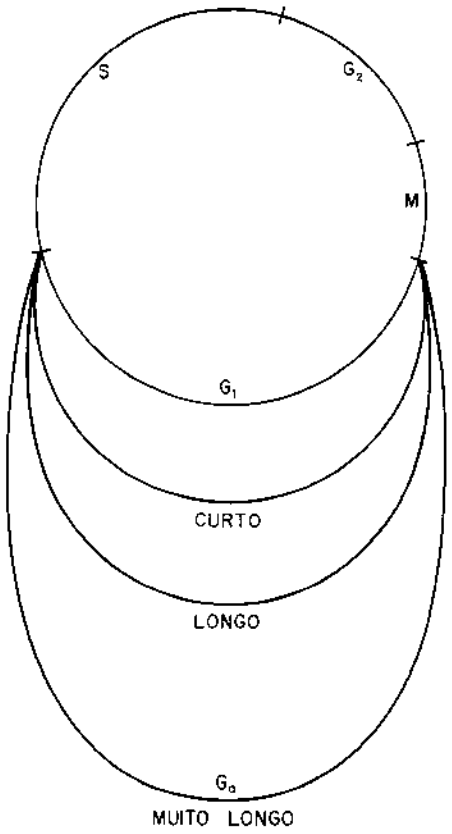

FIGURA 1 - Fases do ciclo celular com acentuação do conceito de células em repouso: G1 ou G0 prolongado.

O conjunto das células que formam um tumor maligno pode ser representado conforme propõem Lajtha e Skipper (111,162) (figura 2).

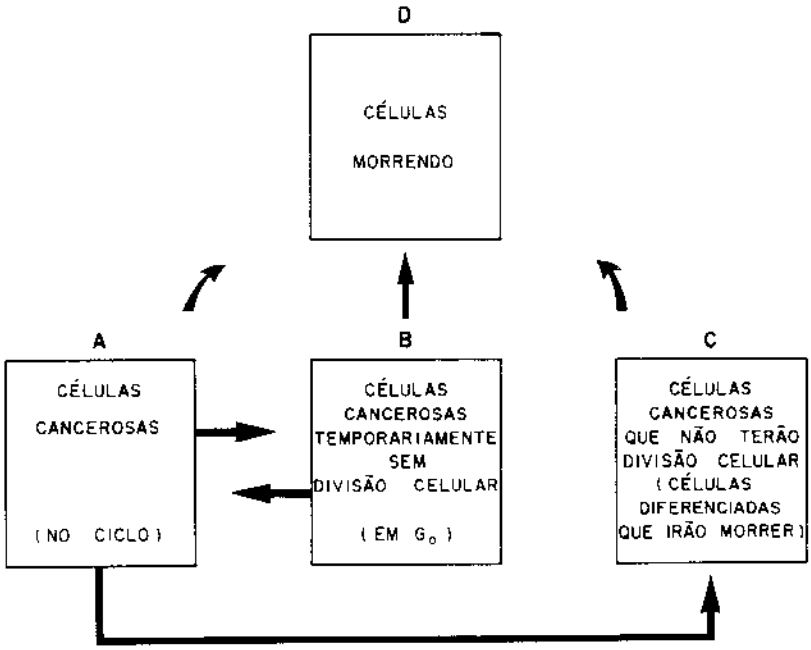

FIGURA 2 - Tipos celulares em uma massa tumoral individual.

O compartimento "A" representa as células tumorais em divisão ("células no ciclo"). Este é o único grupo de células que fornece novas células à população tumoral.

No compartimento "B" encontram-se as células em repouso, chamado "G0". No "C" encontram-se as células diferenciadas, as quais não se dividem e morrem após algum tempo. O último compartimento, chamado "D", corresponde ao grupo de células mortas.

O crescimento da massa tumoral é semelhante ao crescimento de tecidos normais e tem uma escala exponencial como ocorre, por exemplo, no feto humano (110). Dois modelos foram descritos para o crescimento tumoral. Em 1956 Collins e colaboradores (31) descreveram as taxas clínicas de crescimento para vários tumores humanos, inclusive o da mama. Collins assume que o crescimento dos tumores segue um modelo exponencial, isto é, as células neoplásicas dividem-se a uma taxa constante durante um determinado tempo (figura 3).

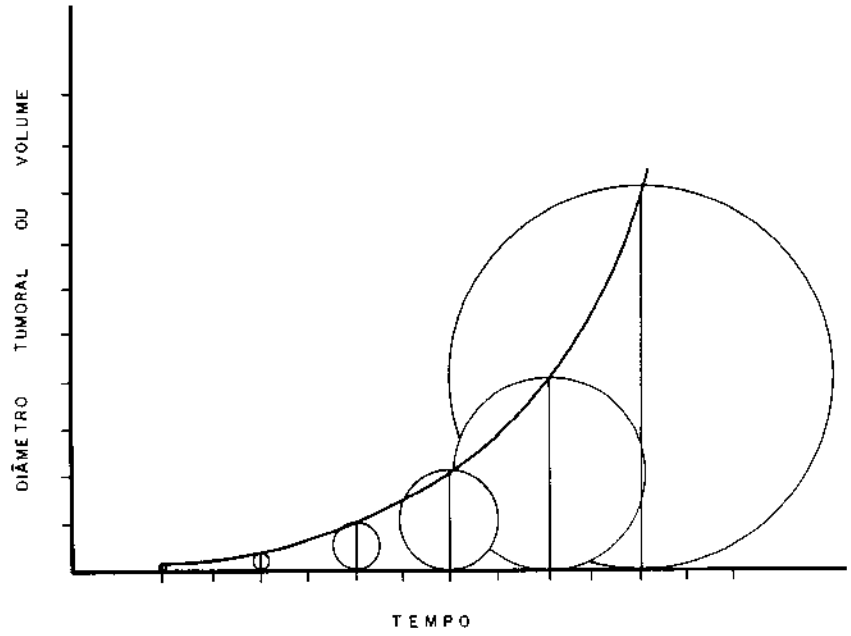

FIGURA 3 - Crescimento tumoral exponencial.

O tempo de duplicação do volume tumoral é um terço do tempo de duplicação do diâmetro, desde que o volume da esfera seja proporcional ao diâmetro na potência de três.

De acordo com esta hipótese, uma célula única de 10,0 micras de diâmetro crescerá até alcançar um nódulo de 1 mm de diâmetro, após 20 duplicações. Mais dez duplicações serão necessárias para que o tumor alcance aproximadamente um quilograma, quantidade esta observada na época da morte de uma paciente com câncer (figura 4).

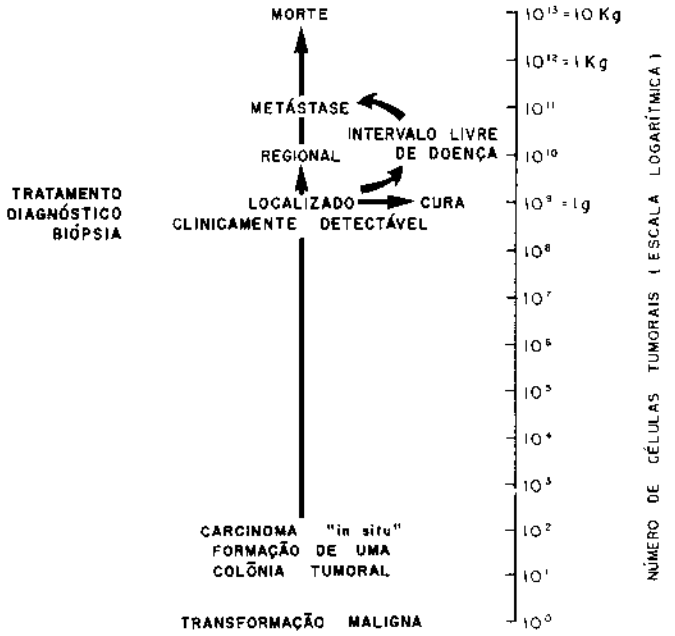

FIGURA 4 - História natural de um câncer e a correlação do curso clínico com o número de células tumorais.

Seguindo esse raciocínio, pode-se estimar o crescimento tumoral através do número de duplicações celulares e, portanto, estimar o número de duplicações ocorridas entre a instalação do tumor e o diagnóstico clínico da doença.

Segundo os conceitos de Collins e seus colaboradores, (31) o tempo de duplicação celular é muito heterogêneo e varia de 28 a 164 dias para pacientes com

tumores de origem epitelial. Este estudo ajudou estabelecer a heterogeneidade das taxas de crescimento clínico dos tumores humanos e estimar a duração da fase pré-clínica da doença. Assim, assumindo este modelo exponencial, com tempo de duplicação celular de 100 dias e com uma taxa de crescimento celular semelhante para os tumores primários e metastáticos, ocorrerá que, para que uma célula alcance uma massa detectável de 1 cm, o tempo necessário será de aproximadamente oito anos. O tempo de aparecimento de uma metástase não é conhecido, mas esta análise sugere que é suficientemente longo antes de uma possível detecção. Estas observações para as taxas de crescimento clínico dos tumores mamários foram confirmados também por outros autores (58,65,109).

O segundo modelo, chamado gompertziano (110), pois sugere uma curva de Gompertz, é aquele no qual o crescimento tumoral é exponencial, com um crescimento constante e simultâneo, porém, exponencialmente lento. Portanto, à medida que a massa tumoral aumenta de tamanho, seus tempos de duplicações tornam-se progressivamente mais longos (figura 5).

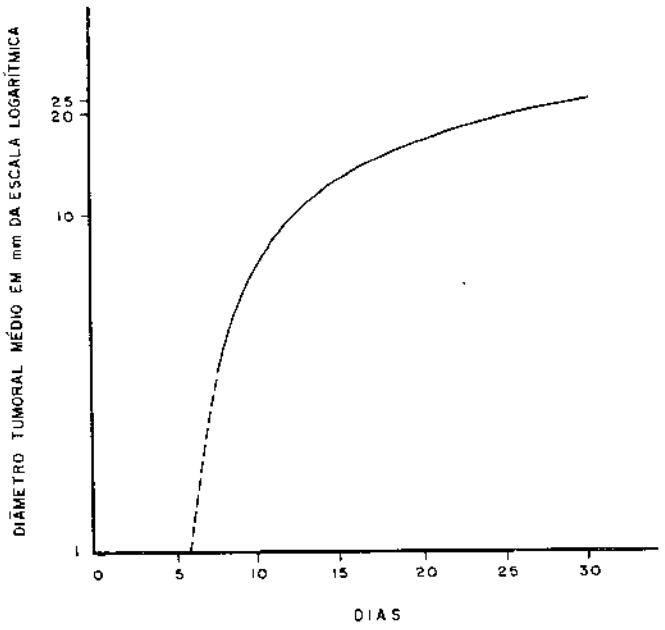

FIGURA 5 - Crescimento tumoral após a inoculação subcutânea de 104 células da leucemia L1210 em ratos. O crescimento segue uma curva de Gompertz.

Estudos recentes (179) realizados "in vitro" e "in vivo" têm indicado que o tempo do ciclo celular dos tumores humanos está na ordem de dois dias e não de 100 dias. Pode-se dizer que os tempos de duplicações tumorais representam um complexo que relaciona o tempo do ciclo celular, a porcentagem de células em divisão ("fração de crescimento") e a probabilidade de que as novas células não contribuirão para a massa tumoral ("fração de perda celular"). Para o câncer da mama a fração de crescimento é aproximadamente 5% e a fração de perda celular está na ordem de 75%. Conseqüentemente, a maior parte de um tumor é constituído de células que não estão em divisão. Além disso as células fazem a divisão com uma taxa rápida, mas a maioria delas não sobrevive. Dentro desta visão, é necessário interpretar o tempo de duplicação do volume tumoral como um índice grosseiro da agressividade do tumor.

Através de um sistema de convenção, o presente trabalho versará sobre a localização do tumor mamário, dividindo-a em quadrantes. De acordo com a série descrita por Spratt e Donegan (168), 48% dos tumores localizam-se no quadrante súpero-externo; 15% no súpero-interno; 11% no ínfero-externo; 6% no ínfero-interno e 17% na região central, padronizada como ao redor de 1 cm da aréola. Aceita-se a hipótese de que cerca de 3% dos tumores sejam difusos devido à multicentricidade ou a origem multifocal ou a um envolvimento maciço de toda a mama.

A disseminação do carcinoma mamário ocorre por diversas vias: infiltração direta no parênquima, crescimento ao longo dos ductos mamários, invasão dos linfáticos e linfonodos da mama ou também da invasão dos vasos venosos. As três primeiras formas caracterizam a disseminação loco-regional da doença, ou seja, mamas, drenagens e estações linfáticas regionais. A última via caracteriza a principal potencialidade para o aparecimento de metástases a distância e esta tem uma correlação direta com o tamanho do tumor na mama (103) (figura 6).

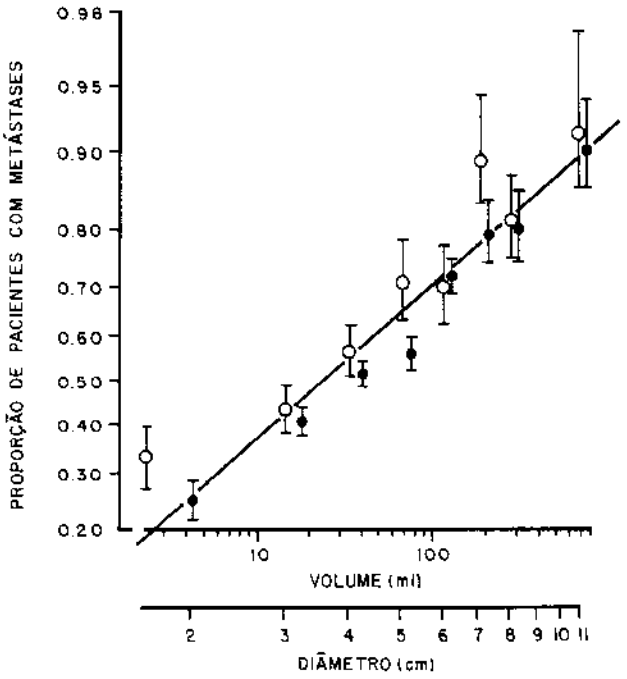

FIGURA 6 - Relação clínica entre o tamanho do tumor e a probabilidade de metástase a distância para pacientes tratadas durante o período de 1954 a 1958 (o) e 1959 a 1972 (●).

O câncer da mama apresenta seu comprometimento regional nos linfonodos, sendo os locais mais freqüentes a axila, a cadeia da mamária interna e a fossa supraclavicular. A análise da extensão da neoplasia nestas regiões é de suma importância para um adequado planejamento terapêutico da paciente.

A cadeia linfonodal axilar é considerada como a maior drenagem linfática da mama, pois cerca de 5% das pacientes com câncer apresentam evidência histológica de comprometimento nesta região (46,71,127).

Na análise dos linfonodos axilares utiliza-se o critério anatômico de dividir esta região em três níveis: nível I ou proximal, definido como o tecido inferior e lateral à borda inferior do músculo peitoral menor; nível II ou médio, como sendo o tecido abaixo do músculo peitoral menor; e nível III ou distal, como sendo o tecido superior e medial ao músculo peitoral menor. O envolvimento dos diferentes níveis tem um valor prognóstico em relação à doença e as pacientes que apresentam um comprometimento do nível distal ou III têm um prognóstico pior de sua moléstia (160). Também, a análise do número de linfonodos comprometidos é importante, pois, quanto maior este comprometimento, pior o prognóstico da paciente (170). Assim, por ser a axila a maior região da drenagem linfática da mama, a sua análise histológica nos casos de tumores malignos é de grande utilidade no prognóstico da paciente.

A cadeia linfática da mamária interna é considerada a segunda área de importância na drenagem linfática da mama e o seu comprometimento de maneira geral está ligado ao envolvimento da axila. Sampson Handley (78) analisou os resultados de biópsias efetuadas em 1.000 pacientes e documentou que o envolvimento da axila é maior do que o da mamária interna (54% versus 22%). Ele observou ainda que o comprometimento da cadeia da mamária interna é mais comum quando a axila está envolvida do que quando não está (35% versus 8%). Por outro lado, o envolvimento dos linfonodos da cadeia da mamária interna é mais comum quando o tumor localiza-se nos quadrantes internos ou no central do que nos quadrantes de localização externa. Mas ainda nesta última situação o envolvimento axilar concomitante é mais comum (42% versus 28%) (78).

Outra série de 1.119 pacientes, nas quais foram realizadas biópsia dos gânglios da cadeia da mamária interna, é a publicada por Veronesi e colaboradores (186); o envolvimento axilar alcançou 50% e o da mamária interna 19%. Estes autores concluíram que a probabilidade de envolvimento da cadeia linfática da mamária interna está relacionada com o comprometimento da região axilar (positivo 29% - negativo 9% $p < 0,01$); com o tamanho tumoral (tumores maiores que 2 cm, 25% e menores que 2 cm 16% $p < 0,01$); e com a idade da paciente (menor de 40 anos, 28%; de 41 a 50 anos, 20%; acima de 50 anos, 16%; $p < 0,01$). Os mesmos autores entenderam, em contraste com outros, que o comprometimento da mamária interna não está relacionado com a localização do tumor na mama (quadrante interno 19%

versus externo, 18%). A sobrevida das pacientes em função do comprometimento dos linfonodos regionais, segundo Veronesi, pode ser observada na figura 7.

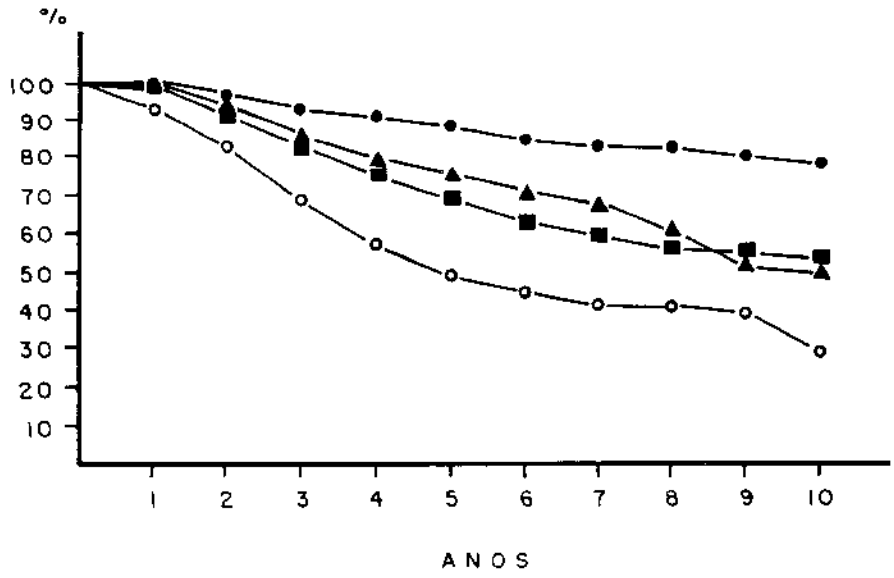

FIGURA 7 - Sobrevida total de 10 anos em pacientes sem metástases nodais(●), com metástases somente em linfonodos axilares(■), com metástases somente em linfonodos da cadeia da mamária interna(▲) e com as duas regiões envolvidas(○) ($p < 10^{-9}$) (186).

O comprometimento dos linfonodos da região da fossa supraclavicular representa uma péssima condição prognóstica da paciente e na classificação da União Internacional de Controle do Câncer (UICC) de 1987 (87) foi colocada como metástase a distância. Halsted (77) realizou dissecção desta região em 119 pacientes e encontrou 44 pacientes com linfonodos positivos, das quais somente duas estavam livres da doença em cinco anos.

Com o avanço da doença carcinomatosa ocorrerá o aparecimento de lesões metastáticas localizadas em vários órgãos, sendo os ossos, o pulmão e o fígado os alvos mais freqüentes. O tempo para o aparecimento das metástases é muito variável e depende do tamanho do tumor, do número de linfonodos axilares comprometidos e da invasão linfática e vascular da mama, além do grau histológico e nuclear do tumor. Em face da grande variabilidade do tempo no aparecimento das metástases, pode ocorrer recidiva da doença aos 15 ou mais anos após o tratamento, o que leva a uma enorme dificuldade em estabelecer adequadamente a taxa de cura de uma população portadora da doença. A análise de trabalhos referentes a pacientes não tratadas, como a de Bloom e colaboradores (13,14), revelou que a sobrevida de pacientes com câncer da mama pode ser longa, mesmo que não recebam nenhum tipo de tratamento (figura 8).

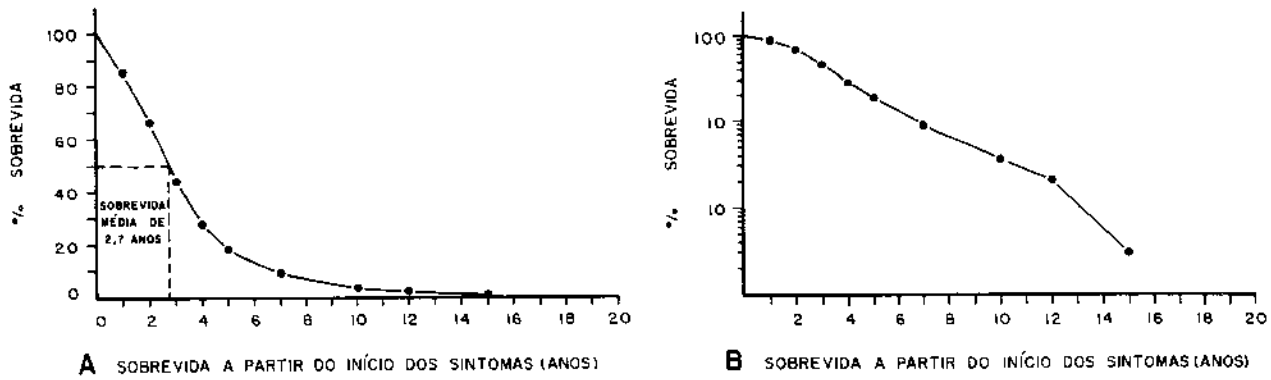

FIGURA 8 - Curvas da sobrevida de pacientes com câncer mamário não tratadas, Hospital Middlesex (250 casos). A = gráfico linear; B = gráfico semilogarítmico.

A tentativa de obter uma definição correta de cura no câncer mamário é muito difícil, pois ela poderá ser definida de várias formas. Brinkleye e Haybittle (21) relataram as diversas maneiras de analisar a cura de uma paciente com câncer da mama. Assim, a definição mais comum da cura é aquela referida como uma cura estatística, isto é, um grupo de pacientes tratadas pode ser considerado curado quando sua taxa de morte, devido a todas as causas, for semelhante àquela de outro grupo da população sem câncer, com distribuição semelhante para sexo e idade.

Outro conceito é o da cura clínica - a paciente é definida em uma situação de eliminação completa da doença. Em termos de analisar a cura clínica de um grupo de pacientes, há de se ressaltar que no seguimento clínico deste grupo o risco de morte por câncer da mama deve ser semelhante para as mulheres da mesma idade da população geral.

Um terceiro conceito é o da cura pessoal - definido como a probabilidade de viver livre dos sintomas da doença e morrer de outras causas.

O método da cura estatística é o mais comumente utilizado na análise dos resultados terapêuticos do câncer mamário (figura 9).

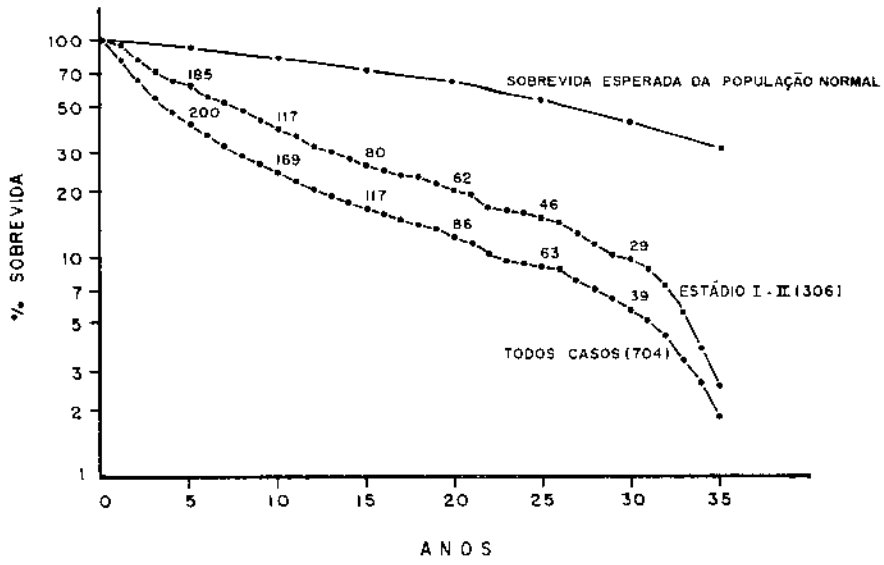

FIGURA 9 - Curva de sobrevida de 704 pacientes com câncer mamário, tratadas entre 1947 e 1950 e observadas até pelo menos 31 anos, comparada com a curva de sobrevida de uma população normal (22).

Na terapêutica primária do câncer mamário a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia constituem três armas básicas que atuam inter-relacionadas.

É creditado a Halsted (75) o aperfeiçoamento da mastectomia radical, técnica cirúrgica universal para o câncer da mama operável durante várias décadas. A primeira descrição desta técnica foi incluída em um trabalho denominado "The treatment of Wounds", publicado em 1890 (75). A importância dessa cirurgia é dada pela melhoria dos resultados das taxas de controle local da neoplasia com esta técnica em comparação com os procedimentos cirúrgicos realizados previamente (76) (tabela I).

TABELA I - Taxas de recidiva local

Cirurgião	**Período**	**Nº de casos**	**Taxa de recidiva local (%)**
Bergmann	1881-1887	114	51 - 60
Billroth	1867-1876	170	82
Czerny	1877-1886	102	62
Fischer	1871-1878	147	75
Gussenbauer	1878-1886	151	64
Koning	1875-1885	152	58 - 62
Kuster	1871-1885	228	59,6
Lucke	1881-1890	110	66
Halsted	1889-1894	50	6

Tabela I - Resultados de cirurgias, para a cura do câncer da mama, realizadas por diferentes cirurgiões, Johns Hopkins Hospital, de junho de 1889 a janeiro de 1894 (76).

As técnicas cirúrgicas no tratamento primário do câncer da mama sofreram modificações, sendo citadas a mastectomia radical ampliada (180), a mastectomia radical modificada (100) e a mastectomia total (154). Nos procedimentos cirúrgicos que preservam a mama utilizam-se a tumorectomia, ressecção ampliada do tumor (mastectomia parcial) e a quadrantectomia.

Historicamente, o tratamento radioterápico teve o seu maior uso como terapêutica adjuvante na conduta primária das pacientes com câncer mamário e não como tratamento exclusivo. Fletcher (56) foi o primeiro a documentar a dose necessária para esterilizar focos subclínicos da doença e estabeleceu que a dose de 4.500 a 5.000 cGy* em 4,5 a cinco semanas, com megavoltagem, era capaz de controlar cerca de 95% dos referidos focos.

A maioria das pacientes apresentava bons resultados do controle local da doença, mas morria pela presença de metástases, que possivelmente encontravam-se ocultas no momento do diagnóstico da neoplasia primária (86). Por isso, a utilização de quimioterápicos no câncer da mama tornou-se imperativa. Os primeiros estudos foram iniciados há aproximadamente 40 anos, quando as pacientes pré-menopausadas eram submetidas à ooforectomia como adjuvante para diminuir os estrógenos circulantes. A segunda geração de estudos clínicos com quimioterápicos ocorreu entre 1958 e 1970; neles foram usados ciclos curtos imediatamente após a mastectomia, cuja técnica foi denominada quimioterapia "perioperatória" (45,48,55,194).

Os estudos de terceira geração com quimioterápicos foram conduzidos após os anos 70, concluindo-se que, com intuito de obter melhores resultados no controle tumoral, era necessário o uso de vários ciclos quimioterápicos por um período longo de tempo. A maioria dos regimes de tratamento variava de oito meses a dois anos (17,68,92,94,161,190,192).

(*)cGy (Centigray) = Unidade de absorção de energia, correspondendo a 100 ergs por grama de um material.

O desenvolvimento do tratamento conservador do câncer da mama decorreu da observação de que a mudança da mastectomia radical para a mastectomia modificada melhorava muito os resultados estéticos e funcionais da mama tratada e de que a perda da mesma ocasionava um profundo distúrbio psicológico à paciente (6,95,125). O conceito de controle da doença subclínica através da radioterapia despertou a possibilidade da associação de uma cirurgia menos mutiladora com o tratamento radioterápico concomitante da doença microscópica residual.

No câncer da mama o uso da radioterapia veio logo após a descoberta dos raios-X por Roentgen, em 1895. Emil Grubbe, um estudante de medicina de Chicago, Estados Unidos, apresentou uma dermatite intensa pela manipulação de tubos de raios-X, e, devido a este fato, houve encaminhamento de pacientes portadoras de carcinoma da mama para terapêutica com radiação (90).

Durante o período de 1900 a 1920 a prática habitual era realizar somente uma aplicação, a qual produzia um eritema com descamação seca da pele, e esta dose foi chamada de dose eritema, sabendo-se hoje que correspondia a aproximadamente 1.000 R (R = roentgen*) (85). A partir de 1920, com a melhoria dos tubos de raios-X, começaram os tratamentos sistemáticos do câncer mamário. Em 1928 descreveu-se a técnica tangencial (57) para a irradiação da mama, pela qual os campos de irradiação teriam um acesso de maneira tangencial à curvatura do plastrão mamário.

Em 1932 Pfahler (140) publicou seus resultados de tratamento radioterápico em uma série de 1.022 pacientes tratadas de 1902 a 1928, enfatizando o uso da radioterapia pós-mastectomia e assinalando resultados melhores do que empregando-se somente a cirurgia. Este mesmo autor foi o primeiro a sugerir o uso combinado da radioterapia externa com implantes de agulhas de radium.

*Unidade de radiação definido como "a quantidade de raios-X ou gama que, associada a uma emissão corpuscular em 1cc de ar (0,001293 g de ar), produz íons de ambos sinais, que carregam uma unidade eletrostática de carga" (85).

Em 1920, um cirurgião inglês, Sir Geoffrey Keynes, trabalhando na unidade cirúrgica do Hospital São Bartolomeu, em Londres, iniciou o tratamento de pacientes com câncer de mama inoperáveis, com a utilização de implantes de agulhas de radium. Mediante os bons resultados, ele conseguiu convencer seus colegas a utilizarem esta técnica para as pacientes com tumores operáveis, passando a tratar uma série de 75 pacientes com tumorectomia e posteriormente implante de agulhas de radium. Seus resultados foram comparáveis às séries clássicas de mastectomia radical (98,136).

A distribuição mais utilizada dos implantes de agulhas de radium na mama e drenagens linfáticas regionais pode ser observada na figura 10 (99).

FIGURA 10 - Distribuição das agulhas de radium em pacientes portadoras de câncer mamário (99).

Outro passo importante foi dado por Baclesse (3): notou que os carcinomas mamários respondiam ao tratamento radioterápico, porém o tamanho do tumor era de importância na probabilidade do controle local da doença.

Estes estudos serviram de base à elaboração e melhor entendimento das curvas de dose resposta para carcinomas mamários de diferentes tamanhos (177) (figura 11).

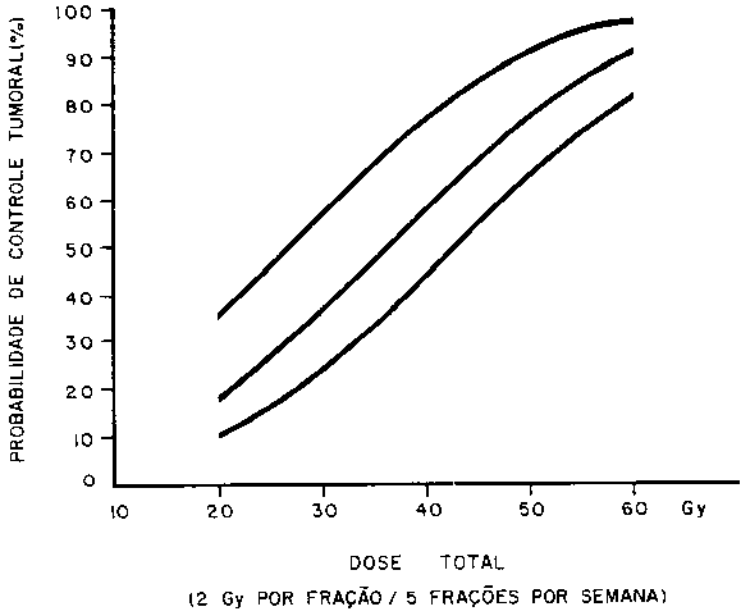

FIGURA 11 - Curvas de dose resposta para o controle do câncer mamário em relação ao tamanho tumoral (177).

Tais observações serviram também para que alguns Centros adotassem a terapêutica conservadora. Peters (135), do Hospital Princess Margareth, em Toronto, no ano de 1939 selecionou pacientes com tumores classificados T1 e T2 (87) e as submeteu apenas à excisão da lesão e posterior radioterapia externa. Seus resultados foram comparáveis aos da mastectomia radical.

Em 1940 Rissanen, em Helsinki, utilizou a técnica conservadora, realizando uma excisão simples da lesão tumoral, seguida de radioterapia convencional, nas pacientes sem gânglios positivos na axila. Ele aplicava uma dose de 2.100 cGy em seis frações (dose considerada inadequada para os padrões atuais) e, embora tivesse uma alta taxa de recidiva local (26%), a taxa de sobrevida a 5 e 10 anos foi de 79% e 71% respectivamente (148). Estes resultados foram igualmente semelhantes aos da mastectomia radical (149). As observações referidas decorreram de tratamento sem randomização, e a comparação foi feita com séries retrospectivas de cada Serviço.

A partir dos anos 60 os centros europeus iniciaram o tratamento conservador em larga escala e os conhecimentos científicos da radiobiologia dos tumores, somados à melhora técnica dos equipamentos de radioterapia e também da dosimetria das radiações, acrescentaram à prática médica melhores resultados do controle local da neoplasia. Um estudo do Instituto Curie da França (23) reportou o tratamento conservador de 606 pacientes entre 1960 e 1971, com seguimento clínico mínimo de 10 anos. Nesta série as pacientes portadoras de tumores menores que 3 cm foram submetidas à tumorectomia e radioterapia, sendo que para aquelas com tumores maiores foi feita uma biópsia por agulha e radioterapia com altas doses (8.000 cGy). No grupo em que foi feita tumorectomia houve recidiva loco-regional em 14% das pacientes. A sobrevida total das pacientes foi semelhante a das pacientes tratadas com mastectomia radical.

Outra série notável foi publicada por Pierquin e colaboradores (137,138), ilustrando a importância da tumorectomia e do implante localizado como parte do tratamento radioterápico. Nesta série de 408 mulheres, tratadas desde 1961 a 1977, havia pacientes com tumores classificados T3, T2 e T1. A tumorectomia foi realizada somente nas pacientes T1, usando radioterapia externa na dose total de 4.500 cGy na mama, nas drenagens linfáticas regionais dependendo do comprometimento axilar, e um reforço com implante radioativo de Iridium-192 na dose de 1.500 a 2.500 cGy. A taxa de recidiva loco-regional foi de 8% para pacientes T1, 9% para as T2 e 15% para as T3.

Outras publicações importantes foram as dos Instituto Gustave-Roussy, da França, revista por Clarke (28) e colaboradores; do Hospital M.D. Anderson, EUA, publicada por Montague (122); do Hospital Princess Margareth publicada por Clark (29), e do Joint Center for Radiation Therapy, Boston, EUA, publicado por Recht e colaboradores (147). Todas elas utilizaram metodologia similar às já descritas, apresentando resultados semelhantes.

A partir dos anos 70 surgiram as chamadas séries modernas de tratamento conservador, sendo realizados quatro estudos prospectivos randomizados: dois na Europa e dois nos Estados Unidos. Todos eles compararam a cirurgia conservadora somada à radioterapia em um grupo de pacientes no qual foi realizada a mastectomia radical. Um destes estudos, do Instituto Nacional do Tumor de Milão, Itália, publicado por Veronesi, analisa o tratamento de 701 pacientes com estádio T1N0 (185). O grupo de pacientes submetidas à mastectomia radical totalizou 349 e o de cirurgia conservadora, 352. A cirurgia conservadora realizada foi a quadrantectomia, que consiste na retirada da área no qual o tumor estava inserido. Concomitantemente realizou-se um esvaziamento ganglionar axilar completo. A seguir a paciente recebeu cobaltoterapia em toda a mama na dose tumoral de 5.000 cGy, em cinco semanas e um reforço de 1.000 cGy, em uma semana na cicatriz da cirurgia com radioterapia convencional. Após 12 anos do início do estudo, sete pacientes em cada grupo apresentaram recidiva local como primeiro sinal de recorrência (187). Os resultados a longo prazo mostraram-se similares nas taxas de sobrevida total: 85% no tratamento conservador e 83% na mastectomia radical. Quanto à sobrevida livre de doença, os resultados também foram semelhantes; taxa de 77% para o grupo da mastectomia radical e 80% para o grupo da terapia conservadora.

A segunda série (51), realizada nos Estados Unidos, comparou pacientes submetidas à mastectomia radical com pacientes submetidas à cirurgia conservadora (segmentectomia) mais radioterapia. Todas as pacientes tiveram dissecção axilar completa. No grupo do tratamento conservador houve um número de pacientes que não recebeu tratamento radioterápico. As pacientes tinham tumores T1 e T2, sendo o limite para o tumor em 4 cm e, portanto, este estudo difere do de Milão, onde as pacientes tiveram o tumor limitado a 2 cm.

O tratamento radioterápico empregado foi realizado com megavoltagem e a dose total foi 5.000 cGy em cinco semanas, sem reforço na área tumoral.

A taxa de recidiva local foi de 7,7% nas pacientes que receberam a radioterapia e de 28% naquelas que não a receberam. A sobrevida total nos grupos da mastectomia radical e do tratamento conservador com radioterapia, após cinco anos, foram semelhantes.

O terceiro estudo foi realizado no Instituto Gustave-Roussy da França sob o patrocínio da Organização Mundial da Saúde (156). Houve randomização entre a mastectomia radical modificada e tumorectomia com axilectomia mais radioterapia para 179 pacientes portadoras de tumores T1N0/N1. O seguimento clínico de mais de seis anos não revelou diferença entre a taxa de recidiva local ou de sobrevida nos dois grupos.

O quarto estudo foi realizado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (54). Este foi semelhante ao citado anteriormente e 165 pacientes participaram do protocolo. Com um seguimento clínico de cinco anos, não houve diferença nos resultados observados nos dois grupos.

No tratamento conservador a monitorização da paciente é muito importante, pois haverá condições de diagnosticar precocemente as complicações e, deste modo, melhorar os resultados. As falhas ocorrem em duas situações: recidiva local e recidiva a distância. A recidiva local é definida como qualquer detecção de tumor na mama tratada, ocorrendo antes do aparecimento de doença disseminada. Deve ser sempre documentada através da biópsia. De acordo com Recht e colaboradores (143) a recidiva local é classificada como:

1- Recidiva verdadeira: aquela que ocorre dentro das margens do reforço de tratamento radioterápico ou no local do tumor primário, quando não houve utilização de reforço radioterápico;

2- Recidiva marginal: aquela que ocorre próxima ao local do tumor primário mas fora da área do reforço radioterápico;

3- Recidiva em outro local da mama: aquela que ocorre a alguns centímetros da área do reforço radioterápico ou distante do local do tumor primário. Tanto a recidiva verdadeira como a marginal são consideradas recidivas do tumor original da mama (143).

Na análise dos fatores de riscos para a recidiva local existe a influência do tipo de biópsia realizada, sendo que, quando realizado o tipo incisional, ocorrerá uma freqüência maior da recidiva (8). Entendendo-se que o tamanho do tumor não ultrapassa os 5 cm, este fato não terá influência no índice de recidiva local (28). As características histopatológicas do tumor primário são muito importantes para o risco de recidiva local (80,82). Alguns resultados mostraram que a presença de carcinoma intraductal no tumor e no tecido adjacente é um dado importante para a recidiva local, principalmente quando a retirada do tumor deixa doença intraductal na área operada (80,82). Outros fatores de risco importantes para a recidiva local são os graus histológicos e nuclear, invasão linfática, idade, dose semanal e total da radioterapia, técnica do tratamento radioterápico e reforço radioterápico na área tumoral (50,104,131,189).

Na recidiva sistêmica os fatores de risco considerados importantes incluem o tamanho do tumor primário; presença e quantidade de linfonodos comprometidos nas cadeias linfáticas regionais; invasão linfática e vascular da mama; níveis de receptores de estrógeno e progesterona nas células tumorais; grau histológico e nuclear; atividade proliferativa celular, medida através da citometria de fluxo do ácido desoxirribonucléico (DNA) ou índice de incorporação da timidina no DNA e fração de células na fase "S" do ciclo celular. Em nível de pesquisa encontra-se o estudo de oncogenes e a medida dos níveis da enzima lisossômica catepsina D (39).

O tratamento conservador da mama, além de permitir a manutenção da mama na paciente, oferece à paciente a oportunidade de obter bons resultados estéticos

(1,18,72,79,134,183,190,191). Entretanto, o tratamento conservador do câncer da mama não está isento de complicações, podendo ocorrer as seguintes:

- aumento do risco de edema do braço;
- mobilidade do braço diminuída;
- pneumonite actínica;
- doença cardíaca relacionada à radiação;
- neuropatia do plexo braquial;
- carcinogênese (câncer na mama contralateral, leucemia ou sarcoma de partes moles).

De todas as complicações, a mais freqüente é o edema do braço, principalmente quando há associação da axilectomia dos três níveis ganglionares com a radioterapia. As outras complicações citadas são raras (37,41,61,105,112,115,116,117, 155,166,171,173).

O controle da paciente submetida a um tratamento conservador exige um seguimento clínico durante toda a sua vida. Este seguimento se faz necessário pelo risco de uma recidiva local ou pelo aparecimento de um tumor na mama contralateral e também pelo diagnóstico precoce das metástases a distância. O exame clínico da mama e o das drenagens linfáticas regionais devem ser realizados a cada quatro a seis meses. A primeira mamografia após o término do tratamento deve ser realizada entre quatro a oito meses, período em que cessarão as alterações atribuídas ao tratamento radioterápico. A mamografia deve ser sempre comparada com aquela realizada antes do tratamento. Na hipótese de ocorrer alterações sugestivas de uma recidiva local, torna-se imperativa uma biópsia do tipo aberta, com retirada de material de 1 a

$20\ cm^3$. Menores quantidades de tecido e a técnica de agulha apresentam uma taxa falsa-negativa muito elevada (142).

Os exames laboratoriais do seguimento clínico deverão ser realizados de acordo com a suspeita clínica de metástases ou conforme um protocolo formal implantado.

A escassa literatura publicada em nível nacional, comparando grandes séries de pacientes tratadas com cirurgia radical versus pacientes tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia, somada ao fato de o grupo de Campinas dispor de um número de casos considerado importante com tratamento conservador, determinou a revisão de pacientes submetidas à terapêutica conservadora.

Neste estudo foram consideradas somente as pacientes dos estádios clínicos I e II, pois aceita-se de maneira universal que a técnica conservadora seja mais adequada a esses estádios. Por outro lado, o uso de uma metodologia estatística adequada fornecerá dados importantes para vincular fatores de riscos fundamentais no momento do diagnóstico da neoplasia e portanto para predizer de alguma forma a sobrevida livre de doença.

OBJETIVOS

2 - Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Analisar os resultados do tratamento conservador em pacientes portadoras de carcinoma da mama, estádios clínicos I e II, classificação da União Internacional de Controle do Cancer (UICC-1987), em comparação com a literatura.

2.2. Objetivos Específicos

Analisar nas pacientes mencionadas previamente os seguintes parâmetros:

- A sobrevida total.

- A sobrevida livre de doença.

- A recidiva local do carcinoma mamário.

- O aparecimento de doença metastática.

- Os resultados estéticos.

- A influência da idade da mulher, estado menstrual, tipo histológico do tumor, estádio clínico, estádio pós-operatório ou histopatológico, grau histológico e nuclear do tumor, tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia, e a localização do tumor na mama sobre a sobrevida total e livre de doença.

- A influência do uso de quimioterapia adjuvante relacionada à sobrevida total e livre de doença.

PACIENTES E MÉTODOS

3 - Pacientes e Métodos

Em 1981, o Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas iniciou um protocolo de terapêutica conservadora do câncer mamário e, até a elaboração deste estudo, um total de 445 pacientes foram nele incluídas. Deste grupo, 265 pacientes, portadoras de carcinoma da mama estádios clínicos I e II, foram selecionadas para o presente estudo, já que tinham realizado a terapêutica completa de acordo com o protocolo implantado.

As pacientes foram avaliadas através da anamnese, exame físico geral e especializado e exames complementares. O diagnóstico de câncer foi realizado mediante o exame físico das mamas, mamografia, ultra-sonografia e termografia de placa bilaterais, além de biópsia da lesão ou da área suspeita. Outros exames utilizados compreenderam a análise sangüínea bioquímica e hematológica, raios-X do tórax, ultra-sonografia abdominopélvica e outros exames conforme a situação clínica da paciente.

A distribuição etária das pacientes pode ser observada na figura 12. Nota-se que o grupo maior esteve entre as idades de 45 a 56 anos (36,2%). A paciente mais jovem tinha 21 anos e a mais idosa 77 anos.

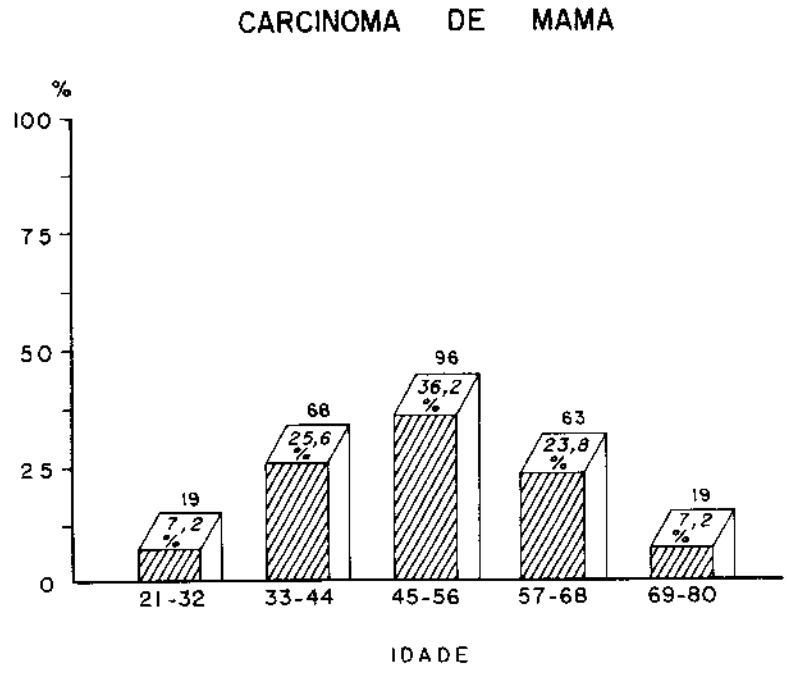

FIGURA 12 - Distribuição etária.

Com relação ao estado menstrual das pacientes, verificou-se que exatamente metade delas eram pré-menopausadas e a outra metade pós-menopausadas.

Quanto à distribuição da neoplasia nas mamas, houve um predomínio do tumor na mama esquerda na ordem de 57% (figura 13).

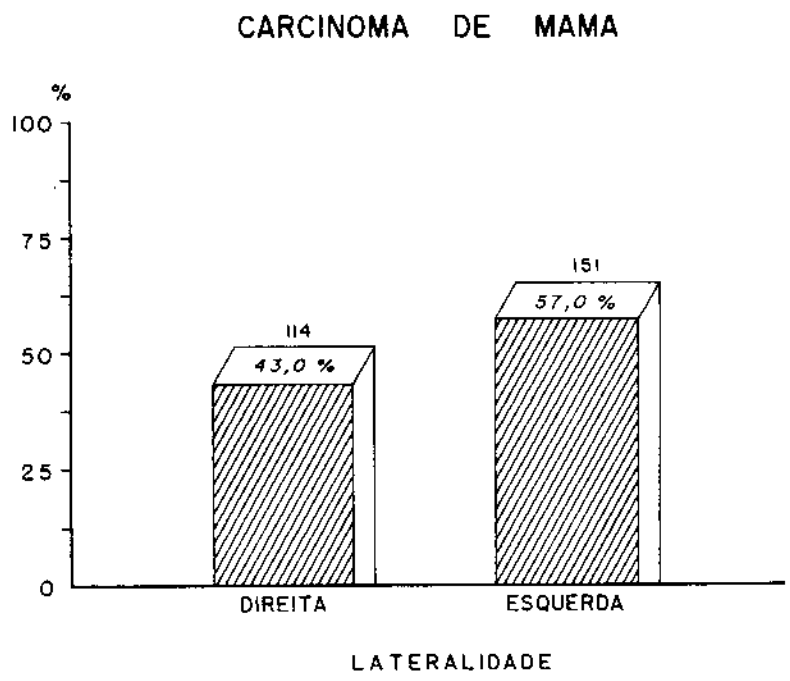

FIGURA 13 - Lateralidade.

A localização do tumor na mama, de acordo com a divisão da mesma em quadrantes e área central (classificação da UICC-1987)(87), mostrou uma predominância no quadrante súpero-externo em 61,1% dos casos e a figura 14 mostra a localização dos tumores em todas as pacientes.

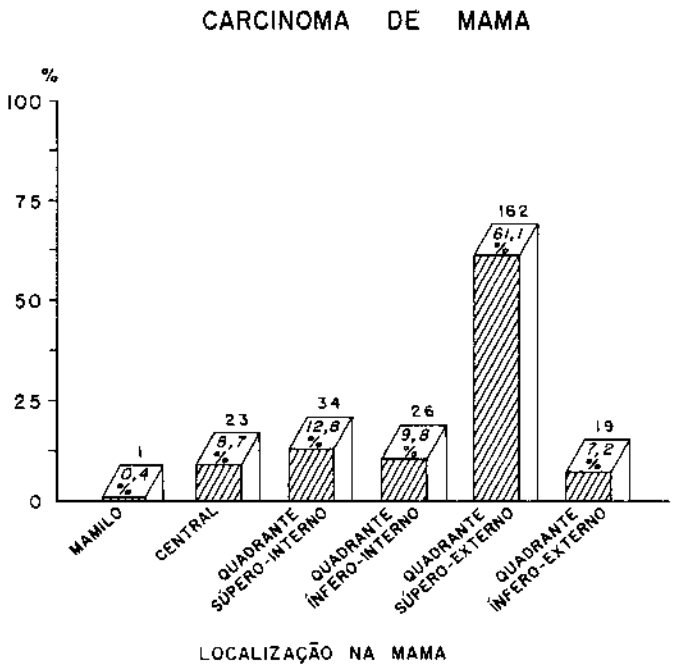

FIGURA 14 - Localização tumoral.

O diagnóstico histológico foi realizado através da biópsia da lesão, sendo que três tipos foram utilizados: biópsia por agulha fina (BAF), incisional e excisional, com predominância da incisional (50,9%) (figura 15).

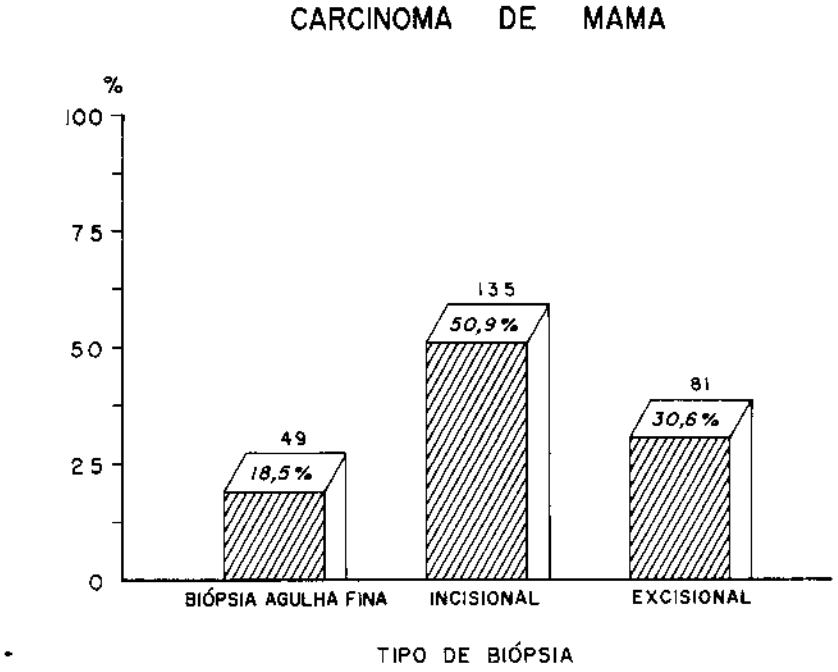

FIGURA 15 - Tipo de biópsia.

A classificação histológica utilizada foi a descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS)(157), com a seguinte relação:

A - Intraductal e intralobular não infiltrante.

B - Carcinoma infiltrativo.

C - Tipos especiais:

1. carcinoma medular.

2. carcinoma papilífero.

3. carcinoma cribriforme.

4. carcinoma mucoso (mucinoso-colóide).

5. carcinoma lobular.

6. carcinoma de células escamosas.

7. doença de Paget.

8. carcinoma iniciando em fibroadenoma intracanalicular.

9. outros.

A figura 16 mostra a distribuição dos tipos histológicos de todas as pacientes, sendo que 90,2% delas apresentaram carcinoma ductal infiltrativo.

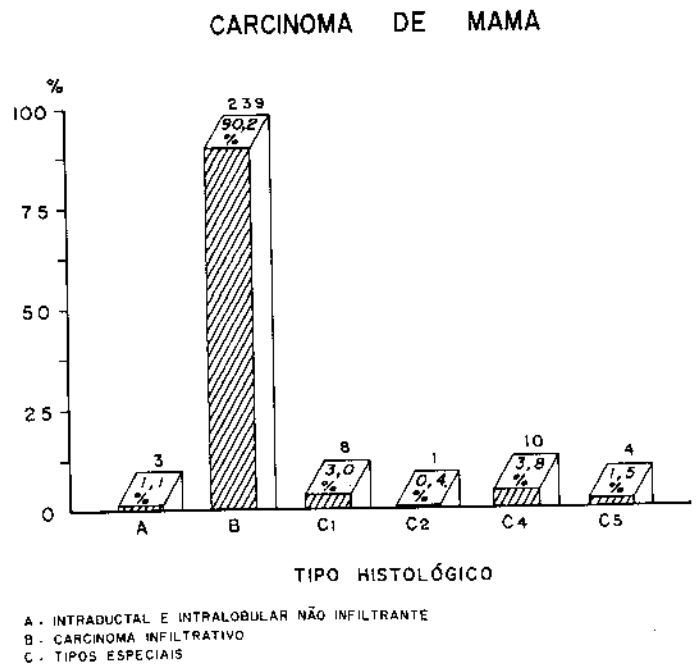

FIGURA 16 - Tipos histológicos.

Dentro do estudo histopatológico foi realizada a avaliação do grau histológico e nuclear destes tumores mamários.

O grau histológico leva em consideração o tipo de crescimento dos carcinomas ductais invasivos, assim como as características citológicas de diferenciação. Os parâmetros avaliados são a extensão da formação tubular, a hipercromasia nuclear e a taxa mitótica. O grau histológico foi analisado de acordo com a classificação de Bloom e Richardson, que é expressa em três categorias e cuja convenção utiliza algarismos romanos. O grau I é aquele bem diferenciado, o grau II é o intermediário e o grau III é o pobremente diferenciado (12). Na figura 17 pode-se observar a distribuição dos três graus histológicos, com uma predominância do grau III em 50,9%.

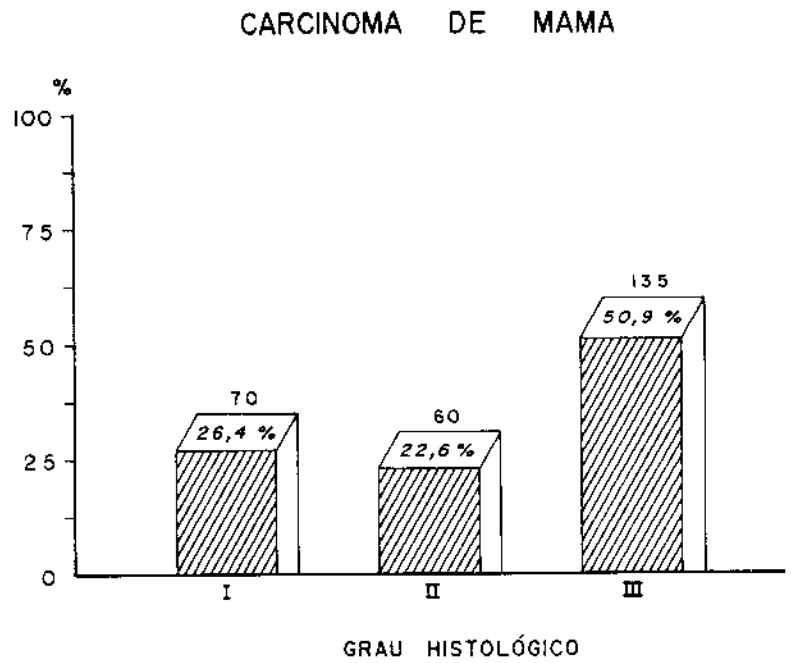

FIGURA 17 - Grau histológico.

O grau nuclear é a expressão do poder invasivo de um tumor e abrange uma avaliação citológica na qual as características estruturais dos núcleos das células tumorais são comparadas com os núcleos das células epiteliais mamárias normais. Sua utilização é aplicável a todos os tipos de carcinomas mamários e foi analisada de acordo com a sistemática introduzida por Black e Speer (9). É descrito em três categorias numeradas em algarismos arábicos. O grau 1 pobremente diferenciado; o grau 2, intermediário e o grau 3, bem diferenciado. Na distribuição dos três graus nucleares houve uma predominância do grau 2, com 55,8% (figura 18).

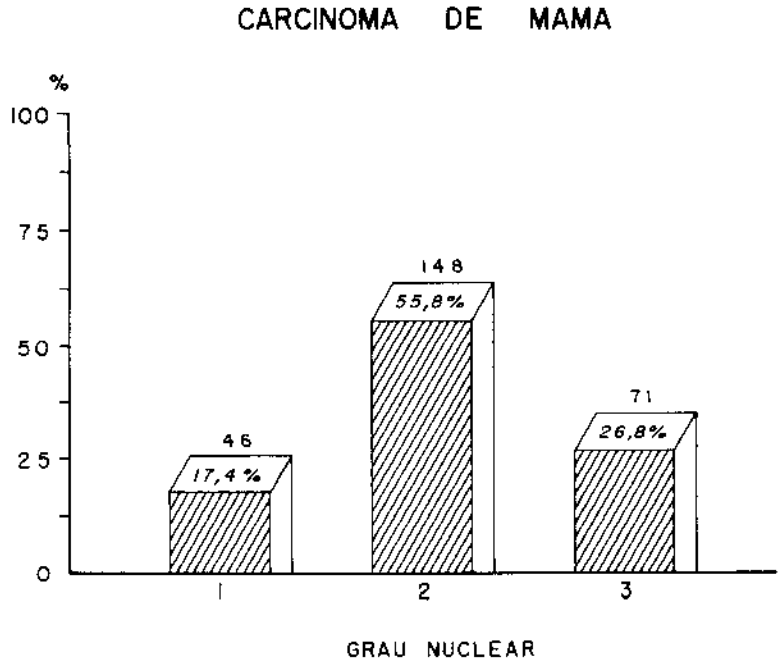

FIGURA 18 - Grau nuclear.

O estadiamento clínico das pacientes foi realizado de acordo com a classificação da UICC-1987(87) e a figura 19 mostra a distribuição das mesmas, notando-se uma incidência maior do estádio clínico II, com 58,1% dos casos.

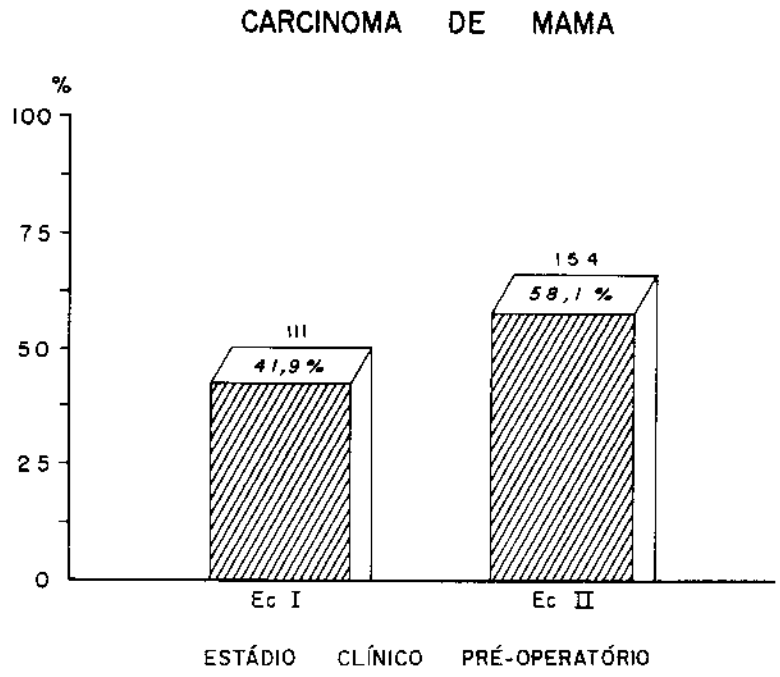

FIGURA 19 - Estadiamento clínico.

A técnica cirúrgica do tratamento conservador foi a de Veronesi (184) modificada por Pinotti e colaboradores (139). Consiste da retirada do quadrante em que está localizado o tumor, seguida da dissecção completa do conteúdo ganglionar da axila.

Após a análise completa do material cirúrgico as pacientes foram reestadiadas no grupo correto, com o objetivo de avaliar sua evolução. Após o estadiamento cirúrgico, três casos (1,1%) foram catalogados como estádio clínico 0, pois apresentavam somente doença intraductal. Noventa e uma pacientes (34,3%) permaneceram no estádio clínico I e 171 pacientes (64,5%) continuaram no estádio clínico II, com a subdivisão de 95 casos (35,9%) para o IIA e 76 (28,7%) para o IIB.

A figura 20 mostra a distribuição das pacientes classificadas após a cirurgia. Em relação ao estádio clínico pré-operatório houve alteração em 21,9% no estádio clínico I e 11% no estádio clínico II.

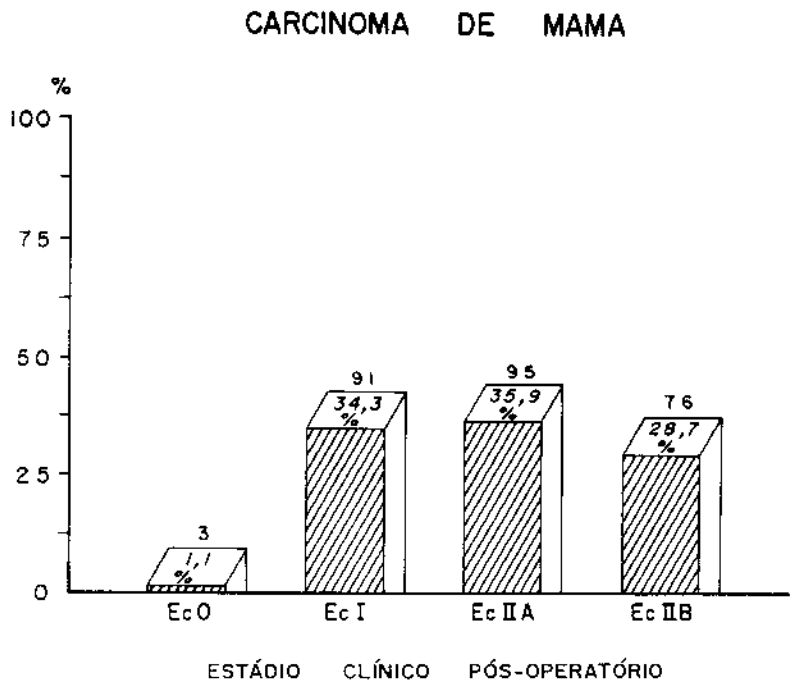

Figura 20 - Estadiamento histopatológico.

Após três semanas da cirurgia, as pacientes foram submetidas ao tratamento radioterápico com equipamento de megavoltagem (Cobalto-60 ou acelerador linear de 4 MeV). O tratamento radioterápico realizado foi de acordo com a técnica publicada por Veronesi (184), compreendendo o uso da megavoltagem na primeira fase, com uma dose tumoral de 5.000 cGy em cinco semanas, localizada em toda a mama (figura 21), e um reforço radioterápico de 1.000 cGy em uma semana, localizado na cicatriz da quadrantectomia e com o uso da radioterapia convencional (figura 22).

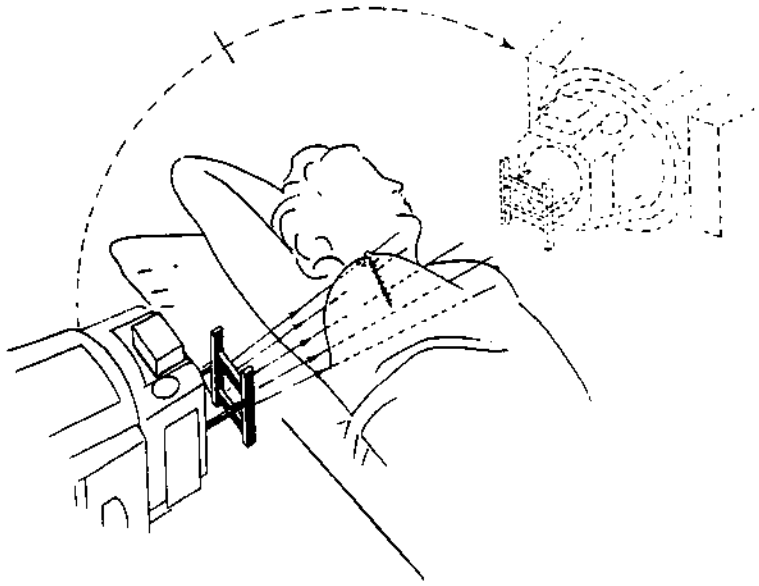

FIGURA 21 - Esquema do tratamento radioterápico com megavoltagem na mama.

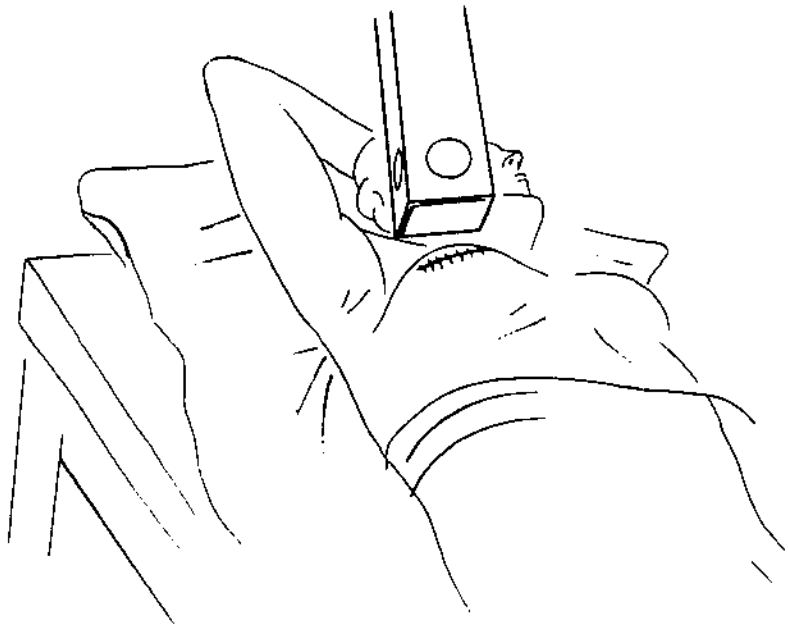

FIGURA 22 - Esquema do reforço radioterápico com ortovoltagem.

Com o intuito de homogeneizar a dose na mama, foram utilizados filtros em cunha. Estes são dispositivos que permitem alterar a forma de distribuição da radiação em uma determinada área durante o tratamento radioterápico com megavoltagem. A figura 23 ilustra a homogeneização da dose na região mamária.

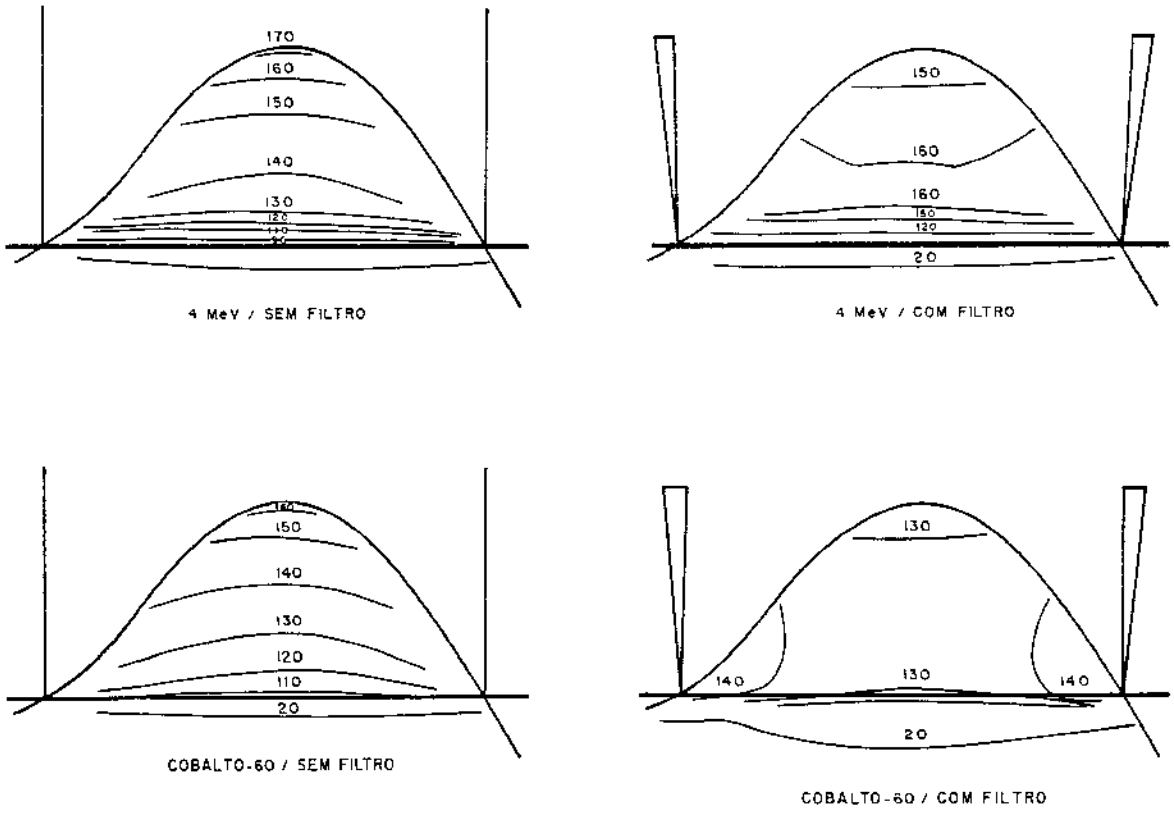

FIGURA 23 - Curvas de isodoses do tratamento radioterápico com megavoltagem.

A distribuição das pacientes de acordo com o tipo de equipamento de megavoltagem pode ser observada na figura 24 e ocorreu com predominância de 63,8% para o acelerador linear.

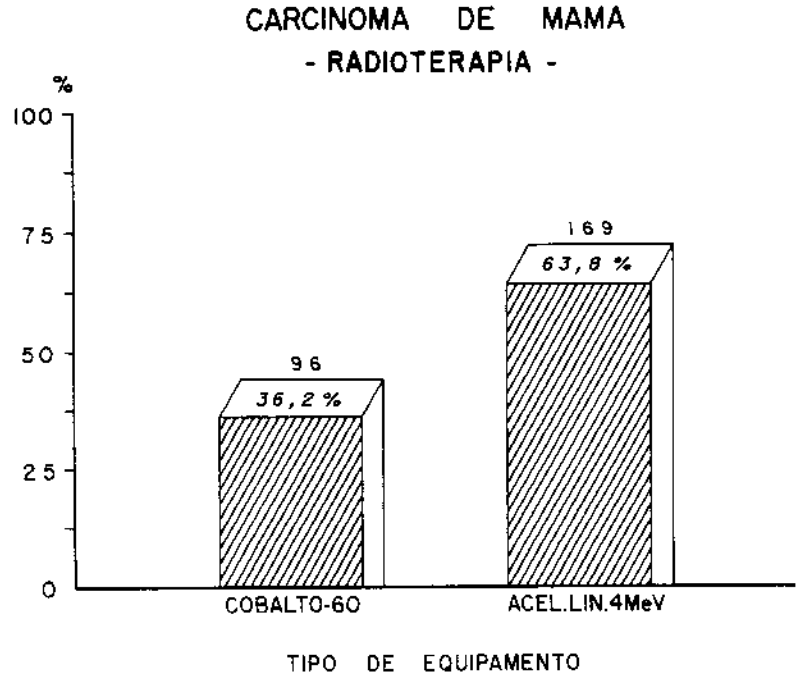

FIGURA 24 - Tipo de equipamento de megavoltagem.

Durante o tratamento radioterápico as pacientes foram orientadas ao uso de um creme que diminuísse a dermatite produzida pela radiação.

A quimioterapia adjuvante foi realizada em 156 pacientes (58,8%), tendo sido utilizado um esquema de poliquimioterapia com três drogas; ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil, seguindo o esquema de Bonadonna e colaboradores (16,17): seis ciclos com intervalos de 21 dias cada um. A figura 25 mostra a distribuição das pacientes e a relação entre o tratamento quimioterápico e seu estadiamento clínico pós-operatório. A predominância da indicação quimioterápica foi no estadiamento II, com um total de 120 pacientes (76,9%).

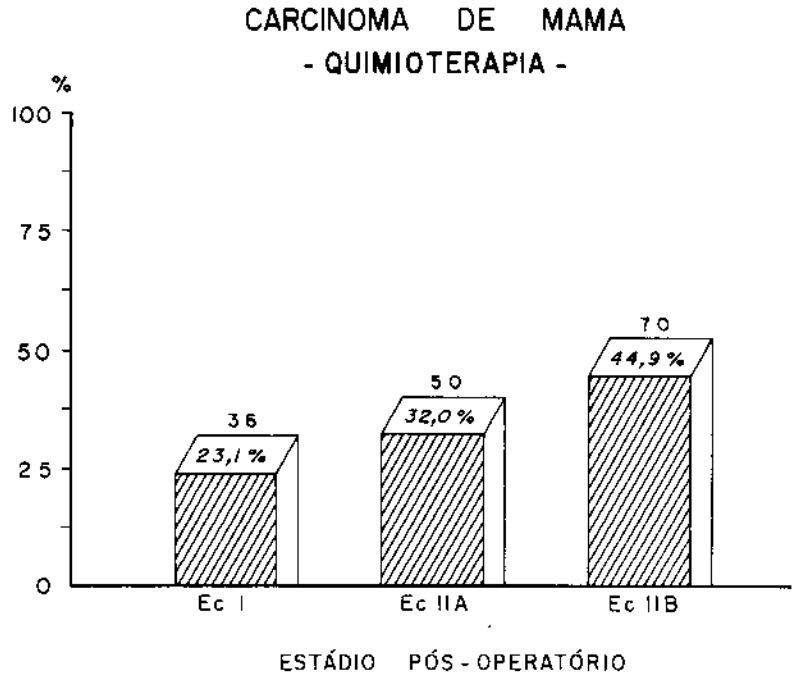

FIGURA 25 - Relação entre a quimioterapia e o estádio clínico pós-operatório.

O uso da quimioterapia em pacientes que não tinham linfonodos comprometidos na axila foi uma decisão da equipe multidisciplinar, sem caráter randômico. O início desta terapêutica foi em 1985. O seguimento clínico das pacientes foi realizado através do exame físico geral e especializado e de exames complementares. Durante o primeiro ano após o término da quimioterapia adjuvante as pacientes retornaram a cada três meses, a cada seis meses no segundo ano e anualmente a partir do terceiro ano. O exame físico especializado compreendeu um exame cuidadoso de ambas as mamas e das drenagens linfáticas regionais. A primeira mamografia foi realizada entre oito a doze meses após o término do tratamento radioterápico e posteriormente anual. Outros exames complementares de rotina foram raios-X de tórax, ultra-sonografia das mamas, abdome e pélvis, bioquímica e hematologia do sangue, além de exames específicos como mapeamento ósseo, tomografia computadorizada, raios-X do esqueleto, conforme as exigências da situação clínica. Nos casos de suspeita de recidiva local, a biópsia foi sempre indicada, optando-se pelo tipo incisional.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Na avaliação dos resultados estéticos usou-se a linha mamilar como referência. Considerou-se "ótimo" as pacientes que não tiveram nenhum desvio do mamilo, "bom" quando o desvio foi pequeno, "regular" quando o desvio foi grande e "mau" na presença de um desvio inaceitável. Por ser a avaliação dos resultados estéticos muita subjetiva, o conceito acima foi anotado durante o seguimento clínico dos oncologistas que acompanharam as pacientes.

A análise estatística dos dados foi realizada com a construção de tabelas descritivas de todas as variáveis em estudo. As funções de sobrevivência foram estudadas de acordo com os estimadores de Kaplan-Meier (113). As análises das funções de sobrevivência foram obtidas tanto para o tempo transcorrido até a recidiva da doença como também até a morte da paciente. Cada função de sobrevivência foi estudada separadamente, segundo as categorias das variáveis independentes; e estas funções foram comparadas pelo teste de Log-Rank (113).

Para se obter conjuntamente os fatores associados e significativos exclusivamente até a recidiva da doença nas pacientes, foi aplicada a técnica estatística de regressão de Cox (32). O conjunto de variáveis estudadas compreendeu a idade, o estado menstrual, o tipo histológico do tumor, o estádio clínico, estádio pós-operatório, o grau histológico, o grau nuclear, o uso de quimioterapia, a recidiva local, a localização do tumor na mama e o tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia. Como variável dependente foi considerado o tempo transcorrido entre o tratamento até a recidiva.

RESULTADOS

4 - Resultados

O tempo médio do seguimento clínico das pacientes foi 42,8 meses, sendo que: o menor tempo de seguimento foi 24 meses e o maior 99 meses.

A figura 26 mostra a distribuição das pacientes de acordo com a recidiva local e a distância. Pode-se ressaltar que as recidivas locais puras ocorreram em seis pacientes, correspondendo a 2,3% dos casos. As recidivas a distância ocorreram em 48 pacientes (18,1%), e oito pacientes (3%) tiveram recidiva local e a distância concomitantemente. Não apresentaram recidiva 203 (76,6%) das pacientes.

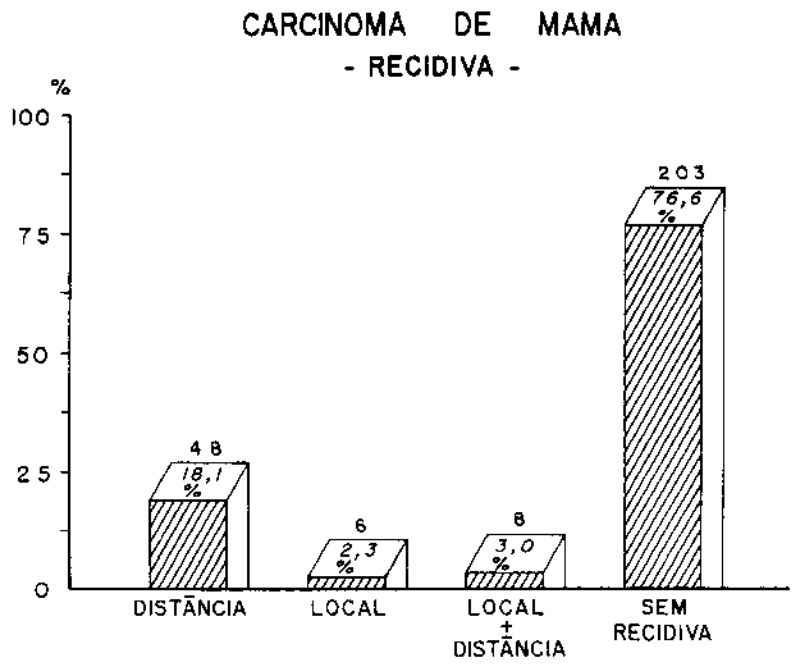

FIGURA 26 - Distribuição das recidivas.

A figura 27 mostra que a curva de sobrevida total de todas as pacientes foi de 89,8% em cinco anos.

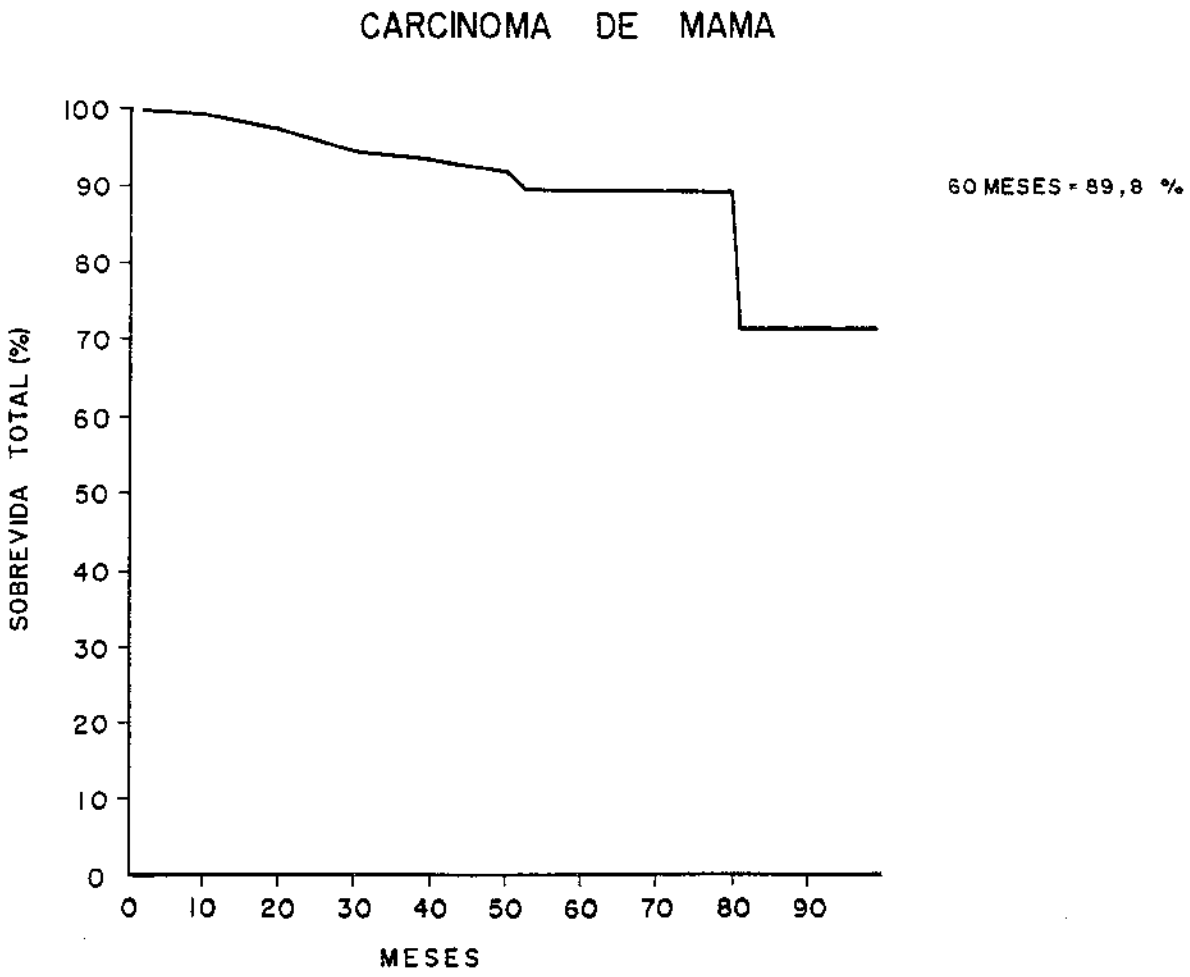

FIGURA 27 - Sobrevida total.

Na figura 28 pode-se observar a mesma análise para a sobrevida livre de doença, que alcançou a taxa de 75,0% nos mesmos anos de seguimento.

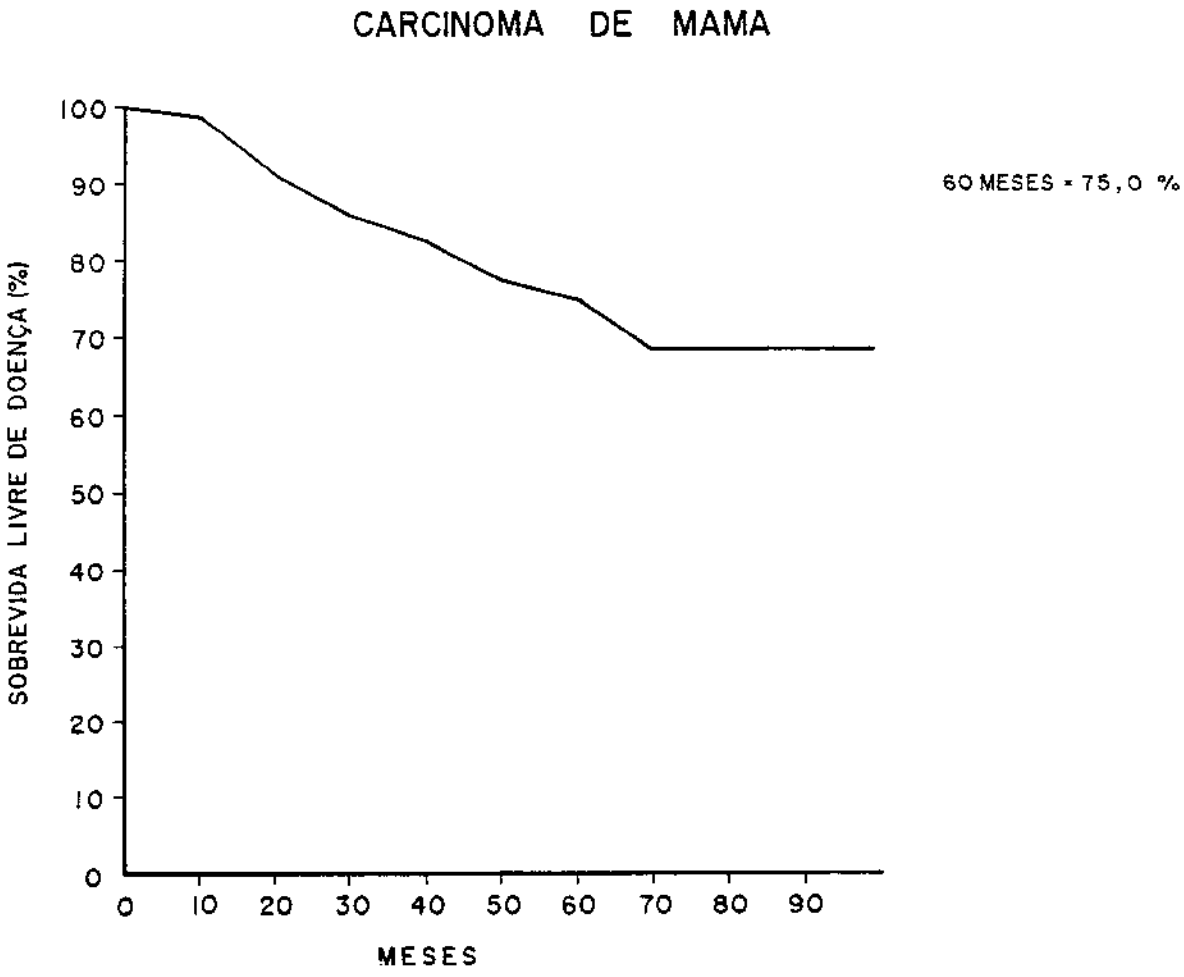

FIGURA 28 - Sobrevida livre de doença.

A figura 29 mostra a sobrevida total segundo o estadiamento das pacientes após a cirurgia (estádios 0, I, IIA e IIB). Nota-se que de acordo com o teste de Log-Rank, ao comparar estas duas variáveis, não houve diferenças estatisticamente significativas (p = 0,210).

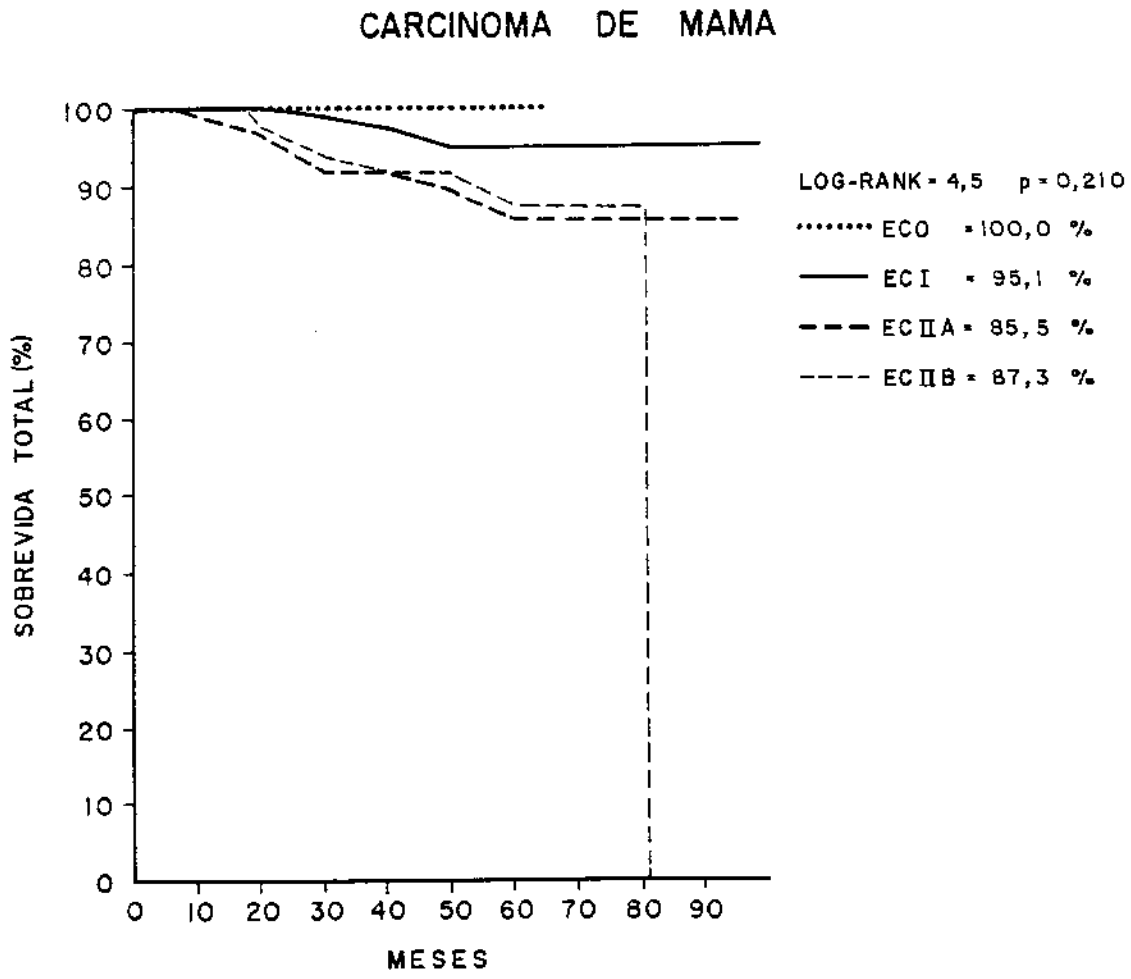

FIGURA 29 - Sobrevida total segundo os estádios histopatológicos.

A sobrevida livre de doença, quando analisada em relação ao estadiamento pós-operatório, também não mostrou diferenças significativas (p = 0,115) (figura 30).

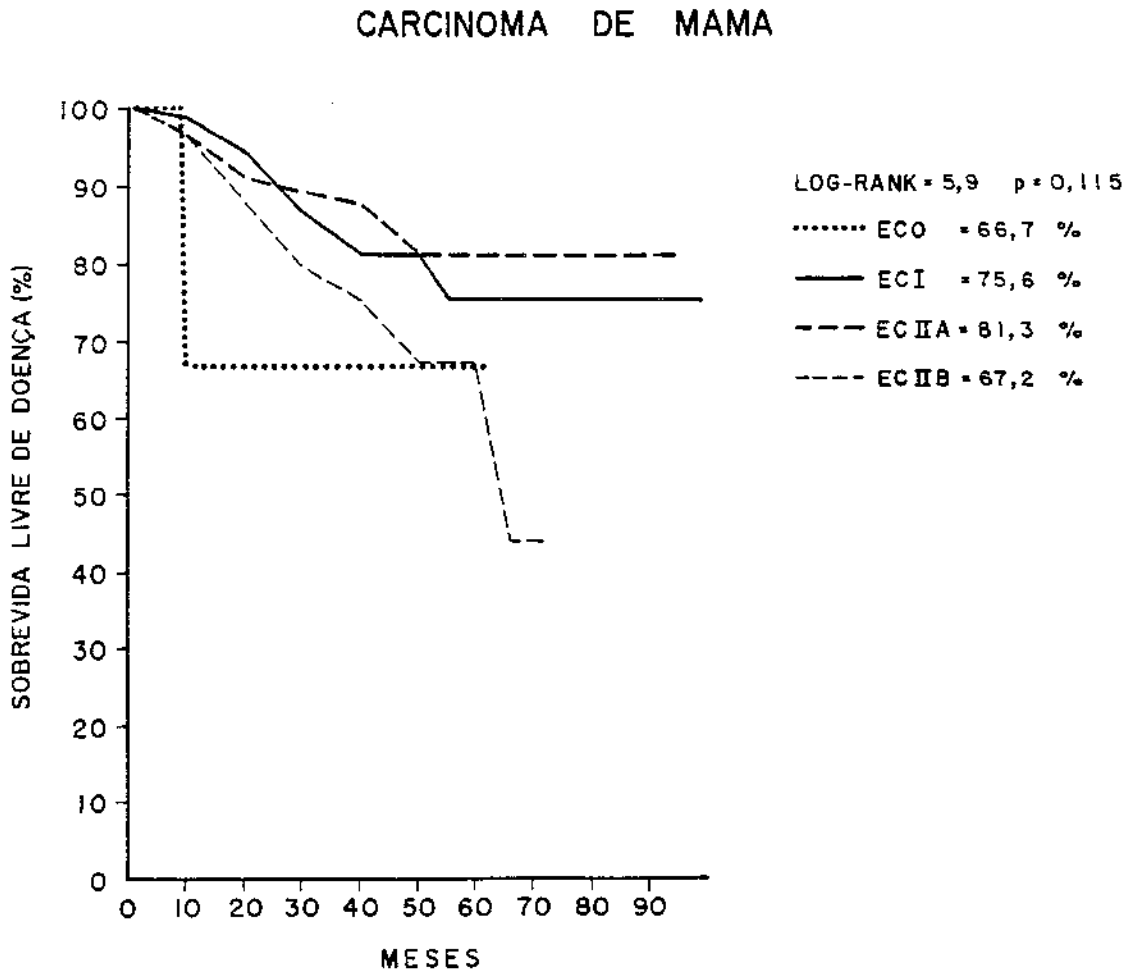

FIGURA 30 - Sobrevida livre de doença e sua relação com os estádios histopatológicos.

As figuras 31 e 32 ilustram respectivamente a sobrevida total e livre de doença das pacientes que receberam quimioterapia adjuvante nos estádios pós-operatórios. Como pode observar-se, não houve diferenças estatisticamente significativas nos três grupos.

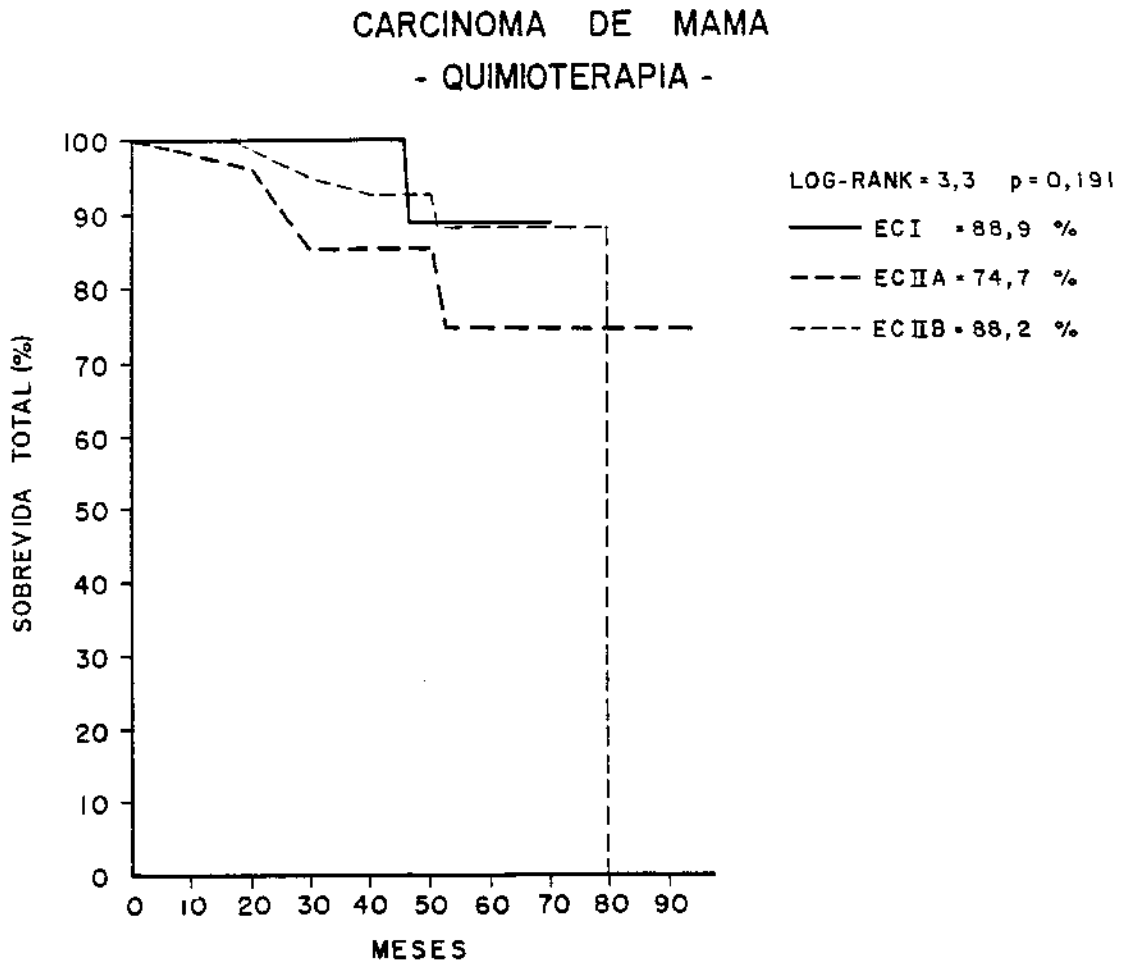

FIGURA 31 - Relação entre os estádios pós-operatórios das pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante e sobrevida total.

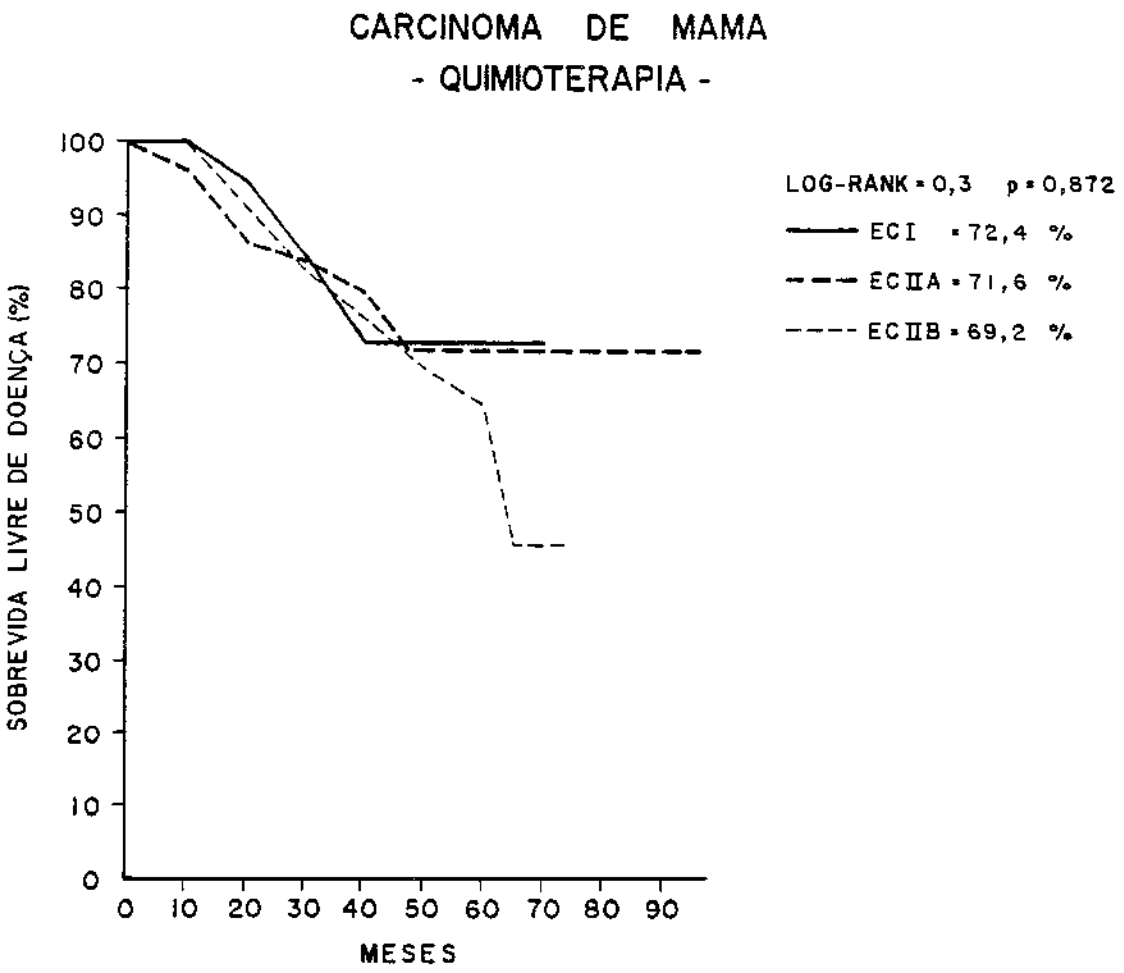

FIGURA 32 - Relação entre os estádios pós-operatórios das pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante e sobrevida livre de doença.

Os resultados estéticos pós-tratamento podem ser observados na figura 33, notando-se que cerca de 60% das pacientes tiveram bons resultados.

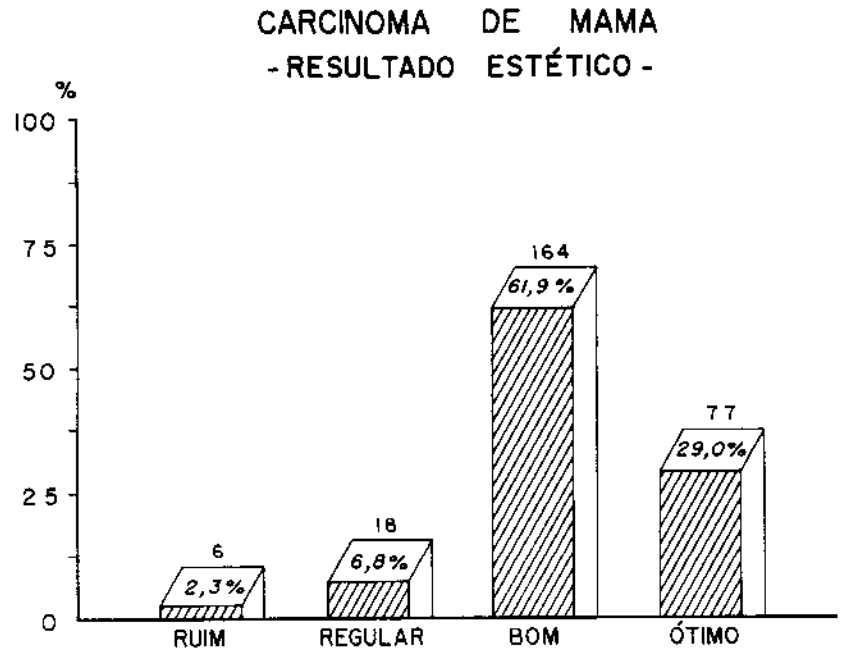

FIGURA 33 - Resultados estéticos.

Logo após a análise pelo teste de Log-Rank, um novo estudo foi realizado, utilizando a técnica de regressão de Cox (32). Considerou-se apenas como variável dependente o tempo decorrido entre o tratamento até a recidiva total (local ou distante) ou o que é o mesmo que a sobrevida livre de doença. Como variáveis independentes, foram consideradas as seguintes: idade, estado menstrual, tipo histológico, estádio clínico, estádio histopatológico, grau histológico, grau nuclear, quimioterapia, recidiva local, localização do tumor na mama, tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia. Na tabela II são observadas as variáveis e sua significação estatística em ordem decrescente.

Tabela II - Variáveis independentes significativas no início da análise

Variáveis	x^2	p	r
Recidiva a distância	296,35	< 0,0001	0,728
Recidiva local	45,84	< 0,0001	0,281
Localização	20,34	< 0,0001	0,182
Grau Histológico	10,10	< 0,002	0,121
Idade	8,57	< 0,004	-0,109
Estado menstrual	5,94	< 0,02	0,084
Estádio patológico	4,95	< 0,03	0,073
Grau nuclear	4,37	< 0,04	0,065

No final da análise a única variável que mostrou-se significativamente associada ($p < 0,0001$) com o tempo até a recidiva total (local ou distante) foi obviamente a recidiva a distância.

Seguindo com a análise, ao eliminar a própria recidiva como variável independente, pode-se observar, na tabela III, o nível de significação em relação à sobrevida livre de doença no início da análise.

Tabela III - Variáveis significativas no início da análise

Variáveis	x^2	p	r
Localização	20,34	< 0,0001	0,182
Grau histológico	10,10	< 0,002	0,121
Idade	8,57	< 0,004	-0,109
Estado menstrual	5,94	< 0 ,02	0,084
Estádio patológico	4,95	< 0,03	0,073
Grau nuclear	4,37	< 0,04	0,065

No final da análise de regressão concluiu-se que só a localização ($p < 0,0001$), a idade ($p < 0,0006$) e o grau histológico ($p < 0,002$) foram fatores significativamente associados ao tempo da recidiva. Quanto maior é a idade, menor é o risco de recidiva, e quanto maior é o grau histológico, o risco incrementa-se (tabela IV).

Tabela IV - Variáveis significativas associadas ao tempo até a recidiva total

Variáveis	x^2	**p**	**r**
Localização	20,05	< 0,0001	0,180
Idade	12,25	< 0,0006	-0,136
Grau histológico	10,79	< 0,002	0,126

Posteriormente foi retirada da análise a localização do tumor, que era altamente significativa pois um grande número de casos tinha localização num mesmo quadrante. A tabela V mostra as variáveis significativas no início da análise.

Tabela V - Variáveis significativas no início da análise

Variáveis	x^2	**p**	**r**
Grau histológico	10,10	< 0,002	0,121
Idade	8,57	< 0,004	-0,109
Estado menstrual	5,94	< 0,02	0,084
Estádio patológico	4,95	< 0,03	0,073
Grau nuclear	4,37	< 0,04	0,065

Porém, no final da análise pôde-se observar que a única variável significativamente associada ao tempo até a recidiva foi o grau histológico, sendo esta associação diretamente proporcional ao risco de recidiva (tabela VI).

Tabela VI - Única variável significativa associada ao tempo até a recidiva total

Variáveis	x^2	**p**	**r**
Grau histológico	9,42	< 0,003	0,116

DISCUSSÃO

5 - Discussão

Atualmente existe um consenso de que a cirurgia conservadora com radioterapia representa uma boa opção terapêutica quando comparada com a mastectomia na terapêutica dos estádios I e II do câncer da mama.

Trabalhos não randomizados, tanto na Europa como nos Estados Unidos (23,28,29,122,135,137,138,147,148,149), têm mostrado excelente sobrevida e controle local da doença. Estes trabalhos forneceram as bases fundamentais e racionais para o desenvolvimento das pesquisas randomizadas comparando a cirurgia conservadora mais radioterapia com a mastectomia.

Atualmente quatro séries publicadas com pacientes avaliadas em estudos randomizados (51,54,156,185,187) demonstraram a inferioridade da mastectomia em comparação com o tratamento conservador no controle da doença até 10 anos. Este controle também foi observado no intervalo livre de doença e na sobrevida total. É importante ressaltar que inclusive as pacientes com linfonodos axilares positivos não obtiveram uma melhora de sobrevida com mastectomia e quimioterapia (188).

Em um estudo do Instituto Nacional do Tumor de Milão (187) demonstrou-se, após 10 anos de seguimento, uma melhora significativa no intervalo livre de doença naquelas pacientes submetidas ao tratamento conservador e a quimioterapia em relação as outras submetidas à cirurgia radical e quimioterapia.

Estes estudos randomizados têm procurado analisar diferentes variáveis independentes no prognóstico das pacientes. Entre elas pode-se mencionar a cirurgia do tumor primário (mastectomia versus quadrantectomia ou excisão ampliada); os discriminantes patológicos para a recidiva local após o tratamento conservador e a radioterapia; o papel da radioterapia mamária após uma biópsia excisional; o papel da radioterapia nos linfonodos regionais; o efeito da quimioterapia associada ou não à radioterapia no controle local da doença, a capacidade de integração entre a radioterapia e a quimioterapia; o efeito do controle loco-regional no intervalo livre de doença e na sobrevida total, nas complicações e sobre o risco de uma neoplasia secundária. Todos estes estudos mostraram que não havia diferença na incidência de tumor na mama contralateral ou de uma segunda neoplasia não mamária.

Um estudo recente do National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) sugeriu que as pacientes com câncer de mama tratadas com radioterapia no plastrão e drenagens linfáticas regionais poderiam ter um risco aumentado em 10 vezes para leucemia aguda quando comparadas com a população normal (49). O risco não foi observado nas pacientes submetidas a tratamento conservador, contido no protocolo do National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) (51). Outro estudo publicado recentemente pelo Connecticut Tumor Registry revelou que o risco relativo de leucemia pós- radioterapia em câncer da mama não foi aumentado (33).

Os resultados de trabalhos prospectivos randomizados, assim como as várias séries retrospectivas, têm ajudado a eliminar dúvidas relacionadas à credibilidade científica do tratamento conservador na doença inicial do câncer da mama.

As doses moderadas de radiação no tratamento desta doença têm, nos estádios iniciais, a finalidade principal de erradicar os focos microscópicos e

multicêntricos da doença, para minimizar a recidiva local no foco primário; beneficiar a qualidade de vida ao máximo com um mínimo risco de complicações e um aceitável resultado cosmético.

A recidiva loco-regional do tratamento cirúrgico conservador seguida de radioterapia, para os estádios iniciais do câncer da mama, varia de 5 a 10% em cinco anos e de 10 a 15% em 10 anos (23,28,29,51,54,122,135,137,138,147,148,149,156,185, 187), sendo estes dados comparáveis aos da mastectomia. Atualmente procura-se, com ênfase, identificar os fatores de risco para a seleção das pacientes que apresentariam uma possibilidade maior de desenvolver recidiva local após tratamento conservador. A identificação dos fatores de risco para recidiva local e/ou metástase traria subsídios na hora de decidir a seleção das pacientes para as diferentes modalidades terapêuticas.

Os resultados obtidos nos trabalhos citados, embora confirmatórios dos benefícios da terapêutica conservadora em relação à mastectomia, têm despertado certos conflitos. Isto tem acontecido porque, apesar das diferenças serem muito discretas, às vezes tendem a aparecer nesta população especial de pacientes tratadas. Por outro lado, as comparações, aparentemente apropriadas, podem não ser de confiança, a menos que se limitem a grupos semelhantes de pacientes. Assim, revendo os dados citados na literatura, aparece como muito difícil estabelecer um consenso de precisão dos fatores que predispõem ao risco de recidiva e sobrevida total, os quais seriam significantes para mudar a terapêutica, de conservadora para radical.

Dentro dos dados da literatura, analisados, pode-se observar que as pacientes candidatas a uma cirurgia conservadora com radioterapia devem enquadrar-se nos seguintes parâmetros:

1. Tumor primário menor ou igual a 5 cm de diâmetro determinado clinicamente, mamograficamente ou através de estudo histopatológico.

2. Tumor único e bem definido.

3. Mamas pequenas ou moderadamente grandes.

4. Na presença de microcalcificações, elas devem ser focais e não difusas.

Como contra-indicações relativas, devem incluir-se pacientes com mamas grandes e pendulosas onde a possibilidade de dar doses homogêneas de radioterapia pode ficar comprometida, além de um resultado estético inadequado. As pacientes com mamas pequenas e tumores grandes também apresentam dificuldade pela retirada do tumor, que resultará em uma significante perda do tecido mamário total, e os resultados estéticos poderão ser inadequados.

Uma contra-indicação absoluta ao tratamento conservador seriam as pacientes portadoras de doença multicêntrica intensa e ou microcalcificações difusas, porque esses dois fatores isolados ou concomitantes aumentam a possibilidade de recidiva local.

Existe consenso que na doença multicêntrica a exérese do tumor não será uma cirurgia adequada e a presença de microcalcificações difusas indica que haverá um componente intraductal intenso. Também as pacientes portadoras de doença colágena vascular podem apresentar um risco aumentado de complicações severas, tais como fibrose ou necrose do tecido conjuntivo, e, portanto, a mastectomia deve ter preferência nessas pacientes.

Postula-se que a recidiva local esteja tanto relacionada com a presença significante de doença residual após uma biópsia excisional quanto com uma radiossensibilidade diminuída do tumor. Porém, existe pouca evidência que suporte esta última afirmação. Frazier e Cols. e Holland (62,88) mostraram que, pacientes submetidas à biópsia excisional com margem de segurança de 2 cm, apresentaram uma incidência de 30 a 40% de doença residual quando submetidas à mastectomia. Dois terços destas lesões residuais tinham carcinoma ductal não invasivo e o terço restante apresentou carcinoma invasivo. A extensão do tumor residual parece estar relacionada

a certas características histológicas do tumor primário. Estas características incluem a presença de um componente intraductal extensivo, termo que foi primeiramente definido pelo "Joint Center for Radiation Therapy" (89), que incluiu simultaneamente a presença de duas situações:

1. Carcinoma intraductal presente em 25% ou mais da massa tumoral primária.

2. A certeza da presença de carcinoma intraductal além da margem infiltrativa do tumor.

O componente ductal extensivo foi subdividido em dois tipos: o chamado "extensivo intraductal macroscópico", definido quando há uma massa tumoral com o componente intraductal limitado ao nódulo palpável, e o chamado "extensivo intraductal microscópico", quando é detectado somente na análise histopatológica do tumor. Recht e colaboradores (145) demonstraram que nos casos em que a presença do componente intraductal é extensiva, aumenta o índice de recidiva local quando comparado com um grupo semelhante, sem a presença deste componente. Uma das maneiras de avaliar pré-operatoriamente a presença do componente intraductal extensivo é um estudo criterioso da mamografia, na busca da caracterização da extensão e dos tipos das microcalcificações, porque a presença difusa delas sugere fortemente que o componente encontra-se na mama (84).

Aceita-se a presença do componente extensivo intraductal como um fator de risco para a recidiva local primária do câncer mamário. Isto é mais freqüente quando a biópsia excisional é realizada sem ressecção de tecido mamário normal circunjacente (84).

A extensão da ressecção cirúrgica que poderia minimizar a recidiva local e produzir um ótimo resultado cosmético, ainda é discutível. Certos autores defendem a quadrantectomia, teoricamente redutora da taxa de recidiva local mas com um claro prejuízo da estética; enquanto outros apregoam o uso da exérese limitada ao tumor (26,28,130,178,183). Aqueles que defendem a última posição sustentam que quando

comparam-se os resultados da excisão ampla, com margens de segurança com a quadrantectomia, esta última não apresenta uma incidência significativamente menor de recidiva local.

Vários autores têm sugerido que pacientes submetidas à biópsia incisional fora das Instituições têm taxa de recidiva aumentada (120,123,164). Esta observação tem sido pretexto para repetir a exérese no local da lesão primária naquelas pacientes cuja retirada inicial não havia fornecido dados fundamentais para a análise das margens da exérese. As indicações para a reexcisão no local do tumor primário incluem uma biópsia incisional inicial com margens patológicas positivas ou desconhecidas no material, componente intraductal extensivo na biópsia excisional inicial e microcalcificações residuais observadas na mamografia pós-biópsia.

Ultimamente vem aumentando a atenção dada à situação das margens de ressecção cirúrgicas e a presença ou não de tumor microscópico nestas margens. A avaliação das margens da ressecção é um instrumento que fornece uma guia para a extensão da cirurgia - estima o peso do tumor residual e ajuda nas decisões terapêuticas (158).

A presença do carcinoma ductal e lobular infiltrativo apresenta uma maior incidência de recidiva local quando estudada em relação a outros tipos tumorais. Ademais a presença de linfonodos axilares não tem se mostrado um fator que aumenta o índice de recidiva local (28,143,165) na técnica conservadora, ao contrário do que se observa nas recidivas do plastrão em pacientes mastectomizadas.

Dois outros fatores clínicos também não têm mostrado correlação com a incidência de recidiva local no tratamento conservador: o tamanho do tumor primário, quando compara-se T1 versus T2 (24,52,167) e a topografia do mesmo (19,24,181).

Em relação ao último ponto, devem ser tomados cuidados maiores quando o tumor está localizado na região subareolar, pois estudos histopatológicos têm

demonstrado que os tumores localizados dentro dos 2 cm da região areolar envolverão esta estrutura em 42% dos casos (19,84). Nesta situação pode haver uma extensão do tumor através dos ductos mamários, não percebida grosseiramente. Porém, mesmo com esta restrição, as pacientes com tumores subareolares podem ser consideradas candidatas ao tratamento conservador, caso o tumor seja bem localizado e ocorra uma adequada excisão tumoral acompanhada de margens cirúrgicas livres.

As pacientes com doença multicêntrica grosseira, diagnosticada tanto clínica ou mamograficamente no pré-operatório ou durante a cirurgia, têm demonstrado uma taxa de recidiva local de 40% após o tratamento conservador. Um estudo realizado na Universidade da Pensilvânia (60), com 17 pacientes portadoras de doença multicêntrica submetidas à mastectomia, revelou um comprometimento de três ou quatro quadrantes da mama em 53% dos casos, quando feita análise histopatológica. Em pacientes com patologias similares, com microcalcificações difusas, tem sido encontrado envolvimento tumoral de dois ou mais quadrantes em cerca de 43%. A presença de doença multicêntrica grosseira ou microcalcificações difusas estão associadas a um fator significante de tumor residual e com uma alta taxa de recidiva local em pacientes submetidas a tratamento conservador.

No presente estudo a taxa de recidiva local pura foi de 2,3%, um pouco abaixo daquela citada na literatura, mas, somando os casos de recidiva local com a recidiva regional e a distância, os valores chegam a 5,2%, portanto similares aos dos encontrados na literatura.

As recidivas locais isoladas foram observadas em seis pacientes e todas elas ocorreram na cicatriz da quadrantectomia, sendo que cinco tinham sido classificadas como estádio I e uma estádio 0. As pacientes do estádio I tiveram suas recidivas locais com intervalos entre nove e 30 meses (média de 18 meses) após o fim do tratamento radioterápico e a paciente do estádio 0 apresentou sua recidiva sete meses após. Cinco pacientes deste grupo apresentaram tumor indiferenciado, ou seja, alto grau histológico e baixo grau nuclear; uma paciente apresentou tumor diferenciado (baixo grau histológico e alto grau nuclear), mas possuía a presença de carcinoma intraductal multifocal. Esta última paciente foi a única que apresentou estádio 0 e as restantes

estádio I. Só três pacientes deste grupo receberam quimioterapia adjuvante. A conduta para o controle da recidiva foi a exérese local em três pacientes, a mastectomia simples em duas e a mastectomia radical em uma paciente. Estas pacientes não mostraram evidência de doença até a apresentação do trabalho.

Os números mostraram que o controle local da doença foi bom e que possivelmente o tipo da cirurgia empregada (quadrantectomia) poderia ser o principal fator, pois a revisão do estudo histopatológico não revelou nenhum caso com margens cirúrgicas comprometidas. O tipo de reforço radioterápico empregado serviu para aumentar a dose na cicatriz da quadrantectomia, que recebeu o total de 6.000 cGy. Como as recidivas puras foram na cicatriz da cirurgia, este reforço obviamente não influenciou na ocorrência ou não de recidiva. Isto pode-se ver mais claro quando foram analisados os casos que tiveram recidiva local concomitante com a regional e/ou distante, pois elas foram além do quadrante operado, em outros quadrantes e também na cicatriz cirúrgica. Estes dados estão em concordância com os de outros autores (51,187).

A relação entre a idade da paciente e a incidência de recidiva local ainda é controvertida. Em vários estudos institucionais (145) a idade das pacientes no diagnóstico da doença tem sido analisada devido à possibilidade de associação desta variável com a probabilidade de recidiva do carcinoma após um tratamento com cirurgia conservadora e radioterapia. Estes estudos diferem no grupo etário das pacientes examinadas, diante da dificuldade de definição do chamado grupo jovem (20 a 30, 30 a 40, 40 a 50 anos). Vários estudos têm demonstrado que não há diferença nas taxas de recidiva quando feita comparação entre pacientes com menos de 50 anos e com mais de 50 anos (24,50,118,128,145). A maioria dos estudos (24,37,145,182,189) tem mostrado uma diferença significante nas taxas de recidiva mamária entre as pacientes mais jovens quando comparadas com as mais idosas, quando as avaliações são realizadas entre 30 e 40 anos.

Há possíveis explicações para as diferenças nas taxas de recidivas entre as pacientes jovens e mais idosas. Uma delas seria a tendência para o uso de uma ressecção mais limitada nas pacientes jovens, com o intuito de obter um melhor

resultado estético. Como conseqüência, isto poderia causar a presença de mais doença residual no local da exérese. Isto ocorreu na maioria das pacientes do grupo de Boston (144), onde não foi empregada uma atenção cuidadosa das margens de segurança tecidual; o que somada à presença do componente intraductal, apesar de mais freqüente nas pacientes jovens, causaria um risco maior de doença residual após uma exérese sem margens de segurança adequada. Mas, ao contrário desta afirmação, o estudo do Instituto Curie (189), no qual as pacientes tiveram a exérese tumoral com margens cirúrgicas de 2 cm ou mais de tecido normal, o índice de recidiva foi semelhante aos já citados nas pacientes jovens.

É também possível que a idade da paciente esteja relacionada com diferenças no comportamento biológico do carcinoma mamário. Na série do grupo de Boston (144) foi encontrado um aumento na incidência do componente intraductal nas pacientes jovens e esta tendência parece pesar muito na variação das taxas das recidivas mamárias entre as diferentes faixas etárias, embora sozinha não possa responder por toda a variação.

Outros estudos têm avaliado as características patológicas do tumor primário e do tecido mamário normal nas pacientes mastectomizadas, em função da idade, e os resultados obtidos são diferentes. Em um estudo do Instituto Paoli-Calmette de Marseille (93), realizado de 1980 a 1983, 38 pacientes com menos de 40 anos foram comparadas a 111 pacientes com mais de 40 anos. O grau histológico III foi mais freqüente nas pacientes jovens, especialmente naquelas menores de 35 anos <35,5%; 35 a 39 anos 35%; 40 ou mais anos 28%. O comprometimento dos linfonodos regionais foi mais freqüente nas pacientes jovens (73% versus 46%), que tinham uma alta incidência de invasão linfática (38% versus 19%). A presença do componente intraductal foi maior nas pacientes mais jovens e 67% daquelas menores de 35 anos tinham o componente de maneira proeminente, estando presente apenas em 25% das pacientes de 35 a 39 anos e em 28% daquelas maiores de 40 anos. As pacientes menores de 40 anos tiveram uma incidência maior de lesões multicêntricas do que aquelas de mais de 40 anos (35% versus 23%). Na série de Lesser e cols. (114) as pacientes mais jovens apresentaram tumores com alta incidência de receptores estrogênicos negativos e na série de Taylor e cols. (175) as pacientes menores de 40

anos apresentaram uma diploidia menor do que aquelas maiores de 40 anos (17% versus 38%).

Os tumores de células aneuplóides ou tetraplóides têm uma incidência maior de recidiva do que os tumores de células diplóides (176). Slamon e cols. (163) encontrou a presença do oncogene Her-2 aumentado em pacientes portadoras de câncer mamário, tendo aquelas com menos de 50 anos mais o oncogene quando comparadas com pacientes de mais de 50 anos (54% versus 29%). A presença do oncogene aumentado tem sido relatada como indicador do tempo da recidiva em pacientes com linfonodos comprometidos, independente do número de gânglios axilares envolvidos. Vários trabalhos sugerem que o prognóstico das pacientes jovens tratadas com mastectomia (com ou sem radioterapia adjuvante) é pior do que das pacientes mais velhas e que a doença, por si só, pode ser mais agressiva nas pacientes jovens (66,71,91,129,132).

Outros autores, como Kurtz e colaboradores (106,107,108) e Mathews e colaboradores (119), sugerem que as pacientes jovens e pré-menopausadas apresentam uma chance maior de recidiva local, enquanto a experiência de Fowble e colaboradores (60) e de Haffty e colaboradores (73) sugere que não existe relação significativa entre a possibilidade de recidiva e as idades das pacientes. No presente estudo a idade das pacientes mostrou ser uma variável significativa ($p < 0,004$) na primeira análise e, desta forma, aparentemente as pacientes mais jovens estiveram mais sujeitas às recidivas. Entretanto, quando este fator foi analisado isoladamente, não continuou sendo significativo e sua importância ressalta-se na associação com outras variáveis estudadas. Estes achados da primeira análise estão de acordo com os trabalhos de Recht e cols. (144), Kurtz e cols. (106,107,108) e Mathews e cols. (119), os quais sustentam que a idade é importante.

A relação entre o estado menstrual da paciente e a incidência da recidiva local acompanha de certa forma as características apresentadas pela idade, e a literatura revisada não define de maneira clara esta relação.

Os trabalhos de Fourquet e cols. (59) e Calle e cols. (24), objetos de um longo seguimento clínico cujas variáveis, portanto, tiveram um peso importante e significativo, referem que o estado menstrual está associado à possibilidade de recidiva local e que as pacientes pré-menopausadas estão mais sujeitas a esta recidiva.

No presente estudo o estado menstrual das pacientes acompanhou o fator idade e teve um valor significativo ($p < 0,02$), mas somente quando analisado em associação com outras variáveis. Quando analisado isoladamente, não foi significativo.

Esta variável do estado menstrual poderá ser melhor elucidada à medida em que estiverem à disposição estudos de dosagens de receptores hormonais para estrógeno e progesterona em séries randomizadas e com seguimento clínico adequado.

O uso da quimioterapia adjuvante no carcinoma da mama tem o objetivo de diminuir o risco da recidiva local, regional e distante e, também, de prolongar a sobrevida das pacientes de alto risco. Até o presente momento, um programa ótimo de quimioterapia não foi determinado, e a interação entre o tratamento multidisciplinar da cirurgia, radioterapia e quimioterapia tem trazido novas questões ainda sem respostas adequadas, como a seleção dos agentes quimioterápicos, a seqüência correta da quimioterapia e radioterapia, a dificuldade de administrar doses ótimas de quimioterapia e o efeito da quimioterapia nos resultados cosméticos e nas complicações.

Os esquemas mais conhecidos e utilizados são o CMF (ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil) de uso concomitante (17), fluorouracil e melphalan de uso seqüencial (48), CAF (ciclofosfamida, adriamicina e fluorouracil) de uso seqüencial (67), AC (adriamicina e ciclofosfamida) também de uso seqüencial (67). Todos eles têm sido utilizados em diversas séries e analisados em estudos retrospectivos. A eficácia da quimioterapia adjuvante parece estar relacionada com o início precoce após a cirurgia e à possibilidade de administrar doses consideradas adequadas para atuar na reprodução celular, dentro dos limites de toxicidade toleradas pelas pacientes. De acordo com Boyages e cols. (19), Clarke e cols. (28) e Harter e

Cols. (83), há necessidade que o tempo entre a cirurgia e a radioterapia seja menor do que sete semanas para que não ocorra um aumento no risco da recidiva, e o uso de quimioterapia concomitante tem diminuído este risco (69). Até a presente data não existe uma definição própria para a interação entre a radioterapia e a quimioterapia, seja seqüencial ou concomitante.

Na ocorrência de toxicidade hematológica pela quimioterapia, a redução da dose das drogas deve ser baseada na contagem absoluta dos granulócitos e não na contagem total dos glóbulos brancos. E, a opção de atrasar em uma ou duas semanas o próximo ciclo de quimioterapia, é mais oportuna do que reduzir a dose empregada. Segundo Ann Rose e cols. (2), Borges e Keijser (18), Fisher e cols. (50), Solin e cols. (165) e Veronesi (187) a adição da quimioterapia adjuvante no tratamento conservador parece diminuir a taxa de recidiva local do carcinoma da mama, mas, por outro lado, pode afetar o resultado estético e aumentar a incidência do edema do braço, das fraturas de arcos costais e da pneumonite sintomática. Assim, o uso de quimioterapia adjuvante nas pacientes pré-menopausadas tem demonstrado uma diminuição no índice de recidiva local (165).

Do grupo das pacientes de recidiva local pura, ou seja, seis pacientes, somente três foram submetidas à quimioterapia adjuvante, pois no início do protocolo as pacientes com linfonodos axilares negativos não recebiam este tipo de tratamento. Portanto a sua análise neste grupo pequeno ficou prejudicada, e a análise das curvas de sobrevida livre de doença e total, com o uso da quimioterapia, não mostrou ser significativa entre os diferentes estádios pós-cirúrgicos ($p < 0,87$) e ($p < 0,19$).

Na atual classificação do carcinoma mamário (87) há uma diferença entre os estádios I e II, que se dá pelo tamanho do tumor e de acordo com o comprometimento dos linfonodos axilares, e no estádio II há uma subclassificação em IIA e IIB, conforme a existência ou não de linfonodos comprometidos na região axilar.

De maneira geral a presença de linfonodos comprometidos na região axilar piora o prognóstico das pacientes portadoras de tumor mamário (20,26,46,48,50,

51,103,139,161,186,187,188) e esta observação também ocorre nas pacientes submetidas ao tratamento conservador.

Vários estudos relatam não haver diferença relativa de sobrevida das pacientes quando comparados os tumores T1 e T2 (7,23,28,29,35,51,54,122,135,137, 138,147,148,149,156,185,187), ainda que outros estudos (102,181) apontem diferenças nas sobrevidas. A atual classificação do carcinoma mamário pela UICC (87) reflete a necessidade que houve de se separar as pacientes do estádio patológico II devido às diferenças de sobrevidas que ocorrem de acordo com o número de linfonodos axilares comprometidos, além da característica desta invasão; pois a doença pode invadir os tecidos da axila e, portanto, de maneira extranodal, caracterizando a agressividade tumoral e conseqüentemente uma piora do prognóstico (40). No presente estudo o estadiamento da doença, após a cirurgia conservadora e o esvaziamento axilar completo, revelou-se uma variável significativa no início da análise $p < 0,03$), mas ela não se manteve significativa na análise final do tempo até a recidiva da doença. A análise das curvas de sobrevida total e livre de doença entre os diferentes estádios pós-cirúrgicos refletem a piora da sobrevida das pacientes, quando comparados os estádios 0, I, IIA e IIB, mas, até a presente data, esta diferença não é significativa do ponto de vista estatístico. Os dados observados neste trabalho estão de acordo com os de outros autores (7,23,28,29,35,51,54,122,135,137,138,147,148,149,156,185,187).

Os graus histológico e nuclear de um carcinoma ductal invasivo coincidem na grande maioria da análise destes tumores. Tem sido demonstrado que as pacientes com carcinomas ductais invasivos indiferenciados (alto grau histológico e baixo grau nuclear) possuem uma freqüência significativa de desenvolver metástases em linfonodos axilares e mais recidivas. Portanto aquelas pacientes que possuem tumores com alto grau histológico e baixo grau nuclear têm maior possibilidade de morrer de doença metastática (9,10,11,34,152,169). Os graus histológico e nuclear têm-se mostrado fatores significantes de prognóstico nas pacientes estadiadas pós-cirurgia, especialmente entre aquelas sem comprometimento dos linfonodos axilares (estádio I e IIA) (36).

A ausência da formação tubular é uma característica histológica dos carcinomas mamários e constitui uma particularidade desfavorável do ponto de vista histológico que, quando combinada com uma citologia nuclear indiferenciada, está associada a um risco de recidiva 20 vezes maior do que nas pacientes que não tinham estas variáveis (133).

Rosen e cols. (153), em uma série bem estudada e classificada de pacientes com estádio IIB (T1N1M0), observou que nem o grau histológico nem o grau nuclear esteve correlacionado ao resultado encontrado. Outros autores falharam em considerar o grau nuclear como um fator importante de prognóstico em pacientes com tumores iniciais do carcinoma mamário (101). Entretanto, uma análise de casos controlados de pacientes que sobreviveram 25 anos após a mastectomia radical por carcinoma invasivo, revelou uma alta proporção de tumores classificados no grau histológico I (43%) entre as pacientes que sobreviveram um longo tempo e aquelas do grupo de controle (36). Recentemente, Fisher e colaboradores (53) publicaram um trabalho sobre o estudo randomizado de pacientes submetidas à cirurgia conservadora mais radioterapia e mastectomia radical modificada em que o grau nuclear e o histológico foram as variáveis prognósticas mais significativas, em nível de 1%.

O grau histológico apresenta uma correlação significante da freqüência de recidiva e morte devido à doença com o intervalo livre de doença e a sobrevida total, independente do estádio clínico. Os carcinomas de alto grau de indiferenciação resultam em falências de tratamento precoce, enquanto as recidivas tardias são observadas nos tumores de baixo grau de indiferenciação (63).

Nos casos do presente estudo observou-se que o grau histológico e nuclear foram variáveis significativas no início da análise quando consideradas associadas ($p < 0,002$ e $p < 0,04$), porém, o grau histológico mostrou ser a única variável significativa até o final da análise regressiva de Cox para as variáveis independentes analisadas ($p < 0,003$). Estas observações estão de acordo com outros autores (9,10,11,34,35,36,43,53,63,84,101,133,141,143,144,145,152,153,158,159,164,165,169,172).

A topografia do tumor na mama, de acordo com Spratt e Donegan (168), não influencia a sobrevida das pacientes, e a relação entre a localização do tumor primário na mama e seu prognóstico foi também investigada em grandes séries de pacientes do "National Survey of the Americam College of Surgeons-1978" (127) e do "National Surgical Adjuvant Breast Project" (47).

No primeiro estudo (127), os resultados obtidos de 9.401 pacientes em cinco anos, onde foram estudadas a relação do tamanho do tumor primário, sua localização e o envolvimento dos linfonodos axilares, revelou que as pacientes com tumores mediais e linfonodos negativos evoluíam pior do que aquelas com tumores localizados lateralmente e também com linfonodos axilares negativos (taxa de recidiva de 18% versus 14%, $p < 0,005$). Os resultados para pacientes com linfonodos axilares positivos não foram estatisticamente diferentes, baseados na localização do tumor. Nesta série, as pacientes foram tratadas com mastectomia radical sem radioterapia. Os resultados do segundo estudo (47) foram semelhantes aos do primeiro.

No presente estudo não houve uma distribuição homogênea dos tumores na mama e 61% dos carcinomas estavam localizados no quadrante súpero-externo. Quando analisada a localização tumoral como uma variável independente, ela mostrou-se altamente significativa ($p < 0,0001$) no início da análise, todavia esta significância encontra-se viciada do ponto de vista estatístico, causando dificuldades de comparação com os dados da literatura devido à concentração dos tumores em um quadrante. A classificação histológica adotada foi a da Organização Mundial da Saúde (157), ocorrendo diferenças no prognóstico dos tipos histológicos e alterações nas sobrevidas das pacientes (151).

Excluindo os carcinomas intraductais e intralobulares não infiltrativos, o carcinoma ductal infiltrativo predomina a apresentação dos tumores mamários e, associado a outros fatores histológicos, considera-se o de pior prognóstico, salvo o "carcinoma inflamatório", que, na classificação da Organização Mundial da Saúde, é considerado uma entidade clínica separada (193). No presente estudo 90,2% das pacientes apresentaram carcinoma ductal infiltrativo e como variável independente não foi significativa ($p < 0,15$).

A importância de iniciar precocemente o tratamento do câncer da mama tem sido universalmente aceita sem discussão. Como se acredita que a doença caminha com um curso uniforme e progressivo, está claro que, assumindo rapidamente a terapêutica, será oferecida a melhor ajuda em termos de sobrevida. Entretanto, os dados que suportam este procedimento são escassos. Existem problemas de ordem prática na avaliação da importância do atraso do tratamento como um fator prognóstico. Um deles é que a extensão do atraso nem sempre é distinguível. A própria paciente pode influir nisso, quando oculta a existência da patologia na sua consulta médica. Outro problema de origem metodológica está relacionado à integração dos efeitos combinados do atraso da terapêutica e o estádio da doença. Dentro de um mesmo estádio, pacientes com atraso longo podem ter uma doença de evolução indolente, enquanto outras, com terapêutica precoce, podem ter uma doença muito agressiva. Conseqüentemente, dentro de um mesmo estádio pode verificar-se enganos (150).

Bloom (15) relatou que o atraso no tratamento das pacientes do estádio I é um fator de prognóstico importante e Koscielny e colaboradores (103), através de estudo mamográfico, sugeriram veementemente que o início do tratamento é de grande valor prognóstico para as pacientes. No presente estudo, o tempo decorrido entre a biópsia diagnóstica e a cirurgia conservadora foi de 17,4 dias, e, analisado como uma variável independente, não mostrou-se significativa ($p < 0,41$). Também o estádio clínico pré-operatório, estudado como uma variável independente, não foi significativo ($p < 0,83$) neste trabalho.

As controvérsias radioterápicas atuais no tratamento do câncer da mama incluem o papel da radioterapia após a cirurgia conservadora: a extensão do tratamento radioterápico, isto é, irradiação da mama versus irradiação da mama mais as drenagens linfáticas regionais, o papel do reforço radioterápico e o tipo de reforço. A excisão ampla do tumor, ou seja, quadrantectomia, sem o uso de radioterapia nos tumores iniciais de mama (estádios I e II) tem resultado em taxas de recidiva locais de 8 a 64% (30,64,70,74,97,124,174,185). Um protocolo do National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) confirma uma alta incidência de recidiva local naquelas pacientes submetidas à excisão ampliada com margens cirúrgicas livres e dissecção axilar sem radioterapia (51). Nesse estudo a utilização de quimioterapia nas pacientes

com linfonodos axilares positivos e submetidas à mastectomia segmentar sem radioterapia não mostrou diminuição no índice de recidiva local. Outra análise desse estudo revelou que um grupo de pacientes portadoras de tumor com tamanho variável, de 0 a 1 cm, submetido à mastectomia segmentar, não se beneficiou da radioterapia na mama, em termos de recidiva local, e as pacientes portadoras de extensão intralinfática tiveram uma taxa de 41% de recidiva local quando não submetidas à radioterapia.

O papel da radioterapia nos linfonodos regionais, tanto em pacientes com linfonodos positivos ou negativos, tem sido questionado, principalmente por causa das complicações decorrentes da irradiação da fossa supraclavicular e axila, como fibrose causada pela junção de campos de radiação, fibrose na fossa supraclavicular ou na prega peitoral, neuropatia braquial, aumento da incidência de edema do braço e da mama e fibrose no ápice pulmonar. De acordo com Cedermark e cols. (25), Durand e cols. (42) e Fowble e cols. (60), em pacientes com linfonodos axilares negativos o uso da radioterapia nos linfonodos regionais axilares não se faz necessário, pelo baixo risco de comprometimento destas regiões. Nas pacientes com linfonodos axilares positivos o uso da radioterapia nas drenagens linfáticas regionais não é universal. Os protocolos de Milão (187) e da Organização Mundial da Saúde (156) revelaram que, após dissecção axilar completa, a omissão da radioterapia regional teve impacto no controle regional, sem, contudo, influenciar no controle da sobrevida livre de doença e total em cinco anos. Após 10 anos de controle o protocolo de Milão mostrou que o intervalo livre de doença em 23 pacientes foi de 68% naquelas que não receberam radioterapia e 48% em 23 pacientes que receberam o tratamento radioterápico regional. No momento é quase consensual que as pacientes com indicação para o tratamento radioterápico regional possuem mais de quatro linfonodos axilares positivos, linfonodos axilares positivos no nível II e III e presença de extensão extracapsular destes linfonodos axilares.

A recidiva regional isolada ocorre em menos de 5% das pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia, e aproximadamente um terço de todas as recidivas regionais isoladas são confinadas aos linfonodos regionais somente. As últimas parecem ter prognóstico pior do que as recidivas mamárias isoladas e os locais mais freqüentes são a axila e fossa supraclavicular (141,172).

Até a data do presente estudo não ocorreu recidiva isolada em linfonodos axilares nas pacientes selecionadas mostrando que o esvaziamento cirúrgico axilar completo, isto é, dos três níveis, atua como um fator terapêutico importante, além de fornecer dados para completar os conhecimentos dos fatores de risco já citados. As pacientes do estádio clínico I somaram 111 e do estádio clínico II, 154, e, como já foi comentado, após a cirurgia houve uma nova classificação no estadiamento (87). Houve três pacientes no estádio 0, 91 permaneceram no estádio I e 171 formaram o grupo do estádio II, com a subdivisão de 95 para o estádio IIA e 76 para o IIB. Assim, a quadrantectomia revelou que o exame clínico e radiológico falhou em três pacientes e a linfadenectomia axilar demonstrou que 76 pacientes possuíam linfonodos comprometidos, embora o exame clínico não os tivesse revelado.

O tipo de cirurgia axilar ainda é controverso, pois autores como Clarke e colaboradores (27) referem alta incidência de complicações no esvaziamento axilar completo e sugerem uma intervenção parcial nos níveis I e II para obtenção de uma amostra dos linfonodos axilares. Dewar e colaboradores (40) sugerem que o esvaziamento axilar dos níveis I e II também é suficiente para o controle da doença na axila, além de fornecer dados adequados à avaliação. A complicação mais freqüente da cirurgia axilar completa é o edema do membro superior, que poderá ter graus variados, mas no tratamento conservador não apresenta maiores problemas. O edema poderá ser significante quando associar-se a radioterapia na região axilar após a cirurgia de linfadenectomia completa (40).

No presente estudo todas as pacientes foram submetidas à axilectomia completa e o número médio de linfonodos observados pelo patologista foi de 12,8. Esse número médio pode ser considerado conveniente para um esvaziamento axilar completo. Cinco pacientes (1,8%) apresentaram doença microscópica extranodal, mas não receberam tratamento radioterápico adjuvante na axila. A complicação freqüentemente observada após o esvaziamento axilar foi a presença de coleção de linfa na cavidade axilar operada e todas as pacientes foram controladas através de punções com agulha para drenagem do líquido. Outra observação freqüente foi o relato de uma dor discreta no membro superior homolateral à mama operada, com característica de irradiação desde o ombro até a mão. Cerca de 60% das pacientes

relataram esta queixa durante o tratamento radioterápico, que foi diminuindo com o passar do tempo, mas nenhuma paciente necessitou de terapêutica específica.

O edema da mama operada foi mais observado nas pacientes que foram submetidas a uma única incisão para a quadrantectomia e axilectomia. Do ponto de vista do controle da doença na axila, a cirurgia parecia não ser um fator importante, pois, pacientes sem linfonodos palpáveis ao exame físico e tratadas com radioterapia, apresentaram controle semelhante àquelas operadas (1,81). Contudo a análise histopatológica do conteúdo axilar ainda permanece como a mais simples e importante variável prognóstica (126).

A dose semanal da radioterapia é importante no controle tumoral, porquanto doses menores que 800 cGy resultam num aumento da taxa de recidiva local (104,131). Recomenda-se uma dose diária de 180 a 200 cGy empregada em cinco frações na semana. Após a radioterapia externa utiliza-se um reforço de dose na região da excisão local do tumor, com o intuito de diminuir a recidiva tumoral. Este reforço tem sido questionado nas pacientes que apresentam as margens cirúrgicas livres (50).

As possíveis indicações para o reforço radioterápico incluem as pacientes com margens da ressecção cirúrgica comprometidas microscopicamente, tumores classificados como T2 (87), pacientes jovens, presença do componente intraductal extensivo, carcinoma lobular infiltrante, tumores indiferenciados ou a presença de necrose no tumor. O tipo específico do reforço radioterápico tem sido objeto de polêmica em termos do seu impacto na cosmética e na recidiva local. As terapêuticas utilizadas têm sido realizadas através da radioterapia externa com Cobalto-60, ortovoltagem, acelerador linear de elétrons e do implante radioativo com Iridium-192. De acordo com Bedwinek e cols. (8), Cedemart e cols. (25), Clarke (28), Fisher e cols. (51), Recht e cols. (147) e Veronesi e cols. (187), não há vantagem significativa de um tipo de reforço para outro, embora o resultado cosmético tenha sido informado como melhor quando se usa elétrons.

As pacientes, ao término do tratamento radioterápico, apresentam uma dermatite moderada, que é controlada com o uso de creme de corticóide ou creme lubrificante. Na grande maioria das pacientes a dermatite desaparece em um mês e conforme a característica dérmica da paciente pode ocorrer uma hiperpigmentação que demora cerca de três a seis meses para o completo desaparecimento. Quinze pacientes (5,6%) desenvolveram telangectasia no local do reforço radioterápico, entretanto essas alterações dérmicas não comprometeram o resultado estético da cirurgia conservadora. Um fato observado foi uma dermatite mais severa quando a quimioterapia adjuvante ocorreu concomitantemente ao tratamento radioterápico e isto explica-se pela potencialização dos dois tratamentos na pele das pacientes.

As recidivas mamárias, após um tratamento conservador com cirurgia e radioterapia, ocorrem em 5 a 10% das pacientes tratadas por cinco anos e em 10 a 15% por 10 anos (23,28,29,51,54,122,135,137,138,148,149,156,185,187), sendo que em sua maioria ocorre dentro de cinco anos após o tratamento inicial. Daquelas recidivas que comprometem a mama, porém sem a presença de metástases a distância, aproximadamente dois terços envolverão também os linfonodos axilares. Dez a quinze por cento das recidivas mamárias apresentarão metástases a distância, simultaneamente e, por último, a grande maioria das recidivas mamárias ocorrerão tanto no local do tumor primário como no tecido mamário adjacente (28,29,50,51,104,122,143,147,185,187,189).

Cerca de 80 a 90% das pacientes portadoras de recidiva local serão candidatas a uma mastectomia como terapêutica secundária, podendo conseguir uma sobrevida de 50 a 81% até cinco anos. Esta sobrevida contrasta-se com a obtida na recidiva do plastrão após mastectomia, que varia de 20 a 40% em cinco anos (43,146,159). O prognóstico de uma paciente com recidiva local mamária em 10 anos e submetida subseqüentemente à mastectomia é semelhante às pacientes que não tiveram este tipo de recidiva (5,24,28,104,143).

Aproximadamente 80% das pacientes submetidas à biópsia excisional, dissecção axilar e radioterapia têm resultados cosméticos entre "bons" e "excelentes", com pequena ou mínima diferença entre a mama tratada e a não tratada. O resultado

cosmético é determinado pela extensão da biópsia excisional ou da cirurgia conservadora, extensão da dissecção axilar, tamanho da mama e tamanho do tumor, cujo produto final será analisado através da presença de fibrose, telangectasia ou assimetria secundária após o procedimento cirúrgico e radioterápico. Numerosos fatores técnicos podem ser responsáveis por resultados cosméticos "ruins", como superposição de campos de irradiação, volumes grandes de reforço radioterápico, altas doses no reforço radioterápico, altas doses na fração diária de radioterapia externa ou também adição da quimioterapia coadjuvante e concomitante (18,72,79,134,182,183).

Os resultados estéticos obtidos no presente estudo podem ser considerados "bons", pois a somatória dos casos "ótimos" e "bons" na avaliação estética alcançaram 90%, e estão em conformidade com os da literatura (1,18,72,79,130,134,139,178,182, 183,188).

Do grupo geral estudado, isto é, 265 pacientes, com uma média do tempo de seguimento clínico de 42,8 meses (24 a 99), a sobrevida total em cinco anos alcançou a taxa de 89,8% e a sobrevida livre de doença de 75%.

Na distribuição dos estádios clínicos encontrou-se a seguinte sobrevida total: estádio 0, 100%; estádio I, 95,2%; estádio IIA, 85,5% e estádio IIB, 87,4%. Em relação à sobrevida livre de doença, encontrou-se para o estádio 0, 66,7%; estádio I, 75,6%; estádio IIA, 81,3% e estádio IIB, 67,3%. Os valores obtidos encontram-se dentro daqueles publicados pela literatura mundial (4,19,23,24,29,35,37,51,54,59,60,96,122, 138,147,156,165,167,181,185,187).

As pacientes que apresentaram metástases a distância foram quarenta e oito (18,1%). Destas, houve um grupo de cinco pacientes com recidiva concomitante só na mama, três tiveram recidiva concomitante, na mama e nas drenagens linfáticas regionais; outras três apresentaram recidiva regional concomitante e 37 pacientes mantiveram a mama controlada, apesar da doença metastática. Quarenta e três pacientes, ou seja, a maioria das mulheres com doença metastática, tinham o tumor primário com grau histológico e nuclear indiferenciado e somente cinco possuíam

tumor diferenciado. Deste grupo, 12 eram do estádio I, 14 do estádio IIA e 22 do estádio IIB. Os principais locais da disseminação metastática foram ossos, pulmões, fígado e cérebro.

Os achados do presente trabalho confirmam publicações de outros autores (23,28,43,50,51,80,82,98,103,104,131,136,138,143,147,148,187,187) - de que a presença de fatores como indiferenciação celular e presença de doença intraductal são variáveis de risco para que as pacientes apresentem doença metastática. Estas observações fortalecem a noção de que a recidiva a distância seria causada por micrometástases já presentes na época do diagnóstico clínico da doença e que não seria influenciada pelo tipo de tratamento local empregado, seguindo os critérios cirúrgicos adequados.

A identificação de um único fator de risco para a recidiva do câncer mamário, após o tratamento conservador, parece muito difícil e, portanto, a associação de vários fatores contribui para aumentar a possibilidade de recidiva. Resumindo: a presença de lesão multicêntrica, pacientes com idade abaixo de 35 anos, a presença de doença extensiva intraductal, tumor indiferenciado (grau histológico III e grau nuclear 1), invasão linfática da mama, presença de necrose tumoral, invasão vascular venosa e evidentemente a realização de uma cirurgia inadequada, são fatores de risco para a recidiva da doença.

Entretanto, no presente estudo uma única variável foi significativa durante toda a análise regressiva do modelo de Cox e está representada pelo grau histológico do carcinoma mamário. Esta observação está de acordo com vários autores (9,10,11,17, 34,35,36,40,43,53,63,84,101,133,141,143,144,145,152,153,158,159,164,165,172).

É importante ressaltar dois aspectos deste trabalho. Por um lado a análise de muitas variáveis independentes em relação à variável sobrevida livre de doença. Pode dar a impressão, numa primeira leitura, de que um número importante delas tenha alguma significação estatística. Porém, uma metodologia estatística adequada, como a de regressão de Cox (32), mostrou que a maioria das variáveis não foram sustentadas durante todo o estudo, permanecendo como única variável significante o grau

histológico. Obviamente isto não significa que as outras variáveis tenham de ser abandonadas na hora de analisar-se uma paciente com câncer de mama, mas é importante destacar que não são necessariamente verdadeiros os fatores de risco considerados durante muito tempo por cirurgiões, radioterapeutas e oncologistas.

Talvez seja importante voltar a atenção apenas ou principalmente para o grau histológico dos tumores. Desta observação surge o segundo aspecto, mencionado anteriormente. Se este fato continua aparecendo nos trabalhos da literatura mundial, quem sabe deva ser mudada a conduta cirúrgica na hora da biópsia das pacientes, deixando o estudo por congelação, o qual apenas é capaz de oferecer um diagnóstico de malignidade ou benignidade.

Provavelmente deva-se obter a peça e aguardar um resultado definitivo do estudo histológico com a precisão do grau histológico, permitindo um prognóstico de cada paciente e um plano terapêutico adequado e individualizado.

Todos os Serviços e os profissionais estão acostumados a ver pacientes de mau prognóstico no momento do diagnóstico inicial que, na análise de cinco ou 10 anos, estarão livres de doença e vice-versa. É possível que ocorra porque os fatores de risco mencionados talvez não sejam reais e seja imperativo mudar estes critérios. Contudo poderá argumentar-se que o tempo de espera entre a biópsia e o tratamento possa ser de mau prognóstico para as pacientes, mas no presente estudo isto não foi comprovado.

CONCLUSÕES

6 - Conclusões

Considerando a análise do presente estudo, conclui-se que a sobrevida total de 89,8% em 5 anos e a sobrevida livre de doença de 75% no mesmo período, encontram-se dentro daquelas relatadas na literatura e refletem que a terapêutica conservadora do carcinoma mamário, quando realizada com critério cirúrgico adequado, apresenta um índice baixo de recidiva local, mas não influencia o aparecimento da doença metastática.

A recidiva local nesta série de pacientes foi pequena e o prognóstico delas não mudou devido à recidiva local, a qual foi controlada com medidas cirúrgicas posteriores.

Os resultados estéticos foram bons e a introdução de técnicas plásticas no fechamento da cicatriz da quadrantectomia não alterou a recidiva local, nem influenciou no aparecimento da metástase.

As variáveis independentes significantes no início da análise em relação à sobrevida livre de doença foram a idade, o estado menstrual; o grau nuclear, o estádio

pós-cirúrgico ou histopatológico e a localização do tumor na mama. Porém, o grau histológico foi a variável independente mais significativa durante a análise regressiva de Cox (32); não teve significação o uso da quimioterapia adjuvante, o tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia, o estádio clínico e o tipo histológico. A localização do tumor na mama e as recidivas local e a distância foram os fatores significativos mais viciados do ponto de vista estatístico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRFICAS*

1. Amalric, R. et alii. In: Harris, J. R, Hellman, S.; Silen, W. (eds): Conservative Management of Breast Cancer, pp. 15-22. **Philadelphia. JB** Lippincott, 1983.

2. Ann Rose, M. et alii. Premenopausal breast cancer patients treated with conservative surgery, radiotherapy and adjuvant chemotherapy have a low risk of local failure. **Int. J. Radiat. Oncolo. Biol. Phys.**, 17(4): 711, 1989.

3. Baclesse, F. Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast. **Roentgenol., Radiot., 62**:311, 1949.

4. Baeza, M.R. et alii. Conservative treatment of early breast cancer. **Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 14** (4):669, 1988.

5. Barr, L. C. et alii. Uncontrolled local recurrence after treatment of breast cancer with breast conservation. **Cancer, 64**: 1203, 1989.

6. Bartelink, H.; Van Dam, F.; Van Dongen, J. Psychologi cal effects of breast-conserving therapy incomparison with radical mastectomy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**: 381, 1985.

7. Bartelink, H. et alii. The impact of tumor size and histology on local control after breast-conser- ving therapy. **Radiother. Oncol., 11**:297, 1988.

8. Bedwinek, J.M. et alii. Irradiation as the pri mary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. **Cancer, Clin. Trials.**, 3:11, 1980.

9. Black, M. M. & Speer, F. D. Nuclear structure in cancer tissues. **Surg. Gynecol. Obstet., 105**:97, 1957.

10. Bloom, H. J. G. Prognosis in carcinoma of the breast. **Br. J. Cancer,** 4:259, 1950.

11. Bloom, H. J. G. & Richardson, W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years. **Br. J. Cancer,** 11:359, 1957.

12. Bloom, H. J. G. & Richardson, W. W. Histological grading and prognosis'in breast cancer. **Br. J. Cancer,** 11:359, 1957.

13. Bloom, H. J. G.; Richardson, W. W.; Harrier, E. J. Natural history of untreated breast cancer (1805 1933). **Br. Med. J., 2**:213, 1962.

14. Bloom, H. J. G. Survival of women with untreated breast cancer past and present. In: Prognostic Factors in Breast Cancer, p.3. Edited by Forrest, A.P.M. and Kunkler, P.B. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1968.

15. Bloom, H. J. G. The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer. **Br. J. Cancer 19**:228, 1965.

16. Bonadonna, G. et alii. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **N. Engl. J. Med., 294**:405, 1976.

17. Bonadonna, G. et alii. Ten-year experience with CMF- based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. **Breast. Cancer. Res. Treat., 5**:95, 1985.

18. Borger, J. H. & Keijser, A. H. Conservative breast can cer treatment: Analysis of cosmetic results and the role of concomitant adjuvant chemotherapy. **Int. J. Radiation. Oncology Biol. Phys,** 13(8):1173, 1987.

19. Boyages, J. et alii. Factors associated with local re currence as a first site of failure following conservative treatment of early breast cancer. **Recent Results in cancer Research (in press).**

20. Breasted, J. H. The Edwin Smith Surgical Papyrus, Vols. 1 and 22. Breasted JH (trans): Chicago, University of Chicago Oriental Institute Publications, 1930.

21. Brinkley, D. & Haybittle, J. L. The curability of breast cancer. **Lancet,** 2:95., 1975.

22. Brinkley, D.; Haybittle, J. L. Long term survival of women with breast cancer. **Lancet, 1**:1118, 1984.

23. Calle, R. et alii. Conservative treatment of operable breast carcinoma by irradiation with or without limited surgery - Ten-year results. In Harris JR, Hellman S., Silen W (eds): Conservative Management of Breast Cancer, pp 3-9. Philadelphia, **JB Lippincott,** 1983.

24. Calle, R. et alii. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 12:** (6):873, 1986.

25. Cedermark, B. et alii. Breast conserving treatment for breast cancer in Stockholm, Sweden 1977 to 1981. **Cancer, 53**: 1253, 1984.

26. Chu, A. M. et alii. Patterns of local-regional recur rence and results in stages I and II breast cancer treated by irradiation following limited surgery. **Am. J. Clin. Oncol.,** 7:221, 1984.

27. Clarke, D. H. et alii. Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy. **Cancer 49:** 2295, 1982.

28. Clarke, D. H. et alii. Analysis of local-regional re lapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave Roussy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11**: 137, 1985.

29. Clark, R. M. Alternatives to mastectomy - The Princess Margaret Hospital experience. In: Harris JR, Hellman S., Silen W (eds): Conservative Management of Breast Cancer, pp 35-46. Philadelphia, **JB Lippincott,** 1983.

30. Clark, R. M. et alii. Breast cancer: Experiences with conservation therapy. **Am. J. Clin. Oncol., 10**:461, 1987.

31. Collins, V.; Loeffler, R.K.; Tivey, H. Observations on growth rates of human tumors. **Am. J. Roentgenol., 76**: 988, 1956.

32. Cox, D. R., Regression models and life-tables. **J. Roy. Stat. Soc., 62**:187-202, 1972.

33. Curtis, R. E., et alii. Leukemia risk following radio therapy for breast cancer. **J. Clin. Oncol,** 7:21, 1989.

34. Cutler, S.J., et alii. Further observations on prognos tic factors in cancer of the female breast. **Cancer, 24**:653, 1969.

35. Danoff, B. F. et alii. Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**(3):479, 1985.

36. Dawson, P. J.; Ferguson, D. J.; Karrison, T. The patho logic findings of breast cancer in patients surving 25 years after radical mastectomy. **Cancer, 50**:2131, 1982.

37. Delouche, G. et alii. Conservation treatment of early breast cancer: Long term results and complications. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 13**(1):29, 1986.

38. De Vita, V. T. Cell kinetics and the chemotherapy of cancer. **Cancer Chemother. Rep.** Part 3, **2**:23, 1971.

39. De Vita, V. T. Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosemberg. Important Advances in Oncology. Cap. 11 pp.183-197, 1990, JB Lippincott Company

40. Dewar, J. A. et alii. Management of the axilla in con servatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 13**(4):475, 1987.

41. Doherty, M. A.; Rodger, A.; Langlands, A. O. Sarcoma of bone following therapeutic irradiation for breast carcinoma. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys., 12**(1): 103, 1985.

42. Durand, J. C. et alii. Wide excision of the tumor, axillary dissection and post-operative radiotherapy as treatment of small breast cancers. **Cancer, 53**: 2439, 1984.

43. Epstein, A. H. et alii. The predictors of distant re lapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. **Int. J.Radiat. Oncol. Biol Phys, 17** (14):755, 1989.

44. Fisher, B. et alii. Comparison of radical mastectomy with alternative treatment for primary breast cancer. **Cancer, 46**:1, 1980.

45. Fisher, B. et alii. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of coopera tive investigation. **Ann. Surg., 168**:337, 1968.

46. Fisher, B. et alii. Cancer of the breast: Size of neoplaşm and prognosis. **Cancer, 24**:1071, 1969.

47. Fisher, B. et alii. Breast carcinoma and prognosis. **Surg. Gynecol. Obstet., 129**:705, 1969.

48. Fisher, B. et alii. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co- operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. **Surg. Gynecol Obstet, 140**:528, 1975.

49. Fisher, B. et alii. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: The NSABP Experience. **J. Clin. Oncol., 3**: 1640, 1985.

50. Fisher, B. et alii. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. **N. Engl. J. Med, 312**:674, 1985.

51. Fisher, B. et alii. 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. Engl. J., Med., 312**: 665, 1985.

52. Fisher, E. R. et alii. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). **Cancer, 57**:1717, 1986.

53. Fisher, A. R. et alii. Pathologic Findings From the Na tional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). **Cancer, 65**:2121, 1990.

54. Findlay, P. et alii. A randomized trial comparing mas tectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer. **Proceeding of American Society of Clinical Oncologists, 4**:60, 1985.

55. Finney, R. Adjuvant chemotherapy in the radical treatment of carcinoma of the breast - a clinical trial. **Am. J. Roentgenol., 111**:137, 1971.

56. Fletcher, G. Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. **Cancer, 29**:545, 1972.

57. Fletcher, G. H. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**:2133, 1985.

58. Fournier, D. V. et alii. Growth rate of 147 mammary carcinomas. **Cancer, 45**:2198, 1980.

59. Fourquet, A. et alii. Prognostic factors of breast re currence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17**(4):719, 1989.

60. Fowble, B. et alii. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conser- vative surgery and radiation for early breast cancer. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,** 17(4): 703, 1989.

61. Fraass, B. A.; Roberson, P. L.; Lichter, A. S. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11** (3):485, 1984.

62. Frazier, T. G.; Wong, W. V.; Rose, D. Implications of accurate pathologic margins in the treatment of pri mary breast cancer. **Arch. Surg., 124**:37, 1989.

63. Freedman, L. S. et alii. Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. **Br. J. Cancer, 40**:44, 1979.

64. Freeman, C. R. et alii. Limited surgery with or without radiotherapy for early breast carcinoma. **J. Can. Assoc. Radiol., 32**:125, 1981.

65. Gershon-Cohen, J.; Berger, S.M; Klickstein, H.S. Roentgenography of breast cancer moderating concept of "biological predeterminism". **Cancer, 16**:961, 1963.

66. Gogas, J. & Skalkeas, G. Prognosis of mammary carcinoma in young women. **Surgery, 78**:339, 1975.

67. Goldberg, R. et alii. A comparison of adjuvant chemotherapy in lumpectomy, primary breast radiation and mastectomy patients. **Proceedings of the American Society of Clinical Oncologists,** 3:126, 1984.

68. Goldhirsch, A. The Ludwig Breast Cancer Study Group Randomized trial of chemo-endocrine therapy, endocrine therapy and mastectomy alone in postmenopausal patients with operable breast cancer and axillary node metastasis. **Lancet,** 1:1256, 1984.

69. Gore, S. M. et alii. Influence of the sequencing of chemotherapy and radiation therapy in node positive breast cancer patients treated by conservative surgery and radiation. In: Adjuvant Therapy of Cancer V. Salmon SE (ed). **Orlando, Grune & Stratton, Inc.,** pp. 365-373, 1987

70. Greening, W. P.; Montgomery, A. C. V.; Gowing, N. F. C. Report on pilot study of treatment of breast cancer by quadrantic excision with an axillary dissection and no other therapy. **J. Royal. Soc. Med., 71**:261, 1978.

71. Haagensen, C. D. Diseases of the Breast. 3rd ed. p. 656. Philadelphia, WB Saunders, 1986.

72. Habibollahi, F. et alii. Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 14**(2):291, 1987

73. Haffty, B. G. et alii. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognostic implications. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17**(4):727, 1989.

74. Haffty, B. G. et alii. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma: Local recurrence and rognostic implications. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17**:727,1989.

75. Halsted, W. S. The treatment of wounds with especial reference to the value of the blood clot in the management of dead space. **Johns. Hopkins. Hosp. Rep., 2**:255, 1890-1891.

76. Halsted, W. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 - January 1894. Johns Hopkins Hospital Reports, 4:297, 1895.

77. Halsted, W. S. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. **Ann Surg, 46**:1, 1907

78. Handley, R. S. Carcinoma of the breast. **Ann. R. Coll. Surg. Engl., 57**:59, 1975.

79. Harris, J. R. et alii. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5**:257, 1979.

80. Harris, J. R. et alii. Clinical-pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. **J. Clin. Oncol., 1**:184, 1983.

81. Harris, J. R. & Osteen, R. T. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. **Breast. Cancer. Res. Treat., 5**:17, 1985.

82. Harris, J. R. et alii. The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. **Ann. Surg., 201**:164, 1985.

83. Harter, K. et alii. Dritschilo A: Local recurrence of breast cancer following lumpectomy in patients receiving adjuvant chemotherapy prior to definitive breast irradiation. **Proceedings of American Society of Clinical Oncologists, 3**:125, 1984.

84. Healey, E. A. et alii. Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an extensive intraductal component in early stage breast cancer? **Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17**(6): 1217, 1989.

85. Hendee, W. R. Radiation intensity and exposure. In: Medical Radiation Physics. Chicago. Year Book Medical Publishers 1975. cap.8, p.143-5.

86. Henderson, I. C., Canellos, G. P. Cancer of the breast: The past decade. **N. Engl. J. Med., 302**:17-30, 78-90, 1980.

87. Hermane, K. P. & Sobin, L. H. TNM Classification of Malignant Tumours, Fourth, Fully Revised Edition. International Union Against Cancer, Geneva, 1987.

88. Holland, R. et alii. Histologic multifocality of Tis T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. **Cancer, 56**:979, 1985.

89. Holland, R. et alii. The Presence of an Extensive Intraductal Component Following a Limited Excision Correlates With Prominent Residual Disease in the Remainder of the Breast. **Journal of Clinical Oncology, 8**:(1):113, 1990.

90. Holfelder, H. Die roentgentherapie bei chirugischen Erkrankeiten, Ist Edition. Leipzing. Georg Thieme, 1928.

91. Host, H. & Lund, E. Age as a prognostic factor in breast cancer. **Cancer, 57**:2217, 1986.

92. Howell, A. et alii. A controlled trial of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil for breast cancer. **Lancet, 2**:307, 1984.

93. Jacquemier, J. et alii. Special morphologic features of invasive mammary carcinoma in women under 40 years of age. **Breast. Dis., 1**:119, 1985.

94. Jakesz, R. et alii. Effect of adjuvant chemotherapy in stage I and II breast cancer is dependent on tumor differentiation and estrogen receptor status Proc. **Am Soc. Clin. Oncol., 4**:69, 1985.

95. Jameson, K.; Wellisch, B.; Pasnau, R. Psychosocial as pects of mastectomy. **Am. Psychiatry., 135**:432, 1978.

96. Kantorowitz, D. A. et alii. Treatment of breast cancer among elderly women with segmental mastectomy or segmental mastectomy plus postoperative radiotherapy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 15**(2):263, 1988.

97. Kantorowitz, D. A. et alii. Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. **Radiother. Oncol., 15**:141, 1989.

98. Keynes, G. Conservative treatment of cancer of the breast. **Br. Med. J., 2**:643, 1937.

99. Keynes, G. Breast Cancer. In The Gates of Memory. pp.211-8, Oxford University Press, Oxford, 1981.

100. Kinne, D. W. & DeCosse, J. J. Modified radical mastectomy for carcinoma of the breast. **Am. Surg., 48**:543, 1982.

101. Kister, S. J. et alii. Nuclear grade and sinus histiocytosis in cancer of the breast. **Cancer, 23**: 570, 1969.

102. Koper, P. et alii. Treatment results of lumpectomy and radioterapy for early breast cancer, a survey of 966 patients, 4th EORTC breast cancer working conference London, 1987.

103. Koscielny, S. et alii. Breast cancer: Relationship be tween the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. **Br. J. Cancer, 49**:709, 1984.

104. Kurtz, J. M.; Spitalier, J. M.; Amalric, R. Late breast recurrence after lumpectomy and irradiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 9**:1191, 1983.

105. Kurtz, J. M. et alii. Contralateral breast cancer and other second malignancies in patients treated by breast-conserving therapy with radiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 15**(2):277, 1988.

106. Kurtz, J. M. et alii. Mammary recurrences in women younger than forty. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 15**:271, 1988.

107. Kurtz, J. M. et alii. Risk factors for mammary recurrence in pre-and postmenopausal women with infiltrating ductal cancers. Proc European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 7th Annual Meeting, Den Haag, 1988, pp.216.

108. Kurtz, J. M. et alii. Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in young patients? **J. Clin. Oncol., (in press).**

109. Kusama, S, et alii. The gross rates of growth of human mammary carcinoma. **Cancer, 30**:594, 1972.

110. Laird, A. K. Dynamics of tumor growth. **Br. J. Cancer, 18**:490, 1964.

111. Lajtha, L. G. & GILBERT, C. W. Kinetics of cellular proliferation. Adv. Biol. Med. Phys., 11:1, 1967.

112. Larson, D. et alii. Edema of the arm as a function of the extent of axilary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 12**(9):1575, 1986.

113. Lee, E. I. Statistical. Methods for Survival data Analyses. Belmont, Lifetime Leaving, 1980.

114. Lesser, M. L. et alii. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer: correlations with epidemiology and pathology. **Cancer, 48**:299, 1981.

115. Levitt, S. H. & Mandel, J. S. Breast carcinogenesis: Risk of radiation. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys., 11**(7):1421, 1984.

116. Loeffer, J. S. et alii. Non-invasive cardiac evaluation after definitive radiation therapy or carcinoma of the breast. Proc Am Soc Ther Radiol Oncol. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11(Suppl 1):103, 1985.**

117. Match, R. M. Radiation-induced brachial plexus paralysis. **Arch. Surg., 110**:384, 1975.

118. Mate. T. M. et alii. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in Stage I and II breast carcinoma. **Cancer, 58**:1995, 1986.

119. Mathews, R. H. et alii. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 14**:659, 1988.

120. McCormick B. et alii. Limited resection for breast cancer: A study of inked specimen margins before radiotherapy. **Int. J. Radiat. Oncol.. Biol Phys., 13** (11):1667, 1987.

121. Mendelsohn, M. L. Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse. II. The growth fraction. **J. Nat. Cancer Inst., 28**: 1015, 1962.

122. Montague, E. D. et alii. Conservative surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. **Cancer, 54**:2668, 1984.

123. Montague, E. D. & Fletcher, G. H. Local regional effectiveness of surgery and radiation therapy in the treatment of breast cancer. **Cancer, 55**:2266, 1985.

124. Montgomery, A. C. V.; Greening, W. P.; Levene, A.L. Clinical study of recurrence rate and survival time of patients with carcinoma of the breast treated by biopsy excision without any other therapy. **J. Roy. Sec. Med., 71**:339, 1978.

125. Morris, T.; Greer, H.; White, P. Psychological and social adjustment to mastectomy: A two-year follow-up study. **Cancer, 40**:2381, 1977.

126. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant chemotherapy for breast cancer: September 9-11, 1985. **JAMA, 254**:3461, 1986.

127. Nemoto, T. et alii. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. **Cancer, 45**:2917, 1980.

128. Nobler, M. P. & Venet, L. Prognostic factors in patients undergoing curative irradiation for breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**:1323, 1985.

129. Noyes, R. D.; Spanos, W. J.; Montague, E. D. Breast cancer in women aged 30 and under. **Cancer, 49**: 1302, 1982.

130. Olivotto, J. A. et alii. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: Analysis of causes of cosmetic failure. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17**(4):747, 1989.

131. Osborne, M. P. et alii. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. **Cancer, 53**:349, 1984.

132. Palmer, M. K.; Lythgoe, J. P.; Smith, A. Prognostic factors in breast cancer. **Br. J. Surg., 69**:697, 1982.

133. Parl, F. F. & Dupont, W. D. A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. **Cancer, 50**:2410, 1982.

134. Patterson, M. P. et alii. Patient self-evaluation of cosmetic outcome of breast-preserving cancer treatment. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**(10): 1849, 1985.

135. Peters, M. V. Cutting the "Gordian Knot" in early breast cancer. **Ann R. Coll. Phys. Surg. Can., 8**:186, 1975.

136. Pierquin, B.; Baillet, F.; Wilson, J. F. Radiation therapy in the management of primary breast cancer. **Am. J. Roentgenol., 127**:645, 1976.

137. Pierquin, B. et alii. Radical radiation therapy of breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 6**: 17, 1980.

138. Pierquin, B. Conservative treatment for carcinoma of the breast. Experience of Creteil - Ten-year results. In Harris JR, Hellman S, Silen W (eds): Conservative Management of Breast Cancer, pp 11-14, Philadelphia, **JB Lippincott**, 1983.

139. Pinotti, J. A. et alii. Tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama. **Rev. Ass. Med. Brasil, 32** (5/6):89, 1986.

140. Pfahler, G. E. Results of radiation therapy in 1022 private cases of carcinoma of the breast from 1902- 1928. **Am. J. Roentgenol.** Radiot. Med., **27**:497, 1932.

141. Price, P. et alii. Patterns of breast relapse after local excision + radiotherapy for early stage breast cancer. **Radiother Oncol.**, 13:53, 1988

142. Recht, A. & Harris, J. R. Negative breast biopsies after primary radiation therapy: Safety and accuracy. Proc Am Soc Ther Radiol Oncol. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**(Suppl 1):131, 1985.

143. Recht, A. et alii. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I: Classification, frequency, and salvage. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 11**:1271, 1985.

144. Recht, A. et alii. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 14**(1):3, 1988.

145. Recht, A. et alii. Time-Course of Local Recurrence Following Conservative Surgery and Radiotherapy for Early Stage Breast Cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 15**(2):255, 1988.

146. Recht, A. et alii. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 16**(1):3, 1989.

147. Recht, A. et alii. Conservative surgery and primary radiation therapy for early breast cancer: Results, controversies and unresolved problems. **Semin. Oncol.** (in press).

148. Rissanen, P. M. A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the treatment of stage I carcinoma of the breast. **Br. J. Radiol., 42**:423, 1969.

149. Rissanen, P.M. & Holsti, P. Vergleich zwischen konser vatier und radikale chirugie, kombiniert mit strahlentherapie bei der behandlung des bruskrebses im stadium **I. Strahlentherapie, 147**:370, 1974.

150. Robbins, P. M. & Bross, I. The significance of delay in relation to prognosis of patients with primary operable breast cancer. **Cancer, 10**:338, 1957.

151. Rosen, P. P. The pathological classification of human mammary carcinoma: Past, present and future. **Ann. Clin. Lab. Sci., 9**:144, 1979.

152. Rosen, P. P. et alii. Predictors of recurrence in Stage I(T1N0M0) breast carcinoma. **Ann. Surg., 193**:15, 1981.

153. Rosen P. P. et alii. Prognosis in Stage II (T1N1M0) breast cancer. **Ann. Surg., 194**:576, 1981.

154. Roses, D. F.; Harris, M. N.; Gumport, S. L. Total mastectomy with axillary dissection. **Am. J. Surg. 134**: 674, 1977.

155. Rothwell, R. I.; Kelly, S. A.; Joslin, C. A. F. Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. **Radiother. Oncol., 4**:9, 1985.

156. Sarrazin, D. et alii. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with microscopic diameter of 20 mm or less. **Cancer, 53**:1209, 1984.

157. Scarff, R.W. Histological Typing of Breast Tumors. Geneva, World Health Organization, 1968.

158. Schmidt-Ullrich, R. et alii. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys., 17**(4):733, 1989.

159. Schnitt, S. J. et alii. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. II. Detection, Pathologic features and prognostic significance. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 11**(7): 1277, 1985.

160. Schottenfeld, D. et alii. Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. **Cancer, 38**:1001, 1976.

161. Senn, H. J. et alii. Adjuvant chemoimmunotherapy with LMF + BCG in node-negative and node-positive breast cancer: 8 year results. In Senn H (ed): Recent Results in Cancer Research. Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer, pp. 90-101. New York, Springer- Verlag, 1984.

162. Skipper, H. E. & Perry, S. Kinetics of normal and leukemic leucocyte populations and relevance to chemotherapy. **Cancer Res., 30**:1883, 1970.

163. Slamon, D. J. et alii. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER - 2/neu oncogene. **Science, 235**:177, 1987.

164. Solin, L. J. et alii. Results of reexcisional biopsy of the primary tumor in preparation for definitive irradiation of patients with early stage breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys., 12**(5):721, 1986.

165. Solin, L. J. et alii. Definitive irradiation for early stage breast cancer: The University of Pennsylvania experience. **Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 14**(2): 235, 1988.

166. Souba, W. W. et alii. Radiation-Induced Sarcomas of the Chest Wall. **Cancer, 57**:610, 1986.

167. Spitalier, J. M. et alii. Breast conserving surgery with radiation therapy for operable mamary carcinoma: A 25 year experience. **World J. Surg, 10**:1014, 1986.

168. Spratt, J.S. & Donegan, W. L. Cancer of the Breast, pp 133-4. Philadelphia, WB Saunders, 1971

169. Stenkvist, B. et alii. Predicting breast cancer recurrence. **Cancer, 50**:2884, 1982.

170. Steel, G. G. Growth Kinetics of Tumours. New York, Oxford University Press, 1977.

171. Stoll, B. A. Andrews, J.T. Radiation-induced peripheral neuropathy, **Br. Med. J., 1**:834, 1966.

172. Stotter, A. T. et alii. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. **Cancer, 64**:2217, 1989.

173. Swedborg, I. & Wallgren, A. The effect of pre-and post-mastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder joint mobility, and gripping force. **Cancer, 47**:877, 1981.

174. Tagart, R. E. B. Partial mastectomy alone in early breast cancer. **Br. Med. J., 290**:434, 1985.

175. Taylor, I. W. et alii. The influence of age on the DNA ploidy level of breast tumors. **Eur. J. Cancer, 19**: 623, 1983.

176. Thorud, E. et alii. Primary breast cancer: flow cytometric DNA pattern in relation to clinical and histopathologic characteristics. **Cancer, 57**:808, 1986.

177. Timothy, A. R. Treatment of early carcinoma of the breast. **Lancet, 2**:25, 1979.

178. Tsouskas, L. I.; Fentiman, I. S. Breast compliance: a new method for evaluation of cosmetic outcome after conservative treatment of early breast cancer. **ICRF Breast Cancer Research and Treatment 15**:185, 1990.

179. Tubiana, M. & Malaise, E. P. Growth rate and cell ki netics in human tumors. In Symington T, Carter RL (eds): On Scientific Functions of Oncology, pp 126-136. Chicago Year Book Medical Publishers, 1976

180. Urban, J. A. & Baker, H. W. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain. **Cancer, 5**:992, 1952.

181. Van Limbergen, E. et alii. Tumor excision and radio therapy as primary treatment of breast cancer analysis of patient and treatment parameters and local control. **Radiother. Oncol., 8**:1, 1987.

182. Van-Limbergen, E.; van-Schueren, E Tongelen, K. V. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of a quantitative scoring system. **Radiother. Oncol., 16**:159, 1989.

183. Van-Limbergen, E. et alii. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation shedules and surgical treatment techniques on cosmetic results. **Radiother. Oncol., 16**: 253, 1989.

184. Veronesi, U. Quadrantectomia più radioterapia nel carcinoma T_1 della mammella. Casa Editrice Ambrosiana - Milano, 1982.

185. Veronesi, U. Randomized trials comparing conservation techniques with conventional surgery: An overview. In Tobias JS, Peckham MJ (eds): Primary Management of Breast Cancer: Alternatives to Mastectomy Management of Malignant Disease Series, pp 131-152. London, E., Arnold, 1985.

186. Veronesi, U. et alii. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. **Ann. Surg., 202**:702, 1985.

187. Veronesi, U.; Zucali, R.; Luini, A. Local control and survival in early breast cancer: The Milan Trial. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 12:** 717, 1985.

188. Veronesi, U. et alii. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 22:**1085, 1986.

189. Vilcoq, J. R. et alii. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys., 7:** 1327, 1981.

190. Wheeler, T. K. et alii. Four drug combination chemo- therapy following surgery for breast cancer. In Jones SE, Salmon SE (eds.): Adjuvant Therapy of Cancer II, pp 269-276. New York, Grune & Stratton, 1979.

191. Williams I. G.; Murlev, R. S.; Curwen, M. D. Carcinoma of the female breast: Conservative surgery and radical surgery. **Br. Med. J.**, 787, 1953.

192. Wolmark, N. & Fisher, B. Adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer: A brief overview of the NSABP clinical trials. **World J. Surg., 9:**699, 1985.

193. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours, Nº 2. Histological Typing of Breast Tumours, 2nd ed., p.21, Geneva, World Health Organization, 1981.

194. Yoshida, M.; Murai, H.; Miura, S. Chemotherapy with mitomycin-C and cyclophosphamide adjuvant to surgery for breast cancer. **Jpn. J. Clin. Oncol., 9:**27, 1979.

(*) Estas referências bibliográficas foram citadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Projeto NB-66, 1978.

RELAÇÃO E REGISTRO DAS PACIENTES

8 - Relação e Registro das Pacientes

- AZN - REGISTROS: IRMD* 41019 - CLAP* 2541 - BIÓPSIAEM 26-02-88

- ABS - REGISTROS: IRMD* 26570 - HC-UNICAMP* 01509976 CAISM-AM-UNICAMP* 6535 - BIÓPSIA EM 07-03-86

- ADO - REGISTRO: IRMD 24042 - BIÓPSIA EM 20-11-85

- AMSP - REGISTROS: IRMD 17499 - CLAP 0015531 BIÓPSIA EM 20-12-84

- ADN - REGISTROS: HMMG* 3355 - HC-UNICAMP 00139828 CAISM-HC-UNICAMP 6244 - BIÓPSIA EM 03-09-85

- ALPS - REGISTRO: HMMG 12786 - BIÓPSIA EM 17-03-84

- ALS - REGISTROS: 33630 - HC-UNICAMP 01807546 - CAISM-AM-UNICAMP 7252 - BIÓPSIA EM 13-03-87

- ALL - REGISTROS: IRMD 4163 - HC-UNICAMP 02291821CLAP 0021416 - CAISM- AM-UNICAMP 7908 - BIÓPSIA EM 10-04-88

- ANL - REGISTROS: IRMD 1957 - CLAP 0015941 - BIÓPSIA EM 19-03-85

- ACSC - REGISTRO: IRMD 32197 - BIÓPSIA EM 27-12-86

- AAM - REGISTROS: HMMG 3782 - HC-UNICAMP 00163166 CAISM-AM-UNICAMP 6831 - BIÓPSIA EM 14-07-86

- AADS - REGISTROS:HMMG 4277 - HC-UNICAMP 01850171 CAISM -AM-UNICAMP 7285 - BIÓPSIA EM 20-03-87

- ADSC - REGISTROS: HMMG 3553 - HC-UNICAMP 00689503 CAISM- AM-UNICAMP 6473 - BIÓPSIA EM 20-02-86

- ALS - REGISTRO: IRMD 38954 - BIÓPSIA EM 21-12-87

- AMAN - REGISTRO: CLAP 174592 - BIÓPSIA EM 30-10-85

- AMG - REGISTRO: IRMD 28145 - CLAP 0018373 - BIÓPSIA EM 07-05-86

- AC - REGISTRO: CLAP 175572 - BIÓPSIA EM 17-12-85

- AMSH - REGISTRO: IRMD 22422 - BIÓPSIA EM 25-09-85

- ARB - REGISTROS: IRMD 1587 - HC-UNICAMP 1081851 - BIÓPSIA EM 02-10-84

- APDO - REGISTROS: IRMD 919 - CLAP 13563 - BIÓPSIA EM 21-07-83

- AFR - REGISTRO: CLAP 168117 - BIÓPSIA EM 05-08-85

- ASJ - REGISTROS: IRMD 5201 - CLAP 0014986 - BIÓPSIA EM 30-07-84

- ARGC - REGISTROS: IRMD 11216 - HC-UNICAMP 0877732 CAISM- AM-UNICAMP 4732 - BIÓPSIA EM 07-09-83

- AB - REGISTROS: HMMG 4429 - HC-UNICAMP 1820893 -CAISM- AM-UNICAMP 7237 - BIÓPSIA EM 20-05-87

- ANG - REGISTROS: IRMD 1966 - HC-UNICAMP 1262813 -CAISM- AM-UNICAMP 5972 - BIÓPSIA EM 12-04-88

- AR - REGISTROS: HMMG 3445 - HC-UNICAMP 389358 - CAISM- AM-UNICAMP 6282 - BIÓPSIA EM 05-11-85

- ASDM - REGISTROS: IRMD 668 - CLAP 14604 - BIÓPSIA EM 02-06-84

- APO - REGISTROS: IRMD 1154 - CLAP 14174 - BIÓPSIA EM 17-01-84

- APDC - REGISTROS: IRMD 29400 CLAP 18764 - BIÓPSIA EM 29-07-86

- AMP - REGISTROS: IRMD 31376 - CLAP 19505 - BIÓPSIA EM 15-11-86

- BSB - REGISTROS: CLAP 156103 - BIÓPSIA EM 10-01-85

- BCPR - REGISTROS: IRMD 42871 - CLAP 21623 - BIÓPSIA EM 15-06-88

- BDP - REGISTROS: IRMD 31220 - HC-UNICAMP 1714501 - CAISM- AM-UNICAMP 7008 - BIÓPSIA EM 06-09-86

- CGB - REGISTROS: IRMD 17976 - HC-UNICAMP 1184752 - CAISM- AM-UNICAMP 5831 - BIÓPSIA EM 16-01-85

- CSP - REGISTROS: IRMD 39902 - HC-UNICAMP 2073714 - CAISM- AM-UNICAMP 7645 - BIÓPSIA EM 11-01-88

- CBZ - REGISTROS: HMMG 4951 - HC-UNICAMP 2152741 - CAISM- AM-UNICAMP 7838 - BIÓPSIA EM 22-05-88

- CRP - REGISTROS: IRMD 7583 - HC-UNICAMP 0890117 - CLAP 18256 CAISM- AM- UNICAMP 7043 - BIÓPSIA EM 07-05-86

- CSP - REGISTROS: CLAP 214905 - BIÓPSIA EM 02-05-88

- CFR - REGISTROS: IRMD 10840 - BIÓPSIA EM 07-12-83

- CAS - REGISTROS: HMMG 4289 - HC-UNICAMP 1846766 - CAISM- AM-UNICAMP 7281 - BIÓPSIA EM 27-05-86

- CA - REGISTROS: CLAP 144976 - BIÓPSIA EM 02-04-84

- CRJ - REGISTROS: HMMG 4842 - HC-UNICAMP 1434224 - CAISM- AM-UNICAMP 7582 - BIÓPSIA EM 25-11-87

- CAFP - REGISTROS: IRMD 23538 - HC-UNICAMP 1449558 - CAISM- AM-UNICAMP 6371 - BIÓPSIA EM 05-11-85

- CAJ - REGISTROS: IRMD 32550 - CLAP 19738 - BIÓPSIA EM 30-12-86

- CTFP - REGISTROS: IRMD 34454 - HC-UNICAMP 181425 - CAISM- AM-UNICAMP 7276 - BIÓPSIA EM 25-02-87

- CDL - REGISTROS: IRMD 2333 - CLAP 17219 - BIÓPSIA EM 17-10-85

- CTB - REGISTROS: IRMD 16500 - HC-UNICAMP 1157195 - CLAP15298 CAISM- AM - UNICAMP 5713 - BIÓPSIA EM 25-10-84

- CPM - REGISTROS: HMMG 3699 - HC-UNICAMP 1561702 - CAISM- AM-UNICAMP 6657 - BIÓPSIA EM 15-04-86

- CFS - REGISTROS: IRMD 39935 - HC-UNICAMP 0749385 - CAISM- AM-UNICAMP 7674 - BIÓPSIA EM 20-01-88

- DMI - REGISTROS: IRMD 14480 - HC-UNICAMP 0237895 - CAISM- AM-UNICAMP 2763 - BIÓPSIA EM 19-07-84

- DPB - REGISTROS: HMMG 4467 - HC-UNICAMP 1924063 - CAISM- AM-UNICAMP 7381 - BIÓPSIA EM 15-06-87

- DVC - REGISTROS: IRMD 30089 - HC-UNICAMP 1669049 - CAISM- AM-UNICAMP 6912 - BIÓPSIA EM 11-09-86

- DMA - REGISTROS: CLAP 185220 - BIÓPSIA EM 14-06-86

- DSF - REGISTROS: HMMG 1726 - BIÓPSIA EM 02-02-82

- DMFP - REGISTROS: IRMD 27299 - HC-UNICAMP 1514541 - CAISM- AM-UNICAMP 6487 - BIÓPSIA EM 10-04-86

- DAM - REGISTROS: IRMD 2446 - BIÓPSIA EM 18-12-85

- DFL - REGISTROS: CLAP 155561 - BIÓPSIA EM 07-12-84

- DASC - REGISTROS: IRMD 3152 - HC-UNICAMP 1300885 - CAISM- AM-UNICAMP 7026 - BIÓPSIA EM 20-11-86

- DRO - REGISTROS: IRMD 35038 - HC-UNICAMP 1824306 - CAISM- AM-UNICAMP 7256 - BIÓPSIA EM 20-11-86

- DCRPB - REGISTRO: IRMD 1217 - BIÓPSIA EM 23-02-84

- DOFL - REGISTRO: CLAP 207202 - BIÓPSIA EM 04-09-87

- ETC - REGISTRO: HC-UNICAMP 118532 - BIÓPSIA EM 13-09-85

- EEBM - REGISTROS: IRMD 32969 - BIÓPSIA EM 21-01-87

- EGNM - REGISTROS: IRMD 22386 - BIÓPSIA EM 09-09-85

- EG - REGISTROS: IRMD 31172 - BIÓPSIA EM 21-10-86

- ESVB - REGISTROS: IRMD 9039 - CLAP 13745 - BIÓPSIA EM 23-09-83

- EFM - REGISTROS: CLAP 209466 - BIÓPSIA EM 07-11-87

- EDSP - REGISTROS: IRMD 40195 - BIÓPSIA EM 25-01-88

- EDSFM - REGISTROS: IRMD 23640 - UNICAMP 1432804 - CAISM- AM-UNICAMP 6375 - BIÓPSIA EM 07-11-85

- EDOC - REGISTROS: HMMG 3985 - HC-UNICAMP 1693799 - CAISM- AM-UNICAMP 6962 - BIÓPSIA EM 15-09-86

- EJ - REGISTROS: IRMD 41176 - CLAP 21302 - BIÓPSIA EM 12-03-88

- ENMC - REGISTRO: CLAP 177106 - BIÓPSIA EM 24-01-86

- EBQ - REGISTROS: IRMD 30249 - CLAP 18963 - BIÓPSIA EM 25-08-86

- EE - REGISTRO: HMMG 4990 - BIÓPSIA EM 16-06-88

- EK - REGISTROS: HMMG 3989 - HC-UNICAMP 1710248 CAISM- AM-UNICAMP 7003 - BIÓPSIA EM 24-10-86

- EFB - REGISTRO: CLAP 146018 - BIÓPSIA EM 09-05-84

- EMB - REGISTROS: IRMD 2201 - HC-UNICAMP 1354707 - CAISM- AM-UNICAMP 6184 - BIÓPSIA EM 22-08-85

- FBM - REGISTROS: IRMD 14253 - HC-UNICAMP 0995464 - CAISM- AM-UNICAMP 5457 - BIÓPSIA EM 20-06-84

- GGP - REGISTROS: IRMD 16930 - CLAP 15364 - BIÓPSIA EM 14-11-84

- GFF - REGISTRO: CLAP 177131 - BIÓPSIA EM 28-01-86

- HMGM - REGISTRO: CLAP 144940 - BIÓPSIA EM 12-04-84

- HMR - REGISTROS: IRMD 27798 - HC-UNICAMP 1582966 - CAISM- AM-UNICAMP 6712 - BIÓPSIA EM 22-05-86

- ISC - REGISTRO: IRMD 4170 - BIÓPSIA EM 30-03-88

- IRBA - REGISTROS: IRMD 41041 - HC-UNICAMP 2095033 - CAISM- AM-UNICAMP 7758 - BIÓPSIA EM 20-02-88

- IFL - REGISTROS: HMMG 3236 - HC-UNICAMP 1352791 - CAISM- AM-UNICAMP 6173 - BIÓPSIA EM 17-06-85

- IPA - REGISTROS: IRMD 9862 - CLAP 17812 - BIÓPSIA EM 30-08-86

- IPZ - REGISTROS: IRMD 31387 - CLAP 19538 - BIÓPSIA EM 20-11-86

- IABA - REGISTROS: IRMD 27073 - HC-UNICAMP 1543469 - CAISM- AM-UNICAMP 6608 - BIÓPSIA EM 13-03-86

- IPO - REGISTRO: IRMD 10832 - BIÓPSIA EM 09-12-83

- ISZ - REGISTROS: IRMD 3049 - CLAP 19301 - BIÓPSIA EM 11-10-86

- IR - REGISTROS: CLAP 163193 - BIÓPSIA EM 15-05-85

- IRM - REGISTROS: HMMG 1789 - BIÓPSIA EM 30-04-82

- JCL - REGISTROS: IRMD 29807 - CLAP 18972 - BIÓPSIA EM 25-08-86

- JFM - REGISTROS: CLAP 137832 - BIÓPSIA EM 08-09-83

- JR - REGISTROS: HMMG 4952 - HC-UNICAMP 2201173 - CAISM- AM-UNICAMP 2201 - BIÓPSIA EM 12-05-88

- JGO - REGISTROS: IRMD 25307 - HC-UNICAMP 1476010 - BIÓPSIA EM 20-01-86

- JLGB - REGISTRO: CLAP 179097 - BIÓPSIA EM 07-03-86

- JMB - REGISTROS: IRMD 13250 - CLAP 14524 - BIÓPSIA EM 26-04-84

- JNFS - REGISTROS: HMMG 4407 - HC-UNICAMP 1895747 - CAISM- AM-UNICAMP 7361 - BIÓPSIA EM 29-05-87

- JRAF - REGISTROS: IRMD 29148 - HC-UNICAMP 1611414 - CAISM- AM-UNICAMP 6779 - BIÓPSIA EM 04-07-86

- JGL - REGISTRO: IRMD 25012 - BIÓPSIA EM 28-01-86

- JGN - REGISTROS: IRMD 1974 - CLAP 16145 - BIÓPSIA EM 23-04-85

- JBRM - REGISTRO: CLAP 209752 - BIÓPSIA EM 16-11-87

- JFN - REGISTROS: IRMD 1836 - CLAP 15684 - BIÓPSIA EM 29-01-85

- JMG - REGISTROS: HMMG 3880 - HC-UNICAMP 1618175 - CAISM- AM-UNICAMP 6798 - BIÓPSIA EM 07-08-86

- JEB - REGISTROS: IRMD 28156 - HC-UNICAMP 1570199 - CAISM- AM-UNICAMP 6670 - BIÓPSIA EM 17-04-86

- KM - REGISTROS: IRMD 24010 - CLAP 17441 - BIÓPSIA EM 22-11-85

- LCPY - REGISTRO: IRMD 1830 - BIÓPSIA EM 15-02-85

- LJL - REGISTRO: IRMD 4097 - BIÓPSIA EM 15-01-88

- LMB - REGISTROS: IRMD 11721 - HC-UNICAMP 0858584 - CAISM- AM-UNICAMP 5159 - BIÓPSIA EM 04-01-84

- LCBM - REGISTROS: IRMD 29669 - CLAP 18943 - BIÓPSIA EM 10-08-86

- LMA - REGISTROS: IRMD 15230 - CLAP 14914 - BIÓPSIA EM 19-07-84
- LM - REGISTROS: IRMD 27958 - CLAP 18382 - BIÓPSIA EM 22-05-86
- LCCB - REGISTRO: IRMD 23378 - BIÓPSIA EM 05-09-85
- LML - REGISTROS: IRMD 25817 - CLAP 3052 - BIÓPSIA EM 20-02-86
- LAOM - REGISTROS: IRMD 11010 - CLAP 6025 - BIÓPSIA EM 15-12-83
- LFS - REGISTRO: CLAP 19125 - BIÓPSIA EM 15-06-86
- LMS - REGISTRO: CLAP 150125 - BIÓPSIA EM 06-08-84
- LGM - REGISTROS: HMMG 4120 - CLAP 19748 - BIÓPSIA EM 07-01-87
- LAGS - REGISTRO: IRMD 2377 - BIÓPSIA EM 28-11-85
- LG - REGISTROS: HMMG 4742 - HC-UNICAMP 2018235 - CAISM- AM-UNICAMP 7631 - BIÓPSIA EM 19-11-87
- LBS - REGISTROS: HMMG 4808 - HC-UNICAMP 2074724 - CAISM- AM-UNICAMP 7643 - BIÓPSIA EM 15-01-88
- LMBO - REGISTRO: CLAP 209582 - BIÓPSIA EM 14-11-87
- LRT - REGISTROS: IRMD 1570 - HC-UNICAMP 1060760 - CAISM- AM-UNICAMP 5589 - BIÓPSIA EM 06-07-84
- LNO - REGISTRO: IRMD 2050 - BIÓPSIA EM 14-06-85

- MLB - REGISTROS: IRMD 26194 - HC-UNICAMP 1494826 - CAISM- AM-UNICAMP 6496 - BIÓPSIA EM 10-01-86

- MCCM - REGISTRO: CLAP 178883 - BIÓPSIA EM 23-02-86

- MCT - REGISTROS: IRMD 2257 - HC-UNICAMP 2110912 - CLAP 17022 CAISM- AM- UNICAMP 7696 - BIÓPSIA EM 07-09-85

- MAMC - REGISTRO: IRMD 2185 - BIÓPSIA EM 13-08-85

- MAMDC - REGISTRO: IRMD 38262 - BIÓPSIA EM 13-11-87

- MAVC - REGISTRO: CLAP 184056 - BIÓPSIA EM 30-05-86

- MABC - REGISTRO: IRMD 24858 - BIÓPSIA EM 09-01-86

- MAPE - REGISTRO: CLAP 192429 - BIÓPSIA EM 23-09-86

- MAO - REGISTROS: IRMD 3941 - HC-UNICAMP 2073596 - CAISM- AM-UNICAMP 7639 - BIÓPSIA EM 16-11-87

- MAPM - REGISTROS: HMMG 4743 - HC-UNICAMP 1788904 - CAISM- AM-UNICAMP 7557 - BIÓPSIA EM 02-10-87

- MAO - REGISTRO: HMMG 3708 - BIÓPSIA EM 07-07-86

- MB - REGISTROS: IRMD 17568 - HC-UNICAMP 0170366 - CAISM- AM-UNICAMP 5791 - BIÓPSIA EM 17-12-84

- MCRS - REGISTROS: IRMD 2920 - CLAP 18760 - BIÓPSIA EM 20-07-86

- MCSA - REGISTROS: IRMD 15256 - CLAP 15055 - BIÓPSIA EM 11-08-84

- MCSA - REGISTRO: IRMD 3328 - BIÓPSIA EM 15-02-87

- MCDB - REGISTRO: CLAP 189741 - BIÓPSIA EM 11-08-86

- MCMT - REGISTROS: IRMD 32221 - HC-UNICAMP 1759763 - CAISM- AM-UNICAMP 7109 - BIÓPSIA EM 18-12-86

- MCPG - REGISTROS: HMMG 4954 - HC-UNICAMP 2190481 - CAISM- AM-UNICAMP 7787 - BIÓPSIA EM 19-05-88

- MCR - REGISTRO: CLAP 148738 - BIÓPSIA EM 08-06-84

- MDTT - REGISTROS: IRMD 2191 - CLAP 10383 - BIÓPSIA EM 17-08-85

- MFLP - REGISTROS: HMMG 4812 - HC-UNICAMP 2035095 - CAISM- AM-UNICAMP 7575 - BIÓPSIA EM 20-10-87

- MICC - REGISTRO: CLAP 211795 - BIÓPSIA EM 12-01-88

- MITF - REGISTROS: IRMD 38309 - CLAP 20961 - BIÓPSIA EM 09-11-87

- MJET - REGISTRO: HMMG 3129 - BIÓPSIA EM 04-04-85

- MJSC - REGISTROS: HMMG 4484 - HC-UNICAMP 1896775 - CAISM- AM-UNICAMP 7392 - BIÓPSIA EM 17-06-87

- MJU - REGISTRO: CLAP 191619 - BIÓPSIA EM 24-09-86

- MJMG - REGISTRO: CLAP 144654 - BIÓPSIA EM 27-03-84

- MLAS - REGISTROS: IRMD 13793 - HC-UNICAMP 093265 - CAISM- AM-UNICAMP 5326 - BIÓPSIA EM 19-04-84

- MLGB - REGISTROS: IRMD 34126 - CLAP 20187 - BIÓPSIA EM 06-04-87

- MLPB - REGISTROS: HMMG 3452 - HC-UNICAMP 138612 - CAISM- AM-UNICAMP 6269 - BIÓPSIA EM 25-10-85

- MLSR - REGISTROS: IRMD 42907 - CLAP 21681 - BIÓPSIA EM 04-07-88

- MLTA - REGISTROS: IRMD No.14049 - CLAP No.16767 - BIÓPSIA EM 14-06-84

- MLS - REGISTROS: HMMG 4468 - HC-UNICAMP 1741009 - CAISM- AM-UNICAMP 7065 - BIÓPSIA EM 03-04-87

- MLGS - REGISTRO: CLAP 170069 - BIÓPSIA EM 02-09-85

- MLBB - REGISTROS: IRMD 39775 - HC-UNICAMP 1941314 - CAISM- AM-UNICAMP 7677 - BIÓPSIA EM 25-11-87

- MLNM - REGISTROS: HMMG 4097 - HC-UNICAMP 1790717 - CAISM- AM-UNICAMP 7177 - BIÓPSIA EM 30-10-86

- MMB - REGISTRO: IRMD 37521 - BIÓPSIA EM 14-10-87

- MNCJ - REGISTRO: IRMD 8679 - BIÓPSIA EM 01-08-83

- MNB - REGISTRO: IRMD 29873 - BIÓPSIA EM 17-09-86

- MRCC - REGISTROS: IRMD 35151 - HC-UNICAMP 1922411 - CAISM- AM-UNICAMP 7395 - BIÓPSIA EM 03-06-87

- MRLM - REGISTRO: CLAP 147424 - BIÓPSIA EM 13-06-84

- MSGB - REGISTRO: CLAP 177740 - BIÓPSIA EM 18-01-86

- MSL - REGISTROS: HC-UNICAMP 2073605 - CAISM-AM-UNICAMP 7649 BIÓPSIA EM 02-12-87

- MTMK - REGISTRO: IRMD 4241 CLAP 21577 - BIÓPSIA EM 27-05-88

- MTBA - REGISTRO: IRMD 1200 - BIÓPSIA EM 17-12-84

- MTC - REGISTRO: IRMD 24665 - BIÓPSIA EM 03-01-86

- MMSB - REGISTRO: IRMD 35173 - BIÓPSIA EM 08-06-87

- MBV - REGISTROS: IRMD 38535 - HC-UNICAMP 2045292 - CAISM- AM-UNICAMP 7585 - BIÓPSIA EM 14-10-87

- MFC - REGISTRO: IRMD 2433 - BIÓPSIA EM 03-12-85

- MPCPTS - REGISTROS: IRMD 24712 - HC-UNICAMP 1439547 - CAISM- AM-UNICAMP 6387 - BIÓPSIA EM 29-11-85

- MFDC - REGISTROS: IRMD 28429 - HC-UNICAMP 1686645 - CLAP18501 - CAISM- AM- UNICAMP 6948 - BIÓPSIA EM 06-06-86

- MGS - REGISTRO: HMMG 3235 - BIÓPSIA EM 03-06-85

- MRPV - REGISTROS: IRMD 27801 - HC-UNICAMP 1559044 - CAISM- AM-UNICAMP 6652 - BIÓPSIA EM 20-04-86

- MLPA - REGISTRO: CLAP 159529 - BIÓPSIA EM 21-03-85
- MPSF - REGISTRO: CLAP 208371 - BIÓPSIA EM 30-09-87
- MB - REGISTRO: CLAP 196794 - BIÓPSIA EM 13-12-86
- MCS - REGISTRO: CLAP 169936 - BIÓPSIA EM 31-07-85
- MGFS - REGISTRO: IRMD 11150 - BIÓPSIA EM 16-12-83
- MRC - REGISTRO: IRMD 1837 CLAP 15725 - BIÓPSIA EM 06-02-85
- MS - REGISTROS: IRMD 42816 - HC-UNICAMP 2250445 - CAISM- AM-UNICAMP 7864 - BIÓPSIA EM 15-06-88
- MHG - REGISTRO: CLAP 182280 - BIÓPSIA EM 21-04-86
- MAFM - REGISTROS: IRMD 4343 - HC-UNICAMP 1799634 - CAISM- AM-UNICAMP 7883 - BIÓPSIA EM 24-06-88
- MC - REGISTRO: IRMD 1025 CLAP 13905 - BIÓPSIA EM 04-11-83
- MH - REGISTROS: IRMD 2069 - HC-UNICAMP 0975560 - CAISM- AM-UNICAMP 4312 - BIÓPSIA EM 01-06-85
- NAP - REGISTRO: CLAP 191875 - BIÓPSIA EM 10-04-84
- NDS - REGISTRO: IRMD 3061 CLAP 19182 - BIÓPSIA EM 16-10-86
- NSD - REGISTRO: IRMD 33371 - BIÓPSIA EM 19-02-87

- NABO - REGISTROS: IRMD 22433 - CLAP 109320 - BIÓPSIA EM 07-09-85
- NCB - REGISTROS: IRMD 26955 - HC-UNICAMP 1576381 - CAISM- AM-UNICAMP 6692 - BIÓPSIA EM 16-04-86
- NTC - REGISTROS: HMMG 1396 - HC-UNICAMP 079658 - CAISM- AM-UNICAMP 3218 - BIÓPSIA EM 06-05-81
- NPC - REGISTROS: IRMD 2179 - CLAP 16815 - BIÓPSIA EM 09-08-85
- NMP - REGISTROS: IRMD 13356 - CLAP 14749 - BIÓPSIA EM 18-05-84
- NPS - REGISTRO: CLAP 156127 - BIÓPSIA EM 02-01-85
- OGP - REGISTRO: CLAP 201406 - BIÓPSIA EM 99-99-99
- OMM - REGISTRO: CLAP 149512 - BIÓPSIA EM 27-07-84
- OMFD - REGISTRO: CLAP 188694 - BIÓPSIA EM 29-06-86
- OSC - REGISTRO: HMMG 4541 - BIÓPSIA EM 15-08-87
- OFLJ - REGISTROS: IRMD 31059 - HC-UNICAMP 1701851 - CAISM- AM-UNICAMP 6975 - BIÓPSIA EM 09-10-86
- ORS - REGISTROS: IRMD 31150 - CLAP 19345 - BIÓPSIA EM 21-10-86
- OB - REGISTRO: IRMD 14606 - BIÓPSIA EM 25-07-84
- OMPG - REGISTRO: IRMD 23389 - BIÓPSIA EM 25-10-85

- OAGM - REGISTROS: IRMD 36336 - HC-UNICAMP 1931062 - CAISM- AM-UNICAMP 7417 - BIÓPSIA EM 10-07-87

- OLM - REGISTROS: IRMD 30001 - HC-UNICAMP 1623059 - CAISM- AM-UNICAMP 6809 - BIÓPSIA EM 21-08-86

- OBK - REGISTROS: HMMG 4832 - HC-UNICAMP 2087056 - CAISM- AM-UNICAMP 7672 - BIÓPSIA EM 18-11-87

- OCA - REGISTROS: IRMD 17262 - CLAP 15397 - BIÓPSIA EM 04-12-84

- OKL - REGISTROS: IRMD 2408 - CLAP 17457 - BIÓPSIA EM 11-11-85

- OMC - REGISTROS: CLAP 211205 - BIÓPSIA EM 18-12-87

- PR - REGISTROS: CLAP 71237 - BIÓPSIA EM 21-06-87

- RTS - REGISTROS: IRMD 13006 - HC-UNICAMP 083566 - CAISM- AM-UNICAMP 5288 - BIÓPSIA EM 31-03-84

- RLN - REGISTROS: IRMD 25125 - CLAP 17676 - BIÓPSIA EM 21-01-86

- RCSO - REGISTROS: IRMD 25023 - BIÓPSIA EM 29-01-86

- RCF - REGISTROS: IRMD 1213 - HC-UNICAMP 0124274 - CAISM-AM-UNICAMP 5239 - BIÓPSIA EM 25-02-84

- RPF - REGISTROS: IRMD 272 - HC-UNICAMP 0992837 - CAISM- AM-UNICAMP 5446 - BIÓPSIA EM 04-06-84

- RFG - REGISTROS: IRMD 41948 - BIÓPSIA EM 03-03-88

- RFH - REGISTROS: IRMD 2428 - CLAP 17493 - BIÓPSIA EM 30-11-85

- RCDSP - REGISTROS: IRMD 34308 - CLAP 20234 - BIÓPSIA EM 10-04-87

- RAG - REGISTROS: HMMG 4420 - HC-UNICAMP 1879206 - CAISM- AM-UNICAMP 7346 - BIÓPSIA EM 29-05-87

- ROF - REGISTROS: IRMD 32200 - BIÓPSIA EM 10-08-86

- RCA - REGISTROS: HMMG 2957 - HC-UNICAMP 110394 - CAISM -AM-UNICAMP 5660 - BIÓPSIA EM 09-10-84

- SGF - REGISTROS: CLAP 201911 - BIÓPSIA EM 11-04-87

- SMPS - REGISTROS: CLAP 179176 - BIÓPSIA EM 07-03-86

- SFGM - REGISTROS: CLAP 19694 - BIÓPSIA EM 02-12-86

- SRF - REGISTROS: IRMD 12939 - BIÓPSIA EM 28-02-84

- SRC - REGISTROS: IRMD 42850 - CLAP 21645 - BIÓPSIA EM 22-06-88

- SF - REGISTROS: CLAP 17591 - BIÓPSIA EM 14-12-85

- SCLM - REGISTROS: CLAP 169973 - BIÓPSIA EM 30-08-85

- SM - REGISTROS: CLAP 161160 - BIÓPSIA EM 16-04-85

- SMC - REGISTROS: IRMD 27845 - CLAP 18606 - BIÓPSIA EM 27-05-86

- SCF - REGISTROS: CLAP 147795 - BIÓPSIA EM 14-06-84

- TFF - REGISTROS: IRMD 39797 - CLAP 21140 - BIÓPSIA EM 25-01-88

- TMJDG - REGISTROS: CLAP 173733 - BIÓPSIA EM 07-11-85

- TRNC - REGISTROS: IRMD 30384 - HC-UNICAMP 1659587 - CAISM- AM-UNICAMP 6892 - BIÓPSIA EM 11-09-86

- TCM - REGISTROS: IRMD 8965 - CLAP 13665 - BIÓPSIA EM 03-08-83

- TCSN - REGISTROS: HMMG 2456 - HC-UNICAMP 0725305 - CAISM- AM-UNICAMP 4811 - BIÓPSIA EM 20-09-83

- TMTF - REGISTROS: IRMD 27517 - HC-UNICAMP 1543996 - CAISM- AM-UNICAMP 6606 - BIÓPSIA EM 10-04-86

- TFAS - REGISTROS: IRMD 23527 - CLAP 17319 - BIÓPSIA EM 23-10-85

- TMW - REGISTROS: CLAP 150587 - BIÓPSIA EM 28-08-84

- TOF - REGISTROS: CLAP 194414 - BIÓPSIA EM 22-09-86

- TU - REGISTROS: IRMD 27652 - CLAP 18239 - BIÓPSIA EM 24-04-86

- VASK - REGISTROS: IRMD 2919 - HC-UNICAMP 1593569 - CAISM- AM-UNICAMP 6739 - BIÓPSIA EM 10-07-88

- VGP - REGISTROS: IRMD 36347 - HC-UNICAMP 1931894 - CAISM- AM-UNICAMP 7418 - BIÓPSIA EM 13-07-87

- VHM - REGISTROS: CLAP 183842 - BIÓPSIA EM 07-05-86

- VLTC - REGISTROS: IRMD 41890 - CLAP 668 - BIÓPSIA EM 28-04-88

- VRA - REGISTROS: HMMG 4634 - BIÓPSIA EM 16-10-87

- VMJ - REGISTROS: IRMD 26456 - HC-UNICAMP 1466136 - CAISM- AM-UNICAMP 6440 - BIÓPSIA EM 07-03-86

- VAP - REGISTROS: HMMG 3468 - HC-UNICAMP 1449958 - CAISM- AM-UNICAMP 6406 - BIÓPSIA EM 25-11-85

- VSD - REGISTROS: HMMG 4754 - HC-UNICAMP 2080309 - CAISM- AM-UNICAMP 7772 - BIÓPSIA EM 05-04-88

- VVF - REGISTROS: IRMD 2681 - HC-UNICAMP 1529275 - CAISM- AM-UNICAMP 6580 - BIÓPSIA EM 20-03-86

- VMA - REGISTROS: IRMD 3349 - HC-UNICAMP 0718447 - CAISM- AM-UNICAMP 7089 - BIÓPSIA EM 10-02-87

- VRG - REGISTROS: IRMD 19348 - HC-UNICAMP 1249857 - CAISM- AM-UNICAMP 5952 - BIÓPSIA EM 23-03-85

- WP - REGISTROS: IRMD 16645 - CLAP 15326 - BIÓPSIA EM 08-11-84

- WFW - REGISTROS: IRMD 13920 - CLAP 14824 - BIÓPSIA EM 29-06-84

- WZS - REGISTROS: CLAP 137492 - BIÓPSIA EM 06-09-83

- YAT - REGISTROS: IRMD 3364 - CLAP 200055 - BIÓPSIA EM 17-03-88

- YME - REGISTROS: IRMD 26343 - HC-UNICAMP 1506732 - CLAP20055 - CAISM- AM- UNICAMP 6516 - BIÓPSIA EM 21-12-86

- YP - REGISTROS: IRMD 39618 - HC-UNICAMP 2034508 - CAISM- AM-UNICAMP 7577 - BIÓPSIA EM 25-09-87

- YBC - REGISTROS: IRMD 38604 - CLAP 21077 - BIÓPSIA EM 12-12-87

- ZSMA - REGISTROS: IRMD 22036 - HC-UNICAMP 135356 - CAISM- AM-UNICAMP 6174 - BIÓPSIA EM 15-08-85

- ZTG - REGISTROS: HMMG 2478 - BIÓPSIA EM 06-10-83

- ZMLSE - REGISTROS: CLAP 212611 - BIÓPSIA EM 18-02-88

- ZGC - REGISTROS: CLAP 91170 - BIÓPSIA EM 03-06-87

- ZOB - REGISTROS: IRMD 42408 - BIÓPSIA EM 03-06-88

- IRMD* = INSTITUTO DO RADIUM "Dr. Manuel Dias"

- CLAP* = CLÍNICA "Prof. Dr. J. A. Pinotti"

- HMMG* = HOSPITAL MUNICIPAL "Dr. Mário Gatti" - Campinas

- HC-UNICAMP* = REGISTRO HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UNICAMP

- CAISM-AM-UNICAMP* = AMBULATÓRIO DE MAMA-CAISM-UNICAMP

Editoração Eletrônica: SCAN - Fone: (0192) 31-7173