

## ***Câncer de Mama. Estadiamento. Tratamento***

### **INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas têm ocorrido em todo o mundo, significativo aumento da incidência do câncer de mama e conseqüentemente da mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente<sup>1</sup>(D).

Todos os cânceres de mama têm origem genética. Acredita-se que 90%-95% deles sejam esporádicos (não-familiares) e decorram de mutações somáticas que se verificam durante a vida, e que 5%-10% sejam hereditários (familiares) devido à herança de uma mutação germinativa ao nascimento, que confere a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama <sup>2</sup>(C).

### **FATORES DE RISCO**

As situações que aumentam a chance de uma mulher vir a apresentar câncer de mama são denominadas fatores de risco. São conhecidos inúmeros fatores de risco e, atualmente considera-se rastreamento especial para mulheres de alto risco pra câncer de mama, como, intervalos mais curtos entre as consultas e os exames e o uso de outros métodos além do exame clínico e a mamografia (ultra-sonografia e ressonância nuclear magnética)<sup>3</sup>(A). Incluindo-se no grupo de alto risco as seguintes condições: história familiar relevante (carcinoma antes de 50 anos em parentes próximos; história familiar de câncer de mama e ovário (ambos), parentes com dois cânceres (mama ou ovário); carcinoma de mama masculino); história de radioterapia torácica; antecedentes pessoais de neoplasia lobular – carcinoma lobular in situ e hiperplasia lobular atípica; história pessoal de câncer de mama; densidade mamográfica elevada.<sup>3</sup>A

### **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO**

O relatório anatomopatológico deve conter todos os elementos necessários para o adequado manuseio clínico da paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico.

### **CARACTERÍSTICAS DA NEOPLASIA**

#### **Tamanho do Tumor:**

Para fins de TNM, a medida da neoplasia deve ser dada pelo maior diâmetro do componente invasivo. A medida macroscópica deve ser confirmada pela medida microscópica. No caso de discrepância, predomina a medida avaliada na microscopia. No caso de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida é dada pelo maior tumor. Deve-se relatar presença e porcentagem do componente *in situ*, porém para fins de estadiamento levar em conta somente o componente invasivo<sup>4</sup> (D).

#### **Tipo Histológico:**

A identificação do tipo histológico segue a padronização do “Armed Forces Institute of Pathology” (AFIP) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Dentro do grupo dos carcinomas invasivos é importante a identificação dos subtipos especiais puros (mais de 90% do componente especial), pois tais neoplasias apresentam melhor prognóstico<sup>4</sup>(D).

#### **Grau Histológico:**

Recomenda-se a utilização do grau histológico combinado de Nottingham (Scarff,Bloom,Richardson modificado por Elston-Ellis), que inclui<sup>4</sup>(D):

Percentual de diferenciação tubular;

Avaliação do pleomorfismo nuclear;

Índice mitótico.

**Invasão vascular peri-tumoral nos vasos sangüíneos ou linfáticos<sup>4</sup>(D)<sup>5</sup>(B).**

#### **STATUS LINFONODAL:**

O relatório deve conter: número de linfonodos dissecados (mínimo de 10 recomendado); número de linfonodos comprometidos; tamanho do maior foco metastático; invasão capsular e extensão a tecidos extranodais, coalescência<sup>4</sup> (D)<sup>5</sup>(B).

#### **AVALIAÇÃO DAS MARGENS CIRÚRGICAS DE RESSECÇÃO:**

Deve-se considerar “margem comprometida” a presença de neoplasia na área pintada com tinta nanquim. No caso de margens livres, recomenda-se designar em milímetros a distância da neoplasia a menor margem<sup>4</sup>(D)<sup>6</sup>(B).

#### **MARCADORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS AVALIADOS POR IMUNOHISTOQUÍMICA:**

Recomenda-se a realização da pesquisa dos receptores de estrógeno e progesterona, e a pesquisa do produto oncogene c-erb2 em todos os casos<sup>4,7,8,9,10</sup>(B,B,D,D).

#### **ESTADIAMENTO**

O estadiamento do câncer de mama é baseado na classificação TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase)<sup>11</sup>(D).

A tabela 1 apresenta a classificação TNM, a tabela 2 a classificação patológica e tabela 3 sintetiza o agrupamento por estadios nas diversas combinações possíveis.

### **TABELA 1: TNM - Classificação Clínica**

#### **T - Tumor Primário**

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*:

Tis (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS) Carcinoma lobular *in situ*

Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.

T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

Notas: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. (Não usar a soma dos focos individuais) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão

T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d

Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

T4a Extensão à parede torácica

T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama

T4c Ambos (T4a e T4b), acima

T4d Carcinoma inflamatório

Nota: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele, do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

## **N- Linfonodos Regionais**

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos)

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral(ais), móvel(eis)

N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase

cl clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)

N2a Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas

N2b Metástase clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)

N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

Notas: \*cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

N3a Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es)

N3b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares

N3c Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

## **M - Metástase à Distância**

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

A categoria M1 pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar PUL (C34)

Medula óssea MO [MAR](C42.1)

Óssea OSS (C40, 41)

Pleural PLE (C38.4)

Hepática HEP (C22)

Peritoneal PER (C48.1,2)

Cerebral CER [BRA] (C71)

Supra-renal (Adrenal) ADR (C74)

Linfonodal LIN [LYM](C77)

Pele CUT [SKI](C44)

Outras OUT [OTH]

## **TABELA 2: pTNM - Classificação Patológica**

### **pT - Tumor Primário**

A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem.

As categorias pT correspondem às categorias T.

Nota: Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (p. ex., 4 cm) e um pequeno componente invasor (p. ex., 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

### **pN - Linfonodos Regionais**

A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biópsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn).

pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)

pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais\*

Nota: \*Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imunohistoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de atividade metastática, p. ex., proliferação ou reação estromal.

pN1mi Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)

pN1 Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente\*\*

pN1a Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão

pN1b Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente\*\*

pN1c Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo

- sentinela, porém não clinicamente aparente\*\*
- pN2 Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente\*\*\*, na ausência de metástase em linfonodos axilares  
 Notas: \*\*não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).  
 \*\*\*cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.
- pN2a Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm
- pN2b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares
- pN3 Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais
- pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares
- pN3b Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
- pN3c Metástase em linfonodos supraclaviculares

### **pM - Metástase à distância**

As categorias pM correspondem às categorias M.

Sumarizando essas classificações teremos o agrupamento dessas classificações em estágios, conforme o quadro a seguir:

**TABELA 3: Grupamento por Estádios**

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1 <sup>1</sup>	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1 <sup>1</sup>	N1 <sup>1</sup>	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

T0	N2	M0	
T1 <sup>1</sup>	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1, N2	M0	
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: 1. T1 inclui o T1mic.

## MODALIDADES TERAPÊUTICAS

O tratamento para o câncer de mama deve ser ministrado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas são a cirurgia e a radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico.

## CIRURGIA

### Tipos de Cirurgia

**I. Conservadoras: devem ser sempre seguida de radioterapia adjuvante e de biópsia do linfonodo sentinela e/ou linfadenectomia axilar <sup>12</sup>(A), <sup>13</sup>(D).**

**Os procedimentos passíveis de indicação são:**

- 1. Quadrantectomia**
- 2. Tumorectomia**
- 3. Segmentectomia ou Ressecção Segmentar**

São requisitos para os tratamentos cirúrgicos conservadores: mamografia prévia; ausência de comprometimento de pele; tumor único ou multifocais, com distância máxima de 2 cm entre eles as lesões; avaliação das margens cirúrgicas; motivação da paciente, previamente informada dos riscos de recidiva local, da necessidade de realização de radioterapia pós-operatória e das possibilidades dos resultados estéticos finais; o tamanho da lesão tumoral, admitindo-se, geralmente, como limite máximo, três centímetros em seu maior diâmetro; o tamanho da mama também deve ser considerado, uma vez que mamas muito pequenas podem não permitir um bom resultado estético final, uma vez que a necessidade de que se obtenham margens livres, oncológicamente seguras, podem levar a que se retirem peças cirúrgicas (segmentos mamários) com dimensões que venham a compromê-lo; por outro lado em mamas grandes admite-se a indicação de cirurgias conservadoras em tumores com cerca de quatro centímetros, desde que os princípios oncológicos sejam respeitados. <sup>13,17</sup>(A). São contra-indicações para a indicação de cirurgia conservadora em portadoras de carcinomas operáveis de mama:

- gravidez de primeiro e segundo trimestres;

- doença multicêntrica;
- história de radioterapia torácica anterior;
- história pessoal de doença do colágeno.

Atualmente, o procedimento mais empregado é a segmentectomia, que inclui a retirada da lesão tumoral com margens cirúrgicas adequadas, conservando-se a maior parte da glândula mamária. A quadrantectomia por ter sido idealizada para a retirada do quadrante no qual a lesão se localiza, pode levar a deformidades estéticas, embora seja um procedimento empregado em muitos serviços. A tumorectomia, por outro lado procura a retirada do tumor envolvido pequeno montante de tecido mamário sadio o que pode dificultar a retirada de margens oncológicamente satisfatórias.<sup>14</sup> (D)

### **Cirurgia Oncoplástica**

A cirurgia oncoplástica engloba uma série de técnicas cirúrgicas nas quais segmentos de tecidos comprometidos pelo carcinoma são removidos com margens de segurança, enquanto o tecido mamário é transposto para que se alcance um resultado estético satisfatório. As técnicas que permitem o deslocamento dos tecidos, geralmente, são baseadas em princípios de cirurgias plásticas redutoras e são valiosas opções para a conservação da mama em casos complexos.<sup>15</sup> D

#### **II. Não conservadoras:**

##### **Os procedimentos passíveis de indicação são:**

1. Mastectomia preservadora de pele;
2. Adenectomia mamária terapêutica (ou mastectomia subcutânea);
3. Mastectomia simples ou total;
4. Mastectomia radical:
  - a) Mastectomia radical modificada;
  - b) Mastectomia radical.

**1. Mastectomia preservadora de pele** – está indicada em pacientes em tratamento curativo de carcinomas T1 e T2, carcinoma ductal in situ com indicação de mastectomia, tumores invasivos multifocais ou multicêntricos e em cirurgias redutoras de risco, nas seguintes condições: em pacientes que não sejam candidatas a cirurgia conservadora e/ ou à radioterapia e naquelas que, por escolha própria, preferam a retirada da mama. Tem como contra-indicação absoluta o comprometimento cutâneo e exige-se que se sigam os mesmos critérios para avaliação das margens cirúrgicas exigidas em cirurgias conservadoras, tanto em relação à pele, como em relação às outras margens.<sup>18,19,20</sup> D

**2. Adenectomia mamária terapêutica (AMT) ou mastectomia subcutânea** - retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo areolo-papilar (CAP)\*: está indicada em pacientes sem indicação de cirurgia conservadora que, obrigatoriamente, preenchem todos os critérios abaixo:<sup>21</sup>D

- tumores únicos ou múltiplos com menos de 2 cm;
- tumores distando mais de 2,5 cm do CAP;
- avaliação intra-operatória da margem areolopapilar, pelo serviço de anatomia patológica negativa para neoplasia.

Poderão, ainda, se beneficiar de AMT as pacientes candidatas à cirurgia conservadora que preferam a realização de mastectomia e preenchem tais critérios.

Na abordagem do CAP deve-se deixar a derme e a epiderme intactas e remover os ductos principais. O tecido retro-papilar deve ser submetido a um estudo intra-operatório pelo serviço de Anatomia Patológica e recomenda-se a ressecção do CAP depois de achado de carcinoma invasivo, ou *in situ*, e de células de Paget na margem areolar do tecido retirado.<sup>21D</sup>

**3. Mastectomia simples ou total** (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar, sem remoção de nenhum músculo peitoral e esvaziamento axilar) – pode ser indicada em casos nos quais estejam indicadas a mastectomia e a biópsia do linfonodo sentinela.

**4. Mastectomia radical modificada** (com preservação de um ou dois músculos peitorais e com linfadenectomia axilar) e mastectomia radical (com retirada do músculo peitoral e com linfadenectomia axilar). Estão, particularmente, indicadas em carcinomas invasivos com mais de 3 cm de diâmetro, sendo, no entanto, como exposto anteriormente, exequível considerar a indicação de cirurgia conservadora em tumores com dimensões maiores, até cerca de 4 cm, desde que exista uma boa relação tamanho do tumor- tamanho da mama que ofereça resultado estético satisfatório e possibilidade de segurança oncológica (margens livres). Devem, também, ser consideradas em situações como, presença de microcalcificações difusas suspeitas, tumores pequenos em mamas de volume reduzido, impossibilidade de obtenção de margens cirúrgicas livres e no sexo masculino.<sup>16 D</sup>

A mastectomia radical deve ser indicada somente quando o tumor infiltra a musculatura peitoral. Em relação às mastectomias radicais modificadas, recomenda-se que se prefira aquela que conserva os dois músculos peitorais (maior e menor) – técnica de modificada de Madden. A técnica descrita por Patey (com retirada do músculo pequeno peitoral) deve ter indicação intra-operatória, levando-se em consideração o grau de dificuldade para a dissecação axilar, principalmente, em função do grau de comprometimento dos linfonodos axilares.<sup>16 D</sup>

## Indicações Cirúrgicas

### Carcinomas *in situ*:

**Lobular:** Indica-se apenas biópsia excisional, que é suficiente para diagnóstico e tratamento desta condição que é somente um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma, exige vigilância clínica e mamográfica rigorosa<sup>22(B)</sup>, podendo ser considerado o uso de tamoxifeno com finalidade profilática<sup>23(A)</sup>.

**Ductal:** A mastectomia simples é um tratamento curativo para 98% dos casos<sup>24(D)</sup>, mas certamente representa procedimento excessivamente mutilante para considerável parcela de casos. Os tumores com diâmetro inferior a 2 cm e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados pela ressecção segmentar seguida da radioterapia complementar. Foi descrito por Solin e col.<sup>25(B)</sup> a taxa de sobrevivência em 15 anos é de 96% com a rotina de ressecção segmentar e radioterapia. No entanto, para casos maiores do que 4 cm e margens de ressecção livres, a conduta conservadora com radioterapia leva em torno de 10% de recidiva local<sup>26(B)</sup>. Indicam-se cirurgias não conservadoras da mama, seguida ou não de reconstrução mamária, para tumores maiores do que 3 cm, ou com impossibilidade de se assegurar a obtenção de margens livres em função da extensão ou multicentricidade tumoral<sup>27(B)</sup>.

A linfadenectomia de nível I (base da axila) ou a dissecação do linfonodo sentinela deve ser realizada em casos de tumores grandes, palpáveis, com comedonecrose ou alto grau nuclear (GIII), devido a possibilidades de microinvasão e envolvimento axilar<sup>27(B)</sup>.

Recomenda-se a seguir hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia por cinco anos. Estudo clínico aleatorizado, com 5 anos de seguimento, mostrou redução da média anual de recorrências invasoras pós-cirurgia conservadora e radioterapia de 1,6% para 0,9% (risco relativo: 0,56 e redução de risco absoluto: 0,7%).<sup>28</sup> (A).

### **Carcinomas invasores com diâmetro tumoral inferior a 3 cm:**

Pesquisas do Instituto de Tumores de Milão demonstraram que os tumores menores que 3 cm tratados pela ressecção segmentar, seguida de linfadenectomia axilar e radioterapia, têm os mesmos resultados oncológicos do que aqueles tratados por mastectomia radical<sup>17</sup> (B). Assim, a cirurgia conservadora preenche os pré-requisitos que norteiam o tratamento cirúrgico do câncer de mama que são: máximo de controle loco-regional, estadiamento, prognóstico com menor morbidade e mutilação.

Ressalte-se que podem ocorrer recidivas locais após cirurgia conservadora em até 10% dos casos, com prejuízo emocional e repercussão negativa no prognóstico oncológico e na sobrevida das pacientes. A recidiva local depende do grau de agressividade do tumor, do diâmetro tumoral e do comprometimento microscópico das margens cirúrgicas. A avaliação das margens pode ser feita no intraoperatório, pois modifica a extensão da cirurgia e contribui para reduzir a incidência de recidiva local após as cirurgias conservadoras<sup>29</sup> (C)<sup>30</sup> (B).<sup>32</sup> (B)

Quando for feita posteriormente à cirurgia e for identificado comprometimento das mesmas, recomenda-se a re-intervenção cirúrgica.

Nas cirurgias conservadoras recomenda-se de rotina a radioterapia complementar na mama, sendo opcional o “boost” de reforço na área tumoral prévia.<sup>17</sup> (B)

A mastectomia deve ser indicada quando as mulheres fizerem essa opção de tratamento cirúrgico, após esclarecimento prévio pelo médico assistente dos pormenores do tratamento conservador ou quando se fizer necessária para controle local da doença. Incluindo-se a presença de tumores multifocais (com distância entre os tumores de mais de 2 cm), tumores multicêntricos, mamas de pequeno volume em relação ao da lesão, carcinoma ductal extenso, contra-indicações clínicas de radioterapia adjuvante e em casos de recidivas locais. Com base nos aspectos oncológicos podem ser consideradas as seguintes indicações para a mastectomia preservadora de pele: carcinoma invasivo T1 e T2 com indicação de mastectomia; carcinoma invasivo multifocal ou multicêntrico na ausência de comprometimento de pele, carcinoma in situ com indicação de mastectomia; mastectomia redutora de risco.<sup>16</sup> (D)

A adenectomia mamária terapêutica pode ser associada, ou não, à preservação da papila. Procedimento que, teoricamente, pode ser considerado oncológicamente mais seguro, devido à ressecção do tecido glandular da papila. As limitações para a indicação da adenectomia são aquelas onde existem maior probabilidade de comprometimento do complexo areolopapilar (CAP). Como: localização retroareolar do tumor, distância do tumor em relação ao CAP e presença de metástase axilar. Quando o tamanho do tumor é menor que 2cm, alguns trabalhos mostram que a infiltração do CAP ocorre em aproximadamente 10% dos casos (variando de 7% a 56%). Quando o tamanho da lesão é de 2 a 5 cm o risco de comprometimento é de no mínimo 30 % e acima de 5 cm é de 50%. Assim, a cirurgia deve ser indicada em tumores com no máximo 2 cm e as pacientes deverão ser avisadas desse risco de comprometimento do CAP – de 10%. A distância do tumor ao CAP é outro parâmetro importante a considerar, sendo mais seguro indicar a AMT somente quando as lesões estiverem a pelo menos 2,5 cm do CAP.<sup>21</sup> (D)

### **Biópsia do Linfonodo Sentinela**

A linfadenectomia axilar seletiva é baseada na retirada do linfonodo sentinela (LS), que é o primeiro linfonodo a drenar as micrometástases da área onde se encontra o tumor primário. A pesquisa, identificação e biópsia intra-operatória do LNS é considerada rotina, padrão no tratamento do câncer de mama, em todos os casos sem contra-indicação ao método. Apresenta índices de resultados falso negativos que variam, segundo a literatura, entre três e sete por cento. Apresenta mesma sobrevida global e menor morbidade, quando comparado com a dissecação axilar completa (edema, limitação de mobilidade de membro superior, dores e parestesia). Permite melhor avaliação do “*status axilar*”, devido ao estudo mais minucioso do linfonodo que permite ao anatomopatologista. É método que está associado com recidiva axilar entre 0,1 e 0,7%.<sup>33,34,35</sup> (D,A,D)

O método está plena e absolutamente indicado em pacientes com carcinomas infiltrantes de até três centímetros, com axilas clinicamente negativas, sem história de cirurgia mamária com fins estéticos (mastoplastia), cirurgia na axila ou quimioterapia neoadjuvante.

Considera-se que, atualmente, não exista disponibilidade de um outro método para melhor avaliação da axila e identificação mais precoce de metástases axilares do que a BLNS.

As contra-indicações absolutas à BLNS são: carcinomas com mais de três centímetros de diâmetro máximo e axila com linfonodos fixos e /ou fusionados à palpação.<sup>34,35</sup> (A,D)

Há dois métodos de escolha para identificação do LNS. O método radioguiado, com a utilização de radiofármacos que possuam em sua preparação o Tecnécio 99 m (<sup>99m</sup>Tc), sendo eles, o <sup>99m</sup>Tc Fitato, o <sup>99m</sup>Tc Dextran, <sup>99m</sup>TcAlbumina. A dose indicada é de 0,1mCi em 0,2 ml de volume. A injeção pode ser realizada no dia anterior ou no mesmo dia da cirurgia. Não se deve realizar a cirurgia com menos de duas horas de intervalo, da a injeção ao ato cirúrgico, pois há risco de identificação de linfonodo “em trânsito”, que não corresponde ao(s) LNS(s), que recebe(m) a linfa, finalmente. O outro método empregado é o da injeção de Azul Patente V. Aponta-se como mais indicado a utilização da associação de ambos os métodos, uma vez que aumenta a taxa de identificação do(s) LNS(s).

A melhor via de injeção é a intradérmica, embora seja aceitável a subdérmica e a intraparenquimatosa, utilizadas na área tumoral, ou na região central da mama (isto é, periareolar ou subareolar). Em casos com cirurgia ou biópsia prévia, principalmente se a mesma ocorrer no quadrante superior externo, indica-se a injeção cranealmente à cicatriz (pericavitária) e intradérmica, haja visto o risco de lesão dos linfáticos na área localizada abaixo do leito cirúrgico.

Observações: - quando o linfonodo sentinela é comprometido por macrometástase, o esvaziamento axilar é obrigatório.

- quando o linfonodo sentinela não é identificado por nenhum dos dois marcadores (corante ou radiofármaco) o esvaziamento axilar é indicado.

- a BLNS deve ser realizada em ambiente hospitalar, devidamente equipado e preparado para as complicações possíveis com o procedimento.

4) Não se recomenda um número máximo de LNSs a serem removidos e estudados em cada caso. O menor número é, obviamente, um linfonodo. Caso se utilize o método do corante Azul Patente V, todos os linfonodos corados ou aqueles com vasos linfáticos aferentes corados (que chega ao linfonodo) devem ser removidos. Caso o método utilizado seja o do radiofármaco, o linfonodo de maior captação e todos aqueles que

captem até 10% do valor do linfonodo de maior captação devem ser removidos para análise. Pode ser considerado, nessa situação, tratar-se não apenas de LNS, mas, sim, de uma cadeia linfática sentinela. É, também, recomendável palpar a axila durante a cirurgia à procura de linfonodos suspeitos que não captaram radioisótopos, ou não se coraram, e efetuar sua retirada. Especial atenção deve ser dada em tumores Grau histológico III, carcinomas lobulares infiltrantes, carcinomas micropapilares e aqueles com invasão vascular e linfática.

5) O exame anátomo-patológico do LNS no ato intra-operatório – realizado através de cito-impressão ou raspado – tem uma sensibilidade que oscila entre 53 e 78%. Considerando-se, por exemplo, que 20% dos pacientes terão LNS positivos, uma sensibilidade de 70% permitirá identificar pela citopatologia intra-operatória, em números absolutos, 14 casos positivos de cada 100 LNSs, sendo que outros seis serão negativos no exame intra-operatório e positivos na inclusão em parafina com cortes corados pela HE.

O estudo intra-operatório pelo método de congelação só deve ser utilizado em caso de macrometástases (mais de 2 mm de diâmetro) e a critério do patologista. Todo o LNS deve ser incluído na inclusão em parafina, através de cortes macroscópicos de até 2 mm de espessura. Recomenda-se que exista um protocolo que defina o sistema de cortes histopatológicos, seriados ou não, com ou sem avanços de 50 µm (micrômetros). Deve se dar especial atenção às áreas próximas à cápsula, na face convexa do linfonodo, aonde chegam os linfáticos aferentes e há maior risco de metástases.

6) Nos casos em que são evidenciadas micrometástases (maiores de 0,2 e até 2 mm de diâmetro) nos cortes corados com HE após inclusão em parafina do LNS, é recomendável a dissecação axilar, caso esse procedimento possa influenciar na indicação de tratamento adjuvante - por exemplo, os tumores com diâmetro igual, ou menor, de um centímetro, os de grau I e sem invasão vascular ou linfática, poderiam ter dispensada a dissecação axilar. Nessas situações, mesmo quando o LNS não apresentar metástases ao exame intra-operatório, é admissível a retirada de mais dois ou três linfonodos palpáveis na mesma topografia na qual foi encontrado. Esta técnica é conhecida como do "linfonodo sentinela *plus*", ou seja, a retirada de linfonodos sentinelas mais (*plus*) linfonodos não sentinelas, e se justifica porque o número de linfonodos retirados pode, também, influenciar na decisão de se indicar, ou não, o esvaziamento axilar, caso venha a se encontrar micrometástase no LNS. Não há indicação de dissecação axilar: em casos com sub-micrometástase (de até 0,2 mm e, geralmente, identificada apenas na IHQ) ou quando a micrometástase é detectada pela coloração de HE em carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou intraductal, uma vez que não concorrem para piora no tempo livre de doença, nem na sobrevida global.

Caso o LNS seja negativo na HE, é recomendável, porém não obrigatória, a utilização de IHQ, considerando que – segundo alguns autores – até 4% dos LNS negativos na HE se tornam positivos na IHQ.

Não há consenso quanto à abordagem cirúrgica de cadeia torácica interna frente à captação de linfonodo da mesma após injeção do radiofármaco. Também não há consenso acerca da abordagem cirúrgica ou não da axila frente à captação de radioisótopo por linfonodo localizado na fossa supra-clavicular.

Estão previstas as seguintes condutas em situações consideradas especiais para a indicação da BLNS: <sup>34,35</sup> (A,D)

(A) em casos de tumores multicêntricos está indicada, a não ser que uma das lesões apresente mais de três centímetros de diâmetro.

(B) Está indicada quando há história de biópsia incisional ou excisional prévia na mama.

(C) Não há consenso quanto à utilização do método em pacientes com passado de mamoplastia redutora ou inserção de prótese de silicone.

(D) Nos casos onde se indicam quimioterapia neoadjuvante, não há nível de evidência suficiente para indicação da utilização da biópsia do linfonodo sentinela pré ou pós-quimioterapia neoadjuvante. Recomenda-se que se aguarde resultados de novas pesquisas, pois, no momento, os dados da literatura são divergentes.

(E) Na gravidez não deve ser realizada a BLNS com o uso de Azul Patente em virtude de risco de reações alérgicas maternas, hipóxia materna e hipóxia fetal. Entretanto o método é seguro e aceitável com o uso de radiofármaco.

(F) É método seguro e está indicado, salvo frente às contra-indicações já citadas, nos casos de carcinoma da mama em homens.

(G) Está contra-indicado nos casos de tumores T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e de carcinoma inflamatório da mama haja vista o alto índice de acometimento axilar nestas situações. Enfatizando-se no carcinoma inflamatório a alta frequência de êmbolos na rede linfática.

(H) Nos casos de CDIS, está sempre indicada a BLNS quando a cirurgia proposta para tratamento é a mastectomia. É aceitável, ainda, em cirurgias conservadoras, quando há risco de microinvasão ou invasão. Tal possibilidade existe em pacientes com tumores de alto grau, cancerização lobular, tumor palpável, CDIS com mais de quatro centímetros (com diagnóstico feito por core biópsia), pacientes jovens (com menos de 35 anos), na presença de massas ou microcalcificações difusas (estas duas últimas podem levar à indicação de mastectomia o que recai sobre a indicação anterior). A indicação se justifica nestes casos, pois de 15% a 30% das pacientes com diagnóstico de CDIS por core biópsia podem apresentar lesão infiltrante.

(I) Há indicação de abordagem ultra-sonográfica da axila previamente à biópsia do linfonodo sentinela, nos casos em que se encontre, ao exame físico da axila, linfonodo palpável, aumentado de volume, porém não fixo ou fusionado. Deve ser realizada punção aspirativa por agulha fina, guiada por ultra-sonografia, deste(s) linfonodo(s) aumentado(s). Caso o resultado citológico da punção seja positivo para metástase, deve ser realizada a dissecação axilar completa no ato cirúrgico. Caso negativo, a BLNS está indicada e a dissecação axilar será indicada, ou não, a depender de seu resultado.

(J) Nas pacientes que apresentam recidiva local do carcinoma de mama, pode ser realizada a biópsia para pesquisa de um segundo LNS. Nessa situação, a taxa de identificação descrita na literatura é de 75% a 100%. É aceitável, portanto. Não há tempo determinado para a uma segunda BLNS, porém, empiricamente, os estudos internacionais convencionaram um intervalo mínimo de seis meses. A radioterapia prévia não parece influenciar na taxa de identificação do LNS.

(L) Nas pacientes submetidas à mastectomia redutora de risco (ou profilática), a BLNS é aceitável, haja vista que até 5% das pacientes apresentarão carcinoma mamário identificado na peça cirúrgica e que após a retirada da mama, não mais é possível realizar a BLNS em um segundo tempo.

(M) É aceitável a indicação de BLNS em pacientes idosa (com mais de 65 anos de idade) e obesas, embora alguns trabalhos demonstrem uma diminuição da acuracidade da identificação do linfonodo sentinela nessas situações.

### **Carcinomas invasores com diâmetro tumoral superior ou igual a 3 cm (com ou sem quimioterapia neoadjuvante):**

A mastectomia com linfadenectomia deve ser indicada para tumores maiores que 3 cm. As técnicas modificadas, com preservação de um ou ambos músculos peitorais, são mais empregadas, pois asseguram resultados semelhantes à radical, facilitam a reconstrução plástica e reduzem a morbidade **23(D)**.

A opção pela técnica depende das condições locais intra-operatórias, clínicas e idade da paciente. Sempre que se indica uma mastectomia em pacientes com bom prognóstico e boas condições clínicas, pode-se indicar a reconstrução mamária. A reconstrução plástica não interfere no prognóstico oncológico das pacientes e condiciona melhor equilíbrio emocional e qualidade de vida <sup>36</sup>(B).

### **Reconstrução das Mamas**

A mulher submetida a uma mastectomia pode considerar ter suas mamas reconstruídas (reconstrução das mamas). As mamas poderão ser reconstruídas no mesmo tempo da mastectomia (reconstrução imediata) ou posteriormente (reconstrução tardia), podendo o cirurgião utilizar implantes de silicone ou tecido de outra parte do corpo. <sup>36</sup> (B)

### **RADIOTERAPIA**

Após cirurgia conservadora, deve-se irradiar toda a mama das pacientes submetidas a esse tipo de cirurgia, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia e mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento <sup>neoplásico</sup>12(A). O reforço da dose na área tumoral (“boost”) está indicado nas pacientes com menos de 50 anos, com mais de 25% de carcinoma ductal *in situ* na peça cirúrgica, na presença de margens exíguas (menor que 1 cm), comprometidas ou desconhecidas e em tumores com alta agressividade local. <sup>13</sup>(D)

Com relação aos carcinomas ductais *in situ*, se a opção for cirurgia conservadora, as pacientes devem ser submetidas à radioterapia pós-operatória em toda a mama. Na indicação do “boost”, levar em conta o tamanho do tumor, grau nuclear, presença de comedonecrose e margens (menores do que 1 cm) <sup>38</sup>(A).

O papel da radioterapia pós-mastectomias tem sido controverso, mas algumas publicações randomizadas recomendam esta indicação <sup>38,39</sup> (A). No encontro de St. Gallen, (Suíça), foram definidos fatores considerados consensuais, bastando somente a presença de um deles para a indicação de radioterapia pós-mastectomia <sup>40</sup> (D). Foram eles: tumores maiores ou iguais a 5 cm (somar com biópsia prévia); pele comprometida; Grau III; dissecação axilar inadequada (menos do que 10 linfonodos); invasão extra-capsular linfonodal (mesmo em um único linfonodo); margem comprometida (menor que 1 cm); quatro ou mais linfonodos comprometidos.

A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período pós-operatório, tanto das cirurgias conservadoras quanto das mastectomias, protela o início da radioterapia para o

término da terapêutica sistêmica, não devendo ultrapassar o período de seis meses da cirurgia.

A indicação de se irradiar as drenagens linfáticas é a mesma tanto para as cirurgias conservadoras quanto para as mastectomias. A presença de um único linfonodo comprometido é suficiente para irradiar-se a fossa supra clavicular homolateral. Existindo acima de quatro linfonodos axilares comprometidos e em tumores centrais ou mediais, pode-se incluir os linfonodos da cadeia da mama interna, principalmente nos três primeiros espaços intercostais, uma vez que a probabilidade de comprometimento é de 30%. As condições técnicas mínimas para a execução de radioterapia pós-operatória das pacientes com carcinoma de mama são:

imobilização individualizada;

simulação;

homogeneidade da dose (variação de 8 a 12%);

“portal” filmes semanais.

## **TERAPIA SISTÊMICA: QUIMIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA**

### **Quimioterapia neoadjuvante**

O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irressecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical <sup>41</sup>(A).

O esquema quimioterápico utilizado deve ser baseado em regimes contendo antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina) associadas a taxanes (AT) ou ciclofosfamida e fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de três a quatro ciclos de acordo com a resposta. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global <sup>42,43</sup> (B).

### **Tratamento adjuvante sistêmico**

#### **Hormonioterapia Adjuvante:**

Hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia.

#### **Quimioterapia Adjuvante:**

Poliquimioterapia adjuvante deve ser recomendada, na ausência de doença metastática, nas pacientes com linfonodos positivos e nas com linfonodos negativos quando portadoras de tumores com mais de 1 cm, devendo ser considerada em pacientes com menos de 40 anos de idade (tumores entre 0,6 cm a 1,0 cm e com invasão angiolinfática, ou grau nuclear III ou HER-2 positivo 3 + por Herceptest ou Fish. <sup>8,43</sup> (B) (D)

#### **Observações:**

A dose das medicações empregadas nos regimes quimioterápicos administrados para a adjuvância não deve ser diminuída arbitrariamente, devendo ser reajustadas somente em casos de toxicidade de acordo com os critérios estabelecidos, sob pena de prejudicar o resultado terapêutico. <sup>44</sup>(A).

O aumento da intensidade da dose além do que é convencionalmente empregado é contra-indicação no momento <sup>44</sup>(A).

A ablação ovariana (cirúrgica, radioterápica ou com análogos de LHRH ou GnRH) nas pacientes pré-menopausadas está associada à redução do risco de recidiva e morte na ausência de utilização de quimioterapia. <sup>42</sup>(A).

### **SEGUIMENTO**

Está demonstrado que o prognóstico das pacientes tratadas de câncer de mama não muda se houver intensa propedêutica para diagnosticar metástases a distância subclínicas ou se a propedêutica for mínima <sup>45,46</sup>(A) (B). Por isso, a recomendação básica é a de exame clínico 3-6 meses nos primeiros dois anos após o tratamento e depois anualmente. É importante que a mamografia seja anual para acompanhamento das mamas tratadas conservadoramente, realizar “*screening*” das mamas contra-laterais e que a primeira mamografia após cirurgia conservadora seja realizada em seis meses <sup>45,46</sup>(A) (B).