

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE À RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER DA MAMA LOCALIZADO*

Concomitant chemotherapy and radiotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer

Sergio L. Faria, Juvenal A. Oliveira Fo, Alice R. Garcia,
Christiane Amalfi, Julia M.B. Spirandeli e Eliane C. de Campos

RESUMO

Introdução: O tratamento adjuvante do câncer da mama com frequência envolve o uso de radio (RT) e quimioterapia (QT). A seqüência ideal desta combinação ainda não foi estabelecida. O atraso da RT pode permitir falha local; o atraso da QT pode permitir falha sistêmica. Um tratamento não deve prejudicar o outro. Este artigo relata nossa experiência com RT+QT concomitantes.

Material e Métodos: Foi feita análise retrospectiva de pacientes com câncer da mama que receberam RT+QT ao mesmo tempo, após a cirurgia (conservadora ou radical), tratadas entre jan/89 e jan/99. A RT não incluiu mamas interna e axila, e teve dose total de 50Gy. Durante a RT pacientes receberam 1 ou 2 ciclos de ciclofosfamida, methotrexate e 5 fluouracil (CMF). Foram avaliadas mudanças de dose, toxicidade, tolerância.

Resultados: Idade média de 44 anos; seguimento mediano de 33 meses. Cirurgia conservadora: 62 pts; mastectomia: 41 pts. Todas receberam o tratamento sem mudança de dose ou interrupção da RT. Quanto à QT, 10/103 pts receberam 10%-20% menos dose de QT. Não houve evidência de mudança em resultados cosméticos.

Conclusão: Resultados sobre demora no início de RT ou QT vêm de estudos retrospectivos e são conflitantes. Enquanto a seqüência ideal do uso de RT e QT está para ser definida, temos feito ambos os tratamentos ao mesmo tempo, com uso de CMF como esquema de QT, sem maiores mudanças de dose ou toxicidade de nenhum dos tratamentos. A idéia é não atrasar nenhum dos dois tratamentos, mas está para ser provado se esta alternativa traz benefícios significativos.

Palavras-chave: quimioterapia; radioterapia; neoplasias mamárias.

* Trabalho apresentado no Congresso da SBOC de 1999.

Serviço de Radioterapia H. Mário Gatti e PUC de Campinas, Oncocamp. Enviar correspondência para S.L.F. Rua Bernardo José Sampaio 339, conj. 72; 13000-000 Campinas, SP. E-mail: avo@correionet.com.br

ABSTRACT

Introduction: *The conventional treatment of localized breast cancer involves the use of both systemic therapy and loco-regional radiation after surgery. The ideal sequence of these two treatments is still undefined. This paper focus on our experience of concomitant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT), and discusses information from the literature about this issue.*

Material and Methods: *Between Jan, 1989 and Jan, 1999 a retrospective analysis of 103 patients with ductal carcinoma of the breast who received concomitant CT with cyclophosphamide, methotrexate and 5 fluoracil (CMF) and RT was made. Radiation did not included mammary chain or axilla and total dose was of 50Gy. End points were tolerance and toxicity leading changes to doses.*

Results: *Mean age was 44y; median follow up time of 33 mo; 62 patients had breast conserving surgery and 41 had mastectomy. All patients received both treatments without a break or dose modification. There was no change or interruption of RT. Ten out of 103 patients had the prescribed dose of CT decreased of 10%-20%. There was no evident changes in cosmetic results.*

Discussion: *Most of the knowledge regarding the delay of CT or RT comes from retrospective studies, and results are conflicting. It is well accepted that high risk patients need both CT and RT. However, there are data suggesting that giving RT first and CT after may increase the rate of distant metastases. There are also studies showing worse impact in the local control with the delay of radiotherapy. The use of concomitant chemotherapy and radiotherapy has apparent advantages, but no randomized trial has addressed this issue yet. Our experience has shown that is possible to give concomitant CT with CMF and RT without irradiation of IMC and axilla without major changes in scheduling or dose of both therapies.*

Key words: *chemotherapy; radiotherapy; breast neoplasms.*

INTRODUÇÃO

Um tema recente e de ordem prática, ainda indefinido, é sobre a seqüência ótima do uso da radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) no tratamento adjuvante do câncer da mama.¹ Tradicionalmente o tratamento local, com cirurgia e radioterapia pós operatória, tem sido realizado antes da quimioterapia. Entretanto, o maior problema hoje no câncer da mama é o controle das metástases hematogênicas, que podem se manifestar meses ou anos após o tratamento local. A quimioterapia tem tido cada vez mais importância na diminuição deste risco, tanto em pacientes com linfonodos axilares positivos quanto negativos, e por isto indicada com maior freqüência e até realizada antes da RT em alguns centros.

Há sugestões de que o retardo do início da QT pode provocar um mau impacto no

controle sistêmico;² da mesma forma, o retardo da RT pode diminuir a taxa de controle local.^{3,4} Assim, pode ser útil o uso concomitante da QT e RT por não atrasar nenhum dos dois tratamentos. Questiona-se, entretanto, que esta associação pode ser mais tóxica, atrapalhar um ou ambos os tratamentos, ou influir no resultado cosmético, nos casos de tratamento conservador.⁵

Há um enorme volume de publicações na literatura médica sobre o uso seqüencial da RT e QT em câncer da mama, mas poucos trabalhos abordam o seu uso concomitante. Lara et al⁶, por exemplo, relatam estudo prospectivo e randomizado com 3 braços: a QT antes da RT, a RT antes da QT e uma terceira alternativa tipo sanduíche, mas sem alternativa com ambos os tratamentos ao mesmo tempo. Recentemente McCormick⁷ fez uma boa revisão sobre este assunto. O

objetivo deste texto é mostrar a nossa experiência e discutir os poucos dados da literatura sobre o uso concomitante de QT e RT no tratamento adjuvante do câncer da mama inicial.

MATERIAL E MÉTODOS

Uma análise retrospectiva foi feita dos casos de câncer da mama que receberam RT pós operatória e ao mesmo tempo receberam QT com ciclofosfamida, methotrexate e 5 fluoracil (CMF), sempre depois da cirurgia, analisando basicamente a toxicidade: se esta combinação retardou ou suspendeu algum dos tratamentos, modificou doses da QT ou RT, ou alterou o resultado cosmético. No período compreendido entre janeiro de 1989 e janeiro de 1999, 103 pacientes portadoras de câncer ductal da mama, com a seguinte distribuição do estadiamento: 16=estádio I, 68=estádio II e 19=estádio III, preencheram estes requisitos e são objeto desta análise. Em relação à cirurgia, 62 pacientes fizeram tratamento conservador e 41 foram submetidas à mastectomia radical modificada, todas com dissecação axilar. A média de idade foi de 44 anos.

Em relação à RT, os casos tratados de forma conservadora receberam irradiação com 2 campos tangentes incluindo apenas a mama; as pacientes mastectomizadas receberam os 2 campos tangentes no plastão e mais um campo incluindo fossa clavicular homolateral. Nenhum caso recebeu irradiação em mama interna ou axila posterior.⁸ As pacientes foram tratadas com Cobalto ou Acelerador Linear 6Mev. A dose de RT variou de 45Gy a 50.4Gy, com 25 a 28 frações diárias de 1,8Gy ou 2Gy.

Em relação à QT, todos os 103 casos receberam 1 ou 2 ciclos de CMF (ciclofosfamida 600mg/m², methotrexate 40mg/m² e 5-fluorouracil 600mg/m² por via intravenosa, com intervalo de 21 dias) concomitantes à RT. Treze pacientes receberam QT prévia com antraciclínicos e a seguir receberam RT e CMF concomitantes. A seqüência da QT, após o término da RT, variou entre os esquemas CMF, FAC (5-fluoracil, adriamicina e ciclofosfamida) ou FEC (5-fluoracil, epirrubicina, ciclofosfamida).

RESULTADOS

O tempo de seguimento mediano foi de 33 meses. Nenhuma das 103 pacientes estudadas precisou suspender a RT com este esquema. Alterações leves de pele, esporadicamente verificadas durante a RT, como eritema, descamação, não foram diferentes das ocorridas nos casos irradiados sem QT concomitante, e sempre se resolveram em poucos dias após o término da RT.

Em relação à QT, 10/103 (9,7%) tiveram a dose de QT reduzida em vigência da RT. Oito casos (7,7%) tiveram a dose de CMF reduzida (10% a 20%) por leucopenia (grau 4 OMS), e 2 casos (1,9%) reduziram a QT por vômitos e náuseas, mas sem alterações hematológicas. Nenhum dos 103 casos teve a QT suspensa por toxicidade.

DISCUSSÃO

No câncer da mama, o risco de metástases hematogênicas, particularmente nas pacientes com linfonodos axilares positivos, mas também num subgrupo de pacientes com linfonodos negativos, exige a indicação de tratamento sistêmico adjuvante com quimioterapia.^{9,10} Em tais pacientes, consideradas de alto risco de recidiva, o tratamento adjuvante tem sido feito também com radioterapia pois só a quimioterapia não controla tão eficientemente a falha local.^{5,11} Como combinar, então, RT e QT? Tem havido crescente interesse no uso concomitante de QT+RT em vários tumores, basicamente tentando aproveitar o efeito potencializador de algumas drogas em relação à RT, mas este não tem sido o caso em câncer da mama.⁸

Há 10 anos, Olivera Filho et al,¹² no nosso meio, relataram a possibilidade do uso de RT+CMF concomitantes na terapia adjuvante do câncer da mama, com bons resultados e sem maior toxicidade. Nossa presente análise, de 103 pacientes, confirma que o uso concomitante de CMF e RT, nos esquemas mencionados, pode ser feito de rotina sem aumento da toxicidade ou diminuição de doses. Nenhum dos 103 casos teve a RT suspensa por causa da QT; 8/103 casos tiveram a QT dada com dose menor em

vigência da RT, mas esta porcentagem de redução pode ser observada mesmo em pacientes que não receberam irradiação.¹³ A irradiação apenas da mama, com 2 campos tangentes, praticamente não irradia medula óssea e não deve prejudicar a dose de CMF administrada concomitantemente.

A demora para o início da RT já foi relacionada com aumento de falha local,^{3,14} mas há opinião divergente.^{15,16} O uso de CMF concomitante com a RT no tratamento conservador foi questionado como podendo prejudicar o resultado cosmético,^{14,17} mas isso não tem sido reconhecido por outros autores.¹⁸

Em relação ao fato de a RT levar à diminuição da dose de QT, um trabalho de 1989, da Inglaterra, mostra que 29% das pacientes irradiadas após a mastectomia tiveram redução da dose planejada de CMF, em comparação com 15% dos casos que fizeram a mastectomia mas não foram irradiadas.¹³ Entretanto, a técnica de RT usada envolvia um grande volume, por irradiar drenagens periféricas (mamária interna, axila e fossa). Denham et al¹⁹ publicaram estudo retrospectivo, na Austrália, onde compararam pacientes que receberam CMF exclusivamente *versus* CMF mais RT, concomitantes, após a cirurgia (conservadora ou radical). A RT não incluiu drenagens periféricas, mas sempre foi dado "boost" até 64Gy na mama. A RT+QT concomitantes ocasionaram pequena mielotoxicidade, particularmente linfopenia, que pode ter contribuído para redução da dose de QT em alguns casos.

Markiewicz et al²⁰ relataram estudo sobre 210 pacientes com câncer da mama em estádios I e II, tratadas de forma conservadora com tumorectomia e dissecação axilar, seguidos por QT+RT concomitantes e depois mais 6 ciclos de CMF. A QT dada junto com a RT consistiu de apenas 2 ciclos de CF (ciclofosfamida) e 5FU (sem methotrexate). Obtiveram excelente sobrevida e controle local, concluindo que o esquema usado é uma boa opção e evita demora na administração de quaisquer das 2 modalidades. Numa outra revisão, de 243 casos, o mesmo autor conclui que CF (sem methotrexate) pode ser dado concomitantemente com a RT sem prejuízo para os dois tratamentos.²¹ Fernando et al,²² do Royal Marsden de Londres, avaliaram a

toxicidade aguda em 197 pacientes com câncer inicial da mama que receberam radioterapia pós-operatória e QT. O esquema usado foi 3M (mitoxantrona, methotrexate e mitomicina C), sendo que 87 receberam a QT concomitante com a RT. Concluíram que não houve diferença significativa na toxicidade aguda e que os 2 tratamentos podem ser dados ao mesmo tempo.

Em relação à eventual modificação do resultado cosmético, no tratamento conservador, quando se usa CMF concomitante com RT, entendemos ser extremamente difícil mensurar esta possibilidade. Há muitos fatores envolvidos no resultado cosmético final, como técnicas de RT,²³ agressividade cirúrgica,²⁴ tempo de seguimento,²⁵ o uso de "boost" no leito tumoral,²⁶ além da extrema subjetividade na definição do resultado como Bom, Regular ou Mau, como normalmente é registrado.²⁷ Tem sido basicamente uma tese sustentada pelo JCRT, mas também já verificada no Brasil.²⁶ Na nossa experiência o uso combinado de CMF com RT, da forma mencionada (sem irradiação da mamária interna ou axila e quase sempre sem "boost"), não parece piorar o resultado cosmético no tratamento conservador.²⁵ Taylor et al.²⁸ analisou múltiplos fatores que poderiam influenciar o resultado cosmético do tratamento conservador e concluiu que QT+RT concomitantes podem causar uma significativa diminuição na qualidade do resultado cosmético, quando comparado com QT e RT seqüenciais, mas há publicações que discordam.²¹

A concomitância de outros esquemas de QT, particularmente com antraciclínicos, é menos conhecida e aparentemente mais temerosa não só pelo fato de a adriamicina ser uma droga radiomimética, mas também por ser cardiotóxica.²⁹

A questão da seqüência ideal no tratamento adjuvante do câncer da mama é atual e tem implicações práticas. Consideremos, por exemplo, casos que fizeram tratamento conservador mais dissecação axilar com muitos linfonodos axilares comprometidos. Estas pacientes têm certamente indicação de RT e QT adjuvantes, mas qual a melhor seqüência? A incerteza sobre o assunto faz com que se recebam pacientes para RT com diferentes orientações: algumas vêm depois de toda QT já feita, outras só farão a QT após a RT na

mama, outras vêm com 4 ciclos de QT feitos e a completarão após a RT e alguns casos recebem QT+RT concomitantes, com o questionável risco de toxicidade tardia e piora do resultado cosmético. O único estudo prospectivo, fase III, que temos conhecimento, comparando QT+RT concomitantes *versus* seqüencial, está sendo feito na França e já tem 405 pacientes mas aguarda maior tempo de seguimento para conclusão.³⁰

Em resumo, revisão da literatura e nossa experiência sobre a seqüência da QT e RT adjuvantes em câncer da mama, mostram que:

1. Começar o tratamento adjuvante com QT+RT concomitantes parece uma alternativa razoável por não retardar nenhum dos dois tratamentos. Particularmente quando se considera que a seqüência ideal de QT e RT não está definida.
2. CMF e RT podem ser dados concomitantemente sem comprometer seriamente doses tanto da RT como da QT, sem aparente aumento de toxicidade quando a RT não inclui drenagem periférica (mamária interna e axila posterior).
3. Há suspeita que CMF dado concomitantemente com a RT pode piorar, a longo prazo, o resultado cosmético no tratamento conservador. Esta, no entanto, não tem sido nossa experiência. Há muitos fatores a serem consideradas (tipos de cirurgias, doses e técnicas de RT, etc.) e esta quantificação é subjetiva. Alguns trabalhos não têm mostrado esta diferença.
4. Há pouca informação consistente na literatura sobre este assunto tão atual e certamente estudos prospectivos e randomizados são necessários para esta definição.
5. Tais estudos deverão ser muito bem elaborados, frente ao enorme número de variáveis envolvidas, e deverão ter um grande número de pacientes em cada braço (mil ou mais) para poder mostrar alguma diferença significativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubey AK, Recht A, Come SE et al. Why and how to combine chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients? *Recent Results Cancer Res* 1998;152:247-54.
2. Henderson IC. Adjuvant systemic therapy of

- early breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, eds. *Breast Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991:427-86.
3. Buchholz TA, Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23-35.
4. Recht A, Come SE, Gelman RS, 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;9:1662-7.
5. Fowble B. Results of prospective randomized trials evaluating post mastectomy radiation for axillary node-positive patients receiving adjuvant systemic therapy. ASCO, 1999:623-8. (ASCO Educational Book).
6. Lara JP, Garcia PJ, Pedraza V. Adjuvant combined modality treatment in high risk breast cancer patients: 10 years results. [Abstract]. *Proceedings of the fifth EORTC Breast Cancer Working Conference*. EORTC, 1991:A293.
7. McCormick B. Radiotherapy plus chemotherapy: concomitant or sequential delivery? In: Bonadona G, Hortobagyi GN, Gianni AM, eds. *Textbook of breast cancer: a clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz, 1998:195-206.
8. Choy H, ed. *Vanderblit University Medical Center symposium on concomitant chemoradiotherapy*. *Semin Radiat Oncol* 1997;(suppl 2).
9. Fisher B, Dignam J, DeCillis A, et al. The worth of chemotherapy and tamoxifen (TAM) over TAM alone in node-negative patients with estrogen-receptor (ER) positive invasive breast cancer (BC): first results from NSABP B20. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:1a.
10. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high risk node negative breast cancer: an intergroup study. *N Engl J Med* 1989;320:485-90.
11. Ragaz J, Jackson SM, Le Nhu et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
12. Oliveira FJA, Garcia AH, Faria SL. Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy following mastectomy or conservative surgery in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;88:41.
13. Habibollahi F, Fentiman IS, Chaudary MA et al. Influence of radiotherapy on the dose of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:237-41.

14. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
15. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:649-59.
16. Leonard CE, Wood ME, Zhen B, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995;13:2906-15.
17. Abner A, Recht A, Vicini F, et al. Cosmetic results after conservative surgery, chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(suppl 1):174.
18. Borger JH, Keijser AH. Conservative breast cancer treatment: analysis of cosmetic results and the role of concomitant adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1173-7.
19. Denham JW, Hamilton CS, Christie D, et al. Simultaneous adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high risk breast cancer: toxicity and dose modification. A Trans-Tasman Radiation Oncology Group multi institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:305-13.
20. Markiewicz DA, Fox KR, Schultz DJ, et al. Concurrent chemotherapy and radiation therapy for breast preservation treatment of early stage breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1998;3:185-93.
21. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiotherapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:661-8.
22. Fernando IN, Powles TJ, Ashley S, Grafton D, Harmer CL, Ford HT. An acute toxicity study on the effects of synchronous chemotherapy and radiotherapy in early stage breast cancer after conservative surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(4):234-8.
23. Faria SL, Chiminazzo Jr H. Radioterapia no tratamento conservador do câncer da mama: técnicas, complicações e resultados cosméticos. *Radiol Bras* 1985;18:216-20.
24. Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo Jr H, Oliveira Filho JA. Dissecção da axila no câncer da mama: um enfoque conservador. *Rev Paul Med* 1989;107:75-82.
25. Faria SL, Amalfi C. Tratamento conservador do câncer da mama: resultados de 148 pacientes com 88 meses de seguimento mediano. *J Bras Ginecol* 1993;103:63-6.
26. Faria SL, Ferrigno R. Boost na radioterapia do tratamento conservador do câncer da mama. In: *Jornada Paulista de Radiologia*, 29., 1999 abr. 23, São Paulo.
27. Harris J, Levene M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:257-61.
28. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64.
29. Buzzoni R, Bonadona G, Valagussa P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9:2134.
30. Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. *Cancer Radiother* 1998;2(5):469-74.