

Hipofraccionamento no Carcinoma Localmente Avançado da Mama: Esquema “Flash”



Hypofractionation in Locally Advanced Breast Cancer: “Flash” Scheme

Marisa PADILHA¹, Sara GONÇALVES¹, Carlos FARDILHA¹, Gilberto MELO¹, Cristina MIRANDA¹, Paula ALVES¹
Acta Med Port 2013 Mar-Apr;26(2):98-101

RESUMO

Introdução: O carcinoma da mama é uma das principais causas de morte no nosso país. No Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra de Coimbra utilizamos, desde há mais de 30 anos, um esquema de hipofraccionamento de radioterapia, denominado “Flash”, como opção terapêutica em doentes idosos ou com baixo *Performance Status*, portadores de carcinoma da mama localmente avançado ou com estádios IIb ou IV, com intenção neoadjuvante ou paliativa.

Objetivos: Avaliar a resposta ao tratamento, nomeadamente sobrevivência global aos três anos, resposta local e toxicidades aguda e crónica, no grupo de doentes seleccionados submetidos a esquema de hipofraccionamento, em estudo retrospectivo.

Metodologia: Entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2008, um total de 83 doentes com diagnóstico de Carcinoma da Mama Localmente Avançado ou com estádios IIb ou IV, foi submetido a “Flash” mamário. A dose de radioterapia prescrita foi de 13Gy / 2Fr / 3 dias (em 23 doentes - 27,7%) e 26Gy / 4Fr / 2,5 semanas (em 60 doentes - 72,3%), com fotões de 4 MV, sobre a mama afectada. Foi avaliada sobrevivência global segundo o método de Kaplan-Meier. A análise estatística foi efectuada através da aplicação SPSS, versão 17.0 e os testes estatísticos foram avaliados ao nível de significância de 5%.

Resultados: 80 doentes (96,4%) que efectuaram “Flash” mamário eram do género feminino, com idades compreendidas entre os 59 e os 93 anos (idade média 80,72 + 5,87 anos) e *Performance Status* (Karnofsky: 0 - 100) entre 90 e 50%. Em 72 doentes (86,7%) o diagnóstico histológico foi Carcinoma Ductal Invasivo. A cirurgia após a realização do “Flash” Mamário foi realizada em 44 doentes (53%) após evidência de resposta local à radioterapia, sendo a Mastectomia Radical Modificada a técnica cirúrgica mais frequente. Efectuou-se o diagnóstico de metastização óssea em 10 doentes (12%), sendo que a taxa de sobrevivência global foi de 68,7% (57 doentes), em quatro anos. Dez doentes (12%) morreram por progressão da doença ou persistência tumoral. Em 42 doentes (50,6%) não se verificaram evidência ou progressão de doença e três doentes (3,6%) apresentaram melhoria clínica.

Conclusões: O “Flash Mamário” é uma modalidade de tratamento segura, relativamente aos efeitos secundários, e opção terapêutica válida para doentes idosos ou com baixo *Performance Status*, com o diagnóstico de carcinoma localmente avançado ou estágio IIb ou IV, a título neoadjuvante ou paliativo. Há menor risco de recidiva/progressão, nos doentes com melhor estado geral, sendo a taxa de sobrevivência global maior nestes casos. Existe pouca iatrogenia associada a este tipo de tratamento, apenas uma doente apresentou radiodermite grau III.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/radioterapia; Fraccionamento de Dose.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a major cause of death in our country. The Department of Radiation Oncology of Portuguese Institute of Oncology in Coimbra are using a scheme of hypofractionation called “Flash” as a treatment option for elderly patients or low performance status, with locally advanced breast cancer, or with stage IIb or IV, as a neoadjuvante or palliative aim.

Objectives: Evaluation of the therapeutic response, for the group of patients selected, who did the hypofractionated scheme, in a retrospective study.

Methods: Between January 2006 and December 2008, a total of 83 patients diagnosed with locally advanced breast cancer or with stage IIb or IV, were subjected to breast “Flash”. The radiation dose prescribed was 13Gy in 2 fractions in 3 days (in 23 patients – 27.7%) and 26 Gy in 4 fractions in 5 weeks (60 patients – 72.3%), with 4MV photons, in the sick breast. Global survival was evaluated using the Kaplan-Meier method. Statistical analysis was performed by applying the version 17.0 of SPSS and statistical tests were evaluated at a significance level of 5%.

Results: 80 patients (96.4%) who have made breast “Flash” were female, aged between 59 and 93 years and performance status (Karnofsky scale) between 90 and 50%. In 72 patients (86.7%) the histology was invasive ductal carcinoma. Surgery was held in 53% of patients (44) after breast “Flash”, the radical modified mastectomy was the most common surgical technique. The diagnosis of bone metastasis was made in 10 patients (12%), while the global survival rate was 68.7% (57 patients). 10 patients (12%) died because disease progression or persistence. In 50.6% (42 patients) there was no evidence of disease progression and 3.6% (3 patients) showed clinical improvement.

Conclusions: The “Breast Flash” is a safe treatment modality, in terms of secondary effects, and a valid therapeutic option for elderly patients or low performance status, with the diagnosis of locally advanced cancer or stage IIb or IV, as neoadjuvante, adjuvant or palliative aim. There is a little risk of relapse or progression in patients with good conditions, so the global survival rate is greater in these cases. There is a little iatrogenesis associated with this type of treatment; just one patient had grade III radiodermatitis.

Keywords: Breast Neoplasms/radiotherapy; Dose Fractionation.

1 - Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 29 de Janeiro de 2012 - Aceite: 05 de Março de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é um dos grandes problemas de saúde da actualidade, sendo uma das principais causas de morte por cancro no nosso país. Nos últimos anos, assistimos a um aumento da incidência e diminuição da mortalidade por esta doença devido à implementação de campanhas de diagnóstico precoce e à efectividade dos tratamentos existentes. A radioterapia, que utiliza de forma controlada radiação ionizante com fins terapêuticos, é uma das modalidades fundamentais no tratamento do cancro.¹

O fraccionamento da dose de radioterapia surgiu na primeira década do século XX.

No Serviço de Radioterapia do IPO de Coimbra utilizamos, desde há mais de 30 anos, um esquema de hipofraccionamento de radioterapia, denominado "Flash", como opção terapêutica em doentes idosos ou com baixo *Performance Status*, portadores de carcinoma da mama localmente avançado ou estágio IIb ou IV, com intenção neoadjuvante ou paliativa.

Os modelos radiobiológicos sugerem que o hipofraccionamento (maior dose de radiação por dia em menos dias) é eficaz. Este tipo de fraccionamento também pode melhorar a qualidade de vida dos doentes, uma vez que é necessário um menor número de idas ao hospital, relativamente ao fraccionamento convencional (2Gy/dia).^{1,3}

No presente estudo, avaliamos retrospectivamente a resposta tumoral local e a sobrevivência global após radioterapia com o esquema "Flash", em doentes com o diagnóstico de carcinoma localmente avançado da mama ou estágio IIB ou IV.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na nossa base de dados por doentes com o diagnóstico de carcinoma localmente avançado da mama, entre Janeiro de 2006 e Dezembro de

2008. Foram critérios de inclusão a realização de radioterapia com esquema de hipofraccionamento. Foram identificados e incluídos no estudo 83 doentes. A dose de radioterapia prescrita foi de 13Gy / 2Fr / 3 dias (BED – 24,7Gy; $\alpha/\beta = 3$) – 6,5Gy em dias alternados (em 23 doentes - 27,7%) e 26Gy / 4Fr / 3 semanas (BED – 49,4Gy; $\alpha/\beta = 3$) – 6,5Gy em dias alternados, com repetição do mesmo esquema três semanas depois (em 60 doentes - 72,3%), com fotões de 4MV, sobre a mama afectada. No planeamento dosimétrico foram utilizados dois campos tangenciais opostos. Quarenta e quatro doentes foram submetidos a cirurgia (mastectomia radical modificada, simples, tumorectomia – doentes com extensões grandes de microcalcificações, tumores multicêntricos ou edema cutâneo após a radioterapia e ou quimioterapia foram submetidos a mastectomia). Os doentes com receptores hormonais positivos foram submetidos a hormonoterapia. Os efeitos agudos ou tardios relacionados com a radioterapia foram registados segundo a escala da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). O estudo avalia a resposta ao tratamento com esquema de hipofraccionamento de radioterapia em doentes com carcinoma localmente avançado da mama ou estágio IIb ou IV. A sobrevivência global foi avaliada segundo o método de Kaplan-Meier. A análise estatística foi efectuada através da aplicação SPSS, versão 17.0 e os testes estatísticos foram avaliados ao nível de significância de cinco por cento. Neste estudo, para avaliação do *Performance Status* foi utilizada a escala de Karnofsky.

RESULTADOS

A nossa população de estudo foi constituída por 83 doentes, 80 (96,4%) dos quais eram do género feminino. A idade média foi de $80,72 \pm 5,87$ anos, variando entre os 59 e os 93 anos. O valor do *Performance Status* estava compreendido entre 90 e 50%.

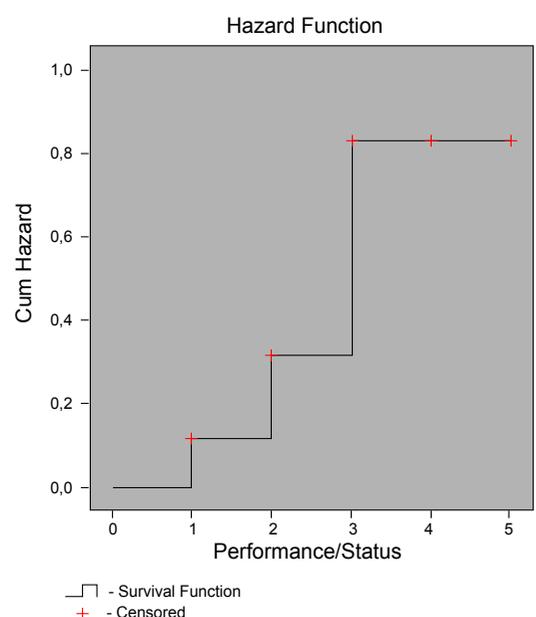


Figura 1 – Sobrevivência Global em relação com o *Performance Status*

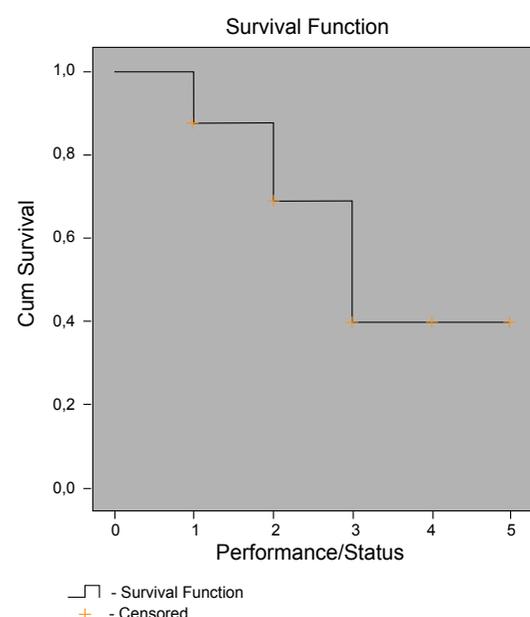


Figura 2 – Risco de recidiva ou progressão de doença de acordo com o *Performance Status*.

Em 72 doentes (86,7%) o diagnóstico histológico foi Carcinoma Ductal Invasivo. A cirurgia após a realização do "Flash" Mamário foi realizada em 42 doentes (50,6%), sendo a Mastectomia Radical Modificada a técnica cirúrgica mais frequente. Sessenta e cinco doentes efectuaram hormonoterapia, sendo o fármaco mais frequentemente utilizado o Tamoxifeno. Efectuou-se o diagnóstico de metastização óssea em 10 doentes (12%), sendo que a taxa de sobrevivência global foi de 68,7%, em quatro anos. 10 Doentes (12%) morreram por progressão da doença ou recidiva tumoral loco-regional. Em 42 doentes (50,6%) não se verificou evidência/progressão de doença e três (3,6%) apresentaram melhoria clínica. (Fig.s 1 e 2)

DISCUSSÃO

Os tumores localmente avançados da mama encontram-se nos estádios III, no entanto não existe um consenso claro sobre quais os estádios que podem integrar este grupo.¹

De acordo com os dados da Sociedade Americana de Cancro, estima-se que dos 212 920 doentes com o diagnóstico de cancro da mama, cerca de 12 775 têm tumores com tamanho superior a 5cm ao diagnóstico.¹ A incidência do carcinoma localmente avançado da mama diminuiu drasticamente após a implementação do rastreio do cancro da mama no nosso país.

Dentro do grupo dos tumores localmente avançados da mama existem doentes com tumores operáveis e tumores inoperáveis. O tratamento destes tumores deve ter uma abordagem multidisciplinar (quimioterapia, hormonoterapia, cirurgia, radioterapia), valorizando a particularidade de cada caso.¹

Em tumores localmente avançados, sem condições cirúrgicas após terapêutica sistémica neoadjuvante, pode ser utilizada a radioterapia a título pré-operatório, ou como tratamento locoregional definitivo. Em doentes idosos ou com baixo *performance status*, o tempo total para a realização de radioterapia dirigida à mama, é de cerca de cinco semanas quando é utilizado o fraccionamento convencional de 2Gy/dia, podendo ter um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.^{2,3} O hipofraccionamento tem demonstrado a mesma eficácia biológica no tumor, sem adicionar toxicidade nos tecidos sãos, com menor tempo total de tratamento. Estes esquemas de fraccionamento, onde são utilizadas doses por fracção superiores às convencionais, podem ser igualmente eficazes.^{3,4}

Recentemente os resultados de três estudos, comparando o fraccionamento convencional com o hipofraccionamento, foram publicados. No estudo de Timothy Whelan e colegas, foi efectuada uma comparação entre dois esquemas de fraccionamento, três semanas (42,5Gy / 16 fracções) *versus* cinco semanas (50Gy / 25fracções) de tratamento, com um *follow-up* de 10 anos. Os autores con-

cluíram que o esquema de hipofraccionamento não é inferior ao esquema convencional em mulheres submetidas a tumorectomia por carcinoma invasivo da mama com margens cirúrgicas livres e ausência de metastização ganglionar.⁴ Os resultados dos estudos START Trial A e B, onde foram comparados dois esquemas de hipofraccionamento com o esquema de fraccionamento convencional, foram consistentes com a hipótese de que o hipofraccionamento é tão seguro e efectivo como o fraccionamento convencional, nomeadamente em relação ao controlo tumoral loco-regional e efeitos tardios nos tecidos normais; as células do cancro da mama, tal como as células dos tecidos normais de resposta tardia, mostram uma resposta similar à dose das fracções.^{5,6} Nos estudos START verificou-se uma forte evidência em favor do hipofraccionamento, com um potencial de menos efeitos adversos nos tecidos envolventes.⁶

No estudo de Adel Courdi et al verificou-se que o esquema de radioterapia de hipofraccionamento de radioterapia (cinco fracções de 6,5Gy, uma vez por semana, num total de 32,5Gy, seguidos de dose adicional de 6,5Gy ao tumor, em uma a três fracções) resultou em toxicidade aceitável, para além de permitir um bom controlo local. Este esquema pode ser proposto aos doentes com dificuldades em realizar os tratamentos diários devido a idade avançada ou comorbilidades.⁷

Baillet et al realizaram um estudo comparativo entre dois esquemas de fraccionamento, 45Gy em 25 fracções em 33 dias vs 23Gy em quatro fracções em 17 dias, em mulheres com cancro da mama; concluíram que não existe uma diferença significativa na taxa de complicações e nos efeitos entre os dois esquemas de fraccionamento.⁸

CONCLUSÃO

O *Flash Mamário* é uma modalidade de tratamento segura e opção terapêutica válida para doentes idosos ou com baixo *Performance Status*, com o diagnóstico de carcinoma localmente avançado, a título neoadjuvante ou paliativo. Há menor risco de recidiva/progressão, nos doentes com melhor estado geral, sendo a taxa de sobrevivência global maior nestes casos. Existe pouca iatrogenia associada a este tipo de tratamento. Os resultados deste estudo têm implicações importantes na prática da radioterapia, com benefício para a qualidade de vida destes doentes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Halperin EA, Perez CA, Brady LW. Breast cancer: locally advanced and recurrent disease, postmastectomy radiation, and systemic therapies.

In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1292- 317.

2. Chargari C, Kirova YM, Laki F, Savignoni A, Dorval T, Dendale R, et al. The impact of loco-regional treatment in elderly breast cancer patients: Hypo-fractionated exclusive radiotherapy, single institution long-term results. *Breast*. 2010;19:413-16.
3. Loredana M. Altered fractionation in radiotherapy: From radiobiological rationale to therapeutic gain. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:606-14.
4. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362;6:513-20.
5. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:331-41.
6. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR, et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and, shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol*. 2010;11:231-40.
7. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2006;79:156-61.
8. Baillet F, Housset M, Maylin C, Boisserie G, Bettahar R, Delanian S, et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: a randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:1131-3.