



Hipertermia e re-irradiação de recidivas de tumores de mama

Uma arma por vezes esquecida

Manuel Louro¹; Catarina Silva¹; Cármen Calçada²; Graça Fonseca²; Adelina Costa²; João Conde²; Carlos Fardilha²; Paulo Costa²

1 - Hospital de Braga EPE; 2 - Júlio Teixeira S. A. - Instituto CUF Porto

As recidivas loco-regionais de carcinoma de mama são frequentemente sinónimo de má qualidade de vida num doente em que a sobrevivência se espera relativamente longa, podendo apresentar-se como desafios terapêuticos pelas limitações inerentes à reintervenção. Neste contexto, a hipertermia (HT) tem vindo desde há várias décadas a demonstrar claros benefícios na terapia multimodal de tumores primários e mais ainda, nas recorrências loco-regionais e à distância.

Doente de 87 anos, com o diagnóstico inicial de carcinoma ductal invasor (CDI) no quadrante supero-interno (QSI) da mama direita submetida a pesquisa de gânglio sentinela que revelou existência de metástases em 3 de 3 gânglios isolados. Foi submetida a tumorectomia alargada e esvaziamento axilar homolateral tendo o exame anatomopatológico diagnosticado um CDI triplo negativo com 19mm de diâmetro, margem mais próxima a 4mm, e carcinoma ductal *in situ* com 10 mm na peça de alargamento infero-medial com margem de 8mm. Ambos apresentavam invasão vascular.

Fez radioterapia (RT) adjuvante, com irradiação da mama direita e respetivas áreas de drenagem recorrendo ao planeamento computadorizado 3D na dose de 42,4 Gy em frações de 2,65Gy/dia, 5 dias por semana e boost à loca tumoral na dose de 10 Gy em frações diárias de 2,5Gy. Como toxicidades agudas apresentou apenas uma dermatite grau 1 nas zonas irradiadas. Voltou à nossa consulta 14 meses depois, por apresentar recidiva local superficial do tumor com nódulos cutâneos visíveis e palpáveis nos quadrantes superior e interno e prega infra-mamária da mama previamente tratada, confirmados histologicamente (fig.1).

Pelo carácter invasivo e amputante da cirurgia e tendo em conta a idade e comorbilidades da doente, foi posta de parte a opção de mastectomia total optando-se pela re-irradiação associada a hipertermia em contexto paliativo. Assim, foram re-irradiadas as áreas afetadas com esquema de hipofracionamento num total de 32 Gy em 8 frações bissemanais de 4Gy.

No tratamento por HT foi utilizado um sistema Celsius TCS com 2 elétrodos de 250mm conforme o esquema apresentado na fig.2. Foram realizadas 4 sessões, concomitantes com o curso da radioterapia sendo feita uma sessão por semana 30 min após a primeira sessão de RT da semana.

Na reavaliação feita 4 semanas após o término do tratamento é visível a redução do número e tamanho de nódulos cutâneos traduzindo já uma resposta considerável, apesar de ser expectável resposta máxima apenas às 8 semanas pós tratamento (fig.1).

Fig.2 - Esquema usado no tratamento por HT. Como podemos observar, cada sessão teve a duração de 60min. O aquecimento por meio de energia eletromagnética permite uma elevação da temperatura dos tecidos através de 2 elétrodos ativos que emitem uma radiofrequência de 13.56 MHz, a qual permite elevar a temperatura do tumor de forma seletiva e focalizada com uma margem entre os 39 e 42°C.

Sessão	1	2	3	4
Temperatura	14°C	14°C	14°C	14°C
Parâmetros	20min.	20min.	20min.	20min.
	60W	60W	70W	80W
	10min.	10min.	10min.	10min.
	80W	80W	90W	100W
	10min.	10min.	10min.	10min.
	90W	100W	110W	130W
	10min.	10min.	10min.	10min.
	100W	120W	130W	150W
10min.	10min.	10min.	10min.	
120W	140W	140W	160W	
Kj	306	336	372	430

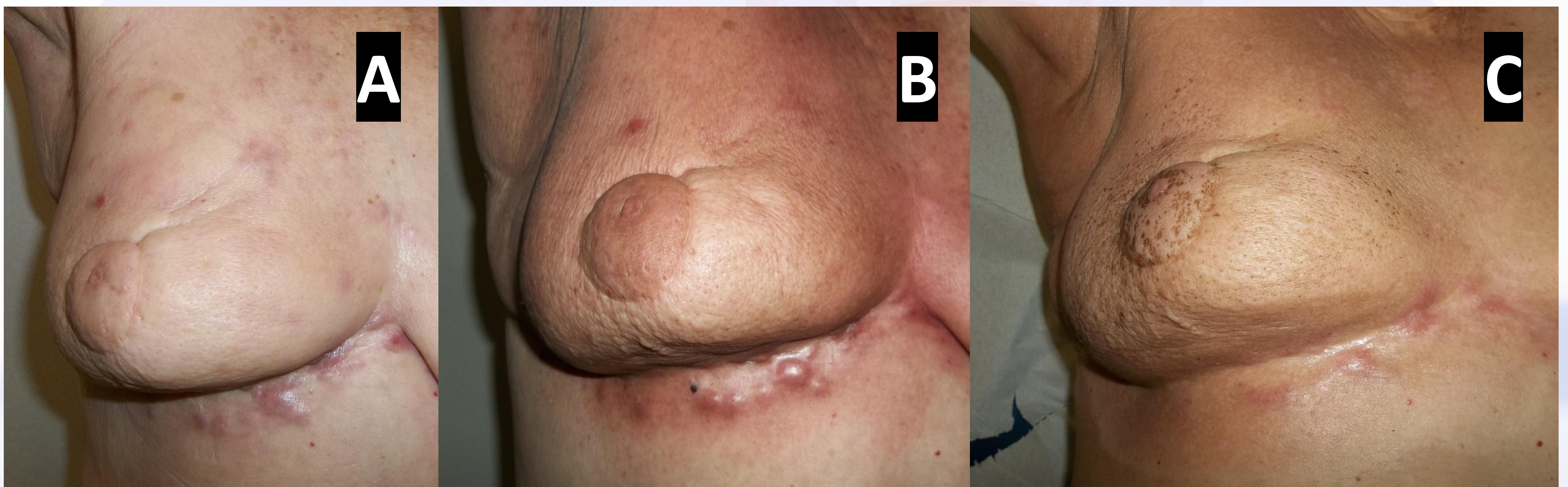


Fig.1 - Mama tratada. É possível ver a evolução das lesões iniciais (A), às 4 (B - última sessão de tratamento) e 8 (C) semanas do início do tratamento.

Este caso é um exemplo de como a HT pode ser um aliado importante da RT externa no tratamento de recidivas de cancro de mama, principalmente em tumores superficiais^{1,2,3}. Jones et al, demonstraram o potencial desta associação num ensaio randomizado, onde os doentes com recidiva, previamente tratados com RT sujeitos ao tratamento combinado RT+HT obtiveram mais 45% de respostas completas (RC) quando comparados com os apenas sujeitos a re-irradiação⁴. Mais recentemente, numa metanálise, a hipertermia associada a re-irradiação de recidivas loco-regionais de tumores de mama, mostrou grande potencial na obtenção de RC com um incremento de cerca de 22% relativamente ao tratamento isolado com RT⁵. O tamanho do tumor é também um fator determinante na obtenção de RC, conseguindo atingir até 90% em tumores menores que 30mm⁶.

A toxicidade associada a esta abordagem terapêutica é importante e não pode ser descurada. As alterações mais frequentes são, tal como no caso descrito, a nível cutâneo com a descamação húmida a ocorrer em mais de metade dos doentes e queimaduras de terceiro grau em cerca de um terço. Contudo, estas não implicam, na grande maioria, interrupção do tratamento, resolvendo apenas com tratamento conservador².

Assim, será importante incluir no nosso arsenal terapêutico a HT em associação a RT principalmente em casos de recidiva locoregional previamente submetidas a RT, dado o seu potencial terapêutico e baixa toxicidade.

1 - Clare C. Vernon, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer. Results from five randomized controlled trials. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. Volume 35, Issue 4, 1996, Pages 731-744.

2 - Timothy M. Zagar et al. Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia, and chemotherapy. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 535-540. doi:10.1016/j.radonc.2010.10.020

3 - Thomas Feyerabend et al. LOCAL HYPERTHERMIA, RADIATION, AND CHEMOTHERAPY IN RECURRENT BREAST CANCER IS FEASIBLE AND EFFECTIVE EXCEPT FOR INFLAMMATORY DISEASE. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 49, No. 5, pp. 1317-1325, 2001.

4 - Ellen L. Jones et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. J Clin Oncol 23:3079-3085, 2005 by American Society of Clinical Oncology.

5 - Niloy R. Datta et al. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Radiation Oncol Biol Phys. Vol. 94, No. 5, pp. 1073e1087, 2016

6 - J. Van Der Zee, M. De Bruijne, J.W.M. Mens, A. Ameziane, M.P. BroekmeyerReurink, T. Drizdal, M. Linthorst & C.C. Van Rhoon (2010) Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: Overview of experience in Erasmus MC. International Journal of Hyperthermia, 26:7, 638-648. DOI: 10.3109/02656736.2010.495104