

pesquisa

**importância da
radioterapia no
tratamento primário
do câncer da mama**GILBERT H. FLETCHER,
ELEANOR D. MONTAGUE e
EDGARD C. WHITE

* Esta investigação foi feita sob os auspícios da "Public Health Service Research, Grants Nos CA-0629 e CA-05654 do National Cancer Institute". Conferência realizada no Serviço de Câncer — Rio de Janeiro, em 14-12-1967.

** Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas.

QUADRO I

CATEGORIAS u DE TRATAMENTO PARA CÂNCER DA MAMA

	I	II	III	IV
Tamanho da lesão primitiva	Mastectomia radical. Quadrante externo e Axila (-): nenhuma irradiação pós-operatória. Outras localizações: irradiação linfática periférica.	Irradiação pré-operatória + mastectomia radical.	Clinicamente desfavorável para Mastectomia radical, irradiação radical ou Mastectomia simples + irradiação radical.	Técnicamente desfavorável para Mastectomia radical. Ocasionalmente irradiação radical, usualmente irradiação paliativa rápida.
Pele	< 5 cm.	> 5 cm.	< Toda a mama.	Toda a mama.
Aponevrosa peitoral + parede torácica	-	Edema ou fixação somente sobre o tumor.	Edema, ulcerações, fixação na pele < 1/2 mama. Nódulos satélites em contiguidade com os iniciais. Inflatória com "pele de laranja" discreto	Edema Ulcerações Fixação à pele > 1/2 mama Nódulos satélites periféricos maciçamente inflamatório.
Linfonodos axilares Tamanho Número Localização	< 2 cm. Único Não apical	> 2 cm. ou menor. Não apical	Fixação na aponevrose peitoral	Fixação na parede torácica.
Linfonodo Supraclavicular	-	-	Grandes, com ou sem fixação limitada ou múltiplos ou apicais	Maciços, fixos
Estadiamento UICC	T1 (N0, N1) T2 (N0, N1)	T1, N1 (+) T2 (+) (N0, N1)	T3 (N0, N1) (T1, T2) N2 (T1, T2) N3 (infra ou supraclaviculares)	Fixos (T1, T2, T3) N3 T4 (N0, N1, N2, N3)
Junta do Comitê Americano	(T1, T2) (N0, N1)	T2 (+) (N0, N1) (+)	T3 (N0, N1) (T1, T2) N2 M (supraclavicular)	T3 (+) (N0, N1, N2) (T1, T2) (N2 (+)) M (supraclavicular)

Tx (+), ou Nx (+) u O sintoma mais grave classifica o doente na categoria apropriada.

Tx (Ny, Nz): TxNy e TxNz Síntomas múltiplos numa mesma categoria, não alteram a classificação.

IMPORTÂNCIA DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO PRIMÁRIO DO CÂNCER DA MAMA

O papel da radioterapia, no tratamento de pacientes com câncer de mama, está longe de ser conclusivo.

Para definir-se sua importância, devem ser discutidos alguns aspectos importantes da história do tratamento primário do carcinoma da mama.

O tratamento do câncer da mama, seja por meio cirúrgico ou por irradiação, tem dois propósitos, com diferentes ênfases, dependendo do estágio evolutivo da doença.

- 1.º) cura absoluta por erradicação cirúrgica ou radioterápica de cada célula cancerosa, portanto prevenindo a recidiva da doença em qualquer época após o tratamento original;
- 2.º) controle do tumor primitivo e da invasão dos linfáticos regionais.

A percentagem de sobrevivência de 10 anos constitui importante base para a avaliação dos resultados em pacientes com câncer da mama, porque em 10 anos a curva cumulativa de morte torna-se paralela à de pacientes sem câncer. Isto está em contraposição ao carcinoma de células escamosas em que uma sobrevivência de 5 anos pode significar cura permanente.

Em 90% das doentes sem adenopatias axilares, ao fim de 5 anos não há evidência do mal, ao passo que nas restantes, 10% a doença já recidivou. Esta percentagem baixa para 70% nas pacientes que apresentam comprometimento dos linfonodos axilares.

O fato de que pacientes sobrevivem com a doença 5 ou mais anos, ou podem desenvolver a doença entre 5 e 10 anos, enfatiza a importância de controlar a doença nos linfáticos locais e regionais por longos períodos de tempo. Com os modernos tratamentos hormonais e quimioterápicos do câncer da mama, as metástases internas podem ser mantidas sob controle por longos períodos; mas a doença recidivando na área da lesão primitiva, raramente é completamente erradicada por tratamento hormonal ou quimioterápico e as pacientes têm que viver com a neoplasia na parede do tórax, na axila, ou na região supraclavicular. Esta doença externa pode ser o fato dominante do último período de vida

da doente e, às vezes, constitui um enorme problema de tratamento para sua família e para seu médico.

Em 1943, Haagensen e Stout (16) fizeram a revisão da evolução de 100 pacientes com câncer da mama, dos quais somente 3 sobreviventes com 5 anos (2,8%) desenvolveram recidivas locais e metástases distantes pouco após os 5 anos de seqüência. A incidência de recidivas dentro das áreas operadas foi de 47,7%. A análise dos aspectos clínicos dessa série de casos levou Haagensen e Stout a definir o critério de operabilidade (15, 16).

Deveria haver uma reavaliação do critério para medir a eficácia de tratamento: para os casos favoráveis, a percentagem de sobrevivência; nos casos menos favoráveis, além da percentagem de sobrevivência, controle local do tumor e dos linfáticos periféricos. As intervenções cirúrgicas radicais não são aconselháveis para pacientes com pouca probabilidade de atingirem os 10 anos de sobrevivência, pois se não se usa um critério rígido para selecionar casos operáveis, a incidência de recidivas locais e linfáticas regionais é elevada. Outrossim, não se deveria fazer um tratamento paliativo muito precocemente em pacientes cuja chance de sobrevivência de 10 anos é quase nula; o tratamento paliativo deve ficar reservado para os pacientes cujo tempo provável de sobrevivência é muito pequeno.

— CATEGORIAS DE TRATAMENTO —

Costuma-se fazer, para cada paciente na Universidade do Texas, M.D. Anderson Hospital e Instituto de Tumores em Houston, um protocolo com diagramas. Com auxílio deste protocolo, com a descrição dos aspectos clínicos da doença, pode-se, retrospectivamente, enquadrar os casos em qualquer sistema de estadiamento, exceto naquele em que em outro Serviço foi praticada uma biópsia com subsequente hematoma e/ou infecção, o que torna impossível a classificação clínica da paciente.

O quadro I mostra os critérios clínicos em que se baseou a nossa Instituição, em 1948 a 1964, para determinar as modalidades de tratamento definitivo.

CATEGORIAS I e II

Nestas duas categorias pratica-se a mastectomia radical. As pacientes com pequenas lesões dos quadrantes externos, sem comprometimento da pele e com linfonodos axilares histologicamente negativos, não recebem irradiação pós-operatória nos linfáticos periféricos.

As pacientes da categoria I com adenopatias axilares positivas e/ou com tumores medianos ou centrais, são tratadas com radioterapia pós-operatória nas cadeias ganglionares periféricas homo-laterais, inclusive a cadeia supraclavicular. Trinta e oito pacientes não receberam irradiação pós-operatória apesar dos linfonodos axilares serem positivos. Em 25 pacientes não foi feita irradiação pós-operatória porque, somente um ou poucos linfonodos peitorais foram positivos, ou devido a sua idade avançada, outras doenças ou problemas mentais. Em 13 pacientes a omissão do tratamento pela irradiação foi um erro.

As pacientes recebidas com alterações produzidas por biópsias anteriores, ou com aspectos clínicos relacionados na categoria II, são tratadas com Cobalto 60 (irradiação pré-operatória) seguido de mastectomia radical 5 ou 6 semanas após.

O quadro II apresenta as percentagens de sobrevivência e de ausência de doença

(NED) aos 5 anos. As percentagens totais de sobrevivência são melhores, ou pelo menos tão boas, tanto nas lesões centrais ou medianas quanto nas lesões laterais; isto também é verdadeiro se se analisar as percentagens de sobrevivência levando-se em conta se os linfonodos axilares são negativos ou positivos. Estes resultados estão em contraste nítido com aqueles relatados nas séries do Memorial Hospital (21, 22). As percentagens de sobrevivência em nossa série podem ser comparadas favoravelmente com a percentagem de 58,5% de sobrevivência de 5 anos apresentadas em uma série de pacientes submetidas à mastectomias radicais extensas (25).

CATEGORIA III — SÔMENTE IRRADIAÇÃO FRACIONADA

As lesões da categoria III são tecnicamente favoráveis para uma mastectomia radical, pois as margens da ressecção podem ser feitas em tórdo do tumor, mas são clinicamente desfavoráveis pelo alto risco de cortar-se através de lesão microscópica, disseminando a doença na área operatória, e possivelmente acarretando disseminação sistêmica.

A opinião geral dos cirurgiões de que o controle permanente do câncer da mama, não pode ser obtido pela irradiação, geral-

QUADRO II

SOBREVIDA E PERCENTUAL DE NED EM PACIENTES NAS CATEGORIAS I e II

Modalidade	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobrevivida por cento u	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Mastectomia radical †	978	68.5 ‡	737	59.5
Exclusiva	281	73.0	227	66.5
Com irrad. pós-operatória	363	61.5	283	51.0
Com irrad. pré-operatória	334	71.5	227	63.5

u Berkson-Gage.

† 25% particulares; 42% da clínica; 33% indigentes.

‡ Quadrante externo 65.5%; quadrante interno 71%; central 71%.

mente os leva a executar mastectomias radicais em pacientes com tumores localmente avançados, apesar da alta incidência de recidivas nas áreas operadas e do conhecido risco de carcinomatose fulminante. A justificativa é de que a mastectomia radical é a única chance para uma cura ocasional.

A possibilidade de controle permanente do câncer da mama pelas irradiações exclusivas, agora é um fato estabelecido, graças aos resultados obtidos em várias séries de pacientes tratados somente com a radioterapia (5, 6, 12, 14, 17). Em nossa Instituição usa-se uma modificação da técnica de irradiação com prolongado fracionamento, estabelecida por Baclesse em 1930. Os tumores grandes necessitam de doses elevadas de irradiação para seu controle definitivo devido ao elevado número de células malignas, além de seções anóxicas.

O controle de grandes massas no "corpo da mama" necessita doses grandes, com subsequente necrose ou fibrose excessiva. Uma mastectomia simples, sempre que possível, remove a mama cancerosa que é difícil de ser erradicada pela radioterapia. Isto também foi observado em outras séries de pacientes tratadas pela radioterapia exclusiva ou pela mastectomia simples seguida de irradiação (3). Presentemente, a nossa indicação para mastectomia simples, em pacientes da categoria III, é quando existe massa volumosa na mama, isto é, maior que 5 cms. que possa ser removida sem ter de cortar através do tumor. Este conceito está em contraste com a conduta de McWhirter que aconselha mastectomia simples para lesões iniciais e faz a irradiação paliativa sem mastectomia simples para as lesões avançadas.

A mastectomia simples sem adelgaçamento do retalho de pele e sem dissecação da axila é feita com o mínimo de manipulação cirúrgica. Se um tumor é grande, aderente à pele, ou pior, com "peau d'orange", uma mastectomia radical necessitaria de enxerto de pele. Estas manipulações cirúrgicas extensas, trazem grande probabilidade de implantes de neoplasia e mesmo metástases distantes. Após a mastectomia simples, a radioterapia terá início dentro de 10 dias ou de 2 semanas, enquanto que após a mastectomia radical, a radioterapia é deixada para depois de, pelo menos, quatro a seis semanas, e, pelo menos, oito semanas quando houve enxerto de pele. Além do mais, retalhos finos após a mastectomia radical, diminuem a tolerância dos tecidos à irradiação, de maneira que as doses necessárias para controlar a doença na parede torácica e nos linfáticos intercostais não podem ser aplicadas.

A tabela III indica a sobrevivência de 5 anos e percentagens NED (ausência de doença) após irradiação radical, com ou sem mastectomia simples. Os pacientes com mastectomia simples tiveram em geral lesões mais favoráveis para serem controladas, de outro modo a mastectomia simples não teria sido exequível. Estes resultados são satisfatórios considerando a extensão da doença inicial.

CATEGORIA IV

Até 1963, todos os pacientes que não apresentavam evidência de metástase a distância (as adenopatias supraclaviculares não são consideradas metástases distantes) rece-

QUADRO III

SOBREVIDA E PERCENTAGEM DE NED EM PACIENTES COM LESÕES CLÍNICAMENTE DESFAVORÁVEIS PARA MASTECTOMIA RADICAL (Categoria III)

	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobrevivida %	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Irradiação fracionada	212	36	146	19
Mastectomia simples + Irradiação radical	153	49	124	39

beram um tratamento definitivo. Em 1963 foi feita uma revisão das pacientes que sofreram radioterapia radical, com ou sem mastectomia simples. Houve pequena percentagem de sobrevivência e de NED para os da categoria IV (Quadro IV). As pacientes com lesões que exibem o clássico quadro do carcinoma inflamatório, com calor, eritema, sulcos, vergões ou lesões com nódulos cutâneos satélites periféricos, fixos à parede torácica, ou com linfonodos axilares fixos ou adenopatias supraclaviculares positivas, não são tecnicamente indicadas para mastectomia radical. Deve-se selecionar os casos para terapia radical e indica-se tratamento paliativo rápido para a maioria dos casos, a fim de poupar tempo e o trabalho da irradiação radical.

Vários autores (2, 9, 20) verificaram que o controle local do tumor, pode ser alcançado, em uma percentagem elevada de pacientes, com doses maciças feitas em poucas aplicações. Entretanto, freqüentemente, nas pacientes tratadas com tal fracionamento e que sobrevivem por mais tempo, surgem severas complicações em consequência das irradiações.

Quarenta e quatro pacientes de nossa série, foram tratadas com Cobalto 60 com a técnica de fracionamento rápido de doses maciças. Todos os tumores invadiam a pele e variavam de 8 a 15 cms. em diâmetro; 19 estavam fixos à parede torácica. A res-

posta à irradiação mostrada no Quadro V, foi dividida arbitrariamente em pobre — nenhuma diminuição de crescimento; boa — regressão do tumor com desaparecimento dos sintomas devidos à neoplasia, durante pelo menos 11 meses, porém com mais de três meses; e excelente — desaparecimento de doença palpável por, pelo menos, 12 meses, ou durante a sobrevivência da paciente se maior que um ano. Quarenta por cento das pacientes mostraram resposta excelente. O resto foi dividido segundo o critério de resposta "boa" ou "pobre". As respostas foram piores em pacientes com tumores inflamatórios — somente 4 de 15 pacientes tiveram respostas excelentes, mas morreram dentro de um ano.

Sete das 44 pacientes morreram dentro do período de três meses após o término do tratamento. Trinta e quatro pacientes haviam morrido aos dois anos. Sete das 44 pacientes estão vivas, 3 livres da doença e 4 livres de recidiva local, mas com a metástase a distância.

FREQUÊNCIA E LOCAIS DE RECIDIVA :

A região supraclavicular é considerada como parte dos linfáticos periféricos. O diagnóstico de recidiva paraesternal é baseado na definição dada por Urban: "uma massa abaulada, dura, fixa emergindo do

QUADRO IV

SOBREVIDA E TAXA DE NED EM PACIENTES TÉCNICAMENTE DESFAVORÁVEIS
PAR MASTECTOMIA RADICAL ^u. (Categoria IV)

	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobre-sobrevida % †	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Irradiação fracionada	144	14	103	10
Mastectomia simples + Irradiação radical	48	19	45	13

^u Carcinoma inflamatório típico, linfonodos satélites periféricos, fixos à parede torácica, adenopatias axilares fixas ou supraclaviculares.

† M todo Berkson-Gage.

QUADRO V

RESULTADOS LOCAIS DO TRATAMENTO DE 37^u PACIENTES COM NEOPLASIA LOCAL MUITO AVANÇADA (CATEGORIA IV) SEM METÁSTASE A DISTÂNCIA †
TRATADA COM COBALTO 60 COM A TÉCNICA DE DOSE MACIÇA

(Tôdas as pacientes vivas sujeitas a 2 anos ‡ de seguimento

	Excelente §	Bom	Pobre
Não inflamatório (22)	11	8	3
Inflamatório (15)	4	8	3
	15	11	11

u 7 pacientes morreram antes de 3 meses, foram eliminadas da análise.

† Linfonodos supraclaviculares homolaterais não são considerados metástase a distância.

‡ 77 % morreram com 2 anos.

§ 3 NED com 24, 25 e 49 meses.

QUADRO VI

INCIDÊNCIA DE RECIDIVAS EM LOCALIZAÇÃO ÚNICA OU MÚLTIPLA u
EM TÔDAS AS CATEGORIAS DE TRATAMENTO

de 1948 a dezembro de 1964

N.º de pacientes com recidiva	Categorias I & II Mastectomia Radical (978)		Categoria III Clínicamente inadequadas para Mastectomia Radical (365)		Categoria IV Técnicamente inadequada para Mastectomia Radical (192)	
	89 (9.5 %)		85 (23 %)		69 (35 %)	
Localização da recidiva	Axila (-) † por cento	Axila (+) † por cento	Com Mastec- tomia simples (153)	Sem Mastec- tomia simples (212)	Com Mastec- tomia simples (48)	Sem Mastec- tomia simples (144)
Supraclavicular	1.0	3.0	2.6 %	2.3 %	16.6 %	5.5 %
Paraesternal	0.5	3.0	0	0.4 %	0	0.7 %
Axila	0.2	1.5	9.1 %	9.4 %	18.7 %	13.8 %
Parede torácica	0.4 §	13.0 §	13.7 %	22.1 %	20.8 %	20.0 %

u A mesma paciente é contada para cada localização quando as recidivas são múltiplas.

† Peça cirúrgica.

‡ 8/48 sem expressão estatística.

§ A mesma percentagem para lesões medianas e centrais em relação às lesões laterais

fundo do espaço intercostal, junto ao esterno" (22).

O Quadro VI mostra a incidência de recidiva em um único local ou em vários locais, em tôdas as categorias de tratamento. Por exemplo, uma paciente com recidiva na região supraclavicular e na parede torácica, é enquadrada, para efeito de contagem, nas duas categorias.

Oitenta e nove pacientes, pertencentes ao grupo de mastectomia radical (categoria I e II) tiveram recidiva ou recidivas com 57 destas recidivas somente na parede torácica, 14 somente nos linfáticos periféricos e 18 tiveram, ao mesmo tempo, na parede torácica e nos linfáticos periféricos. Uma incidência de recidiva de 5,5% em pacientes com mastectomia radical, tratadas desde

QUADRO VII

RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA E NOS LINFÁTICOS PERIFÉRICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA DA MAMA DE 1948 A DEZEMBRO DE 1964

(Análise de junho de 1967)

Data	Grupo de Radical Mastectomia	Irradiação exclusiva ou precedida de Mastectomia simples	Total
1948 - 1952	21 %	40 %	26,5 %
1953 - 1957	11 %	31 %	18,5 %
1958 - 1962	5.5 %	25 %	13 %
1963 - 1964	4 %	23 %	11 %

1958, pode ser comparada favoravelmente com a percentagem de 8% de incidência em pacientes que se submeteram a mastectomia radical alargada (23).

A categoria III apresentou recidivas em 85 pacientes; 47 somente na parede torácica, 17 somente nos linfáticos periféricos e 21 as tiveram em ambos, parede torácica e linfáticos periféricos. Na categoria IV, 69 pacientes tiveram recidiva, das quais 31 as tiveram somente na parede torácica, 17 só nos linfáticos periféricos e 21 em ambos os locais, parede torácica e linfáticos periféricos.

As recidivas na parede torácica e nos linfáticos periféricos diminuíram acentuadamente de 1948 a 1956, como já foi publicado anteriormente (11, 26). Isto deve ser atribuído ao aumento da dose tumor com Cobalto 60 e ao emprêgo judicioso da radioterapia radical para os casos mais avançados, de acôrdo com o programa feito pelo Departamento de Cirurgia e o Serviço de Mama (Edgar C. White, M.D.) e o Departamento de Radioterapia.

COMPROMETIMENTO DA REGIÃO SUPRACLAVICULAR :

A tabela VIII é um resumo de dados obtidos de uma série de pacientes que sofreram mastectomia radical, mastectomia radical alargada, tratamentos por irradiação exclusiva, e peças de autópsia. A incidência de metástase supraclavicular em pacientes do Anderson Hospital, foi bastante baixa. Em 489 doentes que não apresentavam indícios

clínicos iniciais de metástase supraclavicular, tratadas por irradiação por lesão localmente avançada e consideradas desfavoráveis para mastectomia radical, a incidência de metástase supraclavicular foi de 3,5%. Nesses pacientes a dose sobre a pele da região supraclavicular foi de 5.000 rads em 12 semanas com 250 Kv ou 5.000 rads em 5 semanas com Cobalto 60.

De 1948 até dezembro de 1963, em nossas séries de pacientes, havia 67 com metástase supraclavicular inicial, tratadas somente com irradiação. Contrôlo local foi obtido em 60 doentes ou seja em 90%. Somente 7 permaneceram vivas nos 5 anos subsequentes. Quatro pacientes morreram devido a disseminação da doença nos 80, 82, 80 e 108 meses; 3 estão vivas sem apresentarem evidência de doença, nos 73, 78 e 80 meses.

RECIDIVA PARA-ESTERNAL :

A análise de 1 000 pacientes que foram submetidas a mastectomia padronizada no Memorial Hospital em New York City, entre os anos de 1940 e 1945 mostrou que 10% das lesões localizadas no centro da mama ou nos quadrantes internos desenvolveram metástase para-esternal, como sendo o primeiro sinal de câncer recidivante (22). Se as lesões estivessem localizadas nos quadrantes externos a incidência era de somente 2%. Entretanto naquele mesmo hospital, numa série de pacientes tratadas em 1950 com mastectomia radical standard (somente 6% tiveram mastectomia radical alargada), a

QUADRO VIII

INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA SUPRACLAVICULAR
SEGUNDO DIVERSOS CENTROS

% em gânglios supraclaviculares em :	
1) Mastectomia radical alargada (cinco autores) ^u	15
2) Autópsia	16
Redicivas após mastectomia radical	
Seis centros ^u	17
Manchester ^u (Linfonodos axilares positivos)	
Não postop.	20
Postop. (Periférico)	11
Memorial, NYC [†] (Linfonodos axilares positivos)	
Não postop.	26
Postop. (Periférico)	13
Anderson Hospital (Linfonodos axilares positivos)	
Postop. (Periférico)	4
Preop.	2
Anderson Hospital	
Recidivas em 489 pacientes tratadas com irradiação exclusiva, por lesão localmente avançada, sem comprometimento supraclavicular prévio.	3.5

^u Jackson, S.M.: Carcinoma of the breast — The significance of supraclavicular lymph node node metastases. *Clin. Radiol.*, 17: 107-114, 1966.

[†] Robbins, G.F., Lucas, J.C., Fracchia, A.A., Farrow, J.H., and Chu, F.G.H.: An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 122: 979-982, 1966.

incidência de recidiva para-esternal em pacientes com linfonodos axilares positivos foi de 1% quando os linfáticos periféricos foram irradiados e 2% se não o tivessem sido (18).

Numa série de pacientes particulares de Auchincloss consistindo de 152 doentes que sofreram mastectomia radical com dissecação dérmica, houve 12 recidivas para-esternais clínicas (4). Em outra série (19), verificou-se que em 65 pacientes com recidivas para-esternais a maioria das lesões ocorreu na metade interna da mama; em 38 pacientes irradiadas na região para-esternal, nenhuma recidiva para-esternal foi observada, enquanto que 16 recidivas para-esternais ocorreram em 302 pacientes sem irradiação profilática da região.

As recidivas para-esternais nas pacientes do Anderson Hospital, são raras (Tabela VI). Existem 3 recidivas deste tipo em pacientes com linfonodos axilares negativos, duas com lesões do quadrante externo e uma com lesão do quadrante interno. Ocorreram 4 recidivas para-esternais

em pacientes com linfonodos axilares positivos, 3 com lesões no quadrante interno ou central e uma com lesão no quadrante externo. Há somente 4 recidivas para-esternais em 481 pacientes com lesões medianas ou centralmente localizadas. Somente 2 recidivas para-esternais foram observadas em 557 pacientes que sofreram tratamento radioterápico exclusivo para doença localmente avançada, de dezembro de 1948 até dezembro de 1964.

Em algumas séries de doentes, (24) tratadas com mastectomia radical alargada, existem algumas pacientes que apresentavam adenopatia na cadeia da mama interna que estão vivas, livres de doença com 5 e 10 anos. Isto indica que de maneira semelhante ao comprometimento dos linfonodos axilares, o comprometimento da cadeia mama interna não significa obrigatoriamente que a doença esteja já disseminada. A mesma conclusão pode ser tirada para as taxas de sobrevida de 52% em 5 anos e 33% em 10 anos, numa série de 168 pacientes (14) das quais 119 tiveram comprometidas

somente a cadeia mamária interna, ou também os linfonodos do ápice da axila.

Estes dados acumulados parecem indicar que o tratamento sistemático da cadeia mamária interna seja por mastectomia radical extensa ou por irradiação pós-operatória, pode alcançar curas reais.

RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA APÓS MASTECTOMIA RADICAL :

As recidivas da parede torácica estão distribuídas aproximadamente da mesma maneira entre as cutâneas e as da cicatriz cirúrgica. O número de recidivas da parede torácica é 37 em 481 lesões centrais e medianas, em se comparando com 38 em 457 lesões laterais, isto é, a mesma incidência.

Cinco dos 75 casos de recidivas da parede torácica estavam associados com recidivas para-esternais. Em 2 pacientes a recidiva para-esternal foi observada em primeiro lugar. Em 70 dos 75 casos de recidiva na parede torácica, não havia associação com recidivas para-esternais, o que está em contraste com as experiências de Auchincloss (4) e a teoria de Urban, segundo a qual a recidiva de parede torácica é usualmente um refluxo da neoplasia da cadeia mamária interna (22).

A Tabela IX mostra a incidência de recidivas na parede torácica em grupos de mastectomia radical, correlacionadas com comprometimento axilar. As recidivas na parede torácica são mais comuns quando os linfonodos axilares estão invadidos, como já

foi muitas vezes descrito na literatura. Na série de doentes do Anderson Hospital, a incidência mais baixa de recidivas na parede torácica está em pacientes que tiveram irradiação pré-operatória (11 e 13). Nesta técnica a totalidade da pele da parede torácica é irradiada juntamente com os linfáticos periféricos. Estes dados não confirmam as conclusões de Dao e Kovaric (7) que dizem ser a incidência de recidiva na parede torácica maior se a pele desta região fôr irradiada previamente.

Há uma correlação entre a percentagem de linfonodos invadidos e a incidência de recidiva na parede torácica. No grupo tratado com mastectomia radical seguida de radiação pós-operatória, 5%, 12% e 26% de recidivas na parede torácica se desenvolveram quando os linfonodos axilares eram negativos, menos de 50% positivos e mais de 50% positivos, respectivamente.

Desde 1965 irradiamos a parede torácica, além de irradiarmos os linfáticos periféricos quando uma percentagem significativa de gânglios são positivos.

RÁDIO-SENSIBILIDADE DO CANCER DA MAMA

Da verificação da baixa incidência de neoplasia supraclavicular e do quase insignificante aparecimento de linfonodos para-esternais, pode-se concluir que tanto os 4 000 rads em 3 semanas como os 5 000 rads em 5 semanas, podem controlar os agregados microscópicos de células cancerosas, mesmo em linfonodos de pequeno tamanho,

QUADRO IX

RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA SEGUNDO AS CATEGORIAS DE TRATAMENTO E ADENOPATIAS AXILARES

de 1948 a dezembro de 1964

Modalidade	Axila Negativa u	Axila Positiva u
Mastectomia radical exclusiva	4 % (10/343)	13 % (5/38)
Mastectomia radical + radioterapia pós-operatória (Periférica)	5 % (5/103)	5.5 % (40/260)
Radioterapia pré-operatória + mastectomia radical	3 % (6/224)	8 % (9/110)

u Peça cirúrgica.

pelo menos em uma percentagem expressiva de pacientes. Além do mais o fato de que 90% dos casos positivos de linfonodos supraclaviculares têm sido controlados com 6 000 a 6 500 rads em 6 semanas e de que há uma baixa incidência de resposta negativa da axila nas categorias III e IV, indicam que o câncer da mama, tamanho por tamanho, é pelo menos tão radiosensível quanto os carcinomas de células escamosas.

Afirma-se que o câncer da mama em linfonodos é mais radiosensível do que na lesão primária. Isto é atribuído ao fato de que as adenopatias são usualmente menores do que a lesão primária. A adenopatia de 3 cms. na axila é considerada como sendo grande, enquanto que na região supraclavicular, as adenopatias são, em geral, pequenas. Isto segue o padrão geral de que quanto mais afastadas da lesão primária, menores são as adenopatias. Por exemplo: em pacientes com carcinomas de células escamosas do tracto respiratório superior e do tracto digestivo, as adenopatias da porção superior do pescoço são quase sempre muito maiores do que as encontradas nas regiões jugular média e supraclavicular.

Dever-se-ia então variar as doses de irradiação de acôrdo com o volume do câncer que se desejasse erradicar. Na irradiação pós-operatória eletiva, pode-se ficar satisfeito com doses de 4 500 rads em 4 semanas ou doses equivalentes em tempos mais curtos ou mais longos; ao passo que o contrôlo permanente de uma grande massa no "corpus mammae" requer até 9 000 rads em 8 ou 9 semanas. Nódulos axilares ou supraclaviculares, de tamanhos moderados podem ser permanentemente controlados com 6 000 a 7 000 rads em 6 ou 7 semanas, dependendo do seu tamanho.

TÉCNICAS DE IRRADIAÇÃO

Os detalhes que dizem respeito à geometria dos campos, planificação clínica, e doses para várias situações clínicas estão descritas no *Textbook of Radiotherapy* de Fletcher (10).

COMPLICAÇÕES

Complicações da irradiação associada à mastectomia radical

Com 250 Kv, observa-se descamação úmida da pele em todos os pacientes e as alterações ulteriores são bastante severas.

Com Césio 137 ou Cobalto 60, ou com feixe de electrons, a reação da pele é usualmente pequena. As alterações mais avançadas, com Césio 137 ou Cobalto 60 são quase que imperceptíveis, constituindo, somente, uma ligeira diferença na sua textura. Com o feixe de electrons as alterações tardias incluem modificação da pigmentação e telangiectasias.

Usando um campo de 6 cms. de largura para a cadeia mamária interna não tem sido verificado qualquer sintoma de aparecimento de pneumonite. Numa percentagem de pacientes pode-se observar uma faixa de fibrose na área para-esternal. Reação fibrótica assintomática (pela irradiação) no ápice da margem mediana superior do pulmão é observada em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes tratados, tanto com irradiação pós como pré-operatória.

A irradiação de toda parede torácica com campos tangenciais pode produzir complicações tardias ou agudas (1, 8). Pneumonites sintomáticas e fibrose pulmonar são seqüelas possíveis que podem ser evitadas por um feixe de electrons de 6-Mev. na parede torácica.

Quando são usadas técnicas apropriadas de megavoltagem, os problemas de cicatrização da ferida são os mesmos que quando as mastectomias radicais são feitas em primeiro lugar. Seqüelas de irradiação são raras.

A incidência do edema de braço em todos os grupos de mastectomia radical é de 6,9%. A incidência é ligeiramente maior no grupo pré-operatório.

Complicações cardíacas após as irradiações feitas antes ou após a mastectomia radical, não ocorreram com a técnica empregada (13).

Complicações da Radioterapia Radical

A incidência de necrose da parede torácica em pacientes tratados com kilovoltagem varia de 10 a 16%, porém com o Cobalto 60 a taxa de necrose é de 5% e a maioria destas necroses cicatrizam em 6 meses. Necroses de longa duração e incômodas foram removidas em 5 casos com mastectomia simples. A cicatrização da ferida é retardada após a irradiação intensiva, mas a dor secundária à necrose é imediatamente aliviada com a remoção da úlcera necrótica.

Aproximadamente 5% de pacientes tratadas com mastectomia simples e irradiação radical tiveram pneumonite sintomática, requerendo tratamento, enquanto que a porcentagem de pacientes submetidas a irradiação protraída sem mastectomia simples que tiveram pneumonite sintomática é inferior a 3%. Nas pacientes que fizeram mastectomia simples, uma quantidade maior de tecido pulmonar é usualmente atingido devido ao tamanho da ferida, que deve ser tratada em sua totalidade.

O edema de braço é raro, tendo ocorrido em somente 5 pacientes; em pelo menos 2 destas pacientes houve recidiva da doença na parede torácica e na axila. Ocorreu severa fibrose da axila e da parede torácica, tanto no grupo de pacientes tratados com kilovoltagem como no de megavoltagem, porém é complicação mais comum com a kilovoltagem. Subseqüente a pronunciada fibrose axilar, a limitação dos movimentos do ombro torna-se grave e pode ser aliviada parcialmente com fisioterapia. Menor número de casos de complicação por limitação de movimentos ocorreu desde que a fisioterapia profilática de rotina foi estabelecida no princípio da radioterapia.

Quatro a 5 % dos pacientes tratados com irradiação radical tiveram fraturas de costela, geralmente numa única costela que se torna assintomática dentro de um período de alguns meses.

Nenhuma anormalidade cardíaca sintomática foi observada no grupo de irradiação radical, exceto em 5 pacientes (2 com mastectomia simples) que tiveram derrame pericárdico, duas com tamponamento. Seguindo a pericardiocentese (células malignas positivas), a irradiação adicional do mediastino e do pericárdio melhorou temporariamente o estado clínico destas doentes. Na autópsia tôdas as 5 pacientes apresentavam tumor no pericárdio e no miocárdio.

Numa tentativa para melhorar as condições logísticas das pacientes e para poupar

tempo do aparelho, o fracionamento do tratamento na irradiação radical mudou de 5 dias por semana para 3 dias por semana, em 1962. As doses permaneceram inalteradas, mas o número de aplicações por semana diminuiu. As seqüelas imediatas não pareceram aumentar, mas após 12 a 18 meses tornou-se evidente que tôdas as complicações aumentaram em número e severidade. Isto forçou a volta ao fracionamento de 5 dias por semana.

Complicações da irradiação paliativa em tempo curto

Cêrca da metade das pacientes com tumor primário ulcerado tratadas com a técnica da irradiação paliativa em tempo curto, tiveram necrose. O tratamento paliativo com esta técnica foi abandonado nos casos de tumores ulcerados.

A avaliação de tôdas as pacientes vivas em 2 anos, mostra que 5% apresentaram fraturas de costelas (três pacientes tiveram somente uma costela comprometida, duas tiveram fraturas múltiplas).

Tôdas as pacientes que sobreviveram pelo menos 6 meses tiveram fibrose assintomática por irradiação nas regiões apicais e paramediastinais, exceto em duas pacientes que desenvolveram pneumonite por irradiação. A fibrose da parede torácica e da região supraclavicular anterior foi acentuada em 3 pacientes, reduzindo a mobilidade do ombro. Dez por cento de tôdas as pacientes apresentaram fibrose local moderada em 1 ano, mas a fisioterapia inicial reduziu os problemas dos movimentos. Uma paciente apareceu com impotência funcional do braço, provavelmente devido a distúrbios do plexo braquial (efeito secundário da irradiação); nesta paciente a dose na região supraclavicular foi aumentada para 4000 rads por um campo reduzido devido a neoplasia inicial supraclavicular maciça.

Não surgiu nenhum distúrbio cardíaco.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCHAMBAULT, M., GRIEM, M. L., and LOCHMAN, D. J. Results of ultrafractionation radiation therapy in breast carcinoma. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 91: 62-66.
2. ATKINS, H. L. Massive dose technique in radiation therapy of inoperable carcinoma of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 91: 80-89.
3. ATKINS, H. L., and HERRIGAN, W. D. Treatment of locally advanced carcinoma of breast with roentgen therapy and simple mastectomy. *Am. J. Roentgenol.*, 1961, 85: 860-864.
4. AUCHINCLOSS, J., Jr. The nature recurrence following radical mastectomy. *Cancer*, 1958, 11: 611-619.

5. BACLESSE, F. Roentgen therapy as sole method of treatment of cancer of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1949, 62: 311-319.
6. BACLESSE, F. Roentgentherapy alone in cancer of breast. *Acta Unio internat. contra cancerum*, 1959, 15: 1.23-1.026.
7. DAO, T. L., and KOVARIC, J. P. Incidence of pulmonary and skin metastases in women with breast cancer who received postoperative irradiation. *Surgery*, 1962, 52: 203-212.
8. DeMOOR, N. G., DURBACH, D., LEVIN, J., and COHEN, L. Radiation therapy in breast cancer: optimal combination of technical factors; analysis of five-year results. *Radiology*, 1961, 77: 35-52.
9. EDELMAN, A. H., HOLTZ, S., and POWERS, W. E. Rapid radiotherapy for inoperable carcinoma of breast: benefits and complication. *Am. J. Roentgenol.*, 1965 93: 585-599.
10. FLETCHER, G. H. *Textbook of Radiotherapy*. LEA & FEBEIGER, Philadelphia, 1966.
11. FLETCHER, G. H., MONTAGUE, E. D. and WHITE, E. C. Evaluation of preoperative irradiation for carcinoma of the breast. In *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1965, pp. 469-474.
12. FLETCHER, G. H., and MONTAGUE, E. D. Radical irradiation of advanced breast cancer. *Am. J. Roentgenol.*, 1965, 93: 573-584.
13. FLETCHER, G. H., MONTAGUE, E. D., and WHITE, E. D. Evaluation of irradiation of the peripheral lymphatics in conjunction with radical mastectomy for breast cancer. *Cancer*. (In press).
14. GUTMANN, R. J. Role of supervoltage irradiation of regional lymph node bearing areas in breast cancer. *Am. J. Roentgenol.*, 1966, 96: 560-564.
15. HAAGENSEN, C. D. *Diseases of the Breast*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1956.
16. HAAGENSEN, C. D., and STOUT, A. P. Carcinoma of breast. II. Criteria of operability. *Ann. Surg.*, 1943, 118: 859-870, 1.032-1.051.
17. LENZ, M. Tumor dosage and results in roentgen therapy of cancer of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 56: 67-74.
18. ROBBINS, G. F., LUCAS, J. C., FRACCHIA, A. A., FARROW, J. H., and CHU, F. C. H. An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 1966, 122: 979-982.
19. SMITHERS, D. W., and RIGBY-JONES, P. Clinical evidence of parasternal lymph node involvement in neoplastic disease. *Acta radiol.* (Stockholm), 1959, Supplement 188: 235-247.
20. STOLL, B. A., Rapid palliative irradiation of inoperable breast cancer. *Clin. Radiol.*, 1964, 15: 175-178.
21. TREVES, N., and HOLLEB, A. L. A report of 529 cases of breast cancer in women 35 years of age or younger. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 1958, 107: 271-283.
22. URBAN, J. A. Clinical experience and results of excision of the internal mammary lymph node chain in primary operable breast cancer. *Cancer*, 1959, 12: 14-22.
23. URBAN, J. A. Recent advances in medicine and surgery. II. Current trends in breast cancer treatment. *New York J. Med.*, 1961, 61: 3.289-3.301.
24. URBAN, J. A. Personal communication. May 1967.
25. VERONESI, U., and ZINGO, L. Extended mastectomy for cancer of the breast. *Cancer*, May 1967, 20: 677-680.
26. ZIMMERMAN, K. W., MONTAGUE, E. D., and FLETCHER, G. H.: Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer*, 1966, 19: 67-74.