



Miguel Torres Teixeira Leite
Osvaldo Xavier Gonçalves

*Trabalho realizado no Hospital
São Francisco de Assis, em Belo
Horizonte.*

RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:117-126

UNITERMOS

Radioterapia;
Câncer de mama.

RESUMO

A radioterapia vem sendo empregada em conjunto com a cirurgia no manuseio dos tumores de mama desde o final do século passado. Tem importante papel no tratamento conservador de lesões *in situ* e invasoras, tumores localmente avançados e na palição de lesões metastáticas. A abordagem do carcinoma ductal *in situ* e o papel da radioterapia em seu tratamento constituem-se em uma atual e desafiadora área de pesquisa. A combinação de cirurgias conservadoras e radioterapia é o procedimento-padrão para a maioria das pacientes portadoras de carcinomas invasores de mama dos estádios I e II. Um subgrupo de pacientes, em que a irradiação possa ser evitada, ainda não foi claramente identificado, devendo, portanto, ser rotineiramente empregada após cirurgias conservadoras. Alguns detalhes sobre a técnica ideal de tratamento e qual o real papel da irradiação dos linfáticos periféricos permanecem controversos, bem como a seqüência ideal de sua integração com a quimioterapia sistêmica.

A radioterapia desempenha importante papel na abordagem interdisciplinar do tratamento do câncer de mama. Tem sido empregada em conjunto com a cirurgia desde o início do nosso século. Foi parte indissociável (até a década de 60) do dogma halstediano, segundo o qual a curabilidade estava diretamente relacionada com a radicalidade dos procedimentos terapêuticos locais. Com o advento da quimioterapia surge novo paradigma: o câncer de mama é uma doença sistêmica, por isso se passou a questionar a importância dos tratamentos locais, em especial o da radioterapia. Atualmente, as indicações de radioterapia (quadro 1), baseiam-se no fato de que o câncer de mama é uma doença heterogênea e de longa

história natural com base nas taxas de recidiva local pós-cirúrgicas, nos achados laboratoriais da radiobiologia, nos fatores prognósticos individualmente considerados, na relação custo/benefício e, finalmente, nos cem anos de experiência clínica no manuseio do câncer de mama. Com o desenvolvimento dos estudos clínicos com prospecção aleatória de pacientes, o papel da radioterapia se encontra mais definido, com indicações mais criteriosas, embora ainda persistam áreas de controvérsia. A radioterapia é parte integrante do tratamento conservador do câncer de mama, desempenha importante papel no pós-operatório, na doença localmente avançada, sendo ainda valioso método no tratamento paliativo de metástases.

Quadro 1

Indicações de radioterapia no câncer de mama

Cirurgias conservadoras:

Carcinoma ductal *in situ*

Carcinomas invasores

T0 N1M0

Radioterapia pós-operatória:

Pacientes com alto risco de recidiva local

Radioterapia pré-operatória:

Carcinoma inflamatório

Pobre resposta a QT neo-adjuvante

Radioterapia exclusiva:

Lesões inoperáveis ou no carcinoma inflamatório

Radioterapia paliativa:

Metástases ósseas, linfonodais,
cerebrais e compressão medular

que codifica uma fosfoproteína nuclear reguladora do crescimento. Alguns estudos demonstram que há indução à apoptose em tumores sensíveis. A radiorresistência ocorre quando a apoptose é inibida, bem como quando da amplificação dos genes que codificam enzimas de reparo ao dano do DNA ou da ativação de protooncogenes específicos²⁰.

Não existem alterações anatomopatológicas patognomônicas no tecido mamário irradiado. Reações agudas mostram diminuição da atividade mitótica e a presença de necrose celular. A longo prazo, os tecidos irradiados apresentam formação de fibroblastos atípicos e obstrução vascular na microcirculação, formando tecido atrófico e hipovascular que clinicamente se manifesta em fibrose subcutânea e telangiectasias. Essas alterações explicam eventuais dificuldades de cicatrização em áreas previamente irradiadas após altas doses.

A radioterapia é realizada em frações diárias, por 5 a 6 semanas, no intuito de permitir que mais células tumorais entrem nas fases mais sensíveis do ciclo pela ação da irradiação, para que haja maior reoxigenação e maior reparo do dano subletal pelas células normais. Uma dose de 5.000 cGy em 25 frações em lesão microscópica é capaz de controlar a doença em taxas superiores a 95%.

MECANISMOS DE AÇÃO

O efeito da radiação na mama tem sido objeto de inúmeros estudos clínicos e radiobiológicos. A magnitude desse efeito depende de diversos fatores, dentre eles, os níveis de oxigenação e a fase do ciclo celular. Como consequência desses danos, as células podem se regenerar, receber apenas um dano subletal, sobrevivendo sem capacidade reprodutiva, ou morrer.

A ação terapêutica das irradiações decorre de sua capacidade ionizante, propriedade de retirar elétrons dos últimos orbitais dos átomos e das moléculas, formando radicais livres. Estes levam à completa desorganização do metabolismo celular e tendem a se difundir para o núcleo. Os locais que frequentemente são lesados por esses radicais são as membranas celulares, enzimas, membranas transportadoras de íons e DNA. Esses danos promovem defeitos no ciclo celular, sendo responsáveis pela radiosensibilidade dos tumores mamários.

As células estão especialmente propensas ao dano das radiações na fase de mitose e no limite entre G1 e S, levando a uma interrupção do ciclo celular. A entrada da célula na mitose depende da produção de MPF (fator promotor de mitose) e das ciclinas B. A radiação induz a um atraso em G2, em função de uma inativação da MPF, por causa de sua desfosforilação e por queda dos níveis de ciclina.

O papel da radioterapia sobre os genes supressores tem sido objeto de estudos, como a ação sobre o p-53,

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO CONSERVADOR

Carcinoma *in situ*

Até cerca de uma década, a maior parte dos diagnósticos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) eram obtidos pela presença de massa palpável, derrame papilar ou achado ocasional em peças cirúrgicas. Com o advento e a popularização da mamografia, a maior parte dos diagnósticos vem sendo feita em pacientes assintomáticas, portanto com doença mais precoce e de menor volume.

O tratamento tradicional do CDIS é a mastectomia. A ideologia que tem sustentado essa prática se baseia em três argumentos. Pouco se conhecia sobre a história natural destas lesões; eram consideradas multicêntricas,

além de tidas como radiorresistentes. A mastectomia, apresentando elevados índices de controle local e sobrevida, era considerada curativa. Atualmente, esses pilares têm sido objeto de franca revisão crítica.

Têm-se acumulado mais informações sobre a evolução destas lesões, que apresentam comportamento biológico variável e que se expressam em diferentes apresentações clínico-patológicas⁴.

Holland¹⁵ estudou 116 peças de mastectomia de pacientes portadoras de CDIS, sendo que em 86% dos casos o diagnóstico foi feito por mamografia. Empregando técnicas anatomopatológicas correlacionadas com a mamografia, encontrou apenas um único caso em que os tumores não estavam confinados a um único segmento de mama, área de 4,0 cm em torno da lesão primária. Faverly⁸ analisou 55 peças por estereomicroscopia tridimensional relatando que, no quadrante afetado, a progressão do tumor no sistema ductal se fazia de maneira contínua na metade dos casos. Quando da ocorrência do padrão descontínuo, este era em 82% dos casos menor que 5 mm. Esses estudos demonstram que em lesões de pequeno volume raramente o CDIS é multicêntrico, fato este que permite a adoção de tratamentos cirúrgicos conservadores.

A propalada radiorresistência dos carcinomas *in situ* não tem qualquer respaldo do ponto de vista radiobiológico ou clínico; essas lesões apresentam taxas semelhantes de radiocontrolabilidade quando comparadas às das lesões invasoras¹⁷. A resposta clínica à irradiação está fundamentada basicamente na dependência do volume tumoral a ser tratado e menos no subtipo histológico ou grau de invasão¹².

Nos EUA, entre 1983 e 1992, houve marcante diminuição na proporção de CDIS tratado por mastectomia, 71% para 43,8%, e aumento dos tratamentos conservadores, 25,6% para 55,3%⁷.

Inúmeros estudos clínicos prospectivos com alocação aleatória de pacientes estão sendo realizados com múltiplas opções de tratamento. Os resultados de apenas um desses estudos estão disponíveis. Os grupos americano e canadense do NSABP¹⁰ compararam excisão isolada com excisão seguida de radioterapia, com seguimento mediano de 43 meses. A maior parte dos casos (81%) foi diagnosticada por mamografia medindo menos de 1,0 cm. Todas as peças apresentavam margem livre, assim considerada desde que o tumor não transfixasse os limites da peça operatória. Houve redução de 58,8% na incidência anual de recidiva no grupo irradiado, sendo que 2/3 das recidivas se deram ainda sobre a forma *in situ*. Concluem que a radioterapia diminui a frequência de tumores ipsilaterais

após tumorectomia, sendo o tratamento combinado mais apropriado que a tumorectomia isolada.

Revisão anatomopatológica deste estudo¹¹ mostrou que a presença de necrose moderada ou intensa (mais de um terço dos ductos neoplásicos com necrose) é um padrão de risco de recidiva local que independe do tipo histológico. Enfatizam ainda o efeito benéfico da radioterapia na redução das recidivas locais após tumorectomias em lesões maiores ou menores de 1,0 cm. Para pacientes submetidas à tumorectomia com margens livres e à radioterapia, a presença de necrose moderada ou intensa não alterou a taxa anual de recidiva local, de 1,18 para cada 100 pacientes.

A presença de microinvasão, cuja definição ainda não está bem estabelecida na literatura, é frequentemente associada no CDIS a lesões extensas, tumores pouco diferenciados (comedocarcinomas), e requer a dissecação axilar. Tratamento cirúrgico conservador seguido de radioterapia pode ser considerado uma alternativa segura à mastectomia, embora ainda seja pequeno o número de casos descritos na literatura²⁸.

Os critérios de eleição para tratamento conservador são: lesão confinada a um quadrante, excisão tumoral com margem de segurança após prévia tintura da peça com nanquim, mamografia pós-operatória sem microcalcificações e possibilidade de seguimento clínico adequado. Se houver margem de segurança duvidosa, a paciente deve sofrer reexcisão local se cosmeticamente possível. Recomenda-se que cada centro defina com clareza o que considera margem de segurança.

Com a abordagem conservadora do CDIS, a taxa de recidivas locais (metade delas de forma invasora) é semelhante a encontrada nos tumores invasores, estando entre 4 e 15% em dez anos. As pacientes apresentam excelentes índices de sobrevida que variam entre 93% a 100%.

O risco de morte por câncer, após mastectomia para CDIS, é da ordem de 1 a 2% em 10 anos, e o risco teórico inicialmente estimado com tratamento conservador atinge 2 a 3%²¹. O tratamento conservador não compromete a sobrevida, uma vez que os casos recidivados podem ser resgatados com mastectomia de salvamento, com excelentes índices de controle local e sem piora do prognóstico. Fowble¹² analisou a taxa de morte de 254 pacientes compiladas de 7 séries. Em pacientes recidivadas e operadas, essa taxa é de 10% para lesões de padrão recidivante invasivo e nula para as lesões recidivantes não-invasivas. Desse modo, a taxa de morte para o grupo inicial de pacientes tratadas conservadoramente é da ordem de 1%, semelhante portanto a dos casos historicamente

tratados com mastectomia. Assim sendo, as indicações de mastectomia simples, com ou sem reconstrução em CDIS, parece-nos estar restrita aos casos com contra-indicação ao tratamento conservador ou recidiva após o mesmo.

Reunião de Consenso patrocinada pelo NIH (National Institute of Health) dos Estados Unidos, na 5ª Conferência Internacional sobre a Terapia Adjuvante do Câncer Primário de Mama, recomenda o uso rotineiro da radioterapia após cirurgias conservadoras de CDIS¹⁴.

A adoção da mastectomia simples com ou sem reconstrução imediata vem sendo utilizada por alguns centros. O seu uso rotineiro onera os custos do tratamento (público ou privado), apresenta riscos e morbidades inerentes à cirurgia de tal magnitude, além de um resultado cosmético funcional inferior ao alcançado pelo tratamento conservador.

A sugestão de se estabelecer o tratamento do CDIS, baseada em fatores prognósticos individualmente estabelecidos, foi feita por Robert e col. em 1989.²⁴ Silverstein e col.²⁷ propõem a adoção de critérios que determinem o tratamento baseados em fatores clínicos e anatomopatológicos. Utilizam um índice prognóstico de recidiva baseado no tamanho da lesão, na extensão da margem de segurança e no grau de diferenciação do CDIS, estabelecendo 3 grupos de tratamento: quadrantectomia, com ou sem radioterapia, e mastectomia.

A radioterapia deve tratar exclusivamente o corpo da mama em campos paralelos e opostos, com dose diária de 180 a 200 cGy e total de 5.000 cGy. Uma irradiação de reforço sobre o quadrante afetado pode ser empregada, complementando-se a dose para 6.000 em 6 a 6,5 semanas.

Carcinoma invasor

O tratamento conservador é a terapêutica padrão para as pacientes portadoras de neoplasia de mama do estágio I e II, desde que apresentem uma relação entre o tamanho do tumor e da mama que permita bom resultado estético.

São contra-indicações absolutas à radioterapia: a presença de gravidez, pelos riscos carcinogênicos e teratogênicos sobre o feto; história de radiação prévia na região da glândula mamária, e esclerodermia e lupo sistêmico em formas graves, afecções que comprometem o sistema vascular resultando em intensa fibrose das áreas irradiadas. História familiar de câncer de mama, status da menopausa, subtipo histológico, dosagem de receptores, volume da mama, bilateralidade e a idade não são contra-indicações ao tratamento conservador. Pacientes jovens e idosas apresentam igual porcentagem de reações agudas e crônicas. O tamanho do tumor e a presença de linfonodos comprometidos não têm relação com a recidiva local, o

que torna portanto injustificável limitar o tratamento conservador apenas a lesões muito pequenas^{13,29}.

Como a abordagem conservadora não compromete a sobrevida, quando comparada aos tratamentos radicais, é importante selecionar criteriosamente as pacientes no intuito de evitar a recidiva local. A recorrência local é muito traumática do ponto de vista psicológico, geradora de grande ansiedade e claramente identificada pela paciente com doloroso fracasso das terapêuticas prévias. Os mais importantes fatores de risco quanto à recidiva local são: idade abaixo dos 40 anos, presença de microcalcificações difusas, tumores multicêntricos, infiltrado mononuclear, necrose tumoral, carcinoma ductal extenso e margens cirúrgicas comprometidas. Quando presentes, esses fatores raramente são encontrados de forma isolada, estando relacionados entre si de forma concomitante²⁹.

A cirurgia conservadora sem radioterapia, em subgrupos específicos de pacientes, tem sido objeto de atenção de inúmeros investigadores, sem qualquer conclusão definitiva até a presente avaliação. A reunião de consenso realizada em junho de 1995, patrocinada pelo National Institute of Health dos EUA, recomenda o emprego da radioterapia em todas as pacientes após cirurgias conservadoras¹³. A II reunião nacional de consenso²³, realizada pela Sociedade Brasileira de Mastologia, em março de 1996, corrobora esta indicação: "todo tratamento conservador implica obrigatoriamente em radioterapia pós-operatória".

A taxa de recidiva local com radioterapia é de cerca de 8% em 5 anos e 15% em 10 anos. A taxa de incidência anual de recidivas é da ordem de 1,5%, até o 10º ano, e após, de 0,4%. A partir de 5 anos as recidivas estão localizadas especialmente em outras áreas que não o quadrante inicialmente afetado, o que sugere um novo tumor.

Nos raros casos de tumor oculto de mama com metástases axilares, T0N1M0 (estádio II), a abordagem conservadora, dissecação axilar, tratamento sistêmico e radioterapia são alternativas à mastectomia².

O resultado estético depende da extensão da cirurgia, da orientação e do número de incisões, da localização do tumor, do emprego concomitante da quimioterapia e da presença de doenças intercorrentes. Entre os fatores dependentes da radioterapia estão: presença de mamas volumosas, não-utilização de filtros compensadores, irradiação dos linfáticos periféricos e doses superiores a 5.000 cGy em 5 semanas em toda a mama.

A sequência cronológica ideal de associação entre a quimioterapia e radioterapia, se concomitante, sequencial ou alternada, ainda não está estabelecida. O tratamento

seqüencial, quimioterapia seguida ou precedida de radioterapia, parece não alterar o controle local. O tempo entre a cirurgia e a radioterapia não deve exceder a 16 semanas, quando não se utiliza quimioterapia, pois a taxa de recidivas locais é inaceitável; da ordem de 41% contra uma taxa esperada de 4%²².

Existem, entretanto, inúmeras razões teóricas para seu emprego concomitante, uma vez que não há indução de resistência cruzada entre os tratamentos. Seu uso concomitante permitiria atuar nas diferentes distribuições das populações celulares; ocorreria menor hipóxia com diminuição da resistência tumoral. Por outro lado, o uso prévio ou concomitante de poliquimioterapia sistêmica tende a aumentar a toxicidade dos tecidos sadios, o que leva à prescrição de menores doses diárias (180 cGy) e a maior observação clínica durante o tratamento. A concomitância do tratamento pode ser realizada com esquemas do tipo ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil e mitoxantrona. Tem sido prática corrente a não administração simultânea de esquemas que empreguem adriamicina.

A tabela 1 mostra o resultado do estudo do NSABP-06, com 12 anos de seguimento, excluídos os casos fraudados do Hospital Saint Luc⁹. O grupo que recebeu tratamento combinado (tumorectomia, radioterapia e quimioterapia) foi o que apresentou menor taxa de recidiva local. Resultados semelhantes foram obtidos pelo grupo de Milão³⁰ com seguimento de 18 anos. Adotam como tratamento cirúrgico-padrão a quadrantectomia, pois na experiência deste grupo apresenta menor índice de recidiva quando comparada à tumorectomia em todos os grupos de prognóstico. As pacientes submetidas à quadrantectomia e radioterapia (QUART) apresentaram 10% de recidiva local enquanto as que além do QUART receberam quimioterapia, apenas 4% ($p < 0,0001$). Esses dados mostram que o sinergismo entre as duas terapêuticas merece ser melhor explorado.

RADIOTERAPIA PÓS-MASTECTOMIA

A radioterapia pós-operatória foi a primeira opção de tratamento complementar do câncer de mama a ser submetida a estudos clínicos controlados no final dos anos 50. É o método mais efetivo para prevenir as recidivas locais, com um decréscimo de 80% nas taxas de recorrência. Tem por objetivo o controle da doença subclínica residual potencialmente presente no plastrão e nos linfonodos regionais.

Apesar da longa experiência no emprego da radioterapia pós-operatória e nos inúmeros estudos realizados nessa área, ainda persistem controvérsias quanto a suas indicações. É indispensável que sejam cuidadosamente selecionadas as pacientes que potencialmente se beneficiariam do emprego das irradiações. Devemos procurar identificar pelos critérios anatomopatológicos e clínicos as pacientes que não apresentem doença residual, as que tenham baixa possibilidade de recorrência local ou as que já apresentem metástases à distância, as quais constituem um grupo sem indicação de radioterapia.

O quadro 2 lista as mais freqüentes indicações de radioterapia pós-operatória a ser empregadas em pacientes submetidas à mastectomia radical, em centros de comprovada experiência no manuseio cirúrgico das lesões malignas de mama.

O impacto da radioterapia pós-operatória na sobrevida é descrito pela maior parte dos estudos cooperativos internacionais como sem significação estatística. Alguns trabalhos com indicações mais criteriosas, empregando técnicas mais modernas e de menor morbidade, indicam benefício da radioterapia na sobrevida de pacientes com axila histologicamente comprometida¹.

O papel da radioterapia na diminuição das recidivas locais está amplamente documentado na literatura em estudos prospectivos aleatorizados. A análise de um grande grupo cooperativo internacional⁶ estudou 36 trabalhos randômicos, incluindo um total de 15.043 pacientes. A comparação de cirurgia ou cirurgia RT mostra que a taxa de recidiva foi três vezes menor no grupo irradiado, 19,6% *versus* 6,7%, porém com a mesma sobrevida em 10 anos. Constatou-se que no grupo irradiado há menor índice de morte por câncer, embora aumente o risco de morte por outras causas em pacientes acima de 60 anos de idade.

Tabela 1
NSABP-06 – Recidiva na mama em função do “status” axilar e tipo de tratamento. Avaliação de 12 anos de seguimento em 1137 pacientes segundo Fischer e col.¹⁹

Axila	Tratamento	Nº pac.	Recidiva	p
pN0	Tumorectomia	361	35%	$p < 0,001$
	Tumorectomia+RT	375	10%	
pN1	Tumorectomia+QT	209	41%	$p < 0,001$
	Tumorectomia+QT+RT	192	5%	

RT: radioterapia QT: quimioterapia

Quadro 2

Indicações de radioterapia pós-mastectomia

Tumores maiores de 5,0 cm (T3).
Tumores com infiltração do peitoral (T4a).
Tumores com infiltração de pele (T4b), ou linfáticos de mama.
Mais de 3 linfonodos axilares comprometidos.
Linfonodos coalescentes (N2).
Tumores multicêntricos e pouco diferenciados.
Margens cirúrgicas comprometidas.
Infiltração da cápsula ou da gordura axilar.

É provável que estas mortes se devam aos efeitos cardiovasculares decorrentes da irradiação da cadeia mamária interna, e que a utilização de técnicas modernas de irradiação acabem por refletir em maior sobrevida.

A quimioterapia não diminui efetivamente a taxa de recidiva local, não podendo portanto substituir a radioterapia pós-operatória. Bonnadona³ obteve mesma taxa de recidiva local (17%) para pacientes submetidas a tratamento cirúrgico e para as que receberam quimioterapia. Rutqvist²⁶ analisou 427 pacientes pós-menopausadas do estágio II, encontrando recidivas locais em 32% das pacientes submetidas à mastectomia e quimioterapia com CMF, contra 13% das irradiadas ($p < 0,001$). Mesmo as pacientes que recebem altíssimas doses de quimioterapia com transplante de medula óssea apresentam recidiva local.

O Danish Breast Cancer Group⁵ estudou o papel da radioterapia e do tratamento sistêmico no controle local e seu impacto favorável na sobrevida de pacientes pré-menopausadas no estágio II, com 7 anos de seguimento. Foram aleatorizadas 2.028 pacientes na pré-menopausa entre quimioterapia com CMF e CMF e radioterapia. O grupo submetido a tratamento sistêmico apresentou 28% de recidiva, e o grupo irradiado 9% ($p < 0,001$). A sobrevida em 7 anos foi, respectivamente, de 52% e 62% ($p < 0,03$). Nas pacientes na pós-menopausa, 2.030 mulheres foram tratadas com tamoxifeno, com 36% de recidiva local, ou tamoxifeno e radioterapia, com 6% de recorrência ($p < 0,002$).

A radioterapia pode ser empregada em pacientes submetidas à mastectomia com reconstrução imediata, sem aumento da morbidade aguda ou crônica¹⁶.

TÉCNICAS DE TRATAMENTO

As técnicas empregadas têm o intuito de diminuir os riscos de recidiva local, manter o efeito cosmético

alcançado pela cirurgia conservadora e evitar reações colaterais a curto e a longo prazo. Existem inúmeras variações na abordagem a ser utilizada, cuja sistematização depende da escolha de cada centro e da aparelhagem disponível.

Um tratamento tecnicamente aceitável depende da correta imobilização da paciente, da simulação, da utilização de equipamento adequado (megavoltagem: cobaltoterapia ou acelerador linear) e do alinhamento dos campos.

A figura 1 mostra um diagrama esquemático dos campos mais empregados: campos tangentes da mama e o campo das fossas supra e infraclaviculares. As pacientes são posicionadas em decúbito dorsal, com o braço homolateral em adução e com a cabeça voltada na direção contralateral à cirurgia. Diversos equipamentos auxiliares permitem mantê-la em uma posição confortável e diariamente reproduzível (figura 2). A paciente é então levada ao simulador com radioscopia, que tem a capacidade de documentar e simular as áreas a ser irradiadas. A figura 3 mostra um campo tangente, em que se considera aceitável a inclusão de até 2,0 cm de parênquima pulmonar. A figura 4 mostra um campo das fossas supra e infraclaviculares. Com auxílio do físico hospitalar e de um sistema integrado de planejamento computadorizado, o radioncologista obtém os parâmetros técnicos do tratamento: a distribuição de dose no volume a ser tratado e as diversas angulações do aparelho mais indicadas para cada caso, individualmente consideradas. A figura 5 mostra um contorno da mama e como a dose se distribuirá nesse volume. Nova radiografia é obtida no aparelho de tratamento, "portal film", confirmando a posição do campo (figura 6). As áreas a ser irradiadas são marcadas na pele da paciente com tinta indelével.

A dose ideal de radioterapia é aquela que produz o máximo efeito com maior probabilidade de controle local e com a menor taxa de complicações. Nos tumores de mama essa dose situa-se em cerca de 5.000 cGy, em 5,5 semanas, para as lesões operadas radicalmente, e 6.000 cGy, em 6,5 semanas, nos casos tratados por cirurgias conservadoras.

No tratamento conservador, a mama é irradiada por meio de campos angulados tangentes paralelos e opostos. Empregam-se filtros compensadores para que se possa dar a mesma dose em todo o volume da glândula. Deve ser tratada com dose/dia de 180 a 200 cGy e dose total de 5.000 cGy, em 5 a 6 semanas, seguida de dose de reforço no quadrante inicial: 1.000 cGy em campos

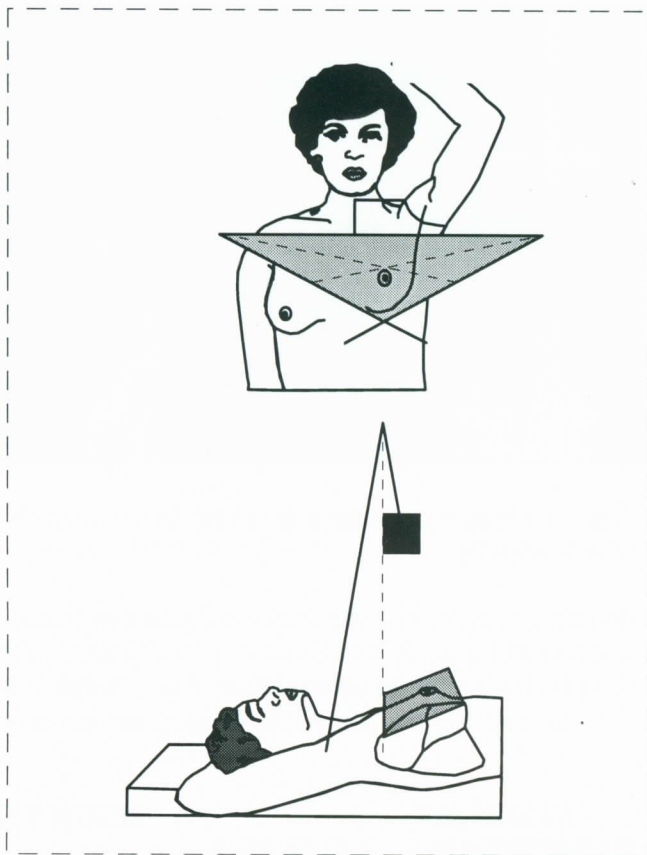


Figura 1 - Diagrama esquemático dos campos tangentes e das fossas supra e infraclaviculares.

localizados. A presença de cliques metálicos no local da lesão primária facilita o planejamento.

A necessidade do tratamento dos linfáticos periféricos, axila, cadeia da mama interna e fossa supraclavicular e seu impacto no controle local e na sobrevida são controversos.

A axila não deve ser irradiada se uma dissecação axilar dos níveis I e II for realizada, independente do número de linfonodos comprometidos. Os raros casos de irradiação da axila limitam-se às pacientes que apresentam acometimento extralinfonodal com envolvimento da gordura axilar ou dissecação incompleta. Quando houver contra-indicação a dissecação axilar, e esta for clinicamente negativa, o emprego da radioterapia apresenta os mesmos índices de controle local que a cirurgia, com os mesmos índices de morbidade.

A irradiação da fossa supraclavicular é indicada especialmente se a paciente apresenta mais de três linfonodos comprometidos. É tratada por meio de um pequeno campo anterior direto angulado para evitar a medula cervical, o esôfago e a traquéia. Esse campo é bloqueado em sua metade inferior para que não ocorra uma linha de fibrose entre esse campo e os campos tangentes.

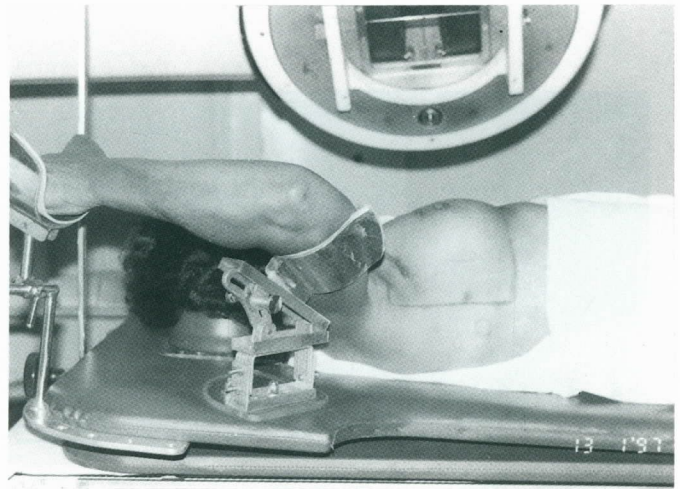


Figura 2 - Paciente em posição de tratamento.

Quanto à irradiação da cadeia da mama interna, não há consenso sobre a indicação de tratamento radioterápico nesta área, nem sobre a melhor maneira de tratá-la. É matéria controversa, embora empregada em muitos centros, em especial, para tumores de quadrante central com axila comprometida. Em tratamentos conservadores, a maioria dos protocolos internacionais não preconiza seu tratamento. Tem sido nossa conduta não irradiá-la em nenhuma circunstância¹⁸.

Na radioterapia pós-operatória, trata-se sistematicamente a parede torácica em campos tangentes paralelos e opostos com cones localizadores e a fossa supraclavicular em um pequeno anterior angulado.

EFEITOS COLATERAIS

Os aspectos psicológicos e as reações físicas decorrentes das irradiações merecem especial atenção.

Ao serem encaminhadas à radioterapia, muitas mulheres vão pela primeira vez defrontar-se realmente com a extensão e a gravidade da doença. Será sempre útil que a paciente seja devidamente alertada, ainda no pré-operatório, sobre os eventuais tratamentos subsequentes aos quais ela estará sujeita. Já na sala de espera da radioterapia, que muitas vezes funciona como uma verdadeira dinâmica de grupo sem controle, passam a tomar consciência formal da realidade de sua situação ao estabelecerem contato com outras pacientes. Encontram-se geralmente fragilizadas, especialmente sensíveis a distúrbios psicológicos, em especial sintomas depressivos. Sentem-se ameaçadas diante do desconhecido, relatando medo, ansiedade e revolta. A radioterapia gera temerosas

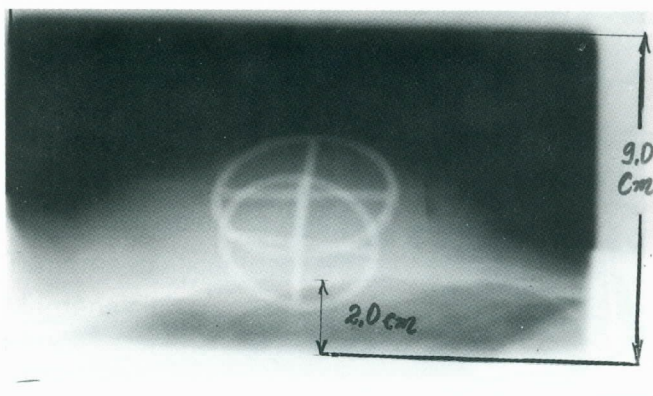


Figura 3 - Radiografia do campo tangente no simulador.

fantasias e evoca situações traumáticas do passado, relacionadas à sua vivência pessoal, real ou imaginária com o câncer. Mesmo quando a paciente aparenta serenidade, não devemos desconsiderar o real impacto desta situação, que muitas vezes se constitui em uma verdadeira emergência na área da saúde mental. Devem os profissionais de saúde estar atentos a essas reações, permitindo que a paciente fale sobre seus temores e fantasias. Um manual de orientação que contenha informações genéricas sobre a radioterapia, cuidados durante o tratamento e seus eventuais efeitos colaterais é útil, devendo ser complementado com informações adicionais na medida da demanda da cliente¹⁹.

As complicações da radioterapia dependem da técnica empregada, da área irradiada (mama ou linfáticos periféricos), da dose diária, da dose total, do fracionamento da dose e do emprego concomitante de quimioterapia.

As reações agudas mais comuns são a hiperemia, epitelite seca, leucopenia, edema e dor local. Reações gerais como náuseas, hiporexia e adinamia são raras. Essas reações obrigam a interrupção do tratamento apenas em cerca de 5% das pacientes.

Os efeitos colaterais crônicos dependentes da irradiação da mama são a hipersensibilidade cutânea, discreta fibrose e retração. O resultado cosmético tende a se estabilizar a partir do 3º ano. Pneumonite actínica, uma alveolite exudativa assintomática são vistas em 7% das pacientes que recebem irradiação na fossa supraclavicular. Rara é a fratura de costela (1%) com regressão espontânea. Todas as reações severas estão relacionadas com a irradiação dos linfáticos periféricos. Edema de braço (30%) ocorre nos raros casos de indicação de irradiação da axila operada. Aumento do risco de infarto agudo do miocárdio decorre da irradiação da cadeia mamária interna em tumores

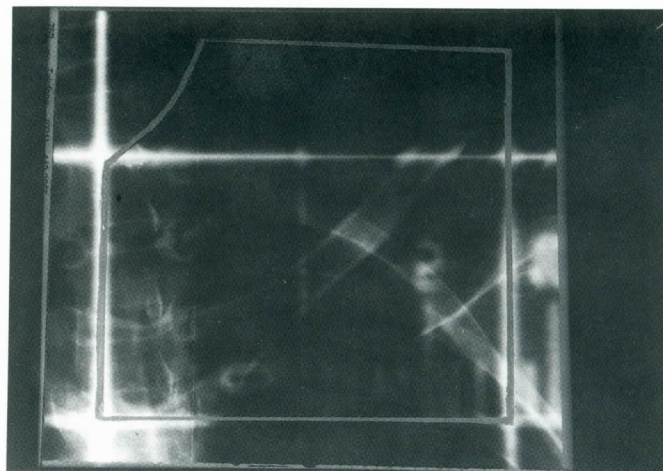


Figura 4 - Imagem radiológica do campo das fossas supra e infraclaviculares

do lado esquerdo, pela endarterite obliterante provocada na coronária descendente anterior esquerda²⁵ e plexopatia do nervo braquial. A incidência de sarcoma radioinduzido é de cerca de 21,9 casos por 100.000 pacientes por ano.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

Tem por finalidade melhorar a qualidade de vida combatendo a dor e restabelecendo a função dos órgãos afetados. Usualmente é aplicada em conjunto com outras medidas. A palição ideal é aquela que emprega terapêutica de mínima duração e baixa morbidade aguda, sendo capaz de alcançar resultados em curto tempo. A radioterapia é empregada no tratamento das metástases ósseas; cerebrais; massas retobulbares; conglomerados linfonodais; na compressão raquiana e de estruturas como traquéia, veia cava superior e na cicatrização de lesões ulceradas e sangrantes.

Constitui-se na mais poderosa arma antiálgica no tratamento das lesões ósseas metastáticas. Deve ser empregada em lesões sintomáticas ou assintomáticas do esqueleto de sustentação que apresentem risco de fratura, ou seja, as que acometem mais de 2,0 cm da cortical, ou tenham mais de 3,0 cm de extensão em ossos de sustentação. Recomenda-se para pacientes com maior expectativa de vida o uso de próteses de fixação interna seguido de radioterapia. Empregam-se ciclos curtos de radiação em uma ou duas semanas. Utilizam-se doses de 2.000 cGy, em 5 frações de 400 cGy, para ossos do esqueleto apendicular, e 3.000 cGy, em 10 frações, para as metástases em ossos longos e bacia. Pacientes com múltiplas lesões ósseas podem ser tratadas com irradiação de meio corpo, em doses únicas, ou com o uso de isótopos radiativos.

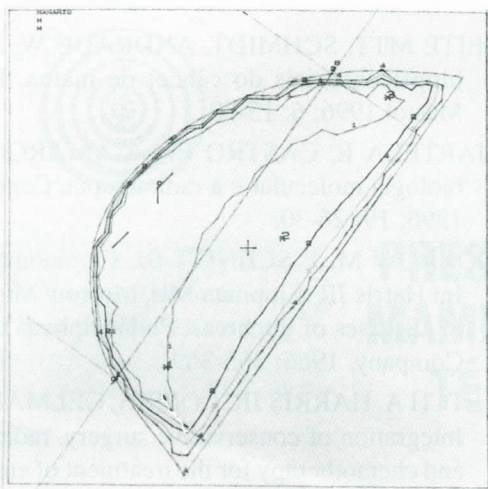


Figura 5 - Curvas de isodose obtidas no sistema de planejamento computadorizado.

Na compressão medular, a radioterapia deve ser iniciada em caráter de urgência. Pacientes com metástases cerebrais únicas, com intervalo livre de doença superior

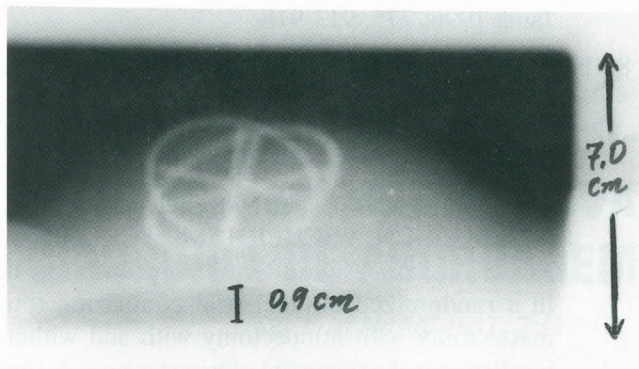


Figura 6 - Radiografia do volume irradiado obtida no aparelho de tratamento.

a um ano, acessíveis à cirurgia e sem outros sítios de lesão, devem ser submetidas à craniotomia para posterior radioterapia cerebral.

KEY WORDS

Radiation therapy;
Breast cancer.

ABSTRACT

RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER

The use of radiotherapy in breast cancer began approximately at the same time as surgical approach. Radiotherapy has a substantial role in conservative treatment, locally advanced tumors and in the palliation of metastatic breast cancer. The management of patient with ductal carcinoma in situ remains the most challenging matter, and area of research, in primary breast cancer care. The combination of breast-conserving surgery and radiation therapy is the standard procedure for most women with clinical stage I and II invasive breast cancer. A subset of patients in whom radiation therapy can be avoided was not clearly identified. Some controversies remain about the optimal means of selecting patients for such treatment. Some details of treatment technique, as the utility of treating the regional lymph nodes and the best sequence, timing and outcome of integration with chemotherapy must be determined. Routine radiotherapy is required when a conservative approach is performed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARRIAGADA R, RUTQVIST LE, MATTSON A et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2869-2878.
2. BARON PL, MOORE MP, KINNE DW et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases: uptdated management. *Arch Surg* 1990; 125: 210-212.
3. BONNADONA G, VALAGUSSA P, ROSSI A et al. Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 5: 95-115.
4. CARVALHO FM, BARROS ACSD, PINOTTI JA. Carcinoma ductal *in situ* de mama: bases histopatológicas e estratégias de tratamento. *Rev bras Mastol* 1996; 6: 86-94.
5. DOMBERNOWSKY P, HANSEN P, MOURIDSEN H et al. Randomized trial of CMF+RT versus CMF alone versus TAM in the pre and pos menopausal stage II breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A (suppl 2): S28.
6. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.

7. ERNSTER VL, BARCLAY J, KERLIKOWSKA K, GRADY D, HENDERSON C. Incidence and treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Jama* 1996; 275: 913-918.
 8. FAVERLY D, HOLLAND R, BURGERS L. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma *in situ*: clinical implication of disease pattern and treatment. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193-198.
 9. FISCHER B, ANDERSON S, REDMOND C, WOLMARK N, WICHERHAM L, CRONIN W. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-1461.
 10. FISCHER B, COSTANTINO J, CAROL L et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-1586.
 11. FISCHER ER, COSTANTINO J, FISCHER B et al. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17. *Cancer* 1995; 75: 1310-1319.
 12. FOWBLE B. The role of radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma *in situ*. To be or not to be? The challenge of the 90s. Breast cancer: categorical course. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Congress, 1995; 37.
 13. GLICK JH, GELBER RD, GOLDBIRSH A, SENN HJ. Commentary: adjuvant therapy of primary breast cancer. 4th International Conference of adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19: 263-77.
 14. GOLDBIRSH A. National Institute of Health Consensus Development Panel. *American J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441.
 15. HOLLAND R, HENDRIKS JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma *in situ*: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 181-92.
 16. KUSKE RR, SCHUSTER R, KLEIN E, YOUNG L, PEREZ CA, FINENBERG B. Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 339-346.
 17. LEITE MTT. Radioterapia no tratamento do carcinoma ductal *in situ*. *Oncologia Atual* 1994; 4: 33-36.
 18. LEITE MTT PINTO AC. Radioterapia no câncer de mama. In: Dias EN, Caleffi M, Silva HMS, Figueira ASS. *Mastologia Atual*. Rio de Janeiro: Revinter. 1995; 191-201.
 19. LEITE MTT, SCHMIDT, ANDRADE W. Aspectos biopsicossociais do câncer de mama. *Rev bras Mastol* 1996; 6: 15-20.
 20. MARTELA E, CASTRO EM, CAMARGO RS. A biologia molecular e a radioterapia. *Cancerologia* 1996; 19: 26-30.
 21. MORROW M, E SCHNITT SJ. Carcinoma *in situ*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast Philadelphia: Lippincot Company*. 1966; 355-369.
 22. RETCH A, HARRIS JR, COME S, GELMAN R et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1662-1667.
 23. REUNIÃO NACIONAL DE CONSENSO EM MASTOLOGIA. Tratamento cirúrgico do câncer de mama. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Mastologia. 1995.
 24. ROBERT N, WAZER DE, SMITH TS, HOMER MJ, SAFALL H, MARCHANT DJ. *In situ* breast cancer: a multidisciplinary approach. *Hosp Pract* 1989; 24: 169-185.
 25. RUTQVIST LE, LAX I, FORNANDER T, JOHANSSON H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in a primary breast cancer. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1992; 22: 887-896.
 26. RUTQVIST LE, PETERSON D, JOHANSSON M. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long term follow up in a large randomized trial. *Radiat Oncol* 1993; 26: 104-109.
 27. SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD, GRAIG PH et al. The Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ*. *Breast J* 1996; 2: 38-40.
 28. SOLIN LJ, FOWBLE B, YE H T et col. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 23: 961-968.
 29. VERONESI U, MARUBINI E, DEL VECHIO M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatment. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87:19-27.
 30. VERONESI U, ZURRIDA S, FARANTE G, GRECO M. Reflexiones sobre el tratamiento conservador del cancer de mama. *Avances en Oncologia* 1996; IV: 88-104.
- Endereço para correspondência:**
Miguel Torres Teixeira Leite
Rua Itapagipe, 762
31110-590 - Belo Horizonte - MG