

Câncer de mama: de 1993 a 2001

Carlos H. Menke¹, Jorge V. Biazús¹, José A. Cavalheiro¹

Nilton L. Xavier¹, Eliane G. Rabin¹,

Ana C. Bittelbrunn¹, Rodrigo Cericatto¹

Em um artigo especial publicado em dezembro de 1993, sob o o título de Câncer de mama: depois de 2001, os autores fizeram uma projeção sobre o que ocorreria com a epidemiologia, o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama no início do novo milênio. Oito anos depois retomam o assunto e estabelecem uma comparação entre as previsões efetuadas e a realidade dos fatos. Significativos progressos aconteceram: as curas aumentaram, a mortalidade diminuiu e a terapêutica se tornou mais humana, porém os avanços da medicina em doenças crônicas como o câncer se fazem lentamente e exigem grandes períodos de tempo para se tornarem mais evidentes.

Unitermos: Câncer de mama; futuro.

Breast cancer: from 1993 to 2001

In a special article published in December 1993, entitled "Breast Cancer after 2001", the authors presented a forecast concerning epidemiology, diagnosis, and treatment of breast cancer for the new millenium. Eight years later it is our objective to review and compare the forecasts and present facts. Significant progress has happened, the cure rates are higher, mortality has been reduced, and treatment is more humane. The advancements of Medicine in chronic diseases like cancer, however, are observably slow and demand long periods of time to be better understood.

Key-words: Breast cancer; future.

Revista HCPA 2001;21(2):180-184

Introdução

Em dezembro de 1993, os autores publicaram um artigo especial nesta revista (1), no qual fizeram uma prospecção sobre o que poderia vir a ser o câncer de mama no início deste milênio em seus aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. Baseados na realidade vigente então, previram, uma passagem da "epidemiologia clínica" para a "epidemiologia molecular", com a identificação

genética das pacientes de risco, o emprego rotineiro de quimioprevenção, a substituição da mamografia convencional pela digital, a entrada dos marcadores tumorais e dos anticorpos monoclonais no diagnóstico e no tratamento, a diminuição da importância da cirurgia e da radioterapia em favor de novas drogas antitumorais e hormonais e a chegada da terapia genética. Agora, passados oito anos e chegados ao novo milênio, os autores retomam as suas previsões para verificar quais delas se

¹ Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência. Dr. Carlos Henrique Menke, Av. Arlindo Pasqualini 108, CEP 91760-140, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3248-5329, e-mail: menke@portoweb.com.br

tornaram reais e o que não passou de simples exercício de futurologia.

Epidemiologia

1993: A incidência deverá aumentar e calcula-se que, no ano 2000, duzentas mil mulheres contrairão câncer de mama nos Estados Unidos.

2001: A incidência não aumentou: nos EUA, foram registrados, em 2000, 186.877 casos novos. A mortalidade, pela primeira vez, sofreu um decréscimo de 30% na América do Norte e Europa (2).

1993: Na próxima década estará disponível a epidemiologia molecular, quando se poderá localizar a paciente de risco através do seu perfil genético (oncogenes, protooncogenes) e nela concentrar estratégias de prevenção.

2001: Em 1994, foi descoberto o BRCA1 e hoje os testes preditivos são uma realidade, embora não de uso corrente. O aconselhamento genético em câncer de mama é uma nova área da Mastologia (3).

Quimioprevenção

1993: Será rotina em 2001, através do emprego do tamoxifen e/ou retinóides.

2001: Os retinóides não tiveram a sua eficácia comprovada e o tamoxifen mostrou ser redutor de risco no estudo americano do *Breast Cancer Detection and Prevention* em 1998. O estudo italiano em mulheres hysterectomizadas e o estudo inglês (IBIS) não chegaram aos mesmos resultados. Devido aos para-efeitos do tamoxifen, a quimioprevenção ainda não se tornou de uso corrente (4). Novos agentes estão sendo testados em ensaios clínicos já em andamento: o STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*) e o IBIS II (anastrozole) (5).

Métodos diagnósticos

1993: A mamografia de alta definição comandará a imaginologia mamária nos próximos anos e será a responsável pela explosão de lesões impalpáveis na clínica. Em 2001 será substituída pela mamografia digital. A ressonância magnética mamária promete ser valioso auxiliar da mamografia em dias não

muito distantes. O grande desafio da ultrasonografia no ano 2001 será superar a sua principal desvantagem: não detectar microcalcificações agrupadas. A US com doppler poderá ser útil. As técnicas que transformam alterações metabólicas em imagens como a tomografia por emissão de positrons (PET) deverão ter papel de destaque. A citopunção consagrou-se definitivamente como método diagnóstico e deverá melhorar seus resultados, diminuindo o número de esfregaços insatisfatórios através de refinamentos técnicos.

2001: A mamografia convencional continua sendo o estado da arte imaginológica e só agora os primeiros equipamentos digitais estão sendo vendidos no Brasil. As lesões não palpáveis realmente explodiram e se converteram no dia-a-dia dos consultórios (6).

A previsão sobre a ressonância magnética se confirmou e ela se transformou em um complemento importante no estudo de mamas com prótese de silicone e, também, no planejamento e seguimento de casos de cirurgia conservadora de câncer de mama. A ecografia ainda não consegue identificar microcalcificações, mas tem importantíssimo lugar na propedêutica mamária. A dopplerfluxometria e a PET não ganharam relevância. A citopunção (PAAF) viu sua importância diminuída nos últimos anos em favor da biópsia percutânea (*core biopsy*).

Fatores prognósticos

1993: A grande tarefa para o próximo século é pôr um pouco de ordem no emaranhado experimental dos fatores prognósticos. Estão aprovados atualmente: *status* axilar, tamanho tumoral, invasão de linfáticos, grau nuclear e receptores hormonais. São promessas: citometria de fluxo, índice de timidina, Her2-neu, catepsina D.

2001: Os fatores prognósticos consagrados permanecem os mesmos de 1993. Os que se impuseram nesse período são o Her2-neu, o p53 e o Ki-67, que constituem um "painel de fatores prognósticos" que se incorporou à clínica e serve para orientar o tratamento sistêmico (7).

Estadiamento e seguimento

1993: O atual sistema TNM da UICC, reformulado em 1987, vem sofrendo críticas e deverá ser reexaminado em breve. Quanto aos métodos de estadiamento e seguimento, existe uma tendência de torná-los o mais simples possíveis, enfatizando apenas o exame clínico e a mamografia. Vários trabalhos propõem o abandono da cintilografia óssea e da US abdominal nos estágios iniciais, pela baixa relação custo-benefício. Os marcadores tumorais, CA 15-3, CEA, TPA e MCA não apresentam rendimento que justifiquem seu uso rotineiro. Na próxima década, os anticorpos monoclonais deverão ter papel de destaque.

2001: O sistema TNM continua em vigor e não foi revisto. A tendência de simplificação dos exames de estadiamento e seguimento continua forte e recebeu recomendações de consenso da ASCO, porém ainda não foi totalmente assimilada, principalmente por parte dos oncologistas (8). O primeiro anticorpo monoclonal com aplicação terapêutica - o trastuzumab - foi desenvolvido em 1998, causando uma revolução conceitual no tratamento sistêmico do câncer de mama (9).

Tratamento

Cirurgia

1993: A grande preocupação até 2001 será melhorar o resultado estético do tratamento conservador com o crescente emprego de técnicas de cirurgia plástica. Os casos em que a mastectomia é necessária serão quase sempre acompanhados de reconstrução imediata. O esvaziamento axilar total continuará predominando, mas a tendência é de que, em poucos anos, será desativado.

2001: A preocupação com o resultado cosmético cresceu muito e, cada vez com maior frequência, se utiliza abordagem plástica (10). A mastectomia continua sendo a técnica mais usada no mundo inteiro e a cirurgia reconstrutiva evoluiu consideravelmente para ajudar a minimizar o trauma. Surgiu o conceito de mastectomia poupadora de pele e a "terapêutica de substituição glandular", que veio melhorar o resultado estético e até dar mais sustentação à cirurgia radical (11).

A linfadenectomia axilar total não foi abandonada, mas a recente introdução da biópsia do linfonodo sentinela representa notável avanço (12).

Radioterapia

1993: É bem provável que, nos anos vindouros, subgrupos de mulheres de bom prognóstico (idosas, por exemplo) sejam poupadas da radioterapia complementar à cirurgia conservadora.

2001: Não existem estudos suficientes que dêem embasamento para o abandono da irradiação pós-cirurgia conservadora em pacientes idosas (13).

Hormonioterapia

1993: Em 2001, já teremos a resposta de um estudo recém iniciado, comparando o análogo LH-RH (goserelina) e o CMF tradicional como adjuvante em pré-menopáusicas com receptor positivo. A castração paliativa persiste como primeira escolha nas pré-menopáusicas RE positivas, mas cremos que não resistirá até o fim do século e será substituída por agonistas LH-RH ou por outras formas de endocrinoterapia. O tamoxifem será ainda, por vários anos, a droga de primeira linha, ficando o acetato de megestrol como segunda opção. A aminoglutatimida permanece como fármaco de terceira linha, porém deverá ser substituída por novos inibidores da aromatase, já em experimentação.

2001: O tamoxifem continua absoluto na primeira linha, mas os inibidores de aromatase (anastrozole, letrozole e exemestane) vêm revolucionando a hormonioterapia do câncer de mama nos dois últimos anos. Ocuparam a segunda linha, desbancando o acetato de megestrol e já estão sendo testados na adjuvância (14). Constituem, também, uma alternativa comprovada na neo-adjuvância de pós-menopáusicas RE + . A castração não só não foi abandonada como ganhou novo impulso, principalmente na área adjuvante (15).

Os resultados do estudo zebra (Zoladex x CMF adjuvante em pré-menopáusicas RE +) foram há pouco divulgados, mostrando eficácia similar sem os efeitos indesejáveis da quimioterapia (16).

Quimioterapia

1993: A quimioterapia neo-adjuvante será cada vez mais usada para se obter a redução tumoral e propiciar a cirurgia conservadora, faltando a padronização do número de ciclos e o regime mais adequado. Na adjuvante, é consenso atual administrá-la em pré-menopáusicas com axila positiva, ficando em aberto as que não têm envolvimento ganglionar. Está havendo uma tendência em prescrevê-la a todas as pacientes com tumores > 2 cm ou que reúnam 2 ou mais fatores de mau prognóstico. Na paliativa, os protocolos FAC e CMF têm sido os mais utilizados, figurando como alternativas menos tóxicas a mitoxantrona e a epirrubicina. Nesse sentido, a quimioterapia recebeu poderosos adjuvantes para minorar os seus para-efeitos: o ondasetron, potente anti-emético, e o granulokine, estimulante da medula óssea. As principais pesquisas em andamento: 1. novas drogas (taxol, menogaril); 2. intensificação de doses e transplante de medula óssea; 3. combinação da quimioterapia com terapias endócrinas.

2001: A quimioterapia neo-adjuvante hoje se tornou padrão de tratamento no câncer de mama, utilizando 3 a 4 ciclos de protocolos, contendo preferentemente uma antraciclina (17). Já há inclusive linhas de pesquisa no sentido de administrar toda a quimioterapia antes da cirurgia. A indicação da quimioterapia adjuvante se ampliou no final do século; atualmente, só não fazem esse tratamento mulheres com tumores menores do que 1 cm e fatores de bom prognóstico, independente do estado da axila. No setor paliativo, os regimes com antraciclina continuam na primeira linha, havendo agora a importante opção dos taxóis. A grande inovação foi o desenvolvimento do anticorpo monoclonal trastuzumab (Herceptine) para tratamento dos tumores que sobre-expressam o Her2-neu, o qual pode ser usado isoladamente ou em combinação com a quimioterapia. Outro avanço foi o lançamento de um agente antilástico ativo por via oral, a capecitabina, derivada do fluoruracilo. A maior decepção da década corre por conta da quimioterapia com intensificação de doses e transplante de medula óssea, um modismo que consumiu muito dinheiro e muitas esperanças.

Conclusões

1. *Natura non facit saltus*. Dificilmente, a Natureza e o progresso científico fazem saltos dramáticos, isolados, mas tendem a seguir um espectro contínuo de pequenos avanços entrelaçados.

2. A Natureza e o progresso científico não obedecem ao determinismo do calendário humano nem ao simbolismo da mudança de século ou milênio.

3. Devido à longa história natural do câncer de mama e à sua heterogeneidade, os avanços terapêuticos também se dão de maneira lenta.

4. O exercício da futurologia científica, não sendo feito por alguém de gênio, sempre está sujeito a falhas.

5. Sim, avançamos muito.

Referências

1. Menke CH, Biazús JV, Cavalheiro JA, Becker Jr E, Rabin EG. Câncer de Mama: depois de 2001. Revista HCPA 1993;13:154-8.
2. Petto R. 2nd European Breast Cancer Conference, Brussels, October 2000.
3. Menke CH, Bittelbrun AC, Biazús JV, Cavalheiro JA, Xavier NL, Rabin EG, et al. Aconselhamento Genético em Câncer de Mama. Rev Bras Mast 2001.
4. Fischer B, Constantino JP, Wickerham L. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the NSABP - P1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90(18):1371-88.
5. Cuzick J. Continuation of the International Breast Cancer Intervention Study - IBIS. Eur J Cancer 1998;34 (11):1647-8.
6. Menke CH, Biazús JV, Cavalheiro JA, Xavier NL, Rabin EG, Bittelbrun AC, et al. Conduta nas lesões não palpáveis. In: Menke CH, editor. Rotinas em Mastologia. 1st ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 55-62.
7. Piccart MJ, Awada A, Hamilton A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: A focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. ASCO Educational Book 1999:526-39.
8. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality

- of life in breast cancer patients: multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1996;271(20):1587-92.
9. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER 2, a predictive factor ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000;36(14):1755-61.
 10. Biazús JV. Rotinas em Cirurgia Conservadora. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.
 11. Silverstein M J. Carcinoma Ductal In Situ: Aspectos Controvertidos. In: Câncer de Mama. Biologia, diagnóstico y tratamiento. Faustino R. Pérez-López, editor. 1st ed. Zaragoza (España): SEISGE; 2000.
 12. Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000;50:279-91.
 13. Costa A, Tinterri C, Regolo L, Gatzemeier W, Andreoli C. Randomised Clinical Trial comparing Conservative Surgery with or without Radiotherapy in Breast Cancer patients aged between 55 and 75 years. Proffered paper. 7th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St Gallen, February 2001.
 14. Mouridsen H, Gershanovich, Monnier A. Letrozole is superior to tamoxifen as first-line hormonal treatment of post-menopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):Abstract 709.
 15. Goldhirsch A. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Meeting highlights. St Gallen. Adjuvant Breast Cancer Treatment Conference. February 2001.
 16. Kaufmann M. Zoladex (Goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal, node positive, early breast cancer. Preliminary efficacy results from the Zebra study. Meeting Highlights. 7th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen, February 2001.
 17. Abrams JS. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Draft Statement, 3 November 2000.