

# CARCINOMA LOCALMENTE AVANÇADO DA MAMA

## Tratado inicialmente por Radioterapia

MARGARIDA BORREGO, IVONE REBELO

Departamento de Radioterapia do I.P.O.F.G. Coimbra

### RESUMO

Foram submetidas a telecobaltoterapia, como primeira modalidade de tratamento, 133 doentes com carcinoma localmente avançado da mama (estadio III), com o objectivo de obterem condições para cirurgia, no período compreendido entre Janeiro de 1981 a Dezembro de 1985. Assim, 58,6% das doentes obtiveram condições cirúrgicas após a Radioterapia. Relacionam-se os resultados obtidos com a dimensão e localização tumoral, invasão ganglionar, grau de diferenciação e status hormonal. São avaliadas as recidivas loco-regionais e metastizações sistémicas dependendo das modalidades terapêuticas utilizadas: radioterapia seguida de cirurgia e / ou terapêutica sistémica sequencial (QT/HT). Verificámos que as doentes submetidas a cirurgia obtiveram uma melhor sobrevida. A sobrevida global aos 5 e 8 anos para o grupo submetido a cirurgia foi 60% e 48% respectivamente. Para o grupo não submetido a cirurgia, a sobrevida global aos 5 e 8 anos foi 27% e 10%. O intervalo livre de doença foi aos 5 anos 46,6% e aos 8 anos 40%.

### SUMMARY

#### Locally Advanced Carcinoma of the Breast Treated by Primary Radiation Therapy

From January 1981 to December 1985, 133 patients with locally advanced breast cancer (stage III) were treated with teleradiotherapy using cobalt as the first modality of treatment aiming at appropriate conditions for surgery. Consequently, 58,6% of the patients achieved the required conditions for surgery after radiotherapy. A correlation is made between the final results and tumoral size and location, nodal invasion, histological grade and hormonal status. Local regional recurrence and systemic metastases are assessed according to the different treatment modalities used: Radiotherapy followed by surgery and or sequential systemic therapy (chemotherapy or hormonal therapy). We verified that the survival rate was higher in patients submitted to surgery. The global survival rate of the patients who underwent surgery at 5 and 8 years was 60% and 48% respectively. The same period of 5 an 8 years, the percentages decreased from 60% to 27% and from 48% to 10% in patients not submitted to surgery. The global disease-free survival was 46,6% at 5 years and 40% at 8 years.

\* Comunicação apresentada no II Congresso Nacional de Senologia. Funchal. Abril de 1994.

### INTRODUÇÃO

A terapêutica ideal para o carcinoma localmente avançado da mama não está ainda seguramente definida.<sup>1</sup>

Históricamente o tratamento do carcinoma localmente avançado foi cirúrgico, com taxas de recidiva local superior a 50% e sobrevida livre de doença de 0% aos 5 anos. Os maus resultados da cirurgia, nomeadamente a elevada taxa de recidivas locais, justificaram a utiliza-

ção de radioterapia como primeira abordagem terapêutica.<sup>2</sup>

A radioterapia poderia ser instituída como terapêutica única, mas sempre que possível, estas doentes eram submetidas a cirurgia, o que permitia ter uma melhor sobrevida. Obtiveram-se resultados encorajadores sob o ponto de vista loco regional, embora a percentagem elevada de metastização justifique a terapêutica sistémica. As doentes, na nossa série, não foram submetidas a cirurgia de

acordo com os critérios de inoperabilidade de Haagensen e Stout, estabelecidos em 1943.<sup>2</sup> Assim a radioterapia foi a terapêutica inicial, instituída com o objectivo de se obterem condições cirúrgicas.

## MATERIAL E MÉTODOS

No presente estudo são avaliadas retrospectivamente 133 doentes com carcinoma da mama no estadio III, submetidas a telecobaltoterapia de Janeiro de 1981 a Dezembro de 1985.

Excluíram-se da nossa avaliação as doentes com carcinoma da mama restante, carcinoma bilateral da mama, as que não completaram a dose total prevista e as que não foram seguidas na Instituição por motivos vários.

As doentes foram avaliadas até Dezembro de 1993 ou até à data do falecimento.

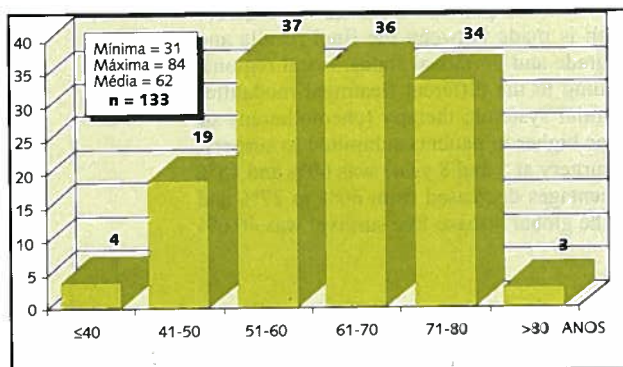
O estadiamento foi feito de acordo com TNM da classificação de UICC 1978 (*Quadro 1*). Verifica-se um predomínio dos tumores T4b e N1b com 81,2% dos casos classificados no estadio IIIB.

*Quadro 1* – Distribuição de doentes de acordo com TNM

	T2 a	T2 b	T3 a	T3 b	T4 a	T4 b	T4 c	Total
N0	0	0	8	1	1	28	4	42
N1 a	0	0	1	0	0	10	0	11
N1 b	0	0	14	1	2	40	3	60
N2	0	0	0	0	0	11	3	14
N3	1	1	1	0	0	3	0	6
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>92</b>	<b>10</b>	<b>133</b>

(Classificação UICC 1978)

Quanto à distribuição por grupos etários, constata-se que a idade média foi de 62 anos, com uma mínima de 31 e uma máxima de 84 anos (*Quadro 2*).



*Quadro 2* – Distribuição por grupos etários

No que diz respeito ao status hormonal, 21 doentes eram pré-menopausadas e 112 pós-menopausadas (84,2%).

Em todas as doentes foi efectuada história clínica, exame objectivo e estudos laboratoriais (hemograma, Rx do tórax, crânio, coluna e bacia). Além de citologia foi feita

biópsia incisional do nódulo mamário para estudo anátomo-patológico.

Observámos 63 localizações tumorais na mama direita e 70 na mama esquerda, com predomínio do quadrante supero-externo. A distribuição das diferentes localizações está descrita no *quadro 3*.

*Quadro 3* – Distribuição das localizações tumorais

Localização	Mama Direita	Mama Esquerda	TOTAL
Sup. Externo	23	26	49 (36,8 %)
Sup. Interno	6	8	14 (10,5 %)
Inf. Externo	1	3	4 (3 %)
Inf. Interno	1	3	4 (3 %)
Central	8	8	16 (12 %)
União Q.Sup.	9	11	20 (15 %)
União Q.Inf.	6	4	10 (7,5 %)
União Q.Internos	1	2	3 (2,3 %)
União Q.Externos	8	5	13 (9,8 %)
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>70</b>	<b>133</b>

Predominaram as dimensões tumorais iguais ou inferiores a 5 cm em 74 doentes (55,6%). Em 53 doentes (39,8%) verificámos dimensões tumorais entre 5 a 10 cm, e apenas 6 doentes (4,5%) tinham dimensões superiores a 10 cm.

Todas as doentes foram submetidas a telecobaltoterapia (fraccionamento convencional) tendo sido administrada uma dose de 60 Gy / 30 fracções / 6 semanas na mama e 50 Gy / 25 fracções / 5 semanas nas regiões ganglionares em 128 doentes. Apenas 5 doentes efectuaram um *boost* de 10 Gy sobre a mama.

Os campos de irradiação utilizados foram: mamário interno e mamário externo (feixes tangenciais) axilo supra clavicular anterior e cadeia mamária interna (feixes directos) de acordo com *Figura 1*.

## RESULTADOS

Após radioterapia, todas as doentes foram reavaliadas em Reunião de Decisão Terapêutica, tendo-se obtido condições cirúrgicas em 78 doentes (58,6%).

O intervalo de tempo médio decorrido entre a radioterapia e a cirurgia foi de 2 meses nas 71 doentes submetidas a cirurgia, dado que 7 doentes apesar de terem condições, recusaram mastectomia.

Das 55 doentes que não obtiveram condições cirúrgicas, 39 fizeram quimioterapia (habitualmente adriblastina, oncovin e endoxan) e 16 foram submetidas a hormonoterapia (Tamoxifeno 40 mg id). Após quimioterapia, 21 doentes obtiveram condições cirúrgicas e apenas 4 depois de hormonoterapia.

Na totalidade 92 doentes foram submetidas a mastectomia (58 tipo Madden e 34 tipo Patey). Nos estudos histológicos das peças de mastectomia radical, verificou-se o predomínio do carcinoma ductal invasivo e moderadamente diferenciado.



Fig. 1 - Campos de irradiação utilizados (não se visualiza o campo mamário externo)

No quadro 4 observa-se o número de gânglios invadidos.

Quadro 4 - Invasão ganglionar axilar nas doentes submetidas a cirurgia

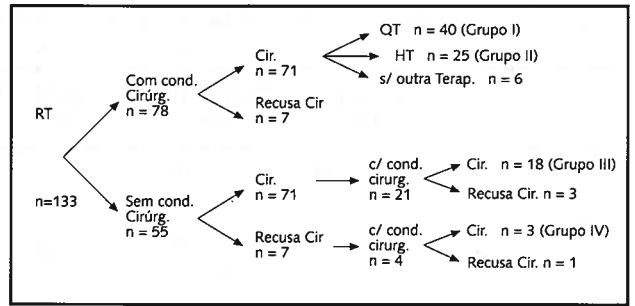
Nº. Gg invadidos	Nº. Doentes (%)
0	25 (27,2 %)
< 4	34 (37 %)
>=4 <= 10	28 (30,4 %)
> 10	5 (5,4 %)
<b>TOTAL</b>	<b>92</b>

Nas doentes não submetidas a cirurgia em que se fez apenas biópsia incisional, verifica-se o predomínio do mesmo tipo histológico.

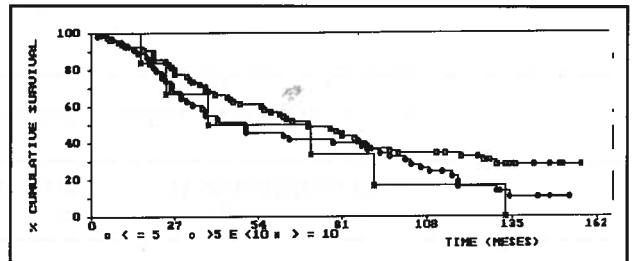
As diferentes sequências terapêuticas utilizadas, bem como os grupos terapêuticos avaliados são apresentados no quadro 5.

Avaliámos as curvas de sobrevida por dimensão tumoral obtidas pelo método de Kaplan-Meier (Quadro 6) verificando-se uma melhor sobrevida nas dimensões iguais ou inferiores a 5 cm.

Correlacionando a localização tumoral com as percentagens de recidiva e metastização, verifica-se que nas localizações centrais e quadrantes internos (n=22) foi elevada a percentagem de recidiva (41%) assim como a percentagem de metastização (59,1%). Nas restantes



Quadro 5 - Distribuição das doentes em grupos de acordo com as sequências terapêuticas

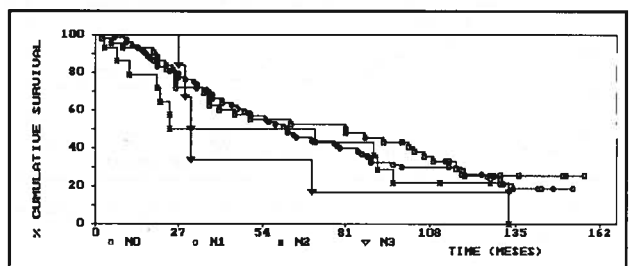


Quadro 6 - Curvas de sobrevida por dimensão tumoral nas 133 doentes avaliadas

localizações a percentagem de recidiva foi 21% e de metastização 41,4%.

Procurámos analisar a percentagem de recidiva e metastização em relação ao status hormonal, verificando-se que nas doentes pré-menopausicas (n=16) a percentagem de recidiva foi 25% e metastização 68,8%. Nas doentes pós-menopausicas (n=76) observámos também 25% de recidivas e uma percentagem menor de metastização (40,8%).

No quadro 7 avaliam-se as curvas de sobrevida de acordo com a invasão axilar, sendo superior nos N0 e N1.



Quadro 7 - Curvas de sobrevida por dimensão tumoral nas 133 doentes avaliadas

Procurou-se avaliar as recidivas e as metastizações em função de alguns factores de prognóstico (status hormonal, dimensão tumoral e invasão ganglionar) nos 4 grupos terapêuticos. A percentagem de recidivas foi superior nos grupos I e II (Quadro 8). A percentagem de metastização nos diversos grupos terapêuticos pode analisar-se no quadro 9 (aumento da metastização com o aumento de invasão ganglionar).

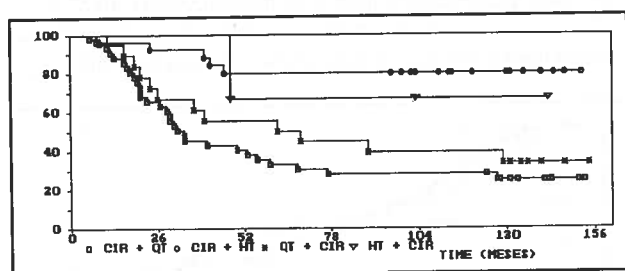
Quanto às curvas de intervalo livre de doença por grupos terapêuticos, verifica-se que os intervalos são menores nos grupos I e III (Quadro 10).

Quadro 8 - Percentagens de recidiva por factores de prognóstico nos 4 grupos terapêuticos

	STATUS HORMONAL		DIM. TUMORAL		INVASÃO GANGLIONAR			
	Pré	Pós	≤5	>5 <10	0	<4	≥4 ≤10	> 10
Grupo I n=40	10 20%	30 36,7%	25 24%	15 46,7%	9 22,2%	14 21,4%	15 40%	2 100%
Grupo II n=25	0 0%	25 8%	20 5%	5 20%	8 12,5%	10 0%	7 14,3%	0 0%
Grupo III n=18	5 40%	13 38,5%	9 44,4%	9 33,3%	6 16,7%	9 55,6%	2 50%	1 0%
Grupo IV n=3	0 0%	3 33,3%	2 0%	1 100%	1 100%	1 0%	0 0%	1 0%

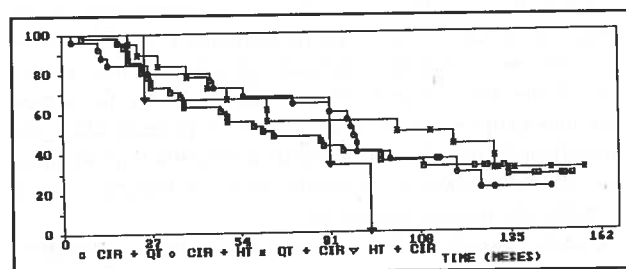
Quadro 9 - Percentagens de metastização por factores de prognóstico nos 4 grupos terapêuticos

	STATUS HORMONAL		DIM. TUMORAL		INVASÃO GANGLIONAR			
	Pré	Pós	≤5	>5 <10	0	<4	≥4 ≤10	> 10
Grupo I n=40	10 60%	30 66,7%	25 60%	15 73,3%	9 55,6%	14 50%	15 80%	2 100%
Grupo II n=25	0 0%	25 16%	20 20%	5 0%	8 0%	9 11,1%	8 37,5%	0 0%
Grupo III n=18	5 80%	13 38,5%	9 33,3%	9 66,7%	6 66,7%	9 33,3%	2 50%	1 100%
Grupo IV n=3	0 0%	3 33,3%	2 0%	1 100%	1 100%	1 0%	0 0%	1 0%



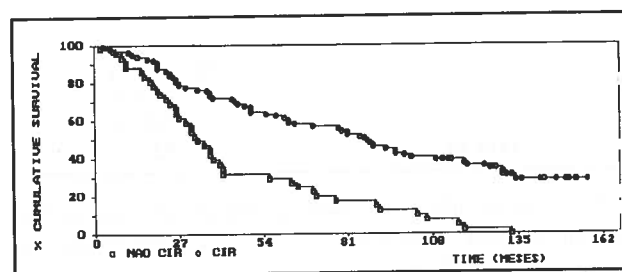
Quadro 10 - Curvas de intervalo livre de doença por grupos terapêuticos

Nas curvas de sobrevida aos 5 anos, o grupo que associou hormonoterapia após cirurgia, apresenta maior sobrevida (Quadro 11).



Quadro 11 - Curvas de sobrevida por grupos terapêuticos

Analisando as curvas de sobrevida do grupo submetido a cirurgia versus grupo não cirúrgico, verifica-se que é inferior no segundo grupo. Assim aos 5 anos é de 60% versus 28% (Quadro 12).

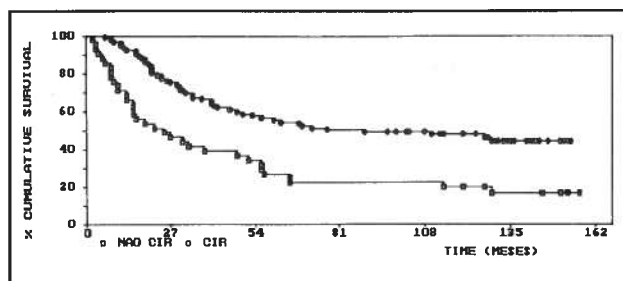


Quadro 12 - Curvas de sobrevida - Grupo cirúrgico/não cirúrgico

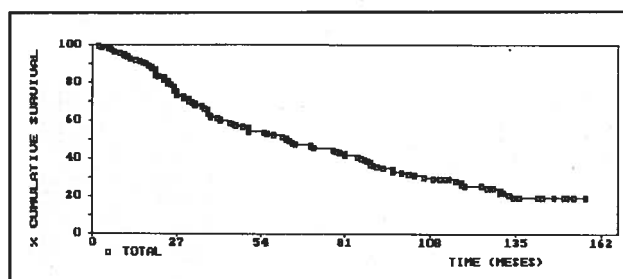
Constata-se também no que diz respeito ao intervalo livre de doença que é inferior no grupo não submetido a cirurgia (Quadro 13).

A sobrevida global aos 5 anos foi 51% e aos 8 anos 33% (Quadro 14) e o intervalo livre de doença foi 46% aos 5 anos e 40,6% aos 8 anos (Quadro 15).

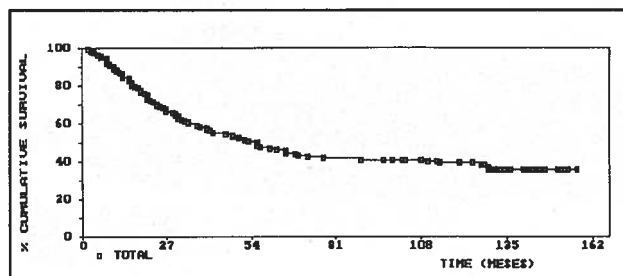
Das doentes não submetidas a cirurgia quer por ausência de condições (n=30) quer por recusa (n=11), 25 apresentaram agravamento loco-regional e em 16 doentes ocorreu metastização.



Quadro 13 – Curvas de intervalo livre de doença – Grupo cirúrgico/não cirúrgico



Quadro 14 – Curvas de sobrevivência global das 133 doentes avaliadas



Quadro 15 – Curvas de intervalo livre de doença das 133 doentes avaliadas

Nas doentes submetidas a cirurgia em que existiu recidiva loco-regional (n=23) as localizações mais frequentes foram na parede torácica<sup>(18)</sup>, supraclavicular<sup>(5)</sup> e axilar<sup>3</sup>. Destas doentes, 82,6% apresentaram recidiva antes dos 5 anos e apenas 4 recidivaram após esta data.

Os locais mais frequentes de metastização sistêmica que surgiu em 58 doentes foram os seguintes: osso<sup>(26)</sup>, pleura<sup>(18)</sup>, pulmão<sup>(12)</sup>, fígado<sup>(7)</sup>, cérebro<sup>(4)</sup> e ovário<sup>(1)</sup>. A metastização ocorreu sobretudo antes dos 5 anos (75,8%) e 14 metastizaram posteriormente.

Em Dezembro de 1993 encontravam-se vivas 30 doentes, das quais apenas 8 com doença (recidivas loco-regionais e metastizações sistêmicas em tratamento).

Das 103 falecidas, 78 faleceram devido à doença e 25 por outras etiologias, nomeadamente 10 com AVC, 8 com insuficiência cardíaca e as restantes por causas diversas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na nossa série de 133 doentes, 58,6% (n=78) obtiveram condições cirúrgicas imediatamente após a radioterapia.

Verificou-se uma sobrevida superior nas doentes submetidas a cirurgia (60% versus 28% para o grupo não cirúrgico).

Sob o ponto de vista global a sobrevida aos 5 anos foi 51% e aos 8 anos 33%.

Consideramos ser importante o papel de radioterapia por permitir o controlo loco-regional, apesar de na nossa série predominarem as doentes pós-menopausicas (84,2%) com lesões tumorais localizadas no quadrante supero-externo e com dimensões iguais ou inferiores a 5 cm.

Depois da radioterapia foram utilizadas outras terapêuticas (hormono e quimioterapia) antes e após cirurgia.

## AGRADECIMENTO

Os AA agradecem a colaboração do Sr. Engenheiro Ernesto Silva Seguro Fernandes (Serviço de Informática do IPOFG Centro de Coimbra).

## BIBLIOGRAFIA

- ARRIAGADA R, MOURIESSE H, SARRAZIN D, CLARK R M, DEBOER G: Radiotherapy alone in breast cancer. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1751-1757
- ARRIAGADA R, MOURIESSE H, SARRAZIN D, DEBOER G, BUSH R S: Radiotherapy alone in breast cancer: Analysis of tumor parameters, tumor and lymph node doses, lymph node control, distant metastasis, and survival rates - The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Radiat Oncol Invest* 1993; 1: 63-70
- BALAWAJDER I, ANTICH P P, BOLAND J: An analysis of the role of Radiotherapy alone and in combination with chemotherapy and surgery in the management of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 574-580
- BRUCKMAN J E, HARRIS J R, LEVENE M B, CHAFFEY J T, HELLMAN S: Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 985-993
- CHU A M, COPE O, DOUCETTE J, CURRAU B: Non metastatic locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 345-349
- DEVITA V T, HELLMAN S, ROSENBERG S A: *Cancer Principles & Practice of Oncology*: Vol. 1, J B Lippincott Company: 4rd Edition, Philadelphia 1264-1324
- DUBOIS J B, SALOMON A, GARY-BOBO J, POURQUIER H, PUJOL H: Exclusive radical radiation therapy in breast carcinoma. *Radiat Oncol* 1991; 20: 24-29
- GUEDEA F, BIETE A, CRAVEN-BARTLE J, ALONSO C, OJEDA B: External and interstitial radiation therapy of locally advanced carcinoma of the breast. *Act Oncol* 1992; 31: 303-306
- HARRIS J R, SAWICKA J, GELMAN R, HELLMAN S: Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 345-349
- PATRICIO M B, PEREIRA M E, RAMOS J, NEVES M: Radioterapia do cancro avançado da mama. *Act Med Port* 1993; 6: 181-186
- PEREZ C A, BRADY L: *Breast: Locally advanced (T3 and T4) and recurrent tumors*, in Principles and Practice of Radiation Oncology: J B Lippincott Company, 2nd Edition Philadelphia 1992; 948-964
- VALAGUSSA P, ZAMBETTI M, BIGNAMI P, DE LENA M, VARINI M, ZUCALI R, ROVINI D, BONADONA: T3b-T4 breast cancer: Factors affecting results in combined modality treatments. *Clin. Expl. Metastasis* 1983; 1: 191-202