

RADIOTERAPIA DO CANCRO AVANÇADO DA MAMA

M.^a BRITES PATRÍCIO, M.^a EMÍLIA PEREIRA, JUDITE RAMOS, MIGUEL NEVES

Departamento de Radioterapia. IPOFG. Centro de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

Os autores discutem as indicações da radioterapia no cancro avançado da mama, analisando retrospectivamente a experiência do Departamento de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Centro de Lisboa. São discutidos os resultados do tratamento do cancro localmente avançado (T4a-b-c) com telecobalterapia, usando dois tipos diferentes de fraccionamento. Concluem que o fraccionamento convencional continua a ser a melhor opção. Contudo, nos doentes idosos com lesões ulceradas e sangrantes e nos casos com problemas sócio-económicos é aceitável, na primeira fase do tratamento o uso do fraccionamento não convencional com dose concentrada, dadas as vantagens do encurtamento do tempo total do tratamento sem aumento de morbilidade, embora com valores mais baixos de sobrevida (30% versus 40%, aos 5 anos). Os autores discutem também o papel da radioterapia na doença disseminada, onde, em combinação com o tratamento sistémico, pode ser extremamente útil na melhoria da qualidade de vida, não só como hemostático em lesões sangrantes, como também antiálgico em metástases dolorosas e ainda no síndrome da veia cava superior e na compressão medular, e finalmente para evitar fracturas e também para prevenir ou aliviar sintomas como os causados pelas metástases cerebrais. Os resultados apresentados neste trabalho estão de acordo com a literatura corrente. Para terminar, os autores mencionam as complicações mais frequentes da radioterapia no cancro avançado da mama assim como os cuidados de suporte do doente irradiado tendo em vista a sua completa reabilitação.

SUMMARY

Radiotherapy in late breast cancer

The authors discuss the indications for radiotherapy in late breast cancer, retrospectively analysing the experience of the Radiotherapy Department of the Portuguese Institute of Oncology in Lisbon. Treatment results of locally advanced cancer (T4a-b-c) with megavoltage machines (Telecobaltherapy) using two different types of fractionation regimes are discussed. They conclude that conventional fractionation remains the best option. In elderly patients, those with ulcerated and bleeding lesions and those with socio-economic problems, it is acceptable to use non-conventional fractionation regimes with a high dose per fraction for the first part of the treatment. Advantages are overall shortening of treatment time without an increase in morbidity although survival is somewhat lower (30% versus 40% at 5 years). The authors also discuss the role of radiotherapy in disseminated disease which, in combination with systemic treatment, may be extremely useful in improving the patient's quality of life — as a way of stopping haemorrhage in bleeding lesions, for pain relief in secondary deposits, to treat superior vena cava syndrome and spinal cord compression, to prevent pathological fractures and last, but not least, to relieve or prevent symptoms such as those caused by brain metastases. The results presented in this paper are in agreement with current literature. Finally, the authors mention the most frequent complications of radiotherapy in late breast cancer as well as the guidelines for supportive care of the irradiated patient with the aim of a complete re-habilitation.

INTRODUÇÃO

A Radioterapia do carcinoma da mama teve início poucos meses após a descoberta dos Raios X por Roentgen, em 1895.

Desde esse período inicial até à actualidade, houve um extraordinário desenvolvimento das principais modalidades radioterapêuticas que podem ser usadas

no carcinoma da mama, nomeadamente a radioterapia externa com a introdução da megavoltagem fornecendo feixes de fotões e feixes de electrões de diferentes energias, até à curieterapia intersticial com os implantes de Iridio-192, estes sobretudo usados como reforço da irradiação externa, nas lesões mamárias

residuais de pequeno volume. Assim, presentemente a Radioterapia desempenha um papel considerável na abordagem multidisciplinar das diferentes categorias do carcinoma da mama, conforme mostra a literatura corrente¹⁻¹⁶.

Neste trabalho, vamos abordar o papel da Radioterapia (RT) no cancro avançado da mama, habitualmente designado por grupo C que abrange uma população muito heterogénea, desde o carcinoma localmente avançado ou seja: T qualq-N3-Mo; T4a-b-c-d-No-1-2-Mo até ao carcinoma disseminado da mama (T qualq.-M1).

Nestas diferentes situações clínicas, a RT desempenha, um papel mais ou menos importante de acordo com o respectivo protocolo terapêutico em estudo.

Assim, segundo o protocolo que temos seguido, desde Março de 1989, no Centro de Lisboa do IPOFG, podemos dizer que, no carcinoma localmente avançado, o tratamento primário tem sido a RT, seguida ou não de mastectomia de limpeza (CR), podendo ser também considerada a terapêutica sistémica de acordo com discussão em consultas multidisciplinares de decisão terapêutica.

Quanto ao carcinoma inflamatório da mama, seguimos uma terapêutica combinada, utilizando a quimioterapia que é administrada em duas fases, ou seja, antes a após a RT locorregional com dose intensiva.

E finalmente, temos o papel paliativo da RT no carcinoma disseminado em que procuramos, o alívio sintomático em combinação com a terapêutica sistémica.

RADIOTERAPIA DO CARCINOMA LOCALMENTE AVANÇADO

Em primeiro lugar referir-nos-emos ao carcinoma localmente avançado em especial o T4-a-b-c submetido como primeira terapêutica a cobaltoterapia.

Nestes casos, temos usado dois tipos de fraccionamento, nomeadamente o fraccionamento convencional com 10 Gy por semana até 70 Gy no tumor e 50 Gy nas cadeias ganglionares, com ou sem sobreimpressão no nódulo residual; desde 1975, temos usado também um fraccionamento não convencional com dose concentrada por meio de campos tangenciais limitados ao tumor mamário (Fig. 1).

Este esquema de irradiação tem sido geralmente aplicado em situações especiais nomeadamente em doentes idosas com lesões ulceradas e/ou com problemas sócio-económicos difíceis de resolver. O fraccionamento não convencional que designámos de *flash* por ser muito rápido, consiste em apenas duas fracções de 6,5 Gy em 48 horas e é equivalente, sob o ponto de vista radiobiológico da sobrevida celular, a 24 Gy em duas semanas e meia com o fraccionamento convencional diário.

Desta maneira, todas as doentes submetidas ao *flash* foram reavaliadas passadas duas semanas e meia para orientação, de acordo com a resposta à terapêutica e com a situação clínica.

Alguns casos foram submetidos a segundo *flash* como neste caso clínico (Fig. 2) duma doente com 82 anos de idade, com um T4 No Mo e que foi submetida

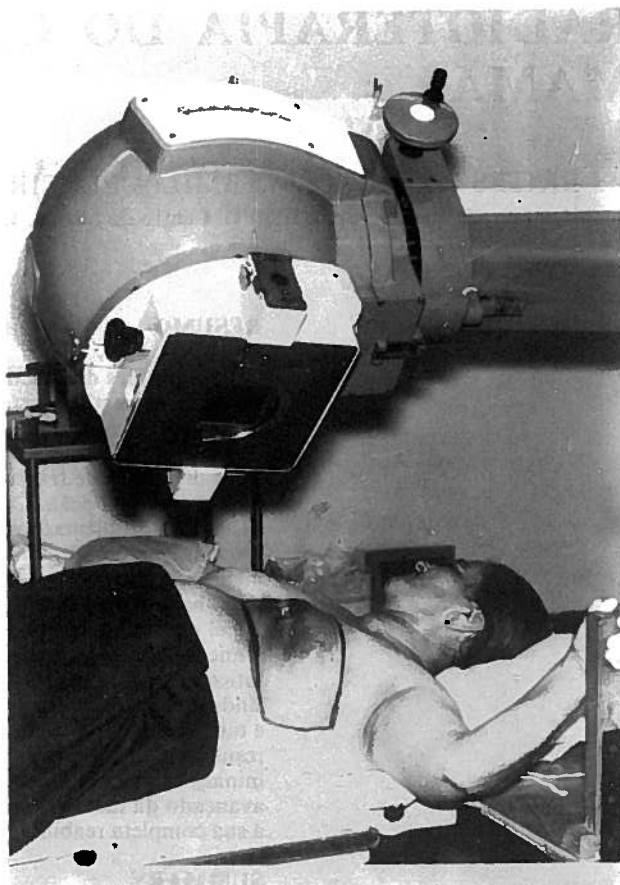


Fig. 1 — Doente com carcinoma ulcerado da mama esquerda (T4b N1b Mo), em posição de tratamento por meio de uma unidade de telecobalto-60, usando a dose concentrada. Notar a delimitação da área a irradiar com dois campos tangenciais, tendo em atenção a protecção dos tecidos profundos nomeadamente o parênquima pulmonar.

a dois flashes, de Maio a Junho de 1985, tendo sido receitado tamoxifeno após RT.

Em Julho do mesmo ano, apresentava um tumor residual muito limitado pelo que foi submetida a um implante de Iridio 192 (Fig. 3). Em Abril de 1986, foi operada de mastectomia radical modificada por persistência tumoral. A doente encontrava-se bem, com 5 anos de sobrevida.

Duma maneira geral, quando havia melhoria evidente após o primeiro *flash*, na ausência de manifestação a distância, o tratamento pelas radiações era retomado em *split course*, duas semanas e meia depois, usando o fraccionamento convencional diário sobre a mama e cadeias ganglionares de drenagem, até à dose total equivalente à habitualmente administrada na RT intensiva.

Num estudo retrospectivo de 221 doentes do sexo feminino com carcinoma avançado da mama (T4) submetidas entre 1983 e 1986, a este esquema de fraccionamento não convencional, predominaram as doen-

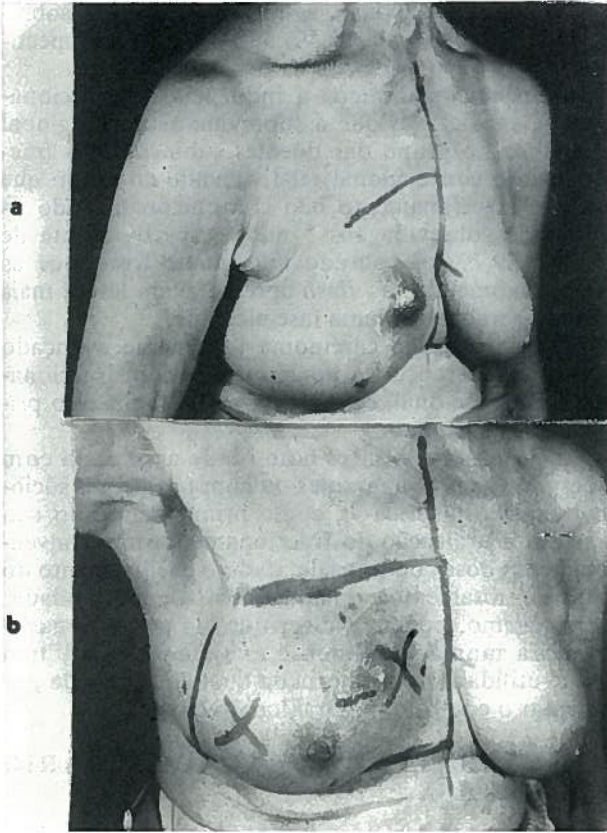


Fig. 2 a) — Aspecto da lesão mamária antes da administração da 1.ª dose *flash* de 13 Gy em 48 horas. b) Remissão evidente, 2,5 semanas depois, altura em que foi administrada a 2.ª dose concentrada de 13 Gy em 48 horas.

tes em pós-menopausa (183 casos). Apenas 23 estavam na pré-menopausa e 15 na peri-menopausa.

Quanto aos resultados imediatos após a RT, houve controlo completo em 46 casos (20,5%); controlo parcial em 107 (48,4%); e em 28,5% houve ausência de resposta à RT ou verificou-se agravamento. Em 18,5% (41/221) das doentes, houve reactivação local da doença e em 59,3% (89/221) surgiu metastização.

Os locais mais frequentes das metástases foram: os ossos, os pulmões e o fígado.

Nas 32 doentes submetidas a cirurgia (CR) pós-radioterapia havia tumor mamário viável em 13 casos, e/ou gânglios positivos em 17. Em 4 doentes o exame histopatológico foi negativo para ambas as localizações, em 7 foi negativo apenas para a mama e em 4 para os gânglios axilares.

A sobrevida actuarial global foi de 29,7%, variando com o envolvimento ganglionar, em que N2 apresentou um valor mais baixo de sobrevida actuarial aos 5 anos (18,6%) relativamente aos N0 e N1 com 44,8% e 40,4%, respectivamente.

No que diz respeito à sobrevida actuarial de acordo com a terapêutica, constatámos que a melhor taxa de sobrevida aos 5 anos foi obtida com a associação

RT + CR (58,5%) nas doentes em que uma boa resposta à radiação tornou possível a mastectomia.

A associação da hormonoterapia (HT) à radioterapia, melhorou ligeiramente a taxa de sobrevida, enquanto que a associação de quimioterapia (QT) não trouxe resultados tão favoráveis (Fig. 4).

Comparando os dois esquemas terapêuticos de radioterapia usando o fraccionamento não convencional, verificámos que os melhores resultados foram obtidos quando, ao *flash* inicial, se juntou um fraccionamento convencional, relativamente ao *flash* unicamente, sendo os valores de sobrevida actuarial aos 5 anos: 41,2% vs 18,5% (Fig. 5).

Por outro lado, relativamente ao estudo da influência do fraccionamento, fizemos também uma avaliação retrospectiva dum outro grupo de 107 doentes também do sexo feminino com T4, tratados durante o ano de 1983 e submetidos como primeiro tratamento a cobaltoterapia intensiva, usando o fraccionamento convencional desde o início do seu tratamento.

As doses foram efectuadas em média de 70 Gy em 7 semanas sobre o tumor e 50 Gy em 5 semanas sobre as cadeias ganglionares, tendo sido administrada, em algumas doentes, uma sobreimpressão no nódulo residual e/ou gânglio axilar com dose de mais ou menos 20 Gy.

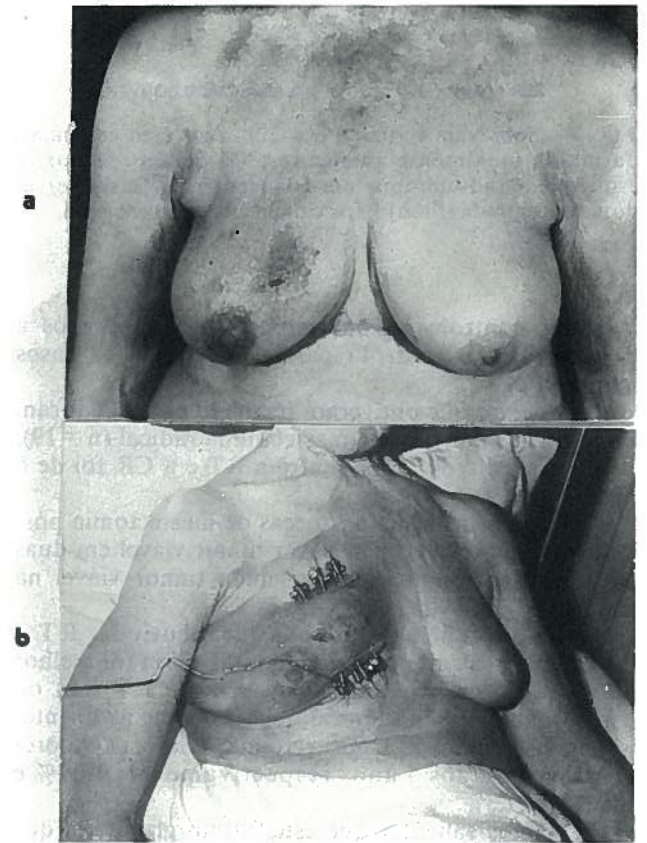


Fig. 3 a) — Aspecto observado 1 mês após a administração dos dois flashes. b) Implante com Iridio-192, 1 mês depois.

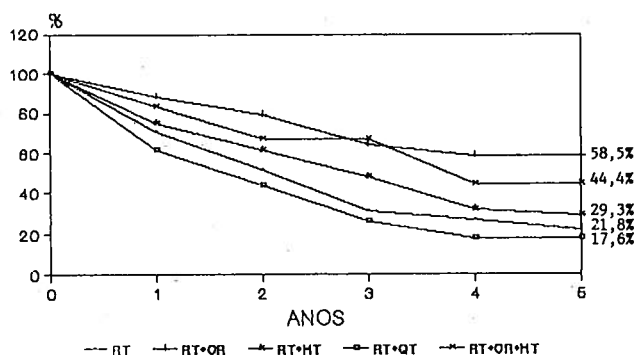


Fig. 4 — Sobrevida actuarial de acordo com a terapêutica dos 221 casos com carcinoma da mama localmente avançado (T4).

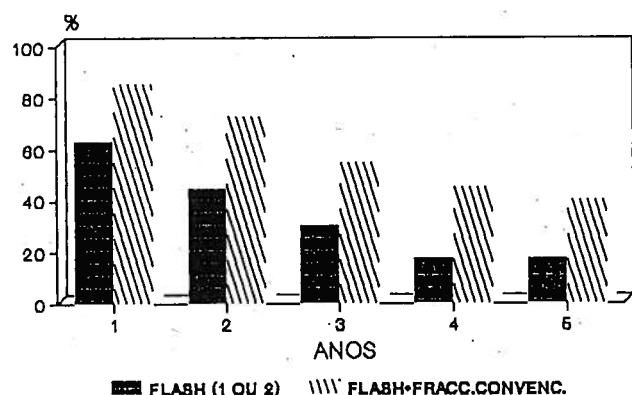


Fig. 5 — Sobrevida actuarial dos 221 casos com carcinoma da mama localmente avançado (T4) de acordo com o esquema de radioterapia: dose concentrada (flash) versus dose concentrada (flash) + fraccionamento convencional.

Houve controlo regional completo, 1 mês após a RT, em 42% e controlo parcial em 58% dos casos tratados.

Nas doentes que obtiveram remissão parcial e foram em seguida submetidas a mastectomia radical ($n=19$), o tempo médio de espera entre a RT e a CR foi de 6 meses.

O exame histológico das peças de mastectomia pós-radioterapia revelou não haver tumor viável em duas doentes. Nas restantes, havia ainda tumor viável na mama e/ou na axila.

A comparação dos grupos terapêuticos, RT e RT+CR, mostrou que a taxa de sobrevivência foi melhor nas doentes que fizeram exclusivamente RT com ou sem sobreimpressão tumoral, relativamente às doentes submetidas também à mastectomia, sendo os valores de sobrevivência aos 5 anos respectivamente: 49,1% e 40,8% vs 27,3%.

Desejamos salientar que este último grupo em que foi associada a CR, englobava os casos em que o tumor residual pós-radioterapia era ainda volumoso. Por outro lado, a sobrevivência actuarial variou com o

envolvimento ganglionar; assim, os valores de sobrevivência aos 5 anos foram 62,5%, 59,7% e 33,9% respectivamente para No, N1 e N2.

Finalmente, analisámos a influência do fraccionamento e verificámos que a sobrevivência actuarial global foi melhor no grupo das doentes submetido ao fraccionamento convencional relativamente ao grupo que seguiu o fraccionamento não convencional, sendo os valores de sobrevivência aos 5 anos respectivamente de 39,9% e 29,7%. É contudo importante frisar que as doentes submetidas ao *flash* apresentavam lesões mais extensas geralmente numa fase ulcerada.

Pensamos que no carcinoma localmente avançado da mama, a terapêutica por radiações com fraccionamento convencional, continua a ser o tratamento primário mais adequado.

Contudo, nas doentes com idade avançada com lesões ulceradas e sangrantes ou com problemas sócio-económicos, justifica-se, como primeira fase do tratamento, a utilização do fraccionamento não convencional com dose concentrada, dado o encurtamento do tempo de tratamento e o não aumento de morbilidade.

Em resumo, podemos dizer que em geral no carcinoma da mama localmente avançado, a RT tem grande utilidade na melhoria da qualidade de vida por aumentar o controlo tumoral locoregional.

RADIOTERAPIA DO CANCRO MAMÁRIO DISSEMINADO

Vejam agora o papel paliativo da RT no cancro disseminado em que, em combinação com a terapêutica sistémica, procuramos o alívio sintomático.

Com este fim, podemos citar: a RT hemostática nas lesões ulceradas e sangrantes, a RT antiálgica nos focos metastáticos muito dolorosos, a RT descompressiva no SVCS e na compressão medular, a RT preventiva de fracturas patológicas e a RT das metástases cerebrais para aliviar ou evitar os sintomas.

Na RT paliativa das metástases, podemos usar ou o fraccionamento convencional de 20 fracções de 2 Gy por dia (40 Gy em 4 semanas) ou menor número de fracções, sendo estas mais concentradas. Assim, administramos frequentemente 10 fracções de 3 Gy por dia, ou seja, 30 Gy em 2 semanas e em casos especiais temos usado a dose concentrada ou *flash* de 13 Gy em 48 horas.

Na RT paliativa, temos obtido boa resposta, como tratamento hemostático, em 80% dos casos tratados, por vezes observando-se também regressão tumoral acentuada.

Quanto à eficácia da RT antiálgica, verificámos que as metástases ósseas da mama, a seguir às da próstata, foram as que melhor responderam à RT. A avaliação da resposta à RT foi feita com base na comparação do uso de narcóticos e analgésicos leves, antes e após o início da RT. Geralmente, as doentes referiram alívio sintomático, 8 a 14 dias após o início da RT.

Os resultados da RT antiálgica variaram de acordo com o fraccionamento e a dose administrada. Assim, nas metástases ósseas (MO) do carcinoma da mama, houve eficácia em 62,5% para os focos irradiados com

flash e 69% para os submetidos ao fraccionamento convencional com 30 a 40 Gy em 2 a 4 semanas.

É certo que a influência do fraccionamento da dose nos resultados tem sido objecto de muita controvérsia, sendo muitas as publicações a favor dos cursos rápidos, por levarem a resultados comparáveis aos esquemas convencionais de RT, conforme demonstraram os primeiros ensaios da RTOG. Contudo, uma análise mais recente destes ensaios, mostrou vantagem no fraccionamento mais protraído relativamente à dose concentrada.

No que concerne à influência da terapêutica associada à RT, verificámos que não houve diferença significativa da resposta antiálgica da RT quando usada isoladamente, relativamente à sua associação com a hormonoterapia (HT) ou com a quimioterapia (QT).

Devemos salientar que estes últimos casos foram os que não responderam à terapêutica sistémica. Pois as M.O. do carcinoma da mama respondem geralmente bem quer à RT, quer à HT ou à QT, estando geralmente indicado o tratamento pelas radiações, nas seguintes situações:

1) ausência de resposta à terapêutica sistémica; 2) metástases ósseas do colo do fémur; 3) metástases ósseas dos corpos vertebrais; 4) fracturas patológicas geralmente após osteossíntese.

Quanto à irradiação de meio corpo, tem indicação na disseminação óssea dolorosa refractária à terapêutica sistémica. No Centro de Lisboa, temos usado a irradiação de meio corpo habitualmente conhecida por HBI (*hemi body irradiation*) usando o feixe de fotões de 8 MV do novo acelerador linear.

Seguimos um protocolo que consiste na administração de duas fracções de 4 Gy com o intervalo de 48 horas e, como alternativa, um outro fraccionamento mais protraído consistindo em 10 fracções de 1,5 Gy, ou seja, 15 Gy em 2 semanas. O tratamento é iniciado sobre a metade do corpo mais dolorosa e, quando necessário, 6 a 8 semanas depois, de acordo com o quadro hematológico, irradiamos a segunda metade do corpo, usando um dos dois esquemas de fraccionamento em estudo.

Este protocolo tem sido seguido no Instituto Curie, já com mais de uma centena de casos analisados. Os respectivos resultados apresentados por Jullien e Campana no simpósio da AIEA em Viena de Áustria, mostraram que em 69% houve resposta analgésica completa e em 86% houve total recuperação funcional⁶.

A tolerância imediata foi excelente e os efeitos colaterais foram ligeiros. Deste modo, a irradiação de meio corpo pode ser uma útil alternativa a uma QT de 3.^a linha, na disseminação óssea muito dolorosa, refractária à terapêutica sistémica.

EFEITOS COLATERAIS, COMPLICAÇÕES E SUPORTE DO DOENTE IRRADIADO

Vejamos agora, para terminar os efeitos colaterais e depois, as complicações da radioterapia. A pele foi o órgão que no tempo da roentgenterapia de ortovoltagem mais limitou a RT do cancro da mama. Nos nos-

os dias, com a utilização da megavoltagem que produz a dose máxima abaixo da superfície cutânea, as reacções graves da pele tornaram-se felizmente pouco frequentes, dependendo no entanto de vários factores; assim além dos relacionados com o tipo e esquema de irradiação, há ainda a considerar os factores genéticos e de sensibilização. Por este motivo os doentes devem ser informados sobre os cuidados a ter com a pele irradiada, cuidados esses que se podem resumir nos seguintes pontos:

1 — Proteger do sol, vento e frio; 2 — Proteger de traumatismos ou de aplicações tópicas com excepção das receitadas pelo médico; 3 — Não usar, durante a RT, pomadas contendo metalóides como halibut nem tintura de iodo; 4 — Não depilar a área irradiada como axila, nem usar desodorizantes; 5 — As radio-dermites são tratadas com os habituais cuidados das queimaduras vulgares.

Quanto às complicações tardias, certas sequelas, como o *gros bras* e a atrofia cutânea com telangiectasias, tão frequentes na era da ortovoltagem, hoje felizmente são raras.

Mas, devido à maior penetração dos feixes de irradiação de megavoltagem, passaram a aparecer outras complicações sendo as mais frequentes o edema, a fibrose da mama e a radiopneumonite.

Quanto à gravidade, podemos dizer que em média, 20% são sequelas mínimas, 33% moderadas e apenas 1% são sequelas graves.

De tudo isto se depreende que é importante o suporte do doente irradiado nos seus variados aspectos desde o suporté emocional e psicológico, o suporte hematológico, o suporte nutricional e metabólico, o controlo da dor até ao suporte dos tecidos normais atingidos, procurando alcançar deste modo uma completa reabilitação.

BIBLIOGRAFIA

1. BAILLET F., HOUSSET M., MAYLIN C., BOISSERIE G., et al.: The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: A randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Phys*, 1990; 19: 1131-1133.
2. BAUM M., EBBS S.R., FALLOWFIELD J., FRASER S.C.A.: Measurement of quality of life in advanced breast cancer. *Acta Oncologica*, 1990; 29: 391-394.
3. BORGER J.H., TIENHOVEN G., PASSCHIER D.H., HART A.A.M., et al.: Primary radiotherapy of breast cancer: Treatment results in locally advanced breast cancer and in operable patients selected by positive axillary apex biopsy. *Radiotherapy and Oncology*, 1992; 25: 1-11.
4. DUBOIS J.B., SALOMON G.-B., POURQUIER H., PAJOL H.: Exclusive radical radiation therapy in breast carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 1991; 20: 24-29.
5. FRASER S.C.A., EBBS S.R., DOBBS H.J., FALLOWFIELD L.J., BAUM M.: The design of advanced breast cancer trials. *Acta Oncologica*, 1990; 29: 297-400.
6. JULLIEN D., VILCOQ J.R., CAMPANA F.: Résultats d'irradiations hemicorporelles chez 92 patients porteuses de cancer du sein polymétastatique traitées à l'Institute

- Curie. In *Radiotherapy in Developing Countries* (IAEA-SM-290/47, Vienna, 1987; pp 79-85).
7. MARTIGN H., CASPERS R.J.L., WELVAART K., VELDE C., et al.: Locally advanced breast cancer: radiotherapy alone versus surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 1989; 16: 23-29.
 8. PATRÍCIO M.B., SIMÕES M.J., NEVES M., CRUZ H., JESUS E.B.: Radioterapia Anti-álgica do Cancro Avançado. *O Médico*, 1983; 106: 542-547.
 9. PATRÍCIO M.B., BRITES C.F., GUIMARÃES M.F., JESUS E.B., CATITA J.I., VILHENA M.: Palliative Telecobalt-60 with Concentrated Dose in T4 of the Breast. *Journal of Surgical Oncology*, 1986; 33: 198-202.
 10. PATRÍCIO M.B.: Radioterapia de determinadas situações oncológicas. O papel da dose concentrada. Monografia-Prova Complementar de Doutoramento. F.C.M.L., 1987.
 11. PATRÍCIO M.B., JESUS E.B., CATITA J.L.: Dor do cancro avançado. Papel da Radioterapia. Publicação própria das II Jornadas da Dor e Qualidade de Vida em Oncologia, 1992.
 12. McCORMICK B.: Radiation therapy for breast cancer. *Current Opinion on Oncology*, 1992; 4: 1035-1040.
 13. MONYAK D., LEVITT S.H.: Breast: Locally advanced and recurrent tumors. In *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2nd Edition, Perez C., Brady L.: Lippincott Company, 1992; pp 948-969.
 14. POULTER C.A., COSMATOS D., RUBIN P., URTASUN R., et al.: A report of RTOG 8206: A phase III Study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionation local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 207-214.
 15. SIMÕES M.J., PATRÍCIO M.B.: Cobaltoterapia Paliativa do Cancro da Mama Localmente Avançado. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Ginecologia*, 1978; 3: 56-62.
 16. WALLGREN A.: Clinical Trials in locally advanced breast cancer. *Acta Oncologica*, 1990; 29: 257-259.