

# “Câncer de Mama Localmente Avançado: Uma experiência em Hospital Público no Brasil ”

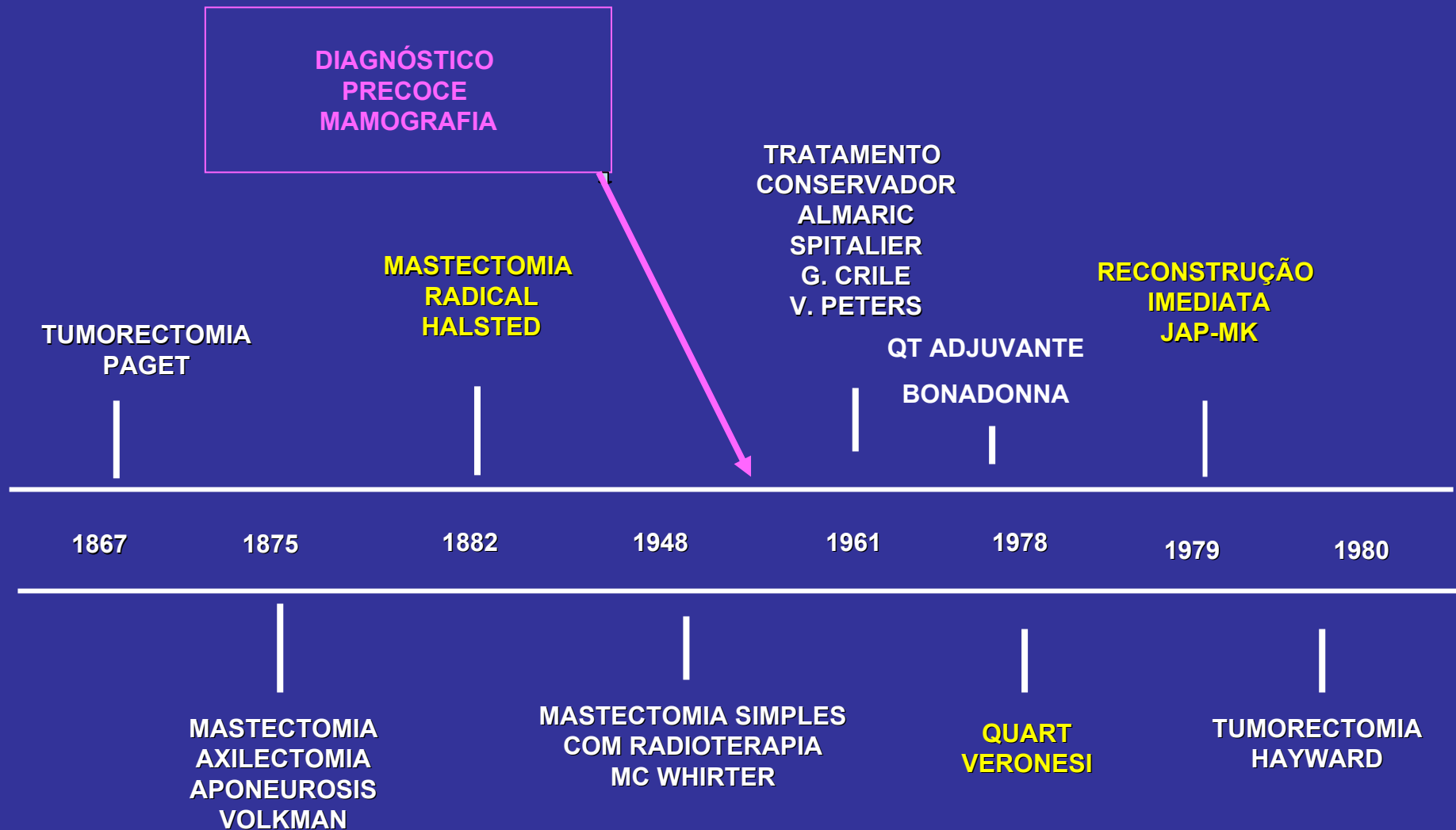
Dra. Marianne Pinotti

**EGIMAJAP**

Escola Ginecologia e Mastologia Prof. J A Pinotti

**Hospital Pérola Byington**

# EVOLUÇÃO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA





**EVOLUÇÃO  
NATURAL DA  
DOENÇA**

**CÂNCER DE MAMA  
LOCALMENTE AVANÇADO  
METASTÁTICO**



**TRATAMENTO CIRÚRGICO  
RADICAL  
(ERA HALSTED)**



**TRATAMENTO IDEAL DO  
CÂNCER DE MAMA INICIAL  
PRESERVAÇÃO ESTÉTICA E  
FUNCIONAL**

# Hospital Pérola Byington



Originariamente Cruzada Pro Infância – Maternidade, o prédio foi alugado pela Secretaria de Saúde do Estado na Gestão do Prof. José Aristodemo Pinotti para funcionar como Centro de Referência da Saúde da Mulher a partir do ano de 1990.

# ATO MÉDICO MULTIPROFISSIONAL

## AMBULATÓRIOS DO HOSPITAL PÉROLA BYINGTON

### PROGRAMA DE SAÚDE DA MULHER

#### SALA DE ESPERA

##### EDUCADORA

PALESTRA  
SOBRE  
PREVENÇÃO  
E USO DO  
HOSPITAL

##### PACIENTE

RESPOSTA A  
QUESTIONÁRIO  
AMPLO

#### CONSULTÓRIO

##### AUX. ENF.

ANAMNESE  
DADOS VITAIS  
ORIENTAÇÃO  
IMC  
DESTROTIX  
MAMA  
EXAMES  
ESPECULAR  
AMINAS/Ph VAGINAL  
PAPANICOLAOU  
SCHILLER  
COLLINS > 45a

##### MÉDICO

REVISÃO A. E .  
EX. GINECOLÓGICO  
  
DIAGNÓSTICO  
PRESCRIÇÃO  
PEDIDO DE EXAMES

#### OUTROS

##### EXAMES DESCENTR.

ECODENSITOMETRIA (RISCO)  
ULTRASSOM ENDOMÉTRIO > 45  
ULTRASSOM DIAGNÓSTICO (SN)  
mAMOGRAFIA

##### LAB. E FÁRMACIA

COLETA DE MATERIAL  
ENTREGA DE REMÉDIO  
COM EXPLICAÇÕES

# PCCM - PÉROLA

## 1992-1998

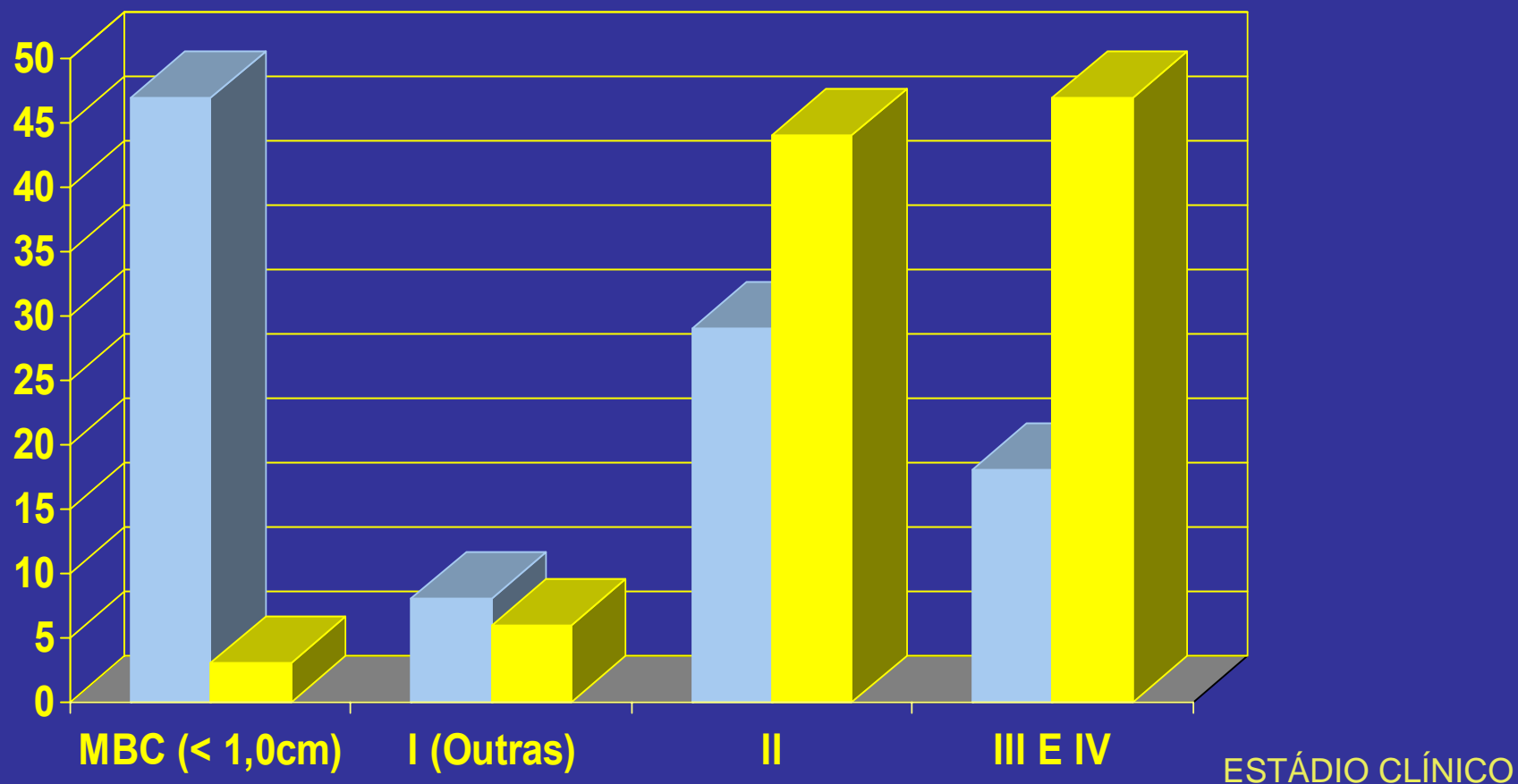
8579

**SELEÇÃO POR A.E. USANDO PALPAÇÃO E CRITÉRIOS DE RISCO  
PARA INDICAÇÃO DE MAMOGRAFIAS EM 78.139 MULHERES  
ASSINTOMÁTICAS COM MAIS DE 45 ANOS**

	(%)	(N)
<b>PALPAÇÃO ALTERADA</b>	<b>9%</b>	<b>7.032</b>
<b>IDADE + FATORES RISCO(*)</b>	<b>22%</b>	<b>17.190</b>
<b>TOTAL</b>	<b>31%</b>	<b>24.223</b>

(\*) > DE 45 ANOS E OBESAS, HISTÓRIA FAMILIAR, 1º FILHO TARDIO, NÚLIPARAS, MENARCA < 12 ANOS, BIÓPSIAS MAMÁRIAS ANTERIORES (DOIS OU MAIS PARA INDICAR Mg)

# ESTÁDIO CLÍNICO DOS CASOS DE CÂNCER DE MAMA DETECTADOS PELO <sup>4849</sup> SCREENING MAMOGRÁFICO E REFERIDOS PARA TRATAMENTO PRIMÁRIO HOSPITAL PÉROLA BYINGTON



■ SCREENING	24.223 MAMOGRAFIAS	86 CONSTATADOS
■ REFERIDAS		956 CONSTATADOS

**Porcentagens de Câncer de Mama/ Estadiamento  
no momento do diagnóstico  
Hospital Pérola Byington 2000 e 2006  
(cerca de 1300 casos por ano)**

Estadio clinico ano	0	I	II	III	IV	Total
2000	5,1%	14%	42%	29,9%	8,2%	100%
2006	12%	24,5%	50,4%	11,5%	1,3%	100%

# Definição

## Estádio III (IIIA – IIIB)

American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer e da Unión Internacional contra el Cancer (AJCC/UICC).

**Bears, 1993**

Tumores > 5 cm (T3)

Acometimento de pele ou parede torácica (T4)

Metástases linfonodais axilares (N2)–

IIIB – IIIA - IIIB.

**Hortobagyi et al, 1996**

Linfoadenopatia supra-clavicular ipsilateral

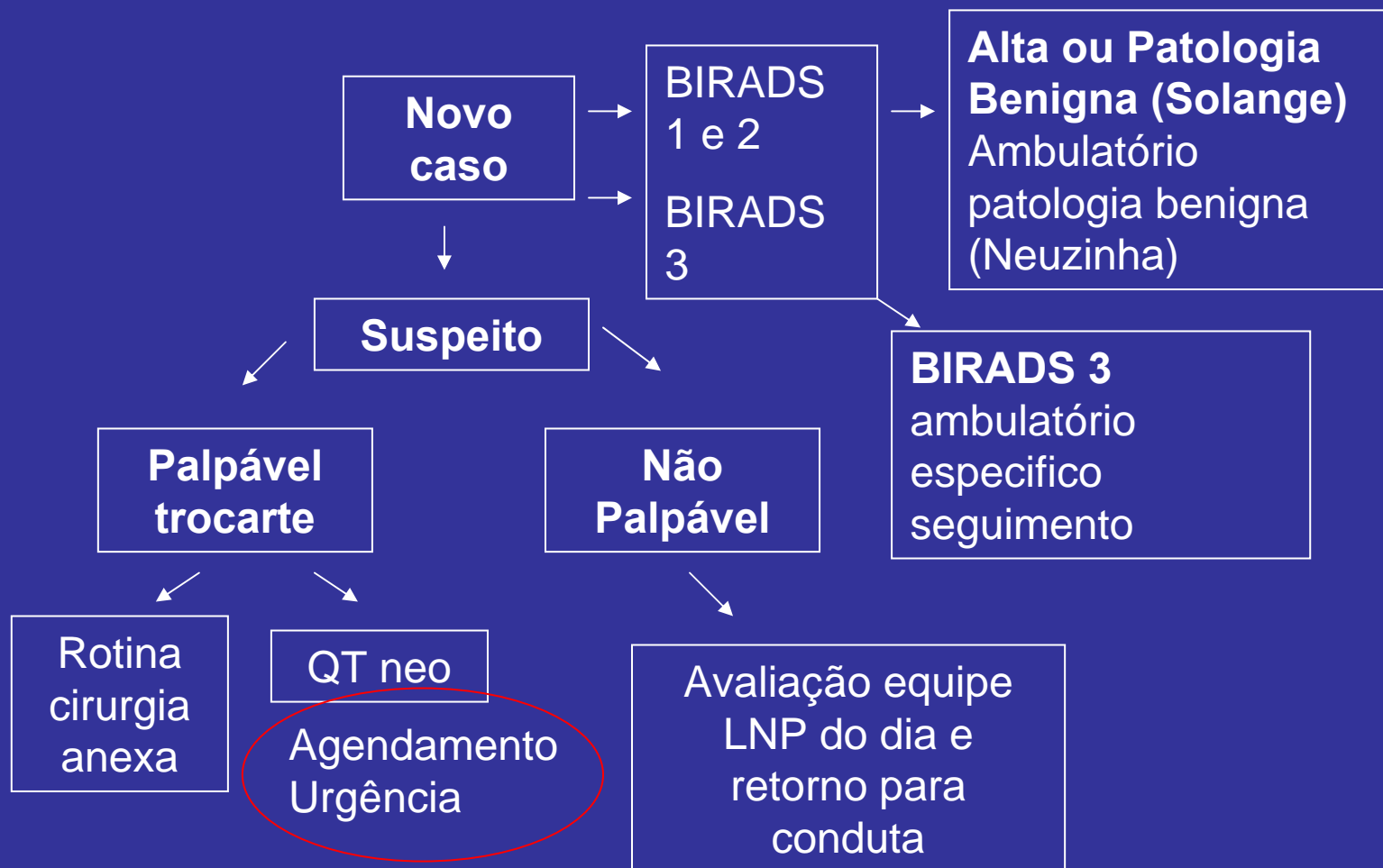
Estadio IV (1987-2002)

**Brito et al., 2001**

Estadio III em 2002 nova classificação UICC

**Singletary et al., 2002**

# ORGANOGRAMA MASTOLOGIA PÉROLA



# Diagnóstico

---

Clínico

Estadiamento

Anatomopatológico

Trocarte (core-biopsy) ou biópsia incisional

Tipo histológico

Grau histológico

Grau nuclear

Avaliação imuno-histoquímica

RE, RP, HER-2

# Sinais Prognósticos do Câncer de Mama Localmente Avançado

## Sinais de Inoperabilidade

Edema extenso da pele ( $> 1/3$ )

Presença de nódulos cutâneos satélites

Carcinoma Inflamatório

Linfoadenopatias para-esternais e supra-claviculares

Edema do braço

## Sinais de Mal Prognóstico

Edema cutâneo ( $< 1/3$ )

Ulceração cutânea

Fixação a parede torácica

Linfonodos axilares  $> 2.5$  cm

# Carcinoma Inflamatório

---

## Ocorrência

20 a 25% dos tumores localmente avançados  
1.3 a 2.5% dos cânceres de mama

**Frabregat et al., 2000**

*Surveillance, Epidemiology, and End-Results*

- 2.237 casos de carcinoma inflamatório
- 7.985 casos de carcinoma localmente avançado

**Anderson et al., *J Clin Oncol* 2003**

# Carcinoma Inflamatório

## Diagnóstico

Eritema extenso ( > 1/3 da superfície mamária)

“Peau d’orange”

Nem sempre se define massa ao exame físico, mamografia e ultra-sonografia.

Embolização dos vasos linfáticos superficiais e profundos  
(não é condição *sine qua non*)

Diagnóstico em idade precoce (< 50 anos)

Indiferenciados (GIII)

Receptor Estrogênico negativo

**Bonnier et al., *Int J Cancer* 1995**  
**Esteva & Hortobagyi, *Cancer* 1999**

# **Carcinoma Inflamatório Prognóstico**

	<b>Sobrevida Livre De Doença</b>		<b>Sobrevida Total</b>	
	<b>5 Anos</b>	<b>10 Anos</b>	<b>5 Anos</b>	<b>10 Anos</b>
<b>Harris Et Al., 2003</b>	<b>56%</b>	<b>35%</b>	<b>49%</b>	<b>34%</b>
<b>Badini Et Al., 2004</b>	<b>29%</b>	<b>20%</b>	<b>44%</b>	<b>32%</b>

# **Câncer de mama localmente avançado - Tratamento**

- **Objetivo de controle local da doença e das micrometástases**
- **Combinado sempre (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia)**
- **Experiência QT neoadjuvante**
- **Reconstrução imediata**
- **Cirurgia conservadora**
- **Linfonodo sentinela.**

# Quimioterapia Neoadjuvante

Charfare et al., *Br J Surg*, 2005

Revisão de trabalhos randomizados publicados (1960 a 2004)

---

- Taxa de sobrevida livre de doença foi semelhante
- Taxa de sobrevida total foi semelhante
- Permitiu selecionar drogas de 2ª linha na adjuvância
- Permitiu realizar mais cirurgias conservadoras

# QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Taxa de Resposta (FAC / FEC)

- 50% a 90% (Clínica/ Radiológica)
  - Remissão Completa – 20%
- 

**Charfare et al., *Br J Surg*, 2005**

Esquema TAC (Antracíclicos, Ciclofosfamida e Taxanos)

- Melhora na Sobrevida Total
- 

**Kaufmann et al., *J Clin Oncol*, 2003**  
**Newman et al., *Curr Oncol Rep*, 2004**

## **FOLLOW-UP UNTIL SURGERY**

- Adequate identification of the tumor bed – tattooing the skin, photograph.**
- Senologist 's monthly evaluation to measure the tumor and attempt to identify patterns of shrinkage and extent of residual tumor (MG, US or MRI)**
- Deciding the time to stop clinical treatment and go directly to surgery**

# RECIST

## (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors )

- Only patients with measurable disease at baseline should be included in protocols where objective tumor response is the primary endpoint.
- All measurements should be taken and recorded in metric notation, using a ruler or calipers, and the same technique should be used to characterize the lesions
- Methods of measurements – clinical, image exams, FNA could be used to define CR

# RECIST

## (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors )

- \* Complete Response (CR): Disappearance of all target lesions
- \* Partial Response (PR): At least a 30% decrease
- \* Progressive Disease (PD): At least a 20% increase
- \* Stable Disease (SD): Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD.

# Evaluating the response

100 patients, 1992-1997, Pérola Byington Hospital

Number of cycle	Medium size of the tumor Positive response	Medium size of the tumor Negative response
1	36,5 mm	41 mm
2	24,5 mm	38,9 mm
3	8,7 mm	37,5 mm

P=0,002 (1<sup>o</sup>.-2<sup>o</sup>. Cycle), p<0,001 (2<sup>o</sup>.-3<sup>o</sup>. Cycle)

If the response is not good until the second cycle of chemotherapy – surgery – change drugs in adjuvant setting

Nisida & Pinotti, 1999

# TÉCNICA E TÁTICA CIRÚRGICA

**Mastectomia**

**Radical**

**Radical Modificada**

***Skin Sparing***

**Reconstrução imediata**

**Cirurgia Conservadora**

**Tratamento Não Cirúrgico**

## **RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA IMEDIATA**

- **Aumenta a morbidade cirúrgica inicial**
- **Não modifica:**
  - **Tempo de início do tratamento sistêmico**
  - **Taxa de sobrevida livre de doença**
  - **Taxa de sobrevida total**

---

**Foster et al., 2002; Allweis et al., 2002;  
Ricci et al., 2004**



# CIRURGIA RECONSTRUTIVA IMEDIATA - BUSCA DE MELHOR QUALIDADE DE VIDA

923  
PACIENTES

678  
MASTECTOMIAS

248  
MASTECTOMIAS  
COM RECONSTRUÇÃO  
IMEDIATA

## AVALIAÇÃO

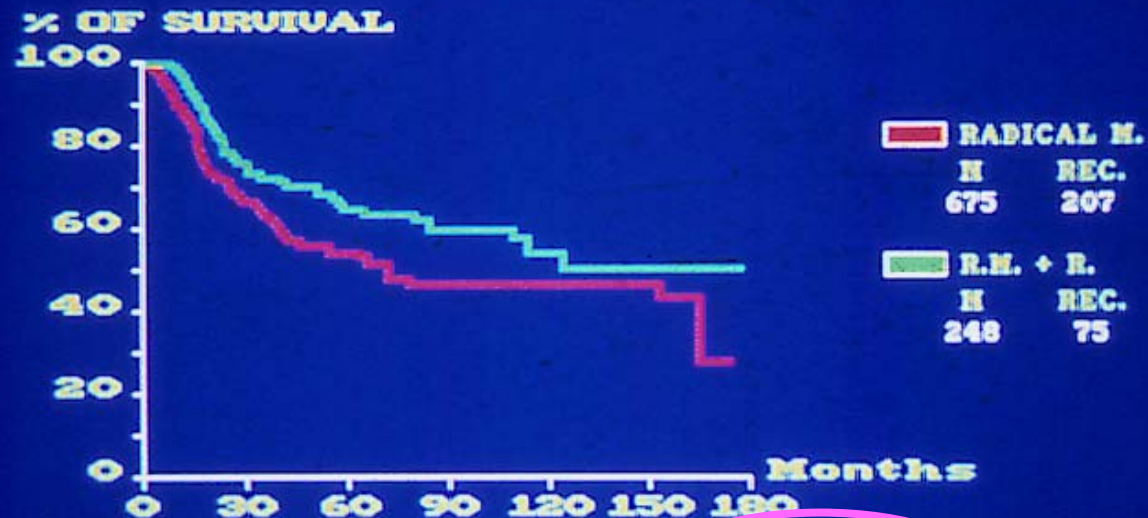
INTERVALO LIVRE DE DOENÇA  
SOBREVIDA GLOBAL  
QUALIDADE DE VIDA

Experiência Brasileira  
Pinotti E Kepkke Campinas Caism, 1989

# CIRURGIA RECONSTRUTIVA BUSCA DE MELHOR QUALIDADE DE VIDA

EXPERIÊNCIA BRASILEIRA  
PINOTTI E KEPKKE CAMPINAS  
CAISM

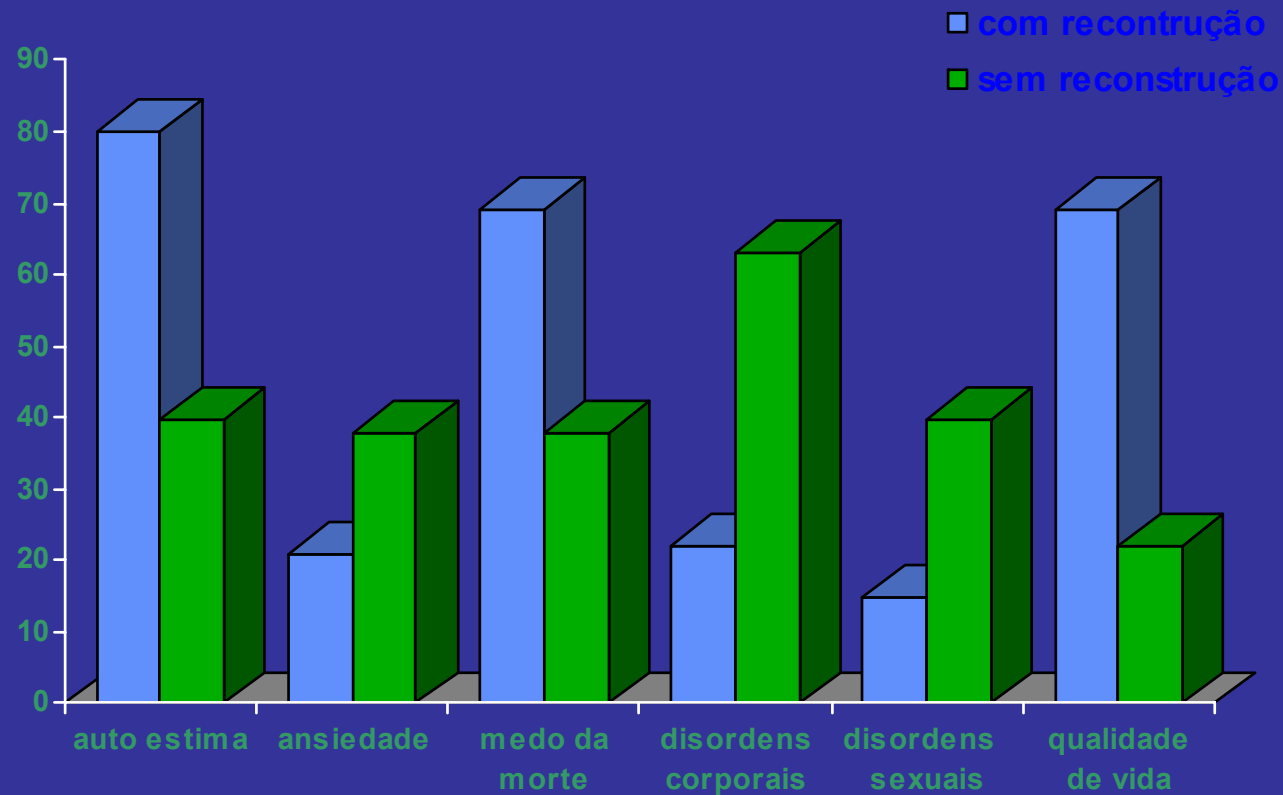
## RADICAL MASTECTOMY x RADICAL MASTECTOMY WITH RECONSTRUCTION



LOG-RANK TEST = 8.874 **p = 0.002**

# CIRURGIA RECONSTRUTIVA BUSCA DE MELHOR QUALIDADE DE VIDA

EXPERIÊNCIA BRASILEIRA  
PINOTTI, KEPKKE e KNOBEL CAMPINAS  
CAISM



## Criteria to indicate BCT after neoadjuvant CT

Residual tumor size < 5cm, according the size of the breast

No residual skin edema

No skin involvement

No chest wall fixation

No medical contra-indication for radiotherapy

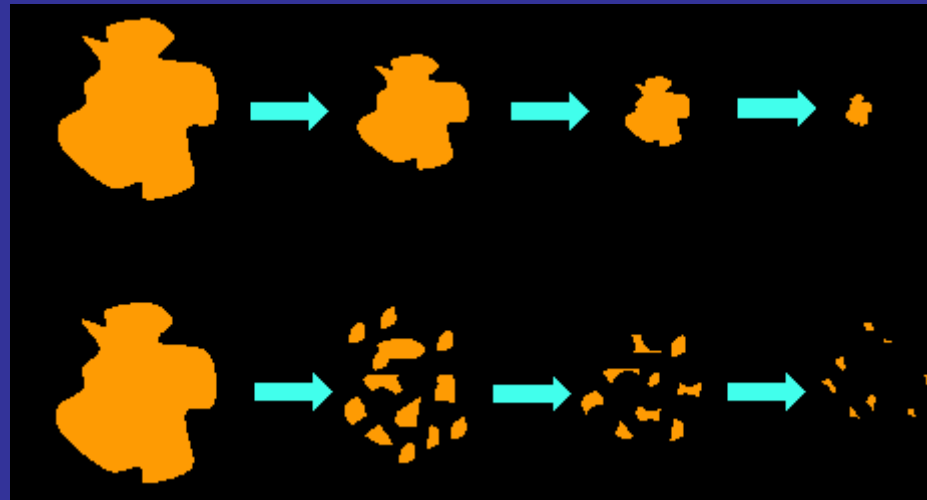
Desire of the patient for BCT

Good cosmetic conditions to BCT

How do tumor shrink

Chen et al., 2004; Nisida & Pinotti, 1999; Kurbet & Pinotti, 2003; Consensus Conference, 2003

# How do tumor shrink in response to neoadjuvant chemotherapy ?



Can be related to higher rates of LR

Veronesi U et al., 1995

Van der Hage et al., 1995

# Cirurgia Conservadora Pós QT neoadjuvante

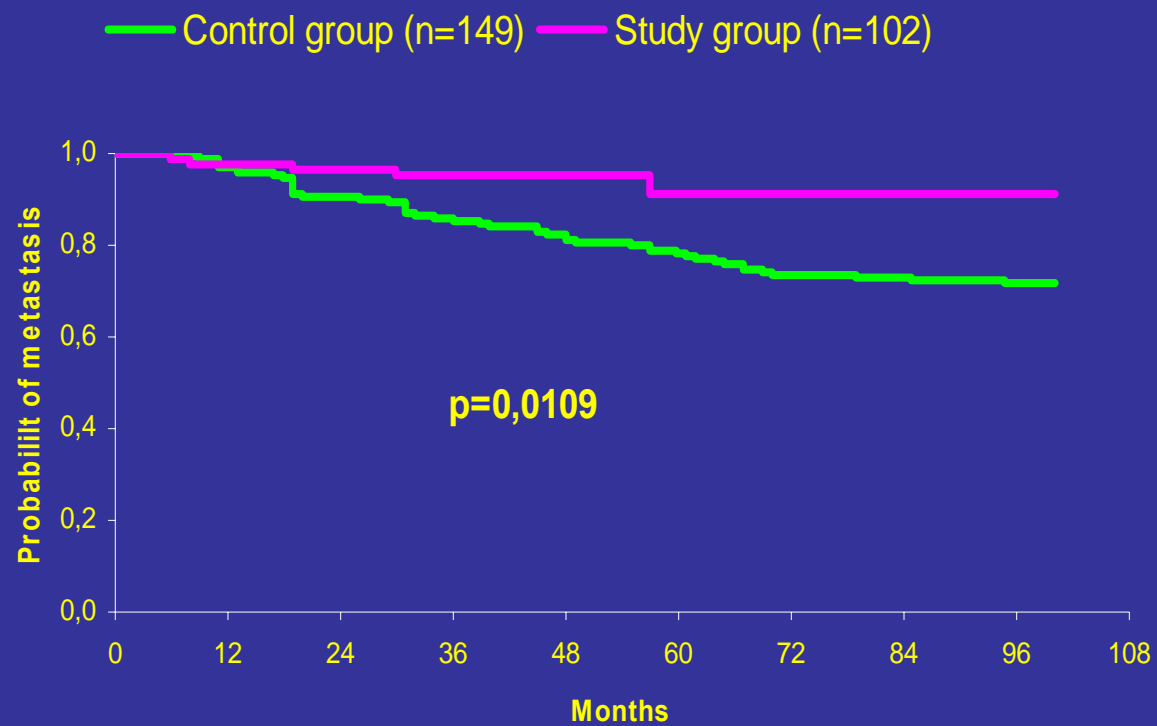
- Período da terapêutica: 06/92 - 9/98
- Seguimento: 09/2003
- CRSMNADI
- 164 pacientes com carcinoma invasivo de mama
- Tumores  $\geq 3$  cm
- Submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com FEC (500, 50 e 500mg/m<sup>2</sup>)
- Resposta favorável
- Cirurgia e avaliação das margens cirúrgicas intra-operatória (AIMC)
- Tratamento adjuvante

# LOCAL RECURRENCE (LR) IN PATIENTS SUBMITTED TO INTRAOPERATIVE EVALUATION OF SURGICAL MARGINS\*

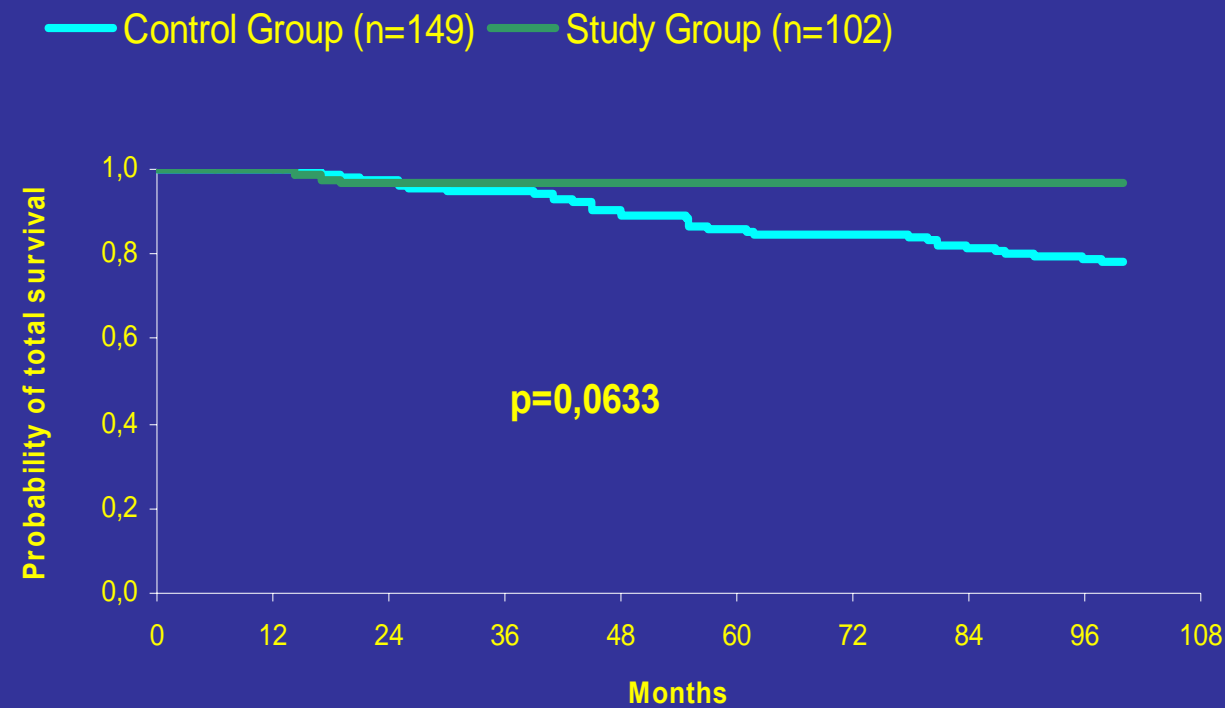
GROUP	LR	CASES STUDIED	%
STUDY	1	112	0.8
CONTROL	11	149	7.3

\*CENSORED AT 72 MONTHS P=0.033

# DISEASE FREE SURVIVAL



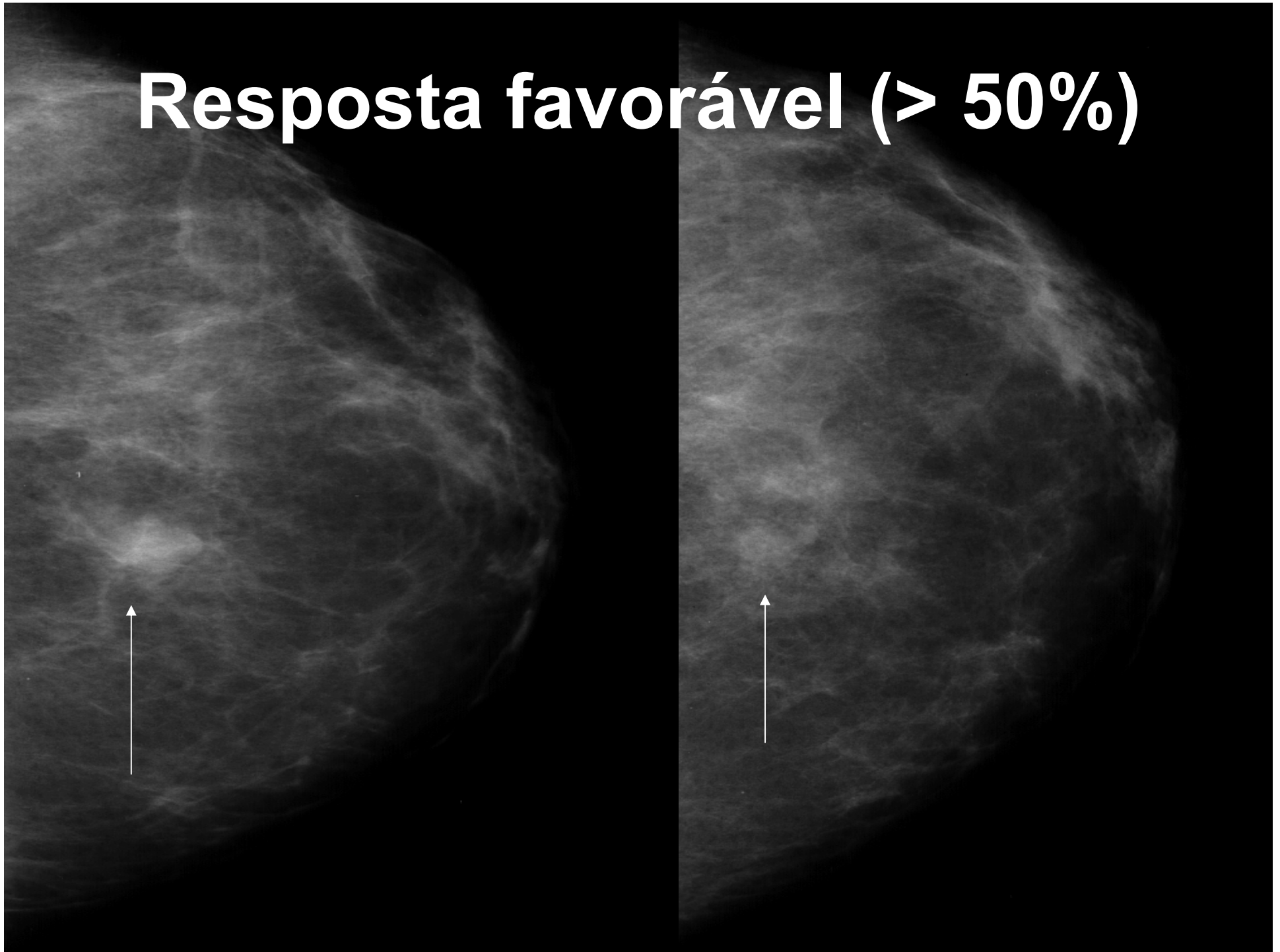
# TOTAL SURVIVAL



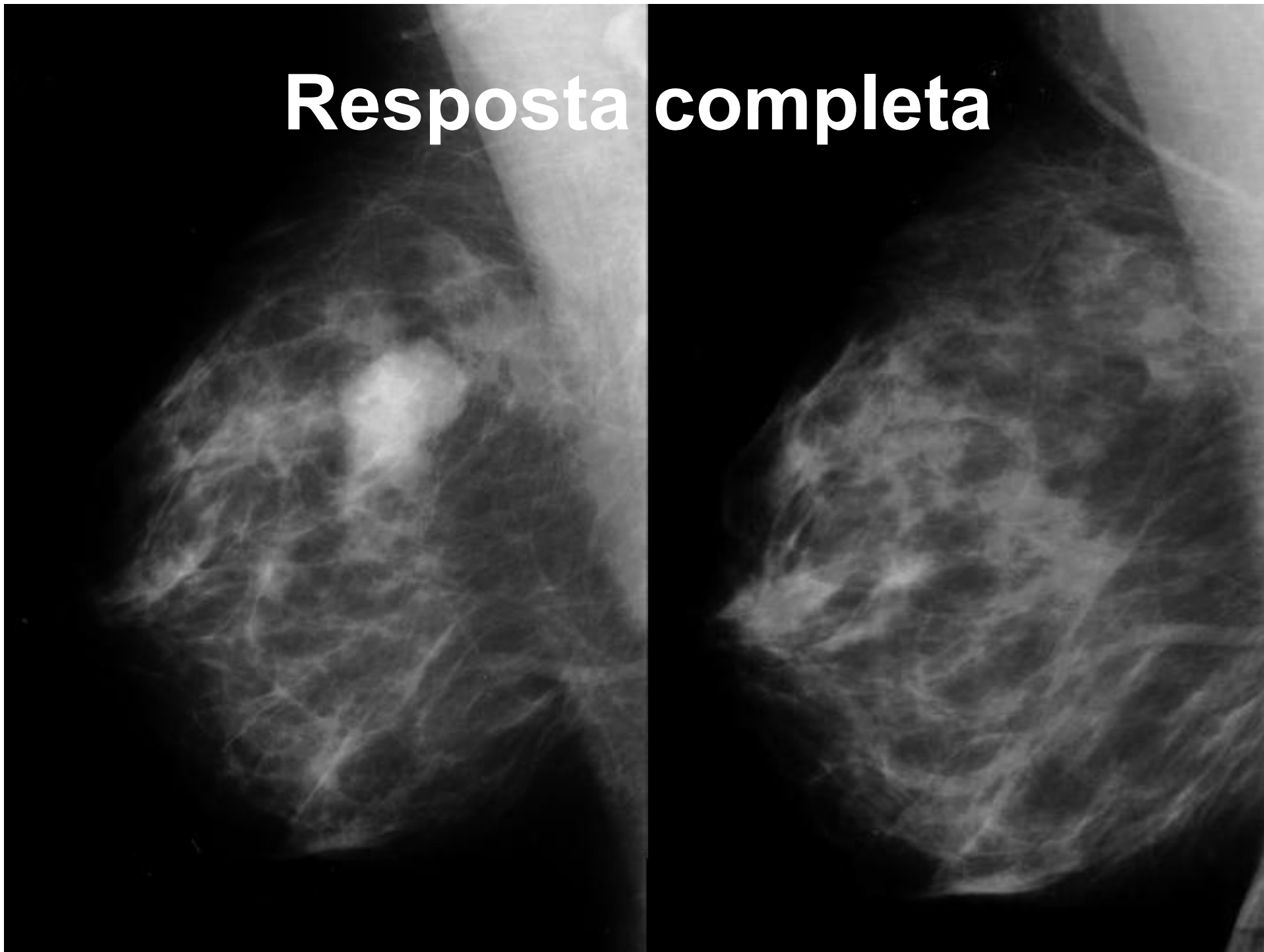
# **CITO-HYSTOLOGICAL TRANSOPERATIVE MONITORIZATION**

- 1. TAILORED THE EXTENSION OF TISSUE REMOTION**
- 2. REDUCES THE RISK OF LOCAL RECURRENCES**
- 3. IMPROVE PROGNOSIS**
- 4. COULD BE EASILY REPRODUCED**

**Resposta favorável (> 50%)**

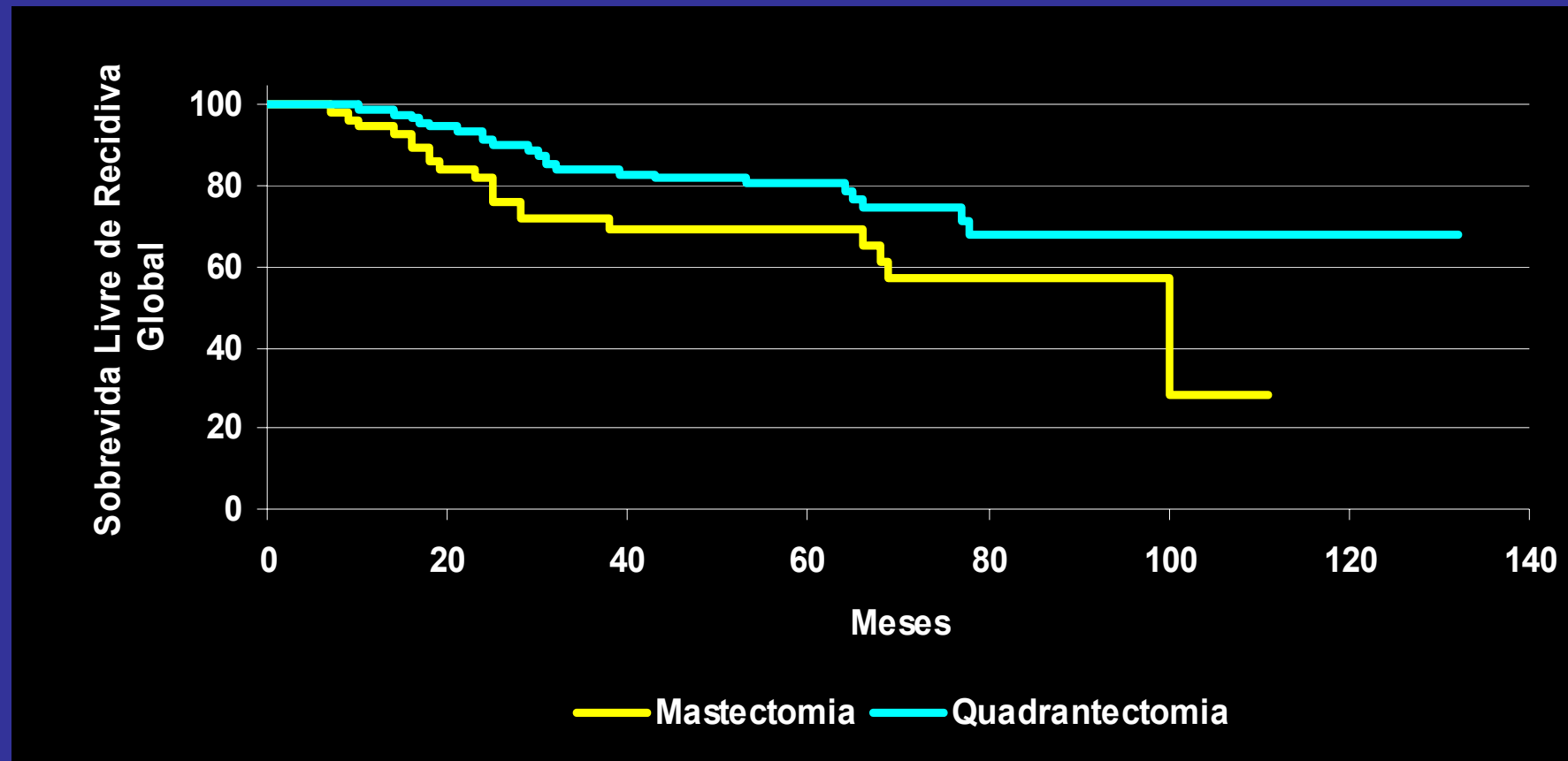


**Resposta completa**



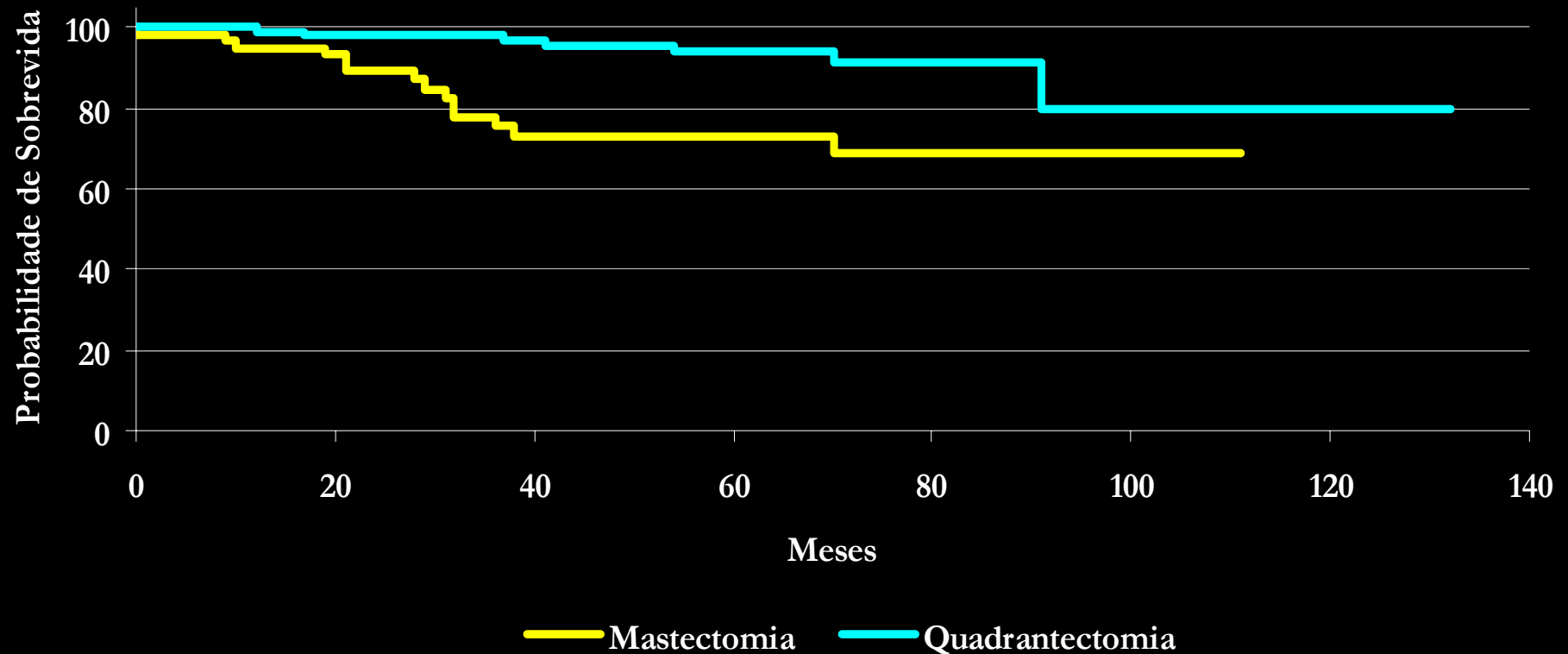
# Resultados

CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DE ACORDO  
COM A CIRURGIA REALIZADA (Log-Rank: 0,034 e  
Wilcoxon: 0,033)



# Resultados

CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL DE ACORDO COM A CIRURGIA REALIZADA (Log-Rank: 0,001 e Wilcoxon: 0,000)



# Overview data comparing different primary systemic therapy regimens in breast cancer

Author	N	TNM	T (cm)	Regimen	CCR (%)	PR* (%)	BCT (%)
Veronesi	227	T2-3, N0-2, M0	2, 3	CMFx3, x4 FEC, FNC, FAC, ADM	10.2	3.5	69
NSABP	2,411	T1-3, N0-1, M0	All	AC x 4	40	9.8	61
				AC x 4, Doc x 4	65	18.7	63
Von Minckwitz, GABG	913	T2-3, N0-2, M0	2	AT x 4 q2w	32.5	7.7	65
				AC x 4, Doc x 4	57.4	16.1	75
Buzdar, Houston	174	T1-3, N0-1, M0	1	FAC x 4	24	18	35
				Tax x 4	27	6	46
Smith, Scottish	104	T2-4, N0-2, M0	3	CVAP x 8	33	--	48
				CVAP x 4, Tax x 4	56	--	67
Pinotti & Kurbet	503	EC-I to IIIa	All	FEC	8.2	1.8	44

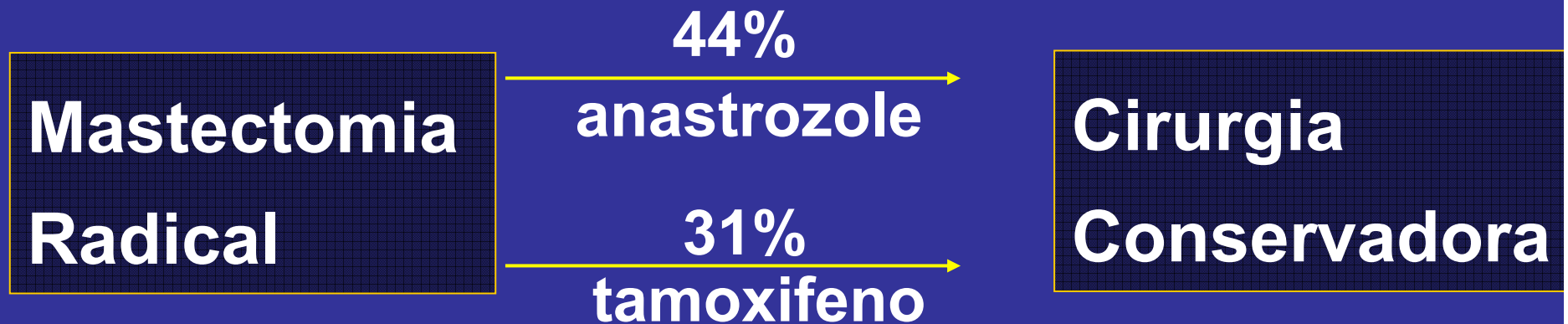
## Rates of LR in BCS after neoadjuvant chemotherapy

Study	N	Staging	Medium fu months	Breast preservation	Local recurrence
Institute Bergoigne	272	II – IIIA (T > 3 cm)	124	63,1%	9%
Institute Curie	414	IIA-III A	66	82%	18%
Royal Maderson	309	I-III B	48	89%	3%
NSABP	1523	I-III A	72	68%	7,9%
Kurbet	164	II-III A (T > 3 cm)	53	62%	5,9%
MD Anderson	340	I-III	60	100%	8,5%
Veronesi	352	T ≤ 2 cm	240		8,8%

# HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

## IMPACT

*(Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen)*



Smith et al., *J Clin Oncol*, 2005

# HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

## IMPACT

*(Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen,  
or Combined with Tamoxifen)*

### Resposta Objetiva

HER-2 positivo

58% - Anastrozole

22% - Tamoxifeno

Smith et al., J Clin Oncol, 2005

# Sentinel Lymph node and neoadjuvant chemotherapy

Trials suggest that the lymph nodes involvement after NACT is a greater prognostic marker

- Localization and biopsy of sentinel lymph node before CT in the N0 if the CT is already indicated why knowing the status of lymph node before surgery?

In patients with N0 if the SLN is free of disease we could avoid axillary dissection after NACT as it is performed classically

-Feasibility, accuracy, reliability of sentinel node biopsy after NACT (controversial some studies indicate a slightly higher percentage of false negative after NACT;

In patients N1 or N2 before NACT axillary dissection would be an indication even if the patient becomes a N0 after treatment)

# **Biópsia do Linfonodo Sentinela Pós QT neoadjuvante**

**Câncer de Mama Localmente Avançado**

**Não-Inflamatório e Inflamatório (ECII e III)**

**Acurácia:**

**89% - Inflamatório**

**96% - Não-Inflamatório**

---

**Stearns et al., *Ann Surg Oncol* 2002**

# SENTINEL LYMPH NODE: FALSE NEGATIVE ACCORDING TUMOR SIZE IN 112 CASES

8662

TUMOR (cm)	N	FALSE NEGATIVE	%
0 – 1.5	39	0	0
1.5 - 3	50	1*	4.0
3 - 5	21	1*	4.7
> 5	02	0	0

\* Primary chemotherapy

PIATO & PINOTTI, 2000