SAMIR ABDALLAH HANNA

**Eletronterapia intraoperatória adjuvante
no carcinoma inicial invasivo de mama:
tolerabilidade, satisfação estética e
eficiência terapêutica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Radiologia

Orientadora:

Profa. Dra. Heloísa de Andrade Carvalho

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hanna, Samir Abdallah

Eletronterapia intraoperatória adjuvante no carcinoma inicial invasivo de mama :
tolerabilidade, satisfação estética e eficiência terapêutica / Samir Abdallah Hanna. --
São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientadora: Heloísa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Elétrons/uso terapêutico 2.Radioterapia adjuvante 3.Aceleradores
lineares 4.Período intraoperatório 5.Neoplasias da mama 6.Eficácia .Toxicidade
8.Estética

USP/FM/DBD-206/13

DEDICATÓRIA

Às pacientes com câncer de mama,
maiores privilegiadas pelos
conhecimentos conquistados
em benefício de seu tratamento.

AGRADECIMENTOS

À Deus, fonte de inspiração suprema para guiar os meus passos neste caminho.

Aos meus pais Abdallah e Nahieh, pelo amor incondicional e pela minha formação como pessoa.

À Arianne, meu amor, minha companheira, e aos meus queridos filhos Eduardo e Alexandre, cujo respaldo familiar que me dão fazem-me sentir a pessoa mais forte e vencedora do mundo. Amo vocês!

A meus irmãos Samira e Ibrahim, aos meus cunhados Patrícia e Jorge, e aos meus sobrinhos Felipe, Pedro e Mariana, pelo apoio e admiração recíprocos.

À Dra. Heloísa de Andrade Carvalho, minha orientadora, amiga, colega de consultório e conselheira. Suas orientações, ensinamentos e direções para o andamento desta tese foram ímpares e imprescindíveis para que eu chegasse até aqui.

Ao Prof. Dr. Alfredo Carlos S. D. de Barros, meu mentor, grande amigo e exemplo a ser seguido. Seu senso visionário de trazer a radioterapia intraoperatória para o Brasil foi o passo inicial para a geração desta tese, indubitavelmente não idealizada sem o seu apoio e esmero.

Ao serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-libanês por ser a casa onde tenho tanto orgulho de trabalhar; e em especial ao Dr. João Luis Fernandes da Silva por ser o grande responsável pela minha formação profissional em radioterapia, e sobretudo por ter acreditado em mim nestes anos de convívio e parceria que foram o ícone do meu amadurecimento.

Ao serviço de física da Radioterapia, dirigido pela Cecília M. Kalil Haddad, pela construção do meu conhecimento em física e pelo trabalho em equipe.

A todos meus amigos da Radioterapia, incluindo os residentes atuais e ex-residentes, pelo companheirismo e ajuda mútua. Em especial à Juliana Deprá Panichella pela ajuda na coleta dos dados da tese, e ao Gustavo Nader Marta pela grande parceria e amizade.

Às Dras. Cristiane da C. Bandeira Nimir e Elba Cristina de Sá Etchebehere, por revisarem os conteúdos de patologia e medicina nuclear da tese, respectivamente.

Aos professores da banca de qualificação, Drs. Eduardo Weltman, Max de Senna Mano e José Roberto Morales Piato, meus grandes amigos, pela dedicação e grande contribuição para a lapidação da tese.

A todo o Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio-libanês, em especial ao Dr. Felipe Eduardo Martins de Andrade, pelo grande companheirismo e amizade.

Aos idealizadores da radioterapia intraoperatória para o câncer de mama que não mediram esforços para irem à Itália em meados de 2003 na busca deste conhecimento para o nosso meio. Dentre eles, Dr Eduardo Martella e Edilson Lopes Pelosi, que contribuíram sobremaneira para a adaptação desta técnica às condições brasileiras.

A todos os colegas que contribuíram com sua participação no tratamento das pacientes incluídas nesta tese, dentre eles os mastologistas Drs. Alexandre Pupo Nogueira, Carlos Alberto Valente, Carlos Antonio Del Roy, Donizetti Ramos dos Santos, Fabio Francisco Oliveira Rodrigues, Gisela Italia Andreoni, Jorge Souen, José Aristodemo Pinotti (*in memoriam*), José Luis Barbosa Bevilacqua, Jose Roberto Filassi, Lincoln Jo Mori, Luiz Henrique Gebrim, Maria Aparecida Cardoso de Barros, Marianne Pinotti, Paula Tambelini, e Sergio Mendes; e os radioncologistas Drs. Agamedes Paduan, Carlos Roberto Montenegro, Carlos Eduardo Vita Abreu, Fernando Freire de Arruda, Romualdo Dalle Molle, e Sebastião Correa.

Aos membros da equipe multidisciplinar pelo empenho na otimização constante do tratamento das pacientes, os meus colegas médicos nucleares, anestesistas, radiologistas e patologistas, além das equipes de enfermagem, técnicos em radioterapia, e demais funcionários do hospital.

E finalmente à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela enorme honra que sinto por ter sido escolhido como aluno de pós-graduação.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	19
3 MÉTODOS.....	21
3.1 Pesquisa do linfonodo sentinela.....	24
3.2 Cirurgia	25
3.2.1 Ressecção da lesão primária	25
3.2.2 Biópsia radioguiada do linfonodo sentinela	27
3.2.3 Preparo para a EIO	28
3.2.4 Tratamento radioterápico	32
3.2.5 Finalização da cirurgia.....	36
3.3 Acompanhamento	36
3.4 Análise dos desfechos	37
3.5 Análise da casuística.....	38
3.6 Estatística.....	43
4 RESULTADOS.....	46
4.1 Características das pacientes	47
4.2 Achados anatomopatológicos definitivos	50
4.3 Acompanhamento das pacientes	53
4.4 Toxicidades	58
4.5 Estética	59
4.6 Resultados técnicos	63
4.7 Análise de variáveis possivelmente relacionadas aos desfechos	64
4.7.1 Sobrevida livre de doença	64
4.7.2 Sobrevida livre de falha local.....	67
4.7.3 Estética.....	69
5 DISCUSSÃO.....	71
6 CONCLUSÕES.....	90
7 REFERÊNCIAS	92
APÊNDICES	125
Apêndice A - Protocolo Inicial	
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
Apêndice C - Protocolo de Pesquisa Update	

LISTAS

Abreviaturas

Bras.	Brasileiro(a)
Colab.	Colaborador(es)
et al.	Do latim <i>et alii</i> ou <i>et aliae</i> (e outros)
n	Número
pág	Página
vs	Versus

Símbolos

cm	Centímetro
Gy	Gray
Gy/h	Gray por hora
MeV	Milhões de elétron-volt
min	Minuto
mm	Milímetro
mCi	Mili Curie

Siglas

AC	Adriamicina e ciclofosfamida
ALND	Acelerador linear não dedicado
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASTRO	<i>American Society for Therapeutic Radiology & Oncology</i>
BG	<i>Background</i>

BLS	Biópsia do linfonodo sentinela
BTI	Braquiterapia intersticial
BTIC	Braquiterapia intracavitária
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CL	Controle local
CM	Câncer de Mama
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracila
DP	Desvio padrão
EIO	Eletronterapia intraoperatória
ESTRO	<i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
GEC	<i>Groupe Européen de Curiethérapie</i>
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HT	Hormonioterapia
IC	Intervalo de confiança
ILV	Invasão linfática e/ou vascular
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IQR	Intervalo interquartil
LN	Linfonodo
LNP	Lesão não palpável
LS	Linfonodo sentinela
OR	<i>odds ratio</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrogênio
RL	Recorrência local

RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
RTAPM	Radioterapia acelerada parcial da mama
ST	Segundo tumor primário na mama
TC	Tratamento conservador
TM	<i>Trade mark</i>
VR	Verdadeira recorrência

Figuras

Figura 1 -	Modalidades de RTAPM.....	13
Figura 2 -	Quadrantectomia clássica.....	26
Figura 3 -	Peça cirúrgica da ressecção segmentar da mama, com retalho de pele supratumoral retirado em monobloco.....	26
Figura 4 -	Pesquisa de linfonodo sentinela usando o mesmo acesso da ressecção segmentar.....	28
Figura 5 -	Transferência da paciente para a sala do acelerador linear.....	29
Figura 6 -	Mapa ilustrativo do serviço de radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, mostrando a relação entre a sala cirúrgica e a sala do acelerador linear. A seta vermelha indica o trajeto (10 metros de extensão).	29
Figura 7 -	Conjunto de discos unidos feitos de chumbo (embaixo), alumínio (no meio) e silicone (em cima).	31
Figura 8 -	Disposição do disco abaixo do parênquima a ser tratado; fixação por pontos separados.....	31
Figura 9 -	Mensuração da espessura de parênquima a ser tratado com agulha e régua (no detalhe).	33
Figura 10 -	Colocação do colimador circular.....	34
Figura 11 -	Portal-film de verificação. A disposição é considerada adequada quando o colimador está totalmente sobreposto ao disco.	35
Figura 12 -	Paciente recebendo o tratamento.....	35
Figura 13 -	Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida global.....	54
Figura 14 -	Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença.	54
Figura 15 -	Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de falha local.	55
Figura 16 -	Exemplo de deiscência de cicatriz.....	60
Figura 17 -	Exemplo de hiperemia.	60
Figura 18 -	Exemplo de estatonecrose à RM.....	61

Figura 19 - Exemplos de casos classificados como estética excelente (A), bom (B), regular (C) e ruim (D).	61
Figura 20 - Sobrevida livre de doença em função da ILV.	65
Figura 21 - Sobrevida livre de doença em função do uso de quimioterapia.	65
Figura 22 - Sobrevida livre de falha local em função da ILV.	69

Gráficos

Gráfico 1 -	Relação entre a profundidade de dose profunda e a energia de elétrons.	33
Gráfico 2 -	Representação gráfica dos motivos para a exclusão do protocolo no intraoperatório.	48
Gráfico 3 -	Representação da idade das pacientes na primeira consulta, em histograma de frequência.	48

Tabelas

Tabela 1 -	Resumo de estudos clínicos envolvendo RTAPM.	16
Tabela 2 -	Recomendações de RTAPM.	17
Tabela 3 -	Características das 134 pacientes.	49
Tabela 4 -	Diagnóstico patológico definitivo das 134 pacientes.	51
Tabela 5 -	Variáveis imuno-histoquímicas das 134 pacientes.	52
Tabela 6 -	Acompanhamento das 134 pacientes.	53
Tabela 7 -	Toxicidades observadas das 134 pacientes.	59
Tabela 8 -	Avaliação estética dos 123 casos com seguimento mínimo de 1 ano.	62
Tabela 9 -	Aspectos técnicos inerentes à EIO das 134 pacientes.	63
Tabela 10 -	Análise de variáveis relacionadas à sobrevida livre de doença.	66
Tabela 11 -	Análise de variáveis relacionadas à sobrevida livre de falha local.	68
Tabela 12 -	Análise de variáveis relacionadas a resultados estéticos ruins ou péssimos.	70
Tabela 13 -	Recomendações de RTAPM e comparação com o presente estudo.	84

RESUMO

Hanna SA. *Eletronterapia intraoperatória adjuvante no carcinoma inicial invasivo de mama: tolerabilidade, satisfação estética e eficiência terapêutica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: A razão para a radioterapia parcial da mama em comparação ao tratamento convencional da mama inteira baseia-se em 3 pontos: a) cerca de 90% das recidivas locais ocorre na adjacência do tumor primário; b) é possível estabelecer a equivalência de efetividade entre a dose única e o tratamento fracionado convencional; e c) existem dificuldades logísticas, financeiras e emocionais no tratamento fracionado convencional (falta da disponibilidade do aparelho de radioterapia em muitos municípios e desistência de tratamento das mulheres que iniciam a radioterapia convencional). Em maio de 2004 iniciou-se um estudo prospectivo com a eletronterapia intraoperatória adjuvante no carcinoma inicial invasor de mama, porém com sistemática de tratamento diferente de outras técnicas: ao invés de se usar um acelerador linear portátil e dedicado, utilizou-se o acelerador linear estático convencional. Neste trabalho, buscou-se analisar a frequência de complicações imediatas e tardias; o grau de satisfação estética das pacientes com as mamas após o tratamento; e as taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida livre de falha local. **MÉTODOS:** Coletaram-se dados dos prontuários, buscando informações demográficas, do estadiamento inicial, da avaliação histopatológica intraoperatória (margens cirúrgicas e linfonodo sentinela), dados técnicos da eletronterapia e os achados finais em exame de parafina. Além disso, a frequência de complicações imediatas (até um mês de cirurgia) e tardias (depois de um mês), a estética (um ano da cirurgia, usando a escala de Harvard/NSABP/RTOG) e finalmente os índices de sobrevida global e livre de evento. **RESULTADOS:** Foram incluídas 169 pacientes e destas 35 foram excluídas devido a critérios intraoperatórios (linfonodo sentinela positivo ou margens positivas). Assim, 134 foram analisadas com idade mediana de 57,9 (40-85,4) anos, em um seguimento mediano de 50,6 (1-97,2) meses. Quatro pacientes desenvolveram recidiva local e três tiveram recorrência regional. As estimativas actuariais em 5 anos de sobrevida global, livre de eventos e livre de falha local foram respectivamente 97, 90,5 e 93,6%. A incidência cumulativa de falha local em 5 anos foi de 3,7%. A incidência global de toxicidade aguda foi de 8,2% e tardia de 26,2%. Os resultados estéticos excelentes, bons, regulares e ruins observados foram respectivamente 70,9%, 14,2%, 3,7% e 3,0%. Os tamanhos de colimador utilizados foram 4 cm em 18,7%, 5 cm em 80,6% e 7 cm em 0,7% dos casos. A energia de elétrons escolhida para tratamento foi de 6 MeV em 7,4%, 9 MeV em 52,2%, 12 MeV em 35,8%, 15 MeV em 3,7%, e 18 MeV em 0,7%. Os aceleradores lineares dedicados apresentam opção de energia de elétron variando até 9 MeV. Sendo assim, 40,29% dessa amostra provavelmente seria sub-tratada em equipamentos dedicados, pois foram necessários valores maiores de energia de elétrons para um tratamento adequado. Todas as pacientes fizeram portal-filme para checagem antes do tratamento e em 72,4% o alinhamento entre o disco de proteção e o colimador foi suficiente. No entanto, 27,6% das pacientes tiveram que ter os discos reposicionados. Nenhum caso de infecção no período perihospitalar fora observado. **CONCLUSÕES:** A eletronterapia intraoperatória com acelerador linear convencional apresentou baixa frequência de complicações e resultados estéticos desfavoráveis, e foi oncollogicamente efetiva.

Descritores: 1.Elétrons/uso terapêutico 2.Radioterapia adjuvante 3.Aceleradores lineares 4.Período intraoperatório 5.Neoplasias da mama 6.Eficácia 7.Toxicidade 8.Estética

SUMMARY

Hanna SA. *Adjuvant Intraoperative Electron-beam therapy for early invasive breast carcinoma: toxicity, therapeutic efficacy and aesthetic satisfaction* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

INTRODUCTION: The rationale for partial breast radiation therapy when compared to conventional whole breast treatment is based on three points: a) about 90% of local recurrences occur in the adjacent area of the primary tumor, b) it is possible to establish equivalence between the effectiveness of single dose and fractionated conventional treatment, and c) there are logistical, financial and emotional difficulties related to conventional fractionated treatment (lack of availability of radiotherapy facilities in many cities and the high dropout rate of women who start conventional radiotherapy). In May 2004 we started a prospective trial using adjuvant intraoperative electron-beam therapy in early invasive breast cancer, but instead of a dedicated linear accelerator, we used the static conventional linear accelerator. In this study, we aimed to analyze the frequency of early and late complications, the cosmetic satisfaction of patients after treatment, and freedom from disease and local recurrence rates. **METHODS:** Data were collected from medical records, looking for demographic information, the initial stage, intraoperative and definitive histopathological evaluation of surgical margins and sentinel lymph node, technical data and pathologic staging, and follow-up data. In addition, the frequency of immediate (up to one month of surgery) and late (after one month) complications, aesthetics (one year of surgery, using the scale of Harvard/NSABP/RTOG), and finally the event-free and overall survival were obtained. **RESULTS:** We included 169 patients and 35 of these were excluded due to intraoperative criteria (positive sentinel lymph nodes or margins). Thus, 134 were analyzed. The median age was 57.9 (40 to 85.4) years and the median follow-up was 50.6 (1 to 97.2) months. Four patients developed local recurrence and three had regional recurrence. The actuarial estimates for overall, event-free, and local failure-free survivals were respectively 97, 90.5, and 93.6%. The crude incidence of local failure at 5 years was 3.7%. The overall incidences of acute and late toxicities were respectively 8.2% and 26.2%. The cosmetic results as excellent, good, fair and bad respectively were observed in 70.9%, 14.2%, 3.7% and 3.0%. Collimator sizes were 4 cm in 18.7%, 5 cm in 80.6%, and 7 cm in 0.7% of cases. The electron energy chosen for treatment was 6 MeV in 7.4%, 9 MeV in 52.2%, 12 MeV in 35.8%, 15 MeV in 3.7% and 18 MeV in 0.7%. The dedicated linear accelerators have electron beam energy ranging up to 9 MeV. Thus, 40.29% of these patients probably would not be treated adequately in dedicated equipment due to the need for higher values of electron energy. All patients underwent portal-film and in 72.4% the alignment between the shielding disc and the collimator was enough. However, in 27.6% of patients it had to be repositioned. No case of infection was observed during perihospitalar time. **CONCLUSIONS:** Intraoperative electrontherapy using conventional linear accelerator has shown low complications and worsening aesthetics rates, and oncologic efficacy.

Descriptors: 1.Electrons/therapeutic use 2.Radiotherapy, adjuvant 3.Linear accelerators 4.Intraoperative period 5.breast neoplasms 6.Efficacy 7.Toxicity 8.Aesthetics

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama figura como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres, com exceção das neoplasias de pele não melanomas. Foi responsável por 23% (1,38 milhões) de todos os casos de câncer no mundo e 14% (458.400) do total de óbitos por câncer em 2008. Nos países em desenvolvimento, estima-se que metade dos casos de câncer de mama evoluiu para óbito (Jemal et al., 2011).

No Brasil, no ano de 2012, contabilizaram-se 52.680 casos novos, com uma incidência estimada de 52 casos novos por 100.000 mulheres (Brasil, 2012).

Apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam altas no Brasil, principalmente devido às altas frequências de diagnóstico em estágios avançados (Ministério da Saúde, 2009). Baseando-se nas estatísticas brasileiras, o dado mais relacionado a esse fato vem de informações disponíveis nos registros hospitalares do Instituto Nacional do Câncer do Brasil, onde no período de 2000/2001, 50% dos tumores de mama foram diagnosticados nos estádios III e IV (Brasil, 2010). Já em países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América (EUA), um número cada vez maior de câncer de mama é diagnosticado através da mamografia. Isso explica porque o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa o subgrupo de câncer de mama

cujas incidências mais crescem em termos de diagnóstico nos EUA (Howlader et al., 2010), contribuindo para uma tendência de melhor sobrevivência ao longo dos últimos anos. Na população mundial, a sobrevivência média após cinco anos é de 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevivência aumenta para 85%; já nos países em desenvolvimento fica em 60% (Brasil, 2012).

Dentre os fatores de risco relacionados ao câncer de mama, alguns deles estão bem estabelecidos: história familiar, menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. A idade permanece como um dos fatores de risco mais importantes. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta, provavelmente por influência da menopausa (Clemmesen, 1948). Além desses, a exposição prévia à radiação ionizante, mesmo em baixas doses, particularmente durante a puberdade, aumenta o risco de desenvolver câncer de mama. Ao contrário do câncer do colo uterino, o câncer de mama está ligado ao processo de urbanização da sociedade, onde há maior risco de diagnóstico dentre mulheres com elevada condição socioeconômica (Chang et al., 2012).

Fatores genéticos também estão associados ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama. Mulheres que apresentam mutação hereditária nos genes BRCA1 e BRCA2 podem ter 85% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos de idade (Kent et al., 1995).

A influência de hábitos de vida, como a amamentação, a prática de atividade física e alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associadas a um menor risco do desenvolvimento de câncer de mama (Brekelmans et al., 2003).

A idéia da prevenção primária em câncer de mama ainda não é totalmente viável devido à influência heterogênea dos fatores de risco e às características genéticas envolvidas. Até o momento, a mamografia, para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, é recomendada como método efetivo para rastreamento e detecção precoce (Tabár et al., 2001), com influência na mortalidade causa-específica (Gøtzsche et al., 2011). No Brasil, o rastreamento mamográfico recomendado para o câncer de mama segue a seguinte política: mulheres de 40 a 49 anos realizam exame mamográfico, pelo menos a cada dois anos; mulheres de 50 a 69 anos realizam exame clínico anual das mamas; mulheres de alto risco de desenvolvimento de câncer de mama (história familiar ou história prévia de neoplasia da mama *in situ*) com 35 ou mais anos, realizam exame clínico e mamografias anuais (Brasil, 2009).

Uma vez diagnosticado o câncer de mama, a escolha do tratamento depende do estágio clínico da doença, do tipo histológico, das condições clínicas e do desejo da paciente. Mesmo que a decisão do tratamento inicial seja feita com base no tumor primário e na presença de linfonodos axilares palpáveis, os achados cirúrgicos estabelecem a extensão patológica da doença, que dita o prognóstico e a necessidade de tratamentos complementares.

A mastectomia radical, inicialmente introduzida por Halsted (1894) – e depois modificada por Patey (1948), Urban (1957) e Madden (1965) – foi o tratamento de escolha para o câncer de mama independentemente do tipo, tamanho ou idade da paciente. Com o advento do tratamento conservador, que consiste na remoção cirúrgica do tumor com margens de segurança seguida de radioterapia (RT) de toda mama com ou sem tratamento das cadeias linfonodais adjacentes para erradicar doença residual, muitas mulheres passaram a ter a opção de preservar suas mamas sem prejuízo da sobrevida (Veronesi et al., 1986).

O acometimento tumoral dos linfonodos axilares foi ganhando força como fator prognóstico em pacientes com câncer de mama inicial. A dissecação axilar tradicionalmente vinha sendo um componente rotineiro na cirurgia da neoplasia mamária, devido ao estadiamento patológico linfonodal e com benefícios em controle tumoral (McCready et al., 2005). Contudo, a morbidade associada à cirurgia axilar – principalmente linfedema, neuropatia e disfunção da cintura escapular – com impacto negativo na qualidade de vida das pacientes passou a ser questionada em pacientes sem suspeita clínica ou imaginológica de acometimento linfonodal.

A avaliação do comprometimento linfonodal axilar, por meio da pesquisa do linfonodo sentinela (LS), vem de encontro a essa discussão, pois permite selecionar os pacientes para a dissecação axilar, sendo um método aceito em vários centros de referência no tratamento do câncer de mama (Wasif et al., 2010). Pacientes com LS positivo devem ter dissecação axilar realizada (Lyman et al., 2005; Veronesi et al., 2010a), até que estudos

com nível I de evidência confirmem se o procedimento poderá ser dispensável em casos selecionados (Giuliano et al., 2011; Barry et al., 2012).

Após a difusão do tratamento conservador, vários estudos aleatorizados o compararam diretamente com a mastectomia radical modificada e todos mostraram sobrevida global equivalente para mulheres submetidas a uma ou a outra abordagem. Dois destes estudos apresentam 20 anos de acompanhamento (Veronesi et al., 2002; Fisher et al., 2002).

Além disso, importante metanálise de 78 estudos aleatorizados envolvendo mais de 42.000 pacientes e enfocando a importância da recidiva local (analisando o papel da RT, da extensão cirúrgica, e finalmente a radicalidade da cirurgia perante a RT), mostra que a adição da RT na mama conservada diminui pela metade a taxa de recidiva local, reduz para 1/6 a taxa de mortalidade por câncer de mama, e, finalmente, mostra que em cada quatro recidivas locais evitadas em 15 anos, uma morte por câncer de mama seria evitada, sendo que o benefício dessa adição seria mais evidente após o quinto ano de acompanhamento (Clarke et al., 2005; Darby et al., 2011).

Sendo assim, o tratamento conservador é constituído de um componente cirúrgico (quadrantectomia, nodulectomia, ou ainda ressecção segmentar, seguida ou não de dissecação axilar) e um radioterápico (RT de toda mama com ou sem as cadeias linfonodais adjacentes), sendo a recomendação principal de tratamento inicial para o câncer de mama em estágios iniciais. A ausência da RT no tratamento conservador aumenta significativamente a chance de recorrência local (RL) (Veronesi et al., 2001; Malmström et al., 2003; Botteri et al., 2010), que está fortemente

estabelecida como fator predisponente para metástase à distância e sobrevida (Barros et al., 2002; Clarke et al., 2005).

A prescrição de RT respeita doses biologicamente equivalentes a 60 Gray (Gy) em fracionamento convencional (2 Gy por dia) – ou seja, em 6 semanas – como padrão atual para pacientes com câncer de mama em estágio inicial e submetidas a cirurgia conservadora. Desse total, 50 Gy são administrados na mama remanescente incluindo ou não as cadeias linfonodais, e 10 Gy restantes são administrados como um reforço de dose (em inglês, *boost*) somente no leito tumoral.

Alterações nos esquemas de fracionamento têm se tornado mais populares particularmente em países onde os equipamentos de RT não estão disponíveis para a população em massa, ou para pacientes que necessitam se deslocar por grandes distâncias entre suas residências e os serviços de RT (Lim et al., 2006; Srokowski et al., 2008; Ramsey et al., 2010), ou mesmo pelo simples fato de se terminar o tratamento em menos tempo.

A partir da idéia de encurtar o tempo de tratamento e manter a equivalência do efeito radioterápico com alteração na dose de prescrição – a chamada RT hipofracionada – alguns estudos aleatorizados buscaram comparar o tratamento de pacientes com RT de toda a mama em esquema convencional versus (vs) RT hipofracionada (Olivotto et al., 1996; Schomberg et al., 1997; Shelley et al., 2000; START Trialists' Group, 2002; START Trialists' Group, 2002a; Owen et al., 2006; Whelan et al., 2010) mostrando não inferioridade na comparação dos desfechos.

Modelos radiobiológicos sugerem que o tratamento com aumento da dose diária e administrado em tempo menor pode ter a mesma efetividade (Fowler et al., 1989). No caso dos estudos de hipofracionamento, o tratamento convencional de 6 semanas foi comparado ao tratamento administrado em 3 semanas. Após 10 anos de acompanhamento (Whelan et al., 2010; Haviland et al., 2012), esta estratégia de tratamento tem se mostrado tão efetiva quanto a convencional, a despeito de ressalvas que precisam ser feitas às pacientes que recebem quimioterapia (QT) neoadjuvante, ou que são submetidas à reconstrução imediata da mama, e, por último, nas pacientes que necessitam do reforço de dose (Smith et al., 2011).

Como a grande maioria das RL se desenvolve no tecido em volta do leito tumoral, usualmente dentro de uma margem de 2 cm (Fisher et al., 1994; Dehnim et al., 2008), e os casos de reincidência em um quadrante diferente do inicialmente acometido pela neoplasia são passíveis de serem considerados como um novo carcinoma ipsilateral (Liljegren et al., 1999; Huang et al., 2002; Vaidya et al., 2004), torna-se questionável a necessidade de RT de toda a mama após uma cirurgia conservadora. Essa vertente, aliada à ideia de diminuir o tempo de RT, já pesquisada pelas instituições que fazem a RT hipofracionada total da mama, levou ao surgimento da RT acelerada parcial da mama (RTAPM), que consiste na irradiação apenas do leito operatório com margens de segurança, feita em um menor tempo e com doses por fração maiores, porém equivalente ao tratamento convencional. A RTAPM baseia-se então nesses dois princípios:

- a) restrição do volume-alvo da RT – ao invés de toda a mama – ao local da excisão cirúrgica e adjacências do leito tumoral, visando apenas os tecidos que estão em maior risco de RL;
- b) diminuir o número de visitas diárias ao serviço de RT.

O uso da RTAPM permite inferir algumas vantagens (Lehman M et al., 2010; Njeh et al., 2010): um potencial para a redução de toxicidade ao poupar tecidos sadios irradiados com a RT convencional; a possibilidade de tratamentos rápidos, menos onerosos e com menos inconvenientes às pacientes (Suh et al., 2005; Greenup et al., 2012); assim como diminuir as filas de espera para tratamento em serviços públicos de assistência à saúde (Athas et al., 2000; Ministério da Saúde, 2009).

Diante desses benefícios hipotéticos, estudos clínicos passaram a analisar a eficácia e não inferioridade da RTAPM quando comparada ao tratamento convencional (Smith et al., 2000; Njeh et al., 2010; Polgár et al., 2010; Keshtgar et al., 2011).

Os tratamentos hipofracionados podem ser explicados, em termos de equivalência de dose aos tratamentos convencionais, por modelos radiobiológicos. Assim, uma dose total numericamente inferior, desde que administrada em poucas frações de doses maiores em um curto período de tempo, pode ser tão efetiva quanto a dose tradicional em esquema de fracionamento padrão.

Através dos modelos radiobiológicos – sendo o mais aceito o modelo linear quadrático (Fowler et al., 1989) – equações envolvendo múltiplas variáveis conseguem gerar relação entre a dose total, o tempo de

tratamento, a dose de radiação administrada por fração, e a sensibilidade ou resposta tecidual à irradiação. Esta última variável, tanto no tumor quanto nos órgãos sadios, é categorizada e expressa através da relação α/β , expressa em unidades absolutas de dose, ou Gy, cujo valor está relacionado ao tipo de resposta à irradiação. Conforme aumenta o valor absoluto de α/β , mais precoce é o padrão de resposta do tecido à irradiação. Como regra geral, os tumores têm resposta precoce por sua alta divisão celular (α/β alto, em torno de 10 Gy) e tecidos sadios podem ter resposta aguda ou tardia. De acordo também com o modelo linear quadrático, tecidos tumorais que possam ter um α/β mais baixo poderiam se beneficiar do hipofracionamento, como as neoplasias da próstata (Brenner et al., 2003).

Existem evidências clínicas sugerindo um padrão de resposta tardia à irradiação das mamas remanescentes após cirurgia conservadora, ou seja, as células do parênquima mamário e eventuais remanescentes tumorais teriam um valor baixo de α/β (Olivotto et al., 1996; Schomberg et al., 1997; Shelley et al., 2000; START Trialists' Group, 2002; START Trialists' Group, 2002a; Owen et al., 2006; Whelan et al., 2010).

Várias técnicas de RTAPM têm sido utilizadas com resultados animadores para o controle local (CL) da neoplasia em casos bem selecionados de câncer de mama em estágio inicial (Antonucci et al., 2009; Nelson et al., 2009; Polgár et al., 2010; Veronesi et al., 2010), descritas abaixo e ilustradas na figura 1:

- a) Irradiação externa: a sistemática basicamente é a mesma de um tratamento de toda a mama, mas apenas a cavidade cirúrgica

com margens de 1-2 cm passa a ser o alvo do tratamento. Como estratégia de entrega da dose, deve-se usar planejamento tridimensional conformado (Berrang et al., 2011; Shaitelman et al., 2011), em que vários arranjos de campos são utilizados para se obter a melhor conformidade. Ou ainda, pode-se incorporar a RT de intensidade modulada, que segue as mesmas etapas acima, porém feixes de radiação com modulação de sua intensidade conseguem gerar tratamentos ainda mais conformados, com maior homogeneidade da dose entregue ao volume-alvo (Livi et al., 2010) e com mais probabilidade de preservar os tecidos normais adjacentes. As doses de tratamento tipicamente são 35 a 38,5 Gy, divididos em 10 frações, duas vezes ao dia, em 5 dias.

- b) Braquiterapia: a palavra braquiterapia deriva do prefixo grego *braquis* (“perto”), e consiste na estratégia de exposição dos tecidos à radiação originada de curtas distâncias. Usualmente são colocadas fontes naturais ou artificialmente emissoras de radiação no interstício tumoral, na luz de órgãos ocos, ou em contato com cavidades cirúrgicas. No caso da mama, a RTAPM por braquiterapia pode ser feita de várias formas, sendo ainda classificada de acordo com a taxa de dose emitida pela fonte de tratamento escolhida – baixa taxa de dose, até 2 Gy/h (prescrição de 45 a 50 Gy administrados através de um implante temporário, em dose única, ao longo de 24 a 72 horas) ou alta taxa de dose, acima de 12 Gy/h (prescrição de 34 Gy administrados através de

um implante temporário, em 5 dias, em 10 frações de 3,4 Gy cada, duas vezes ao dia). Os implantes com taxa de dose entre esses 2 valores são chamados de média taxa de dose, não utilizados na prática clínica da RTAPM do câncer de mama. A braquiterapia intersticial requer a colocação de vários cateteres dispostos estrategicamente ao longo do tecido mamário no leito tumoral (Strnad et al., 2010). Em seguida, as fontes radioativas são inseridas dentro desses cateteres para que a dose prescrita seja administrada. A braquiterapia intracavitária é feita por intermédio de aplicadores específicos colocados no leito tumoral. Dentro desses vários tipos de diferentes dispositivos disponíveis, existem um ou vários cateteres com lúmen, por onde percorrem as fontes radioativas (Zannis et al., 2005).

- c) Radioterapia intraoperatória: esta técnica resume-se à aplicação de uma dose única (fração única) de radiação direcionada ao leito operatório. Pode ser feita através da inserção de dispositivos que emitem Raios-X de baixa energia (kilovoltagem) (Vaidya et al., 2010), aplicadores de braquiterapia de alta taxa de dose que são posteriormente carregados com Irídio-192 (Beal et al., 2007), um microtubo de Raios-X colocado em contato direto com o leito operatório (Ivanov et al., 2011), ou ainda aplicadores cilíndricos (colimadores) que delimitam a região a ser irradiada com elétrons gerados por aceleradores lineares (Veronesi et al., 2001).

Figura 1 - Modalidades de RTAPM. A - radioterapia externa; B - braquiterapia intersticial; C - braquiterapia intracavitária; D - radioterapia intraoperatória com acelerador linear dedicado (sistema “Intrabeam”); E - radioterapia intraoperatória com acelerador linear dedicado produtor feixe de elétrons. Notas: RT 3D – radioterapia tridimensional, IMRT – radioterapia de intensidade modulada do feixe

Cada uma das técnicas apresenta vantagens e desvantagens inerentes às próprias limitações e curva de aprendizado dos envolvidos, mas todas compartilham a filosofia da RTAPM.

Várias instituições vêm estudando a RTAPM como alternativa à RT convencional de toda a mama, sendo os principais estudos assim divididos:

- a) Estudos prospectivos de braço único e séries de casos que sugerem baixa taxa de RL (entre zero e 9%), com bons resultados

cosméticos e toxicidade aceitável com o uso da RTAPM (King et al., 2000; Veronesi et al., 2001; Kuske et al., 2006; Cuttino et al., 2008; Nelson et al., 2009; Berrang et al., 2010; Harper et al., 2010; Polgár et al., 2010; Strnad et al., 2010; Yeo et al., 2010);

- b) Três estudos aleatorizados de fase III publicados até agora (Ribeiro et al., 1993; Polgár et al., 2007; Vaidya et al., 2012), com acompanhamento de 5, 12 e 5 anos, respectivamente. Com exceção do primeiro, que utilizou critérios de seleção diferentes do que se preconiza hoje, os demais não mostram inferioridade oncológica ao comparar RTAPM com RT da mama toda;
- c) Uma metanálise (Valachis et al., 2010) agrupou pacientes desses estudos e mostrou que não há diferença estatística quando se analisa a sobrevida (*odds ratio* [OR] 0,91, intervalo de confiança [IC] 95% 0,67 – 1,23), porém a recorrência local desfavoreceu o grupo de RTAPM (OR 2,15, IC 95% 1,4 – 3,31), provavelmente pela inclusão do estudo de Ribeiro e cols. (1993), que selecionaram pacientes com tumores de até 4 cm, carcinomas ductais e lobulares, além de pacientes com componentes *in situ* extensos e margens positivas à nodulectomia.

A tabela 1 ilustra um resumo desses e outros estudos clínicos envolvendo essas diferentes técnicas de RTAPM.

Desta maneira, ainda há poucos estudos com nível de evidência 1 e/ou com mais de 10 anos de acompanhamento das pacientes. Mesmo assim, a técnica vem se tornando cada vez mais popular e, para se ampliar

as possibilidades de indicação de RTAPM fora de estudos clínicos, ou mesmo tentar restringir a sua indicação para uma população selecionada, a *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) publicou um guia de conduta (Smith et al., 2009) feito com dados de ensaios clínicos aleatorizados prospectivos e de 38 estudos com braço único. De maneira semelhante, o *Groupe Européen de Curiethérapie* juntamente com a *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (GEC-ESTRO) (Polgár et al., 2010) definiram um grupo de baixo risco semelhante ao definido pela ASTRO, com diferença apenas na idade (≥ 50 anos) e tamanho tumoral (≤ 3 cm), conforme ilustra a tabela 2.

Dentre as técnicas apresentadas, a ressecção ampla da lesão com análise de margens e de LS imediatamente seguida por RTAPM na forma de dose única administrada no período intra-operatório com elétrons (EIO) parece ser a estratégia mais promissora em termos práticos. Foi idealizada no final dos anos 90 na Europa (Dubois et al., 1997), e clinicamente introduzida por Veronesi et al., (2001) no Instituto Europeu de Oncologia, utilizando um acelerador linear móvel e dedicado, apoiado sobre um braço móvel, montado dentro de uma sala cirúrgica. A dose de 21 Gy é prescrita na região delimitada por um aplicador cilíndrico (também chamado colimador), usualmente posicionado sobre o leito operatório. A máquina dedicada exclusivamente para esse procedimento, no entanto, é onerosa e não disponível em grande parte das instituições de saúde.

Tabela 1 - Resumo de estudos clínicos envolvendo RTAPM

Autor	Estudo	Pacientes	Seguimento	Tratamento	RL 5 anos	Cosmese excelente/boa
Strnad	Coorte	274	5,2	BTI	2,9%	90%
Antonucci	Coorte	199	9,6	BTI	5%	99%
Polgar	Fase III	128	6,8	BTI	4,7%	77%
Vicini (2010)	Coorte	1440	60	BTIC	2,6%	90%
Jeruss	Coorte	194	54,4	BTIC	3,1%	92%
Benitez	Coorte	43	65	BTIC	0	81,3%
Magee	Coorte	353	96	RT externa	25%	-
Taghian	Coorte	99	36	RT externa	2%	97%
Vicini (2011)	Coorte	52	54	RT externa	6%	-
Veronesi	Coorte	590	20	EIO	0	92%
Mussari	Coorte	47	48	EIO	0	92%
Vaidya	Fase III	854	48	EIO	1,2%	-

NOTAS: BTI – braquiterapia intersticial, BTIC – braquiterapia intracavitária, EIO – eletroterapia intraoperatória, RL – recidiva local, RT – radioterapia.

Tabela 2 - Recomendações de RTAPM

Variável	Grupo aceitável da ASTRO	Grupo de baixo risco da ESTRO
Idade	> 60 anos	> 50 anos
Mutação do gene BRCA	Não	Indiferente
Tamanho tumoral	< 2 cm	< 3 cm
Estadiamento T	T1	T1 e T2
Margens	Negativas $\geq$ 2 mm	Negativas $\geq$ 2 mm
Grau	Indiferente	Indiferente
Invasão linfovascular	Não	Não
Receptores hormonais	Positivos	Qualquer
Multicentricidade	Unicêntrico	Unicêntrico
Multifocalidade	Unifocal	Unifocal
Histologia	CDI, mucinoso, tubular ou colóide	CDI, mucinoso, medular ou colóide
CDIS	Não	Não
Componente <i>in situ</i> extenso	Não	Não
CLIS associado	Permitido	Permitido
Estágio nodal	pN0 por BLS ou linfadenectomia	pN0 por BLS ou linfadenectomia
Tratamentos neoadjuvantes	Não	Não

NOTAS: ASTRO – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, BLS – biópsia de linfonodo sentinela, CDI – carcinoma ductal invasor, CDIS – carcinoma ductal in situ, CLIS – carcinoma lobular in situ, ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.

Assim sendo, a possibilidade de se realizar EIO para o câncer de mama com equipamentos que não sejam exclusivamente dedicados passa a se tornar atrativa, principalmente pelos seguintes argumentos: diminuir o tempo de tratamento com a mesma eficácia oncológica; validar a idéia da RTAPM para o Brasil, onde o manejo do câncer de mama também sofre com os problemas de saúde pública, como filas de espera, indisponibilidade de tratamento para todos os pacientes, e grandes distâncias de deslocamento dos pacientes de suas casas aos serviços de saúde (Ministério da Saúde, 2009); e usar instalações de RT que tenham um acelerador linear não dedicado (ALND) e uma sala cirúrgica contígua ou próxima, aproveitando a experiência obtida com RT intraoperatória para outros sítios tumorais e consequentemente não havendo necessidade de investimento em aceleradores lineares dedicados portáteis.

Com esse propósito, um estudo prospectivo foi aberto em maio de 2004 no Hospital Sírio-Libanês, utilizando EIO nos mesmos moldes da técnica de Veronesi, porém não com um acelerador dedicado, e sim com um ALND.

2 OBJETIVOS

PRIMÁRIOS

Analisar a EIO no câncer invasivo de mama em estágio inicial como modalidade radioterápica adjuvante única após a cirurgia conservadora, investigando:

- A frequência de complicações imediatas e tardias;
- A situação estética das mamas após o tratamento;
- As taxas de sobrevida livre de doença;
- As taxas de sobrevida livre de falha local.

SECUNDÁRIOS

Investigar dentre as variáveis demográficas, histopatológicas e técnicas envolvidas, eventual relação com:

- Risco para recorrência;
- Toxicidades aguda e tardia;
- Prejuízo em resultados estéticos.

3 MÉTODOS

Um protocolo de pesquisa, na forma de ensaio clínico prospectivo, foi iniciado em maio de 2004 no Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo, Brasil, envolvendo tratamento de pacientes com câncer de mama invasivo inicial que preencheram os critérios de elegibilidade. A intervenção era a EIO como modalidade radioterápica adjuvante única, realizada imediatamente após a ressecção segmentar de mama (APÊNDICE A). Todas as pacientes assinaram a autorização para tratamento após esclarecimento de informações (APÊNDICE B) e o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do mesmo Hospital.

Àquela ocasião, a sistemática para inclusão respeitava os seguintes passos:

- A avaliação pré-inclusão deveria conter: história clínica, exame físico, mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância magnética de mama, raios-X de tórax, exames laboratoriais pré-operatórios de rotina;
- Os critérios de inclusão eram: sexo feminino, idade ≥ 40 anos, tamanho tumoral ≤ 3 cm, sem linfonodos axilares palpáveis, linfonodo sentinela e margens cirúrgicas livres na biópsia de congelação, histologia carcinoma ductal infiltrativo, ausência de comprometimento de pele, ausência de componente intraductal na biópsia original, lesão com baixa probabilidade de multicentricidade e multifocalidade pelos exames de imagem, e

assinatura do termo de consentimento informado para pesquisa (APÊNDICE B);

- Critérios de exclusão: idade < 40 anos, tamanho > 3 cm, linfonodos axilares palpáveis, linfonodo sentinela e/ou margens cirúrgicas positivos à congelação, comprometimento de pele, comorbidades ou intercorrências que contra-indiquem cirurgia conservadora e/ou RT (gravidez, proporção tamanho da mama/ tamanho do tumor, colagenoses, dentre outros), presença de metástases, outras neoplasias em atividade com exceção de tumores basocelulares ou escamosos de pele ou carcinoma *in situ* de colo uterino;
- As histologias carcinoma ductal *in situ* e lobular invasivo – presumivelmente pela maior chance de multifocalidade e multicentricidade (van den Broek et al., 2007) – também não entraram no estudo.

Em abril de 2009, uma atualização do projeto inicial deste estudo foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo, Brasil (APÊNDICE C), por alguns motivos, dentre os quais a publicação das recomendações de conduta em RTAPM (Smith et al., 2009; Polgár et al., 2010a). A casuística foi então realocada para a condição “**série institucional de casos**” para assim permitir a inclusão e posterior análise retrospectiva de todas as pacientes tratadas até então.

Desta maneira, foram atualizados os dados coletados no projeto inicial, os critérios de inclusão foram revistos em função da publicação das

recomendações de conduta, e foram recoletadas algumas variáveis, como as complicações imediatas e tardias, a satisfação estética com as mamas após o tratamento. Finalmente, os desfechos principais desta análise foram as taxas de complicações e de eventos estéticos desfavoráveis e a sobrevida livre de falha local. A busca, dentre as variáveis envolvidas, por algum preditor de prejuízo nos resultados cosméticos ou de risco para recorrência foi o desfecho secundário.

Mudanças nos critérios de inclusão após a atualização do protocolo:

- Idade $\geq$ 50 anos;
- Carcinoma ductal invasivo, confirmado por biópsia, ou outras histologias com características ductais;
- Tamanho do tumor até 2,0 cm através de mensuração clínica ou por informação dos exames de imagem.

Até março de 2011, haviam sido tratadas com EIO 169 pacientes.

3.1 PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA

Todas as pacientes deste estudo foram submetidas à pesquisa do LS para posterior biópsia radioguiada. Os critérios de inclusão geralmente utilizados para esse procedimento são: pacientes com carcinoma ductal invasivo, estádios T1 a T3 e axila clinicamente negativa à palpação. Os critérios de exclusão são: tratamento prévio na axila ou outro tumor primário na mama, axila clinicamente positiva à palpação. Portanto, os critérios de

inclusão do presente estudo se encaixam nestes critérios genéricos para a pesquisa do LS.

Procedimento radioisotópico: as pacientes eram submetidas a uma injeção de 0,2 mCi de colóide marcado com Tecnécio-99 metaestável (dextran₅₀₀-^{99m}Tc), cerca de três horas antes da cirurgia (0,2 ml/injeção). A injeção era realizada por via peritumoral, intradérmica ou ao redor do plexo subareolar.

As imagens pré-operatórias (linfocintilografia) da paciente eram realizadas de 30 a 120 minutos após a injeção do radiotraçador em uma câmara de cintilação computadorizada de duas cabeças ou acoplada à tomografia computadorizada.

Os LS eram então identificados e tinham sua projeção demarcada na pele. Em seguida a paciente era encaminhada ao centro cirúrgico.

3.2 CIRURGIA

3.2.1 Ressecção da lesão primária

As cirurgias foram realizadas em uma sala cirúrgica localizada dentro das instalações do departamento de RT, contígua à sala do acelerador linear. A cirurgia da mama consiste em uma quadrantectomia padrão, incluindo as margens de segurança macroscópica de pelo menos 2,0 cm ao redor do tumor e a remoção da fáscia peitoral principal subjacente, com identificação adequada para a análise do patologista (figuras 2 e 3). A pele supra tumoral pode ou não ser ressecada, dependendo do volume tumoral e sua distância da pele. Geralmente, é retirada por uma incisão circular com

diâmetro de 4,0 a 5,0 cm. A pele sobrejacente ao tumor é preservada nas seguintes condições: tumor medindo menos que 1,0 cm de diâmetro, localização profunda, distância a partir da pele estimada pela RM de 3,0 cm ou mais, e margens cirúrgicas livres avaliadas no intraoperatório.

Figura 2 - Quadrantectomia clássica

Figura 3 - Peça cirúrgica da ressecção segmentar da mama, com retalho de pele supratumoral retirado em monobloco

3.2.2 Biópsia radioguiada do linfonodo sentinela

Após o término da ressecção do tecido mamário e a verificação das margens cirúrgicas pela análise intraoperatória, as pacientes são submetidas à biópsia radioguiada do LS (BLS) com o monitoramento por sonda gama (*gamma probe*).

São verificados os níveis de radiação do(s) LS na paciente (medida *in vivo*), após sua remoção cirúrgica (medida *ex vivo*) e da radiação de fundo ou *background* (BG). Também é avaliado o nível de radiação no leito de ressecção do LS com o *gamma probe*. Neste momento é constatado o nível de radiação do leito após a remoção do LS, tendo que ser próximo do BG, para descartar eventuais LS remanescentes não ressecados.

Apesar das diferentes posições do tumor na mama, a ressecção do LS é realizada sempre que possível pela mesma incisão da ressecção do tumor primário, através de acesso retromamário e com o auxílio de afastadores apropriados iluminados, tesouras e pinças longas (Barros et al., 2007) (figura 4).

A avaliação intraoperatória das margens é baseada em exames histopatológicos e citológicos, sendo a constatação de margens livres morfológicamente determinadas através da observação de pelo menos duas unidades lobulares entre a lesão e a margem cirúrgica (Barros et al., 2003). Caso as margens se mostrem positivas à ressecção inicial, uma ou mais ampliações são realizadas até que haja a negatificação das margens.

Figura 4 - Pesquisa de linfonodo sentinela usando o mesmo acesso da ressecção segmentar

3.2.3 Preparo para a EIO

Uma vez que a quadrantectomia com avaliação das margens e a BLS foram concluídas, e ambas mostram-se sem evidência de neoplasia, o tecido glandular remanescente é separado do músculo peitoral maior (extensão de 3,0 a 4,0 cm) e da pele (2,0 a 3,0 cm).

Após o preenchimento do leito cirúrgico com uma compressa úmida e aplicação de curativos sobre a ferida, a paciente é transferida para a sala do acelerador linear, onde todas as instalações necessárias para a anestesia ficam à disposição (figura 5). O trajeto entre as duas salas é curto, não mais do que 10 metros de extensão, conforme ilustra a figura 6.

Figura 5 - Transferência da paciente para a sala do acelerador linear

Figura 6 - Mapa ilustrativo do serviço de radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, mostrando a relação entre a sala cirúrgica e a sala do acelerador linear. A seta vermelha indica o trajeto (10 metros de extensão)

A fim de evitar a irradiação da parede torácica e permitir que a dose de prescrição da EIO atinja somente o volume-alvo no parênquima mamário, um disco de proteção é colocado cautelosamente abaixo do parênquima mamário e acima do músculo peitoral. Esse disco é composto por 3 camadas, sendo a primeira de 4,5 mm de chumbo (posicionada em contato com a parede torácica), depois de 3 mm de alumínio (no meio) e por último de 1 mm de silicone (acima), totalizando 0,85 cm de espessura (figura 7). É possível escolher três tamanhos de disco (6, 8 e 10 cm de diâmetro), sendo sempre colocado o maior a passar pela incisão e se encaixar no leito operatório. Apresenta ainda algumas perfurações na sua periferia que podem servir de reparo para fixação (figura 8). A função principal do disco é absorver a irradiação direta (chumbo) e retro-espalhada (alumínio) (Intra et al., 2006), evitando dessa forma irradiação desnecessária da parede torácica, pulmões e coração.

Em seguida, o parênquima mamário é temporariamente aproximado sobre o disco por pontos separados, expondo o tecido-alvo para o feixe de elétrons.

Na sala do acelerador linear há um extenso cuidado com relação à infecção. Por esse motivo todas as partes e estruturas entre a sala operatória e a do acelerador são esterilizadas antes do procedimento em si. No entanto, as pacientes são acompanhadas pelo grupo institucional de controle de infecção hospitalar durante sua internação. Qualquer caso de infecção é prontamente notificado e tratado adequadamente.

Figura 7 - Conjunto de discos unidos feitos de chumbo (embaixo), alumínio (no meio) e silicone (em cima)

Figura 8 - Disposição do disco abaixo do parênquima a ser tratado; fixação por pontos separados

3.2.4 Tratamento radioterápico

A EIO é realizada através de um acelerador linear com possibilidade de geração de fótons ou elétrons, sendo esta última forma com energias variando de 6 a 21 MeV com taxa de dose de 3 Gy/min. Uma dose única total de 21 Gy é prescrita e administrada diretamente no volume-alvo do parênquima mamário, definido com a participação conjunta do radioncologista e do cirurgião em função do diâmetro do colimador escolhido e do reconhecimento do leito operatório.

Para a irradiação, faz-se a mensuração da espessura do parênquima, obtida através de medidas feitas por várias inserções perpendiculares de uma agulha (figura 9) no parênquima, até que toque o disco. A energia do feixe de elétrons é escolhida da seguinte forma: a média dessas medidas gera a espessura necessária para tratamento. Com o uso do gráfico de porcentagem de dose na profundidade e sua relação com as várias energias de elétrons disponíveis (gráfico 1), a energia escolhida é aquela cuja porcentagem de dose de 90% alcance a espessura obtida (Palta et al., 1995). O colimador circular estéril escolhido é colocado sobre o parênquima suturado e depois conectado ao acelerador linear, respeitando a incidência perpendicular do feixe no volume-alvo a ser tratado (Biggs et al., 2003). Há colimadores com diâmetros diferentes (4, 5 e 7 cm) e a escolha é adaptada a cada caso (figura 10) conforme o tamanho da incisão e/ou do leito tumoral. Caso o leito operatório seja insatisfatoriamente englobado pelo cone em função de uma incisão cirúrgica pequena, esta é ampliada neste momento para que caiba um colimador maior.

Figura 9 - Mensuração da espessura de parênquima a ser tratado com agulha e régua (no detalhe)

Gráfico 1 - Relação entre a porcentagem de dose profunda e a energia de elétrons

NOTA: MeV – Milhões de elétron-volt.

Figura 10 - Colocação do colimador circular

Após a colocação do colimador, aproveitando a possibilidade da emissão de feixes de fótons pelo acelerador linear, uma radiografia de checagem (também chamada de portal-filme) é realizada. Um filme radiológico é posicionado abaixo da paciente, ortogonalmente ao feixe de elétrons para assegurar o alinhamento entre o colimador e o disco. Após o processamento desse filme, é possível verificar o alinhamento entre o disco e o colimador. Caso não esteja adequado, o radioncologista faz as alterações para melhorar o posicionamento do disco e/ou do colimador, requerendo então a realização de outra imagem (figura 11). Esse processo é realizado tantas vezes quantas forem necessárias para assegurar um alinhamento apropriado, já que essa etapa garante a não irradiação das estruturas profundas como a parede torácica, os pulmões e o coração.

Figura 11 - Portal-film de verificação. A disposição é considerada adequada quando o colimador está totalmente sobreposto ao disco

Confirmado o alinhamento adequado entre o colimador e o disco, a equipe sai da sala e o tratamento é administrado à paciente, sob visão indireta através da câmera interna colocada tanto para os monitores de anestesia quanto para a paciente (figura 12).

Figura 12 - Paciente recebendo o tratamento

3.2.5 Finalização da cirurgia

Após a administração da dose ser concluída, o dispositivo de colimação é removido, a sutura da glândula é desfeita e o disco é retirado. A cirurgia é então finalizada, podendo o parênquima ser aproximado ou reconstruído através de técnicas de oncoplastica (Munhoz et al., 2007; Franchelli et al., 2011) para permitir bons resultados estéticos, quando indicado pelo cirurgião. Rotineiramente um dreno a vácuo fino é deixado e a incisão na pele é cuidadosamente fechada.

3.3 ACOMPANHAMENTO

O tratamento adjuvante sistêmico é prescrito de acordo com a prática do médico assistente, respeitando recomendações contemporâneas (Goldhirsch et al., 2005; NCCN, 2013). Caso o exame anatomopatológico final seja discrepante do inicialmente observado no momento da cirurgia, a estratégia de tratamento também é readequada ao estadiamento final.

A avaliação de acompanhamento das pacientes é agendada em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a cirurgia e depois semestralmente. Todos os eventos de sobrevida são medidos a partir da data da cirurgia até o evento, avaliado por exame clínico das mamas e exames de imagem (mamografia, ultrassonografia e outros, caso haja indicação clínica).

3.4 ANÁLISE DOS DESFECHOS

O desfecho primário do estudo inicialmente aberto em 2004 foi RL na mama remanescente como primeiro evento desfavorável. Os desfechos secundários foram avaliação da toxicidade local e resultados cosméticos.

A RL foi definida pelo reaparecimento de câncer, quer invasivo quer *in situ*, na mama tratada podendo representar tanto uma verdadeira recorrência (VR) ou um segundo tumor primário (ST). A VR e o ST, em teoria, devem ser considerados entidades distintas, sendo a VR originada devido ao remanescente de células malignas residuais no mesmo quadrante do tumor. Por outro lado, o ST surge em outro quadrante da mama ipsilateral, sugerindo uma origem clonal distinta da neoplasia (Gujral et al., 2011).

A presença ou ausência de seromas, hematomas, necrose gordurosa ou esteatonecrose, infecções e deiscência de sutura foram investigadas como manifestações de toxicidade local em todos os momentos após a cirurgia, porém temporalmente esses eventos também foram subclassificados em agudos ou precoces quando apareciam em até um mês após a cirurgia; e em crônicos ou tardios quando apareciam a partir de um mês da cirurgia, durante o acompanhamento.

Os resultados cosméticos foram avaliados pelo médico a partir de 12 até 18 meses após a EIO de acordo com os critérios de *Harvard/RTOG/NSABP* (Harris et al., 1979; Abner et al., 1991; Trombetta et al., 2009). Estes resultados foram classificados, quando se compara a mama tratada com a outra em:

- excelente (pouca ou nenhuma diferença no tamanho, na simetria ou forma);
- bom (assimetria leve no tamanho ou forma);
- regular (óbvias diferenças no tamanho e/ou forma) e
- ruim (mudança acentuada na aparência, envolvendo mais de ¼ da mama).

3.5 ANÁLISE DA CASUÍSTICA

Os dados foram coletados dos respectivos prontuários, ou diretamente com as pacientes, pessoalmente nas consultas iniciais e de acompanhamento, ou finalmente através de contato telefônico. As seguintes variáveis de interesse foram analisadas:

- Razão para a exclusão do protocolo;
- Idade na data do procedimento e no último contato;
- Condição menstrual;
- Tamanho tumoral clínico e patológico, definido de acordo com o estadiamento proposto pelo AJCC – do inglês *American Joint Committee on Cancer* (Singletary et al., 2002);
- Condição do LS na biópsia de congelação e na patologia definitiva (Lyman et al., 2005), estratificado em negativo ou positivo;
- Condição das margens cirúrgicas, de acordo com o número de ampliações até a negatização na biópsia de congelação, e na patologia definitiva, estratificado em:

- Livre ou negativa (duas unidades lobulares livres de células neoplásicas entre o tumor e a margem)
- Positiva: exígua (células tumorais a menos que 2 unidades lobulares da margem), focalmente positiva (células tumorais atingindo focalmente a margem) ou positiva (células tumorais atingindo grosseiramente a margem);
- Histologia definitiva, com as seguintes informações (Cserni et al., 2010):
 - Componente principal
 - Componente secundário, se presente
 - Componente *in situ*, se presente (Morrow et al., 1995) e tipo
 - Invasão vascular e/ou linfática (ILV)
 - Grau histológico e nuclear – cada um estratificado, segundo os critérios de Scarff-Bloom-Richardson e de Nottingham ou Elston-Ellis (Bloom et al., 1957; Elston et al., 1991; Genestie et al., 1998), que graduam as neoplasias segundo a formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica, em:
 - I (baixo grau ou diferenciado) e II (grau intermediário ou moderadamente diferenciado)
 - III (alto grau, pouco diferenciado);
 - Condição dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), através da avaliação por imuno-

histoquímica (Hammond et al., 2010) e estratificados em negativo ou positivo;

- Condição do oncogene Her-2 – do inglês *human epidermal growth factor receptor 2* – estratificado por imuno-histoquímica em:
 - Negativos: escores 0 e 1+, ou escore 2+ submetidos à análise suplementar por *FISH* – hibridização fluorescente *in situ* (Wolff et al., 2007) – com resultado negativo
 - Positivos: escores 3+ e 2+ com *FISH* positivo;
- Condição do Ki67, estratificado de acordo com a expressão deste antígeno através de imuno-histoquímica (Schonk et al., 1989; Kausch et al., 2003), e dividido para análise em:
 - Não realizado
 - Negativo, com expressão < 14%
 - Positivo, com expressão em $\geq 14\%$;
- Agrupamento utilizando critérios imuno-histoquímicos, em correspondência àquela baseada em classificação molecular/genética (Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001; Tang et al., 2008; Spitale et al., 2009; Nguyen et al., 2010; Veronesi et al., 2010; Park et al., 2011), com a seguinte organização:

- Luminal-*like** A: pacientes com receptores hormonais fortemente positivos (RE e RP), Her-2 negativo e Ki67 < 14%
 - Luminal-*like* B: pacientes com receptores hormonais positivos (RE e/ou RP) e Ki67 ≥ 14%
 - Her-2: pacientes com Her-2 positivo
 - Triplo negativo: pacientes com receptores hormonais e Her-2 negativos;
- Uso de QT;
 - Uso e tipo de hormonioterapia (HT);
 - Tempo de acompanhamento ou seguimento:
 - Tempo até o evento
 - Tempo até o último contato;
 - Os eventos foram classificados em:
 - Viva sem doença
 - Viva com doença local (tanto VR quanto ST)
 - Viva com doença regional
 - Viva com doença metastática
 - Óbito por câncer
 - Óbito por outras causas

* O termo "Luminal-like" foi adotado em referência à classificação original de subtipos moleculares/genéticos, que não foi realizada pelo presente estudo, apenas a classificação imuno-histoquímica que é feita em correspondência à primeira.

- Perda de seguimento (quando o último contato foi há mais de 2 anos, ou quando não se conseguiu contato após o tratamento por alguma razão);
- Frequência e tipo de complicações precoces (até 1 mês após a cirurgia) e tardias (após 1 mês), classificando cada evento de acordo com a escala *Common Toxicity Criteria for Adverse Effects version 3.0* (2009). O tempo até o aparecimento do paraefeito também foi considerado;
- Ocorrência de infecção hospitalar
- Avaliação estética no final do primeiro ano após o tratamento, estratificada de acordo com a classificação supracitada (Harris et al., 1979) em:
 - Excelente
 - Bom
 - Regular
 - Ruim;
- Aspectos técnicos inerentes à EIO:
 - Diâmetro do colimador escolhido
 - Energia de elétrons escolhida
 - Número de portal-filmes realizado
 - Necessidade de reposicionamento do colimador.

3.6 ESTATÍSTICA

Análise descritiva foi realizada usando frequências simples, assim como tabelas de porcentagem e cálculo de medidas descritivas, tais como média, desvio padrão (DP) e mediana. Para os cálculos, foi utilizada a linguagem de programação *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 17, Chicago, IL).

As curvas de sobrevida global, livre de eventos e livre de falha local foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As respectivas estimativas médias de sobrevida com desvio padrão e intervalo de confiança também foram geradas.

Para avaliar a interferência ou dependência de variáveis nos índices de sobrevida, foi utilizado o teste Log-rank Mantel-Cox, consistindo na análise da diferença entre duas ou mais curvas de sobrevivência de acordo com a alocação em função da variável em questão.

Um seguimento mínimo de 2 anos foi considerado para as análises de sobrevida, que foram realizadas individualmente em função das seguintes variáveis:

- Idade (< 50 versus ≥ 50 anos);
- Tamanho tumoral (≤ 2 cm [pT1] versus > 2 cm [pT2]);
- Grau histológico (grau 3 versus 2 e 1);
- Grau nuclear (grau 3 versus 2 e 1);
- Componente histológico invasivo (sim versus não);
- Componente histológico *in situ*.

- Sim versus não;
 - Com versus sem comedonecrose.
- Condição do LS (negativo versus positivo) no anatomopatológico definitivo;
- Margens (negativas versus positivas) no anatomopatológico definitivo;
- ILV (sim versus não);
- Subtipos Luminal-*like* A, B, Her-2 e triplo negativo;
- Prescrição de tratamentos sistêmicos (QT e HT);
- Energia de elétrons utilizada (até 9 MeV versus maior que 9 MeV).

A busca pela eventual interferência de variáveis na estética foi feita com o uso do teste qui-quadrado (Nikulin et al., 1973), pois a estética fora analisada em um ponto fixo no tempo de acompanhamento (1 ano), e apenas em pacientes que atingiram essa data. As seguintes variáveis foram testadas:

- Energia de elétrons utilizada (≤ 9 MeV vs > 9 MeV);
- Complicações agudas (sim vs não);
- Complicações tardias (sim vs não), qualquer uma dentre as abaixo:
 - Hiperemia;
 - Fibrose;
 - Punção ou cirurgia por complicações;
 - Esteatonecrose;
 - Outras complicações diferentes das acima.
- Incidência de qualquer complicação (sim vs não);

- Diâmetro do colimador (4 cm vs 5 e 7 cm).

Para formalidade na interpretação dos testes estatísticos, foi convencionado em análise de hipóteses o valor de p igual a 5% (Gauvreau et al., 1994), e o intervalo de confiança (IC) de 95% (Goldstein et al., 1995).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

Das 169 pacientes incluídas no estudo entre maio de 2004 e março de 2011, 35 (20,7%) não receberam EIO devido à presença de um ou mais dos seguintes motivos: decisão intraoperatória de proceder com adenomastectomia, histologia do tumor primário consistente com metástase de outra neoplasia primária, infiltração de músculo, LS positivo, linfonodo para-sentinela positivo (definido como o linfonodo adjacente ao LS, ressecado no mesmo ato), multifocalidade, multicentricidade, incapacidade de identificação do LS, incapacidade de identificação de neoplasia primária na biópsia de congelação, tamanho tumoral > 3 cm. O gráfico 2 ilustra a frequência desses motivos com as respectivas porcentagens. Faz-se importante salientar que dos casos que não receberam EIO, 51% foram devido à positividade do LS e 23% devido à multifocalidade e/ou multicentricidade do tumor.

Dessa forma, 134 pacientes foram submetidas à EIO e consideradas para a análise. A idade média foi de 57 anos com desvio padrão de $\pm 11,5$ anos. A idade mediana foi de 57,9 anos (variando de 40 a 85,4 anos) (Gráfico 3). A Tabela 3 mostra as demais características das pacientes tratadas.

Gráfico 2 - Representação gráfica dos motivos para a exclusão do protocolo no intraoperatório

Gráfico 3 - Representação da idade das pacientes na primeira consulta, em histograma de frequência

Tabela 3 - Características das 134 pacientes

Característica	Valor	%
Status menopausal		
Pré menopausadas	31	23,4
Pós menopausadas	101	76,5
Tamanho tumoral clínico		
LNP	87	64,9
T1	38	28,4
T2 (até 3 cm)	9	6,7
Status do LS no intraoperatório		
Negativo	134	100,0
Micrometástase	0	0,0
Macrometástase	0	0,0
Status do LS na patologia definitiva		
Negativo	117	87,3
Micrometástase	13	9,7
Macrometástase	4	3,0
Status das margens cirúrgicas		
No intraoperatório		
Sem ampliação	79	59,0
Uma ampliação	47	35,1
Duas ou mais ampliações	8	5,9
Na patologia final		
Livres	130	97,0
Exíguas	1	0,7
Focalmente positivas	1	0,7
Positivas	2	1,5
Quimioterapia		
Não	65	48,5
Sim	69	51,5
Hormonioterapia		
Não	15	11,2
Tamoxifeno	64	47,8
Letrozol	23	17,2
Anastrozol	28	20,9
Tamoxifeno + anastrozol	4	3,0

NOTAS: LNP – lesão não palpável, LS – linfonodo sentinela.

A maioria das pacientes apresentava estado pós-menopausal e lesão não palpável. Foi observada uma conversão no estadiamento patológico da axila em 17 pacientes (12,7%), e em 55 (40%) foi necessária ampliação das margens cirúrgicas no intraoperatório, sendo encontrados ainda 3 (2,2%) casos de margens comprometidas (um caso só focalmente) na patologia final. Tais pacientes foram submetidas a novo procedimento cirúrgico em segundo tempo, de acordo com os achados da patologia definitiva (linfadenectomia axilar ou ampliação de margens cirúrgicas).

4.2 ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEFINITIVOS

A tabela 4 apresenta os achados anatomopatológicos. Em 87,3% das pacientes, os tumores foram estadiados como pT1 e 95,5% apresentavam histologia de carcinoma ductal invasivo, sendo ainda a maioria com ausência de componentes invasivos associados ou ILV. Com relação ao componente *in situ*, não houve casos do subtipo papilar nem micropapilar. Além disso, devido à falta da inclusão desta informação nos informes anátomo-patológicos e/ou anotação nos prontuários, foi analisado somente o tipo e não a extensão do componente *in situ* – um conhecido fator preditivo para recorrência local em pacientes submetidas ao tratamento conservador (Badve et al., 1998). A tabela 5 apresenta os achados de imuno-histoquímica.

Tabela 4 - Diagnóstico patológico definitivo das 134 pacientes

Característica	Valor	%
Tamanho tumoral patológico		
pT1	117	87,3
pT2 (até 3 cm)	17	12,7
Histologia definitiva principal		
Carcinoma ductal invasivo	128	95,5
Carcinoma mucinoso	5	3,7
Carcinoma tubular	1	0,7
Componente histológico invasivo		
Nenhum	110	82,1
Carcinoma lobular	13	9,7
Carcinoma mucinoso	5	3,7
Carcinoma tubular	3	2,2
Carcinoma neuroendócrino	1	0,7
Carcinoma papilar	1	0,7
Carcinoma ductal multifocal	1	3,7
Componente <i>in situ</i>		
Ausente	32	23,9
Lobular	1	0,7
Sólido	43	32,1
Cribiforme	30	22,4
Comedonecrose	28	20,9
Invasão linfovascular		
Não	118	88,1
Sim	16	11,9
Grau histológico		
I	10	7,5
II	67	50,0
III	57	42,5
Grau nuclear		
I	7	5,2
II	63	47,0
III	64	47,8

Tabela 5 - Variáveis imuno-histoquímicas das 134 pacientes

Característica	Valor	%
Receptores de estrogênio		
Negativo	11	8,2
Positivo	123	91,8
Receptores de progesterona		
Negativo	11	8,2
Positivo	123	91,8
Status do Her-2		
Negativo	91	67,9
Escore (1+)	18	13,4
Escore (2+) – FISH positivo	16	11,9
Escore (3+)	9	6,7
Status do Ki67		
Não realizado	64	47,8
Expresso em até 14%	46	34,2
Expresso em mais que 14%	24	18,0

A análise da expressão do antígeno Ki67 através do método imuno-histoquímico foi realizada em 70 pacientes, pois até o final de 2007 essa análise não era realizada de rotina. Dentre essas pacientes, o divisor de 14% de expressão é conhecido fator prognóstico (Cheang et al., 2009).

Quando se agrupam os casos segundo as características imuno-histoquímicas, observa-se uma frequência maior do subgrupo Luminal-*like* B, com 58%, seguido pelo subgrupo Luminal-*like* A (39%). O subtipo Triplo negativo representa 3% da casuística. Há que se considerar o fato desse agrupamento ter o viés de falta da disponibilidade da informação do estado da expressão do Ki67 em 64 pacientes.

4.3 ACOMPANHAMENTO DAS PACIENTES

O seguimento mediano foi de 50,6 meses (variando entre 1,0 e 97,2 meses) e o tempo médio de seguimento foi de 49,4 meses (desvio padrão de $\pm 22,5$ meses). As informações referentes ao acompanhamento das pacientes estão listadas na tabela 6. Oitenta e seis pacientes tiveram pelo menos 36 meses de seguimento.

Tabela 6 - Acompanhamento das 134 pacientes

Situação no último contato	Número	%
Viva sem doença	113	84,3
Viva com doença	7	5,1
Óbito por câncer	2	1,5
Óbito por outras causas	1	0,7
Perda de seguimento	11	8,2

As figuras 13, 14 e 15 mostram respectivamente as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global, sobrevida livre de eventos e sobrevida livre de falha local para toda a amostra.

As estimativas actuariais em 5 anos de sobrevida global, livre de eventos e livre de falha local foram respectivamente 97, 90,5 e 93,6%. Os respectivos valores médios dentro deste seguimento foram $95,4 \pm 1,1$ meses (IC 95% 93,1-96,7 meses), $90,1 \pm 2,2$ meses (IC 95% 85,8-96,7 meses) e $93,2 \pm 1,8$ meses (IC 95% 89,6-96,7 meses). A incidência cumulativa de falha local em 5 anos foi de 3,7%.

Figura 13 - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida global

Figura 14 - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença

Figura 15 - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de falha local

Dos sete casos de “evento”, quatro foram classificados como falha local. A seguir, um breve histórico destes:

1. Mulher de 50 anos, com carcinoma ductal invasivo de 1,8 cm, grau histológico e nuclear 3, receptores hormonais fracamente positivos (25% tanto o de estrógeno quanto o de progesterona), Her-2 fortemente positivo. O LS e as margens eram negativos. Não apresentou toxicidades e sua estética foi classificada como excelente. Apresentou RL 20 meses após o tratamento inicial, sendo tratada com mastectomia e adjuvância sistêmica com QT e HT;
2. Mulher de 52 anos, com carcinoma ductal invasivo de 0,9 cm, grau histológico e nuclear 1, receptores hormonais positivos e Her-2 negativo. O LS e as margens foram negativos, porém na análise

definitiva, micrometástases foram encontradas no LS. Por essa razão, a paciente recebeu uma dissecação axilar (níveis I e II) duas semanas depois e a análise patológica revelou mais três linfonodos envolvidos. A paciente recebeu QT adjuvante (com as drogas docetaxel, adriamicina e ciclofosfamida) e RT externa da cadeia mamária interna e fossa supraclavicular. Após 49 meses de seguimento, foi diagnosticada com RL difusa por toda a mama remanescente. De acordo com os critérios de exclusão desse estudo, esta paciente não seria tratada com EIO se a patologia intraoperatória do LS fosse consistente com os achados definitivos;

3. Paciente de 47 anos com carcinoma ductal invasivo de 1,7 cm, grau nuclear e histológico 3, receptores hormonais positivos, Her-2 negativo. O LS e as margens eram negativos. Recebeu QT adjuvante (esquema adriamicina, ciclofosfamida seguidos de paclitaxel em 4 ciclos), seguida por tamoxifeno. Aos 30 meses de seguimento houve o aparecimento de RL palpável (1,5 cm) em outro quadrante da mama, sendo submetida à mastectomia de resgate, seguida de QT e HT adjuvantes;
4. Mulher de 58 anos com carcinoma ductal invasivo de 1,4 cm, à biópsia prévia assim como na análise de congelação. O LS e as margens eram livres. Porém, na análise patológica definitiva, revelou-se um carcinoma lobular invasivo com receptores hormonais fracamente positivos, Her-2 negativo e Ki67 de 20%. Durante o seguimento, foi detectada RL de características multifocais aos 26

meses, sendo tratada com mastectomia de resgate e QT na sequência.

Além dos eventos de RL, os outros 3 casos que foram alocados como “evento” estão descritos abaixo:

1. Mulher de 45 anos, com carcinoma ductal invasivo de 1,7 cm, grau histológico e nuclear 3, receptores hormonais positivos, Her-2 negativo. Após 48 meses de seguimento, apresentou recidiva linfonodal na axila, sendo tratada com linfadenectomia axilar, seguida por tratamento sistêmico;
2. Mulher de 66 anos, com carcinoma ductal invasivo de 1,5 cm, grau histológico e nuclear 3, receptores hormonais positivos, Her-2 também fortemente positivo. Exatos 5 anos de seguimento evidenciaram recidiva linfonodal axilar, sendo instituído tratamento de cirurgia seguida de RT das drenagens linfonodais. Quatro meses após esse diagnóstico, foi constatada doença metastática do fígado;
3. Mulher de 57 anos que apresentava um carcinoma ductal invasivo de 1,8 cm, grau histológico e nuclear 2, receptores hormonais positivos, Her-2 negativo. Após 72 meses de seguimento, evoluiu com recorrência da doença na fossa supraclavicular ipsilateral confirmada por patologia.

Importante notar que não houve casos cujo primeiro evento foi a metástase a distância.

4.4 TOXICIDADES

A tabela 7 descreve os eventos de toxicidade observados, com a subdivisão temporal “Agudos” para eventos ocorridos em até 1 mês da cirurgia, e “Tardios”, para eventos ocorridos após 1 mês da cirurgia. As figuras 16 e 17 apresentam, respectivamente, exemplos de deiscência e hiperemia. Nas pacientes que apresentaram toxicidade tardia, o tempo mediano para o aparecimento foi de 8 meses (intervalo de 8 – 24 meses).

A esteatonecrose (coleção localizada de líquido necrótico, sem sinais de infecção) é exemplificada em uma imagem de RM da figura 18. A partir desses casos de esteatonecrose, seis pacientes necessitaram de punção/biópsia por agulha e outras seis foram submetidas à cirurgia (ressecção ou drenagem). Uma última paciente necessitou de ambos por haver dúvidas na interpretação do material de biópsia pelo patologista.

Dentre as 134 pacientes tratadas, assim como as 35 excluídas do protocolo (mas que iniciaram a cirurgia nas instalações da radioterapia), não foi observado ou notificado nenhum caso de infecção durante o período hospitalar.

4.5 ESTÉTICA

A tabela 8 apresenta os resultados da análise estética. Para tanto, foram consideradas apenas as pacientes com pelo menos um ano de seguimento, totalizando 123 casos. As pacientes alocadas como “ignorado” eram aquelas sem 12 meses mínimos de seguimento (n=5) ou que apresentaram perda de seguimento (n=6). A figura 19 ilustra exemplos de cada uma das alocações da graduação estética.

Tabela 7 - Toxicidades observadas das 134 pacientes

Característica	Valor	%
Agudas (até 1 mês)		
Nenhuma	123	91,8
Hiperemia	3	2,2
Seroma	3	2,2
Dor mamária	1	0,7
Deiscência de cicatriz	2	1,5
Hematoma	1	0,7
Outros	1	0,7
Tardias (após 1 mês)		
Nenhuma	99	73,8
Fibrose leve	12	8,9
Fibrose moderada	1	0,7
Fibrose severa	8	5,9
Esteatonecrose	15	11,1
Linfedema mamário	3	2,2
Necessidade de punção	6	4,4
Necessidade de punção e cirurgia	1	0,7
Necessidade de cirurgia	6	4,4
Retração de papila	3	2,2
Telangiectasia	2	1,4

Figura 16 - Exemplo de deiscência de cicatriz

Figura 17 - Exemplo de hiperemia

Figura 18 - Exemplo de estatonecrose à RM

Figura 19 - Exemplos de casos classificados como estética excelente (A), bom (B), regular (C) e ruim (D)

Tabela 8 - Avaliação estética dos 123 casos com seguimento mínimo de 1 ano

Classificação	Número	%
Excelente	95	70,9
Bom	19	14,2
Médio ou regular	5	3,7
Ruim	4	3,0
Ignorado	11	8,2

4.6 RESULTADOS TÉCNICOS

A tabela 9 apresenta os achados técnicos inerentes à EIO. O colimador de 5 cm de diâmetro foi o mais utilizado (80,6% dos casos), e energias de elétrons de 15 e 18 MeV foram utilizadas em apenas 3 pacientes (4,4%). Em 27,5% das vezes, foi necessário o reposicionamento do disco sob o parênquima.

Tabela 9 - Aspectos técnicos inerentes à EIO das 134 pacientes

Característica	Valor	%
Diâmetro do colimador escolhido		
4 cm	25	18,7
5 cm	108	80,6
7 cm	1	0,7
Energia de elétrons escolhida		
6 MeV	10	7,5
9 MeV	70	52,2
12 MeV	48	35,8
15 MeV	5	3,7
18 MeV	1	0,7
Número de portal-filmes realizados		
Um	97	72,4
Dois	31	23,1
Mais que dois	6	4,4

NOTA: MeV – milhões de elétron-volt.

4.7 ANÁLISE DE VARIÁVEIS POSSIVELMENTE RELACIONADAS AOS DESFECHOS

4.7.1 Sobrevida livre de doença

A tabela 10 apresenta os resultados da análise das variáveis relacionadas à sobrevida livre de doença. A presença de ILV ($p = 0,004$) e a falta de QT adjuvante ($p = 0,049$) apresentaram efeitos significativamente deletérios. O grau nuclear 3 ($p = 0,06$) e o componente histológico *in situ* ($p = 0,074$) apresentaram significância marginal. Os outros parâmetros investigados não demonstraram interferência nesse desfecho. A classificação por subgrupos imuno-histoquímicos não teve sua análise realizada em função da falta de disponibilidade dos dados de Ki67 em quase metade da amostra.

As figuras 20 e 21 ilustram respectivamente as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de evento em função da ILV e do uso de QT.

Figura 20 - Sobrevida livre de doença em função da ILV

NOTA: ILV – invasão linfo-vascular

Figura 21 - Sobrevida livre de doença em função do uso de quimioterapia

NOTA: QT – quimioterapia

Tabela 10 - Análise de variáveis relacionadas à sobrevida livre de doença

Variável	Categoria (n)	SLD – 5 anos (%)	p
Idade	< 50 (44)	98,0	0,617
	≥ 50 (90)	96,1	
Tamanho do tumor (cm)	≤ 2 (116)	97,3	0,650
	> 2 (17)	94,1	
Grau histológico	I/II (77)	98,6	0,114
	III (56)	94,5	
Grau nuclear	I/II (70)	100,0	0,064
	III (63)	95,0	
Componente histológico invasivo	Não (110)	96,2	0,182
	Sim (24)	100,0	
Componente histológico <i>in situ</i>	Não (32)	90,4	0,074
	Sim (102)	98,9	
Comedonecrose	Não (106)	96,0	0,910
	Sim (28)	100,0	
Status do LS (parafina)	Negativo (116)	97,3	0,368
	Positivo (17)	93,8	
Margens (parafina)	Negativas (129)	96,8	0,651
	Positivas (4)	100,0	
ILV	Não (117)	97,3	0,004
	Sim (16)	92,9	
Uso de QT adjuvante	Não (64)	95,2	0,049
	Sim (69)	98,5	
Uso de HT	Não (15)	100,0	0,820
	Sim (118)	96,4	
RE	Positivo (123)	81,41	0,279
	Negativo (11)	100	
RP	Positivo (123)	81,41	0,279
	Negativo (11)	100	
HER2	Negativo (125)	90,97	0,145
	Positivo (9)	81,5	
Ki67	Não disponível (64)	87,5	0,185
	< 14% (38)	100	
	≥ 14% (32)	62,45	
Energia de elétrons (MeV)	≤ 9 (79)	96,0	0,871
	> 9 (54)	98,0	

NOTAS: HT – hormonioterapia, ILV – invasão linfo-vascular, LS – linfonodo sentinela, MeV – milhões de elétron-volt, QT – quimioterapia, RE – receptor de estrogênio, RP – receptor de progesterona.

4.7.2 Sobrevida livre de falha local

A tabela 11 apresenta os resultados da análise das variáveis relacionadas à sobrevida livre de falha local. Novamente, a presença de ILV ($p < 0,0001$) mostrou efeito significantemente deletério, sendo a única variável com interferência dentre todas analisadas. A figura 22 ilustra a curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de falha local em função da ILV.

Tabela 11 - Análise de variáveis relacionadas à sobrevida livre de falha local

Variável	Categoria (n)	SLFL – 5 anos (%)	p
Idade	< 50 (44)	91,7	0,150
	≥ 50 (90)	98,0	
Tamanho do tumor (cm)	≤ 2 (116)	95,7	0,360
	> 2 (17)	100	
Grau histológico	I/II (77)	97,4	0,520
	III (56)	94,7	
Grau nuclear	I/II (70)	95,7	0,790
	III (63)	96,9	
Componente histológico invasivo	Não (110)	95,5	0,380
	Sim (24)	100,0	
Componente histológico <i>in situ</i>	Não (32)	96,9	0,074
	Sim (102)	96,1	
Comedonecrose	Não (106)	97,2	0,388
	Sim (28)	92,9	
Status do LS (parafina)	Negativo (116)	96,6	0,560
	Positivo (17)	94,1	
Margens (parafina)	Negativas (129)	96,2	0,740
	Positivas (4)	100,0	
Invasão linfovascular	Não (117)	98,3	< 0,0001
	Sim (16)	81,3	
Uso de QT adjuvante	Não (64)	93,8	0,13
	Sim (69)	98,6	
Uso de HT	Não (15)	93,3	0,670
	Sim (118)	96,6	
RE	Positivo (123)	95,9	0,443
	Negativo (11)	100	
RP	Positivo (123)	95,9	0,731
	Negativo (11)	100	
HER2	Negativo (125)	97,3	0,254
	Positivo (9)	91,7	
Ki67	Não disponível (64)	87,5	0,211
	< 14% (38)	100	
	≥ 14% (32)	62,45	
Energia de elétrons (MeV)	≤ 9 (79)	97,5	0,324
	> 9 (54)	94,4	

NOTAS: HT – hormonioterapia, ILV – invasão linfo-vascular, LS – linfonodo sentinela, MeV – milhões de elétron-volt, QT – quimioterapia, RE – receptor de estrogênio, RP – receptor de progesterona.

Figura 22 - Sobrevida livre de falha local em função da ILV
NOTA: ILV – invasão linfo-vascular

4.7.3 Estética

A tabela 12 mostra a análise das variáveis possivelmente relacionadas com a estética regular ou ruim. Dentre os parâmetros estudados, “outras complicações” (aqui incluídos a retração da papila, o linfedema e a teleangiectasia) ($p = 0,016$) esteve significativamente relacionado. A frequência de complicação requerendo punção ou cirurgia ($p = 0,055$) e a esteatonecrose ($p=0,07$) estiveram marginalmente relacionadas com esse mesmo desfecho.

Tabela 12 - Análise de variáveis relacionadas a resultados estéticos ruins ou péssimos

Variável	Evento (%)		p
	Sim	Não	
Energia de elétrons			
> 9 MeV	1 (4,1)	48 (95,9)	1,000
≤ 9 MeV	3 (2,0)	71 (98,0)	
Complicações agudas			
Sim	1 (9,1)	10 (90,9)	0,316
Não	3 (2,7)	109 (97,3)	
Complicações tardias			
Hiperemia			
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	0,095
Não	3 (2,5)	117 (97,5)	
Fibrose			
Sim	2 (9,5)	19 (90,5)	0,135
Não	2 (2,0)	100 (98,0)	
Complicação requerendo punção ou cirurgia			
Sim	2 (15,4)	11 (84,6)	0,055
Não	2 (1,8)	108 (98,2)	
Esteatonecrose			
Sim	2 (13,3)	13 (86,7)	0,072
Não	2 (1,9)	106 (98,1)	
Outras complicações			
Sim	2 (28,6)	5 (71,4)	0,016
Não	2 (1,7)	114 (98,3)	
Incidência de qualquer complicação			
Pelo menos uma	3 (7,1)	39 (92,9)	0,115
Sem complicações	1 (1,2)	80 (98,8)	
Diâmetro do cone aplicador			
≤ 4 cm	0 (0,0)	23 (100,0)	1,000
> 4 cm	4 (4,0)	96 (96,0)	

NOTA: MeV – milhões de elétron-volt

5 DISCUSSÃO

O tratamento conservador é uma opção terapêutica validada para a maioria das mulheres com câncer de mama em estádios iniciais e a RT de toda a mama com ou sem inclusão das cadeias linfonodais adjacentes constitui-se no padrão de tratamento adjuvante para pacientes submetidas à cirurgia preservadora da mama (Veronesi et al., 2002; Fisher et al., 2002). O papel emergente da EIO e outras formas de RTAPM pode ser explicado em função dos seguintes argumentos:

- a) 85% do total de RL e quase 100% de VR ocorrem na área do tumor inicial, geralmente ao lado da cicatriz (Veronesi et al., 2001; Kouzminova et al., 2009; Yoshida et al., 2010), sendo a grande maioria causada por células malignas residuais decorrentes de margens cirúrgicas exíguas ou positivas;
- b) há vários inconvenientes significativos de longos cursos de RT, podendo a RTAPM substituí-los e minimizar atrasos na sequência do tratamento adjuvante;
- c) é possível estabelecer a equivalência de dose entre a RT convencional e a RTAPM;
- d) ao tratar parcialmente a mama, a estratégia de RTAPM reduz potencialmente os efeitos colaterais da RT (radiodermite, pneumonite, fratura de costela, linfedema, etc.) pelo menor volume irradiado (Jagsi et al., 2007; Ollila et al., 2007; Orecchia et

al., 2009), inclusive o risco de segundas neoplasias radioinduzidas ipsi ou contralaterais (Hooning et al., 2008).

Sem dúvida, a vantagem mais atrativa da EIO é a possibilidade de encurtar a duração da RT de semanas para minutos, com implicação direta no tempo longe de casa das mulheres que vivem em locais distantes ou mesmo em cidades sem instalações de RT, ou até mesmo no dia a dia.

A taxa de pacientes com subtratamento de RT adjuvante ainda é alta, sendo tais mulheres expostas a um risco maior de recorrência do câncer de mama. Nos Estados Unidos, estima-se que quase 25% das mulheres inscritas no *Medicaid*, tratadas por câncer de mama e elegíveis para RT têm problemas em seu tratamento (ou não recebem qualquer tratamento, ou têm interrupções significativas, ou não completam a totalidade da terapia) (Ramsey et al., 2010). Esses números são validados no banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results registry (SEER)*, que representa cerca de 66% da população norte americana. Das pacientes com câncer de mama deste registro, 25% delas não receberam RT, especialmente pacientes com estágios mais avançados da doença (Tuttle et al., 2012).

Barreiras à assistência adequada parecem ser, em parte, devido às dificuldades inerentes a longos cursos de RT que também pode influenciar as escolhas cirúrgicas. A probabilidade de receber RT diminui com o aumento da distância para centros de RT, status socioeconômico baixo, a falta de cobertura de seguro médico e idade avançada (Srokowski et al., 2008; Smith et al., 2009). Além disso, em países com menor disponibilidade

de recursos, o problema da falta de equipamentos de RT é estarrecedor, podendo gerar intervalos muito longos entre a cirurgia e a RT. Sendo assim, as interrupções não planejadas dos tratamentos de RT convencional podem ocorrer em até 60% dos pacientes, principalmente devido à manutenção do equipamento, feriados nacionais, toxicidade aguda associada, e finalmente por motivos particulares da própria paciente, levando a um impacto negativo na efetividade (Bese et al., 2007).

Dados experimentais indicam uma organização hierárquica da neoplasia de mama, com um pequeno componente de células iniciadoras de câncer – também chamadas de células clonogênicas – capazes de se autorrenovar e com potencial de multilinhagem (Al-Hajj et al., 2003). Lagadec et al. (2010) observaram que essas células são resistentes aos tratamentos fracionados de RT, mantendo sua capacidade de autorrenovação ao longo de várias gerações. Indo além, os mesmos estudiosos demonstraram que a irradiação fracionada não só foi pouco efetiva nas células clonogênicas, mas também levou ao fenômeno radiobiológico conhecido como redistribuição, mobilizando-as da fase quiescente G0 para a reatividade dentro do ciclo celular; enquanto as células sobreviventes não tumorigênicas foram alocadas para a morte celular programada, chamada apoptose.

Esse fenômeno de resistência à RT pode ter implicações clínicas importantes. Woodward et al. (2007) observaram que a proporção de células clonogênicas em câncer de mama submetido à irradiação tem relação inversa com o aumento da dose. Essa hipótese foi constatada pela

observação dessas células após irradiação com diferentes doses, através de verificação da ativação da via de sinalização Wnt-catenina (Chen et al., 2007; Nguyen et al., 2010). O nível de dose suficiente para erradicá-las foi de pelo menos 6 Gy diários ou mais (três vezes mais que as doses usadas clinicamente no fracionamento convencional de tratamento).

Sendo assim, hipoteticamente é possível que as células clonogênicas possam ser mais sensíveis aos tratamentos hipofracionados e mesmo doses únicas de RT, pois isso aumentaria a proporção do dano letal da irradiação. A estratégia de administrar uma dose única e alta para o leito tumoral logo após a quadrantectomia, sem permitir a hipóxia e o tempo para repopulação celular, parece constituir-se em um benefício radiobiológico potencial (Orecchia et al., 2005). De acordo ainda com esse investigador, outra grande vantagem de EIO é a administração de RT diretamente para o leito do tumor, evitando a possível perda geográfica e possibilitando uma localização e definição precisas do leito tumoral, o que é essencial para alcançar o máximo em eficácia radiobiológica (Orecchia et al., 2009). De fato, a estratégia de delimitar corretamente o leito tumoral tanto como técnica exclusiva de RT externa quanto para *boost* constitui-se na melhor otimização possível para esse tratamento, já que não se corre o risco de tratar demasiadamente o parênquima, nem de perda geográfica (Dobelbower et al., 1987; Hansen et al., 2012).

O fato de a EIO também alterar a composição molecular do tecido local e a atividade biológica humoral da ferida cirúrgica, causando prejuízo da proliferação celular local, pode explicar não somente a eficácia

oncológica, mas também possíveis alterações cicatriciais (Belletti et al., 2008).

Ciocca et al. (2003), calcularam a equivalência entre o tratamento convencional (60 Gy divididos em 30 frações) e a dose única. Após a aplicação de modelos radiobiológicos para prever efeitos da radiação (como o modelo linear-quadrático) estabeleceram que 21 Gy é a dose necessária para a EIO (Sindelar et al., 1999) em câncer de mama. Preliminarmente outros estudiosos, como Odantini et al. (2001), testaram em estudos de fase I o incremento das doses prescritas durante o ato operatório às pacientes operadas por câncer de mama, indo de 8 até 15Gy.

Pioneiramente, Orecchia et al. (2005) apresentaram um estudo de fase II com EIO, utilizando aceleradores lineares dedicados, sendo essa casuística ampliada para um estudo de fase III, ainda não publicado. Em atualização da mesma instituição, esses pesquisadores (Veronesi et al., 2010) apresentaram cerca de 1.800 casos tratados fora do protocolo. Após um acompanhamento médio de 36,1 meses, a incidência de VR, ST e metástases à distância como primeiro evento foi respectivamente de 2,3% (42 pacientes), 1,3% (24 pacientes) e 1,4% (26 pacientes). A sobrevida em cinco e dez anos foi respectivamente, 97,4% e 89,7%. A incidência de efeitos colaterais locais após a EIO foi baixa (esteatonecrose 4,2% e fibrose 1,8%). Uma experiência inicial na França com a mesma metodologia encontra resultados similares (Lemanski et al., 2010).

O presente estudo também encontrou resultados semelhantes. Dentro de 169 casos previamente selecionados, foram analisadas 134 pacientes

com idade média de 57 anos que foram submetidas à EIO e com seguimento mediano de 50,6 meses. Dentro dos critérios de seleção utilizados, a maioria dos casos apresentou estadiamento patológico pT1 (87,3%) e pN0 (87,3%). Pouco mais de metade dos casos (51,5%) recebeu QT e 88,8% recebeu HT. As estimativas atuariais de sobrevida global, livre de eventos e livre de falha local em cinco anos foram respectivamente 97%, 90,5% e 93,6%. As taxas brutas de quaisquer graus de toxicidades agudas e tardias foram respectivamente 8,2% e 26,2%.

Outras informações importantes advindas dos estudos pioneiros de EIO italianos dizem respeito à relação estrita com os subtipos moleculares e imuno-histoquímicos. Veronesi et al (2010), em 1.822 casos tratados com EIO, agruparam 35,6% de pacientes “Luminal-*like* A”, 53,6% de pacientes “Luminal-*like* B”, 2,9% de pacientes “Her-2” e 7,5% de pacientes “Triplo negativo”. As taxas de RL em função destes subtipos foram respectivamente 0,46%, 2,87%, 11,32% e 3,65%.

A análise de variáveis do presente estudo permitiu a observação de algumas semelhanças com os achados acima. Desafortunadamente a variável “Ki67” só fora coletada em 70 pacientes, pois até 2007 essa análise não era formalmente realizada pelos laboratórios de patologia que analisaram essa amostra.

Agrupando então essas 70 pacientes que tem todas as informações, o presente estudo alocou 39% das pacientes em “Luminal-*like* A”, 58% em “Luminal-*like* B”, 0% em “Her-2” e 3% em “Triplo negativo”. Outrossim, diferentemente do que os investigadores italianos conseguiram demonstrar

na análise de desfechos em função destes subtipos, os dados do presente estudo foram insuficientes para detectar diferenças nas curvas de sobrevida, apesar de este dado já ser claramente reconhecido na literatura médica (Viale et al., 2008; Iwamoto et al., 2011). Provavelmente isso ocorreu primeiramente devido à escassez da informação da expressão do Ki67; em segundo, pela baixa quantidade de eventos observados no seguimento; em terceiro pelo seguimento precoce; e por último pelo rigor da seleção de pacientes. Mesmo com vistas às variáveis “RE” (8,2% negativos), “RP” (8,2% negativos), “Her-2” (18,6% positivos) e “Ki67” (18% com expressão maior de 14%) analisadas individualmente, a presente amostra não tem poder para detectar diferenças nos desfechos.

A incidência cumulativa de falha local deste estudo de 3,6% em 5 anos ilustra que a EIO pode ser considerada um procedimento seguro para os tumores medindo até 3 cm, com taxa de RL semelhante à relatada em mulheres tratadas por tratamento convencional com RT (Mouw et al., 2012). Embora os maiores entusiastas da RTAPM cautelosamente afirmem que um maior tempo de acompanhamento seja necessário para conclusões definitivas, eles consideram essa estratégia promissora em termos de qualidade de vida da paciente e redução de custos (Veronesi et al., 2010), na conservação da mama, na chance de toxicidades e no encurtamento do curso de RT para uma ou poucas sessões.

Indo além nessa mesma idéia, a RTAPM pode representar economia de custos quando comparada com o tratamento convencional (Suh et al., 2005; Greenup et al., 2012). De acordo com um estudo de *Ann Arbor*, nos

Estados Unidos, foram comparados os custos incorridos ao contribuinte (ou seja, os custos médicos diretos; utilizando a tabela de taxas *Medicare* de 2003) e paciente (ou seja, custos diretos não médicos; tempo e viagem). Por essa análise, os autores puderam concluir que RTAPM é menos onerosa para as pacientes do que a RT convencional, assim como para instituições quando comparada com os tipos convencionais de RT.

Dessa forma, é importante considerar o custo para o início da rotina de RTAPM. Além disso, quando um médico ou sua instituição desejam implementar a RTAPM, a logística de investimento estrutural precisa levar em conta a aquisição de equipamentos, principalmente os aceleradores lineares dedicados, como o usado pelo grupo italiano de Milão (Orecchia et al., 2005). Essas máquinas podem ocupar grandes espaços dentro das salas cirúrgicas, e requerem controle de qualidade e manutenção à parte (Merrick et al., 2003).

Falando sobre EIO para câncer de mama, por que não aproveitar a instalação de RT potencialmente capaz de fazer EIO em vez de comprar uma máquina dedicada? Essa foi uma das razões para este estudo: a EIO para câncer de mama dentro das instalações de RT. Dado que a EIO, seja com máquinas dedicadas seja com ALND, tem sido estudada há longo tempo como componente de tratamento de outros sítios tumorais, como o reto e o pâncreas (Wood et al., 1982; Tepper et al., 1986), foi decidido pela realização da cirurgia dentro do departamento de RT, transferindo as pacientes para a sala do acelerador linear logo após as etapas cirúrgicas iniciais. Essa estratégia contribuiria de certa forma contra o receio da

dependência do operador para a EIO, já que não haveria uma curva de aprendizado específica para a etapa radioterápica da EIO em câncer de mama.

Apesar do fato de se transferir um paciente da sala cirúrgica para outra sala durante uma cirurgia ser considerado um procedimento de risco pelos cirurgiões e anestesiistas – e de certa forma o uso de aceleradores lineares dedicados acabaria com esse risco – descobriu-se que a metodologia adotada pelo presente ensaio não é complicada, durando cerca de 40 minutos para todo o procedimento, incluindo a transferência da paciente, a dissecação dos retalhos, a colocação e posicionamento do disco e do aplicador, o portal-filme e o tratamento propriamente dito. Os perigos potenciais relacionados ao transporte de pacientes anestesiados foram facilmente evitados com o treinamento da equipe multidisciplinar e pelo monitoramento do grupo de controle de infecção hospitalar. Nessa casuística, não foi observada qualquer complicação significativa perioperatória. Outros dois estudos preliminares usando EIO com ALND têm apontado para a mesma direção (Mussari et al., 2006; Frasson et al., 2007), sendo uma destas casuísticas também brasileira.

O CL obtido com a EIO em pacientes selecionadas tem sido efetivo até agora. Embora o presente não seja um estudo aleatorizado, os resultados são equivalentes a outros relatados com as diferentes formas de RTAPM. Além disso, apesar do CL ser o principal objetivo da cirurgia e RT para o câncer de mama, o resultado estético também é importante e foi bem aceito pelas pacientes e médicos, conforme ilustram os mais de 85% de

resultados “excelente” ou “bom”. Ademais, a incidência de toxicidades aguda (até 1 mês da cirurgia) e tardia (após 1 mês), divididas desta maneira no intuito de separar eventos provocados pela cirurgia e pela EIO, foi relativamente baixa neste estudo – 8,2% e 26,2% respectivamente – sendo a maioria de eventos com intensidade leve e moderada. No caso específico da fibrose tardia severa, observada em 5,9% dos casos do presente estudo, essa incidência representa menos da metade da observada em série aleatorizada de 5.300 pacientes tratadas com tratamento conservador e RT convencional com ou sem o *boost* em 10 anos de acompanhamento (Poortmans et al., 2008), que foi de 14,4%.

Sem dúvida, a principal preocupação do uso da RTAPM é a possibilidade de risco de recidiva local. Neste ponto, uma seleção cuidadosa de pacientes é fundamental ao se considerar EIO como uma opção terapêutica. Para isso, as principais sociedades médicas envolvidas com RT propuseram recomendações para indicar RTAPM fora de estudo clínico – ASTRO (Smith et al., 2009) e GEC-ESTRO (Polgár et al., 2010) (tabela 2).

Já a tabela 13 projeta os dados do presente estudo frente a esses critérios de seleção. Há que ser ressaltado o fato deste estudo ter sido iniciado antes do conhecimento destas recomendações para RTAPM, sendo os critérios de seleção adotados à época relativamente próximos dos padrões atuais. Merecem cada um destes critérios alguns comentários a respeito:

- a. Tamanho tumoral, estadiamento T, grau histológico e nuclear, receptores hormonais, multicentricidade, multifocalidade, tipo

histológico principal, CDIS, CLIS associado e tratamentos neoadjuvantes. O presente estudo apresentou conformidade com as recomendações.

- b. Idade. A presença de mais de 31% de pacientes com idade até 50 anos pode ser explicada pelos casos tratados antes de 2009, onde a idade mínima para inclusão era 40 anos. Em 2009, pela mudança no protocolo (vide APÊNDICE C), a idade mínima para inclusão passou a ser 50 anos, respeitando as recomendações.
- c. Mutação do gene BRCA. Apesar de não obrigatória nas recomendações, essa prática não é rotina no Brasil, a não ser nos casos de indicação médica, por isso não foi possível obter essa informação das pacientes do presente estudo.
- d. Margens de ressecção negativas. Este critério foi incorporado desde as publicações preliminares de EIO, sendo escolhido também para o presente estudo. Porém, os 97% de margens negativas indicam uma conversão patológica da análise de margens, já que durante o ato operatório a análise por congelação requer margens negativas para a realização da EIO. Ainda que essas 3% de pacientes não tenham tido desfechos diferentes das outras, essa situação pode-se constituir em uma fraqueza do presente estudo.
- e. Invasão linfovascular. O fato de o presente estudo ter encontrado 11,9% de pacientes com ILV presente ilustra uma possível fragilidade na seleção de pacientes, já que essa informação,

apesar de estar presente nas recomendações de conduta da ASTRO e GEC-ESTRO (Smith et al., 2009; Polgár et al., 2010), muitas vezes foi sonegada na biópsia da lesão primária da mama, e as pacientes acabam sendo selecionadas no intraoperatório para EIO ou qualquer forma de RTAPM, não tendo essa informação conhecida. Essa situação se fortalece pela observação dos resultados do presente estudo, mostrando uma relação inversa estatisticamente significativa da presença de ILV com os desfechos de efetividade escolhidos.

- f. Componente *in situ* extenso. Essa variável não foi formalmente coletada dos prontuários seja no protocolo inicial, seja na atualização de 2009. A presença de componente *in situ* extenso – ou seja, igual ou maior que 25% do tamanho total do tumor (Mai et al., 2000) – esteve sempre relacionada com a taxa de margens positivas após cirurgias conservadoras e consequentemente com maior probabilidade de RL no seguimento (Connolly et al., 1998; Dzierzanowski et al., 2005). A falta desse dado poderia também representar uma fragilidade do presente estudo. Porém, com o advento da RM no estadiamento do câncer de mama, e a obrigatoriedade deste exame na inclusão de pacientes do presente estudo, a ausência da informação da extensão do componente *in situ* provavelmente possa ser suplantada pelos altos valores preditivos positivo e negativo da informação da RM quanto à extensão intraductal (Lehman CD et al., 2010).

- g. Estágio nodal. Da mesma maneira que as margens, o status do LS mostrou uma conversão patológica de 12,7% da análise de congelação para a análise definitiva, ou “parafina”. Essas pacientes em separado não apresentaram desfechos adversos, porém a escassez de eventos do presente estudo pode estar subvalorizando essa fraqueza.

Tabela 13 - Recomendações de RTAPM e comparação com o presente estudo

Variável	ASTRO Grupo aceitável	ESTRO Grupo de baixo risco	Presente estudo
Idade	> 60 anos	> 50 anos	68,3% ≥ 50 anos
Mutação BRCA	Não	Indiferente	Não avaliada
Tamanho tumoral	< 2 cm	< 3 cm	< 3 cm
Estadiamento T	T1	T1 e T2	87,3% pT1 12,7% pT2
Margens	Negativas ≥ 2mm	Negativas ≥ 2mm	97% negativas
Grau	Indiferente	Indiferente	50% grau II 42,5% grau III
Invasão linfovascular	Ausente	Ausente	88,1% ausente
Receptores hormonais	Positivos	Qualquer	91,8% positivos
Multicentricidade	Unicêntrico	Unicêntrico	100% unicêntricos
Multifocalidade	Unifocal	Unifocal	100% unifocal
Histologia	CDI, mucinoso, tubular ou colóide	CDI, mucinoso, medular ou colóide	95,5% CDI 3,7% mucinoso 0,7% tubular
CDIS	Não permitido	Não permitido	Não permitido
CDIS extenso	Não permitido	Não permitido	Não permitido
CLIS associado	Permitido	Permitido	0,7% presente
Estágio nodal	pN0 por BLS ou linfadenectomia	pN0 por BLS ou linfadenectomia	87,3% pN0
Tratamentos neoadjuvantes	Ausente	Ausente	Ausente

NOTA: ASTRO – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, BLS – biópsia do linfonodo sentinela, CDIS – carcinoma ductal *in situ*, CLIS – carcinoma lobular *in situ*, ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Para alguns autores, a RT convencional da mama toda pode reduzir a taxa de segundo tumor primário na mama tratada (Gujral et al., 2011). Porém, essa estratégia seria eficaz na prevenção de segundo tumor primário apenas se eles estavam ocultos na ocasião do tratamento primário. Assim, em uma tentativa de selecionar melhor os casos de EIO o presente estudo preconiza o estadiamento local com RM para detecção de sinais de multifocalidade e multicentricidade (Al-Hallaq et al., 2008; Pengel et al., 2009; Teller et al., 2010) e avaliação intraoperatória de margens cirúrgicas (Barros et al., 2003; Schiller et al., 2007; Zavagno et al., 2008). No caso específico da RM, seu papel está claramente definido como auxiliar no diagnóstico (Berg et al., 2012), estadiamento local e regional da mama e no planejamento cirúrgico (Brennan et al., 2009), apesar de o impacto em custos ainda ser controverso (Turnbull et al., 2010). Importante lembrar, novamente, que todas as pacientes deste estudo realizaram estadiamento com RM das mamas.

Dentro deste estudo, algumas variáveis analisadas estiveram diretamente relacionadas com a sobrevida livre de eventos, como a ILV e o uso de QT adjuvante. Especificamente à sobrevida livre de falha local, somente a ILV esteve indiretamente relacionada. O valor dos tratamentos sistêmicos na diminuição de eventos mamários já é conhecido na literatura, sendo a redução absoluta desse risco em 10 anos da ordem de 10% (Buchholz et al., 2001), porém especificamente em falhas locais, a análise desta casuística não conseguiu extrair tal informação. No caso da ILV, este parâmetro esteve por tempos relacionado adversamente com a sobrevida

livre de doença, mas ultimamente vem sendo fortemente analisado frente à RL, sendo um poderoso critério de desempate para indicação de RT em pacientes mastectomizadas com ausência de outros critérios (Matsunuma et al., 2011). Outros parâmetros sabidamente relacionados com a adversidade do prognóstico, como o subtipo triplo negativo (Lowery et al., 2011) ou o tamanho tumoral, não se mostraram poderosos na análise do presente estudo, provavelmente devido à escassez de eventos e/ou tamanho pequeno da amostra de pacientes com essas características.

No tocante aos achados patológicos, o conjunto de dados do presente estudo mostra uma maioria de pacientes com carcinoma ductal invasivo sem componentes invasivos secundários e com componente *in situ* sólido (32,1%). Quase 92% dos casos tinham receptores hormonais positivos; 19% apresentavam amplificação forte por imuno-histoquímica ou *FISH* do protooncogene Her-2. A expressão do antígeno Ki67 só foi possível de ser obtida em 70 pacientes, sendo maior que 14% em 1/3 destes casos. Porém, de acordo com os achados da literatura médica contemporânea, mesmo sendo menor o benefício associado à RT, não é possível excluir esse componente do tratamento de nenhuma paciente submetida à cirurgia conservadora, inclusive se tiver um tumor pequeno, idade avançada e indicadores moleculares de bom prognóstico (Fyles et al., 2004; Voduc et al., 2010). Contrariamente a essa hipótese de omitir a RT de algumas pacientes, recente atualização da importante metanálise de *Oxford* envolvendo quase 11.000 mulheres, mostrou que em 15 anos, a adição de RT à cirurgia conservadora diminuiu a incidência de RL e morte por câncer de mama

respectivamente pela metade e por 1/6. Dentro de todos os subgrupos analisados (inclusive agrupamento por subtipos moleculares), a magnitude do benefício não apresentou diferenças significativas (Darby et al., 2011) na respectiva amostra.

A EIO usando um ALND tem como ponto forte o fato de ser clinicamente bem sucedida. Pode-se ainda inferir algumas vantagens dessa abordagem, também pontuada em ensaios preliminares (Panichella et al., 2009; Hanna et al., 2010; Hanna et al., 2010a; Hanna et al., 2011). Primeiro, a ausência de infecções durante a hospitalização implica de alguma forma na segurança de mover o paciente da sala operatória para o ambiente do acelerador linear. Segundo, a vantagem do portal-filme antes da administração da EIO traz não só a confiança para tratar adequadamente o lugar desejado, mas principalmente a certeza de que as estruturas profundas e adjacentes não serão alcançadas devido à confirmação do posicionamento adequado dos discos. Talvez o número que simbolize essa garantia de qualidade de proteção às estruturas adjacentes seja representado pelos quase 28% de pacientes desta casuística que necessitaram de um reposicionamento do colimador e/ou do disco após a checagem obtida pelo portal-filme. Terceiro, a possibilidade de escolher dentre uma ampla gama de energias de elétrons oferecidas pelos ALND permitiu um tratamento adequado e com doses suficientes às pacientes com grandes espessuras de parênquima. De acordo com informações dos fabricantes de máquinas dedicadas (Fantini et al., 1997; Meurk et al., 1997), suas faixas de energia de elétrons vão de 4 a 9 MeV, podendo chegar em 12

MeV nas máquinas de última geração. Projetando essas informações na amostra deste ensaio, é possível inferir que as máquinas dedicadas são seriam adequadas ao tratamento de 40% das pacientes – tratadas com energias maiores que 9 MeV. Mesmo ao se considerar as máquinas mais recentes, que oferecem até 12 MeV, cerca de 5% desta casuística necessitou energias maiores que 12 MeV para o tratamento. Outrossim, a ausência de relação estatística entre a energia de elétrons com os desfechos oncológicos observados na análise deste ensaio também corrobora a possibilidade de uso dos ALND na EIO.

No tocante a termos estéticos, a energia de elétrons também não esteve significativamente relacionada com piora nesse desfecho, como se esperava. Contudo, a presença de telangiectasia, linfedema mamário ou retração de papila, assim como provavelmente a esteatonecrose estiveram adversamente relacionados com a estética. O tempo mediano de aparecimento dos efeitos tardios foi de 8 meses (variando de 1 até 24 meses), provavelmente explicado pelo fato de a patogenia dos danos radioinduzidos se instalarem em média 6 meses após o término do tratamento (Pinnarò et al., 2011). Ou seja, na avaliação estética feita pelo médico após 1 ano de seguimento, este pode ser influenciado ao graduar a cosmese caso visualize algum indicativo de efeitos tardios (teleangiectasia, linfedema mamário ou retração de papila) na mama da paciente. Não obstante, nenhuma variável técnica inerente à EIO foi estatisticamente relacionada com piora estética.

Apesar de ter uma baixa porcentagem de perda de seguimento (8,2%), esse estudo, como esperado, tem ainda um tempo de acompanhamento precoce e isso, assim como o tamanho da amostra, precisam ser reforçados. Além disso, devido à natureza do estudo, não houve a comparação com um grupo controle, idealmente constituído de pacientes que recebessem RT convencional. A escassez de eventos não permitiu análises multivariadas das variáveis de interesse, sendo a metodologia estatística empregada apenas para reconhecer parâmetros potencialmente relacionados com os desfechos escolhidos. Apesar de tudo isso, os resultados encontrados têm sido equivalentes a outros relatados com as diferentes formas de RTAPM até agora, as taxas de eventos adversos de toxicidade e estética tem se apresentado baixas, e algumas informações inovadoras puderam ser aprendidas após essa análise.

Em suma, a segurança e a efetividade encontradas até agora com a EIO em ALND no tratamento de câncer de mama tem grande potencial para propiciar a abertura de um horizonte promissor em nosso país, permitindo oferecer um tratamento mais barato e diminuir as filas de espera. Novos estudos, com maiores amostras e tempo de acompanhamento, podem corroborar esses achados.

6 CONCLUSÕES

-
- De acordo com os resultados encontrados, a EIO no câncer de mama em estágio inicial como modalidade radioterápica única após o tratamento conservador apresenta baixa probabilidade de complicações imediatas e tardias.
 - Além disso, a avaliação estética das mamas após o tratamento foi na grande maioria das vezes bom ou excelente.
 - As taxas de sobrevida global, livre de doença e livre de falha local foram altas e equivalentes aos resultados de outros investigadores.
 - O uso de QT adjuvante e a ausência de ILV estiveram relacionados diretamente à melhor sobrevida livre de eventos. A ILV foi a única variável relacionada com a sobrevida livre de falha local.
 - Não foram detectados fatores preditivos de toxicidades.
 - A presença de complicações como retração da papila, o linfedema e a teleangiectasia esteve relacionada diretamente com eventos estéticos desfavoráveis.

7 REFERÊNCIAS

1. Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, Harris JR. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(2):331-8.
2. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):3983-8.
3. Al-Hallaq HA, Mell LK, Bradley JA, Chen LF, Ali AN, Weichselbaum RR, Newstead GM, Chmura SJ. Magnetic resonance imaging identifies multifocal and multicentric disease in breast cancer patients who are eligible for partial breast irradiation. *Cancer*. 2008;113(9):2408-14.
4. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, Dekhne N, Martinez A, Vicini F. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):447-52.
5. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):269-71.
6. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO, Gusterson BA, Sloane JP. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol*. 1998;29(9):915-23.

7. Barros AC, Teixeira LC, Nisida AC, Pinotti M, Pinotti JA. Prognostic effects of local recurrence after conservative treatment for early infiltrating breast carcinoma. *Tumori*. 2002;88(5):376-8.
8. Barros A, Pinotti M, Ricci MD, Nisida AC, Pinotti JA. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinoma. *Tumori*. 2003;89(1):42-5.
9. Barros AC, Barros MA, Andrade FE, Mori LJ, Costa PA, Sheng PY, Pelizon CH. Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1472-7.
10. Barry JM, Weber WP, Sacchini V. The evolving role of axillary lymph node dissection in the modern era of breast cancer management. *Surg Oncol*. 2012;21(2):143-5.
11. Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, Sacchini V. Single-fraction Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer: Early Cosmetic Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(1):19-24.
12. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovò MG, Zaenker KS, Colombatti A, Baldassarre G, Massarut S. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1325-32.

13. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stoller A, Scroggins T, Walker A, White J, Hedberg P, Hebert M, Arthur D, et al: Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg.* 2007; 194(3):456-462.
14. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, Böhm-Vélez M, Mahoney MC, Evans WP 3rd, Larsen LH, Morton MJ, Mendelson EB, Farria DM, Cormack JB, Marques HS, Adams A, Yeh NM, Gabrielli G; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012;307(13):1394-404.
15. Berrang TS, Olivetto I, Kim DH, Nichol A, Cho BC, Mohamed IG, Parhar T, Wright JR, Truong P, Tyldesley S, Sussman J, Wai E, Whelan T. Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1220-7.
16. Bese NS, Sut PA, Sut N, Ober A. The impact of treatment interruptions on locoregional control during postoperative breast irradiation. *J BUON.* 2007;12(3):353-9.
17. Biggs PJ, Noyes RD, Willett CG. Clinical physics, applicator choice, technique, and equipment for electron intraoperative radiation therapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(4):899-924.
18. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British J Cancer.* 1957;11(3):359-377.

19. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, Luini A, Veronesi U. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010;21(4):723-8.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Acessado em fevereiro de 2013. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2010. Incidência de câncer no Brasil. Acessado em fevereiro de 2013. Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5
22. Brasil. Ministério da Saúde. SISMAMA - Sistema de Informação do Câncer de Mama, junho de 2009. Acessado em fevereiro de 2013, disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Sismama.pdf>
23. Brekelmans CT. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(1):63-8.
24. Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, Warren RM, Ciatto S. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5640-9.
25. Brenner DJ. Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy – what are the issues? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):912-4.

26. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, Mathur D, Strom EA, McNeese MD, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Esteva FJ, Newman L, Singletary SE, Buzdar AU, Hunt KK. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2240-6.
27. Chang CM, Su YC, Lai NS, Huang KY, Chien SH, Chang YH, Lian WC, Hsu TW, Lee CC. The combined effect of individual and neighborhood socioeconomic status on cancer survival rates. *PLoS One*. 2012;7(8):e44325.
28. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
29. Chen MS, Woodward WA, Behbod F, Peddibhotla S, Alfaro MP, Buchholz TA, Rosen JM. Wnt/beta-catenin mediates radiation resistance of Sca1+ progenitors in an immortalized mammary gland cell line. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 3):468-77.
30. Ciocca M, Orecchia R, Garibaldi C, Rondi E, Luini A, Gatti G, Intra M, Veronesi P, Lazzari R, Tosi G, Veronesi U. In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2003;69(3):285-9.

31. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
32. Clemmesen J. Results from statistical research. *Br J Radiol*. 1948;21: 583-590.
33. Coles C, Yarnold J; IMPORT Trials Management Group. The IMPORT trials are launched (September 2006). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(8):587-90.
34. Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, Peiró G, Gage I, Silver B, Recht A, Harris JR, Schnitt SJ. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. *Mod Pathol*. 1998;11(1):134-139.
35. Cuttino LW, Keisch M, Jenrette JM, Dragun AE, Prestidge BR, Quiet CA, Vicini FA, Rescigno J, Wazer DE, Kaufman SA, Ramakrishnan VR, Patel R, Arthur DW. Multi-institutional experience using the MammoSite radiation therapy system in the treatment of early-stage breast cancer: 2-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(1):107-114.
36. Cserni G, Francz M, Járay B, Kálmán E, Kovács I, Kulka J, Orosz Z, Udvarhelyi N, Vass L. Pathologic diagnosis and histopathology record of breast cancer. *Magy Onkol*. 2010;54(3):217-26.

37. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
38. Dehnim AC, Boughey JC, Sookhan N. Partial-breast irradiation: Rating today's evidence. *Contemporary Surgery Online*. 2008;64(1):220.
39. Dobelbower RR, Merrick HW, Eltaki A, Bronn DG. Intraoperative electron beam therapy and external photon beam therapy with lumpectomy as primary treatment for early breast cancer. *Ann Radiol. (Paris)* 1989;32(6):497-501.
40. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M, Ash D. A randomized study of whole-breast vs. tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol*. 2005;17(3):618-22.
41. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
42. Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31:131-7.

43. Dzierzanowski M, Melville KA, Barnes PJ, MacIntosh RF, Caines JS, Porter GA. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol*. 2005;90(2):71-6.
44. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(2):403-410.
45. Fantini M, Santoni F, Soriani A, Creton G, Benassi M, Begnozzi L. IORT Novac7: a new linear accelerator for electron beam therapy. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31(1):54-9.
46. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994;18(1):63-69.
47. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
48. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989;62(740):679-94.
49. Franchelli S, Meszaros P, Guenzi M, Corvó R, Pertile D, Massa M, Belgioia L, D'Alonzo A, Cafiero F, Santi P. Preliminary experience using oncoplastic techniques of reduction mammoplasty and intraoperative radiotherapy: report of 2 cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2011;35(6):1180-3.

50. Frasson AL, Zerwes FP, Braga AP, Barbosa FS, Koch HA. Intraoperative radiotherapy in the conventional linear accelerator room for early breast cancer treatment: an alternative choice in developing countries. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007;26(3):379-84.
51. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):963-70.
52. Gauvreau K, Pagano M. Why 5%? *Nutrition*. 1994;10(1):93-4.
53. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garau X. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: Major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res*. 1998;18(1B):571-576.
54. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
55. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005;16(10):1569-83.
56. Goldstein H, Healey MJR. The graphical presentation of a collection of means. *J Royal Stat Soc*. 1995;158(1):175-77.

57. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD001877.
58. Greenup RA, Camp MS, Taghian AG, Buckley J, Coopey SB, Gadd M, Hughes K, Specht M, Smith BL. Cost comparison of radiation treatment options after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3275-81.
59. Gujral DM, Sumo G, Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Haviland J, Yarnold JR. Ipsilateral breast tumor relapse: local recurrence versus new primary tumor and the effect of whole-breast radiotherapy on the rate of new primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):19-25.
60. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of the carcinoma of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Reports*. 1894;4(1):297-327.
61. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-72.

-
62. Hanna SA. Intraoperative radiotherapy in initial breast cancer using non-dedicated linear accelerator: Prospective Phase-II Trial – preliminary results on radiotherapy technical Issues. In: 6th International Conference of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy, 2010, Scottsdale, AZ, USA. 6th International Society of Intraoperative Radiation Therapy Meeting Report 2010:36-37.
 63. Hanna SA. Intraoperative radiotherapy in initial breast cancer using non-dedicated linear accelerator: Prospective Phase-II Trial – preliminary results on aesthetic and oncologic endpoints. In: 6th International Conference of The International Society of Intraoperative Radiation Therapy, 2010, Scottsdale, AZ, USA. 6th International Society of Intraoperative Radiation Therapy Meeting Report, 2010a, p. 36-37.
 64. Hanna SA, Martella E, Carvalho HA, da Silva JLF, Barros ACSD. Prospective Phase-II Trial with intraoperative radiotherapy in initial breast cancer using a non-dedicated linear accelerator. In: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 2011, Chicago, IL. Journal of Clinical Oncology. Houston, TX: American Society of Clinical Oncology 2011;29:e11560.
 65. Hansen CJ, de Winton E, Guglani S, Vamvakas E, Willis D, Chua BH. Target localisation for tumour bed radiotherapy in early breast cancer. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012;56(4):452-7.
 66. Harper JL, Watkins JM, Zauls AJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Baker MK, Cole DJ, Dragun AE, Jenrette JM 3rd. Six-year experience: long-term disease control outcomes for partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy. Am J Surg. 2010;199(2):204.

-
67. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. 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(2):257-61.
 68. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika*. 1982;69(3):553-566.
 69. Haviland JS, Agrawal R, Aird E, Barrett J, Barrett-Lee P, Brown J, Dewar J, Dobbs J, Hopwood P, Hoskin P, Lawton P, Magee B, Mills J, Morgan D, Owen R, Simmons S, Sydenham M, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR, on behalf of the START Trialists. The UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) Trials: 10-Year follow-up results. *Cancer Res*. 2012; 72(24 Suppl.): abstract S4-1.
 70. Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, Baaijens MH, Klijn JG, Noyon R, Stovall M, van Leeuwen FE. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5561-8.
 71. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.

-
72. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hunt KK. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95(10):2059-67.
 73. Intra M, Luini A, Gatti G, Ciocca M, Gentilini OD, Viana AA, Chagas EM, Berrettini A, Schuh F, Scarpa D, Orecchia R, Veronesi U. Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in breast cancer: a lesson learned by over 1000 procedures. *Surgery*. 2006;140(3):467-71.
 74. Ivanov O, Dickler A, Lum BY, Pellicane JV, Francescatti DS. Twelve-month follow-up results of a trial utilizing Axxent electronic brachytherapy to deliver intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):453.
 75. Iwamoto T, Bianchini G, Booser D, Qi Y, Coutant C, Shiang CY, Santarpia L, Matsuoka J, Hortobagyi GN, Symmans WF, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Hellerstedt B, Pippin J, Andre F, Simon R, Pusztai L. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):264-72.
 76. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
 77. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):134.

78. Jeruss JS, Kuerer HM, Beitsch PD, Vicini FA, Keisch M. Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(1):65-71.
79. Kausch I. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2003;105(5):710-716.
80. Kent P, O'Donoghue JM, O'Hanlon DM, Kerin MJ, Maher DJ, Given HF. Linkage analysis and the susceptibility gene (BRCA-1) in familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1995;21(3):240-1.
81. Keshtgar MR, Williams NR, Corica T, Saunders C, Joseph DJ, Bulsara M. Cosmetic outcome 1, 2, 3, and 4 years after intraoperative radiotherapy or external beam radiotherapy for early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl; abstr 1072).
82. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am J Surg*. 2000;180(4):299.
83. Kouzminova NB, Aggarwal S, Aggarwal A, Allo MD, Lin AY. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am J Surg*. 2009; 198(6):771-80.
84. Kuske RR, Winter K, Arthur DW, Bolton J, Rabinovitch R, White J, Hanson W, Wilenzick RM. Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):45.

-
85. Lagadec C, Vlashi E, Della Donna L, Meng Y, Dekmezian C, Kim K, Pajonk F. Survival and self-renewing capacity of breast cancer initiating cells during fractionated radiation treatment. *Breast Cancer Res.* 2010;12(1):R13.
 86. Lehman M, Hickey B. The less than whole breast radiotherapy approach. *Breast.* 2010;19(3):180-7.
 87. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010; 2010(41):150-1.
 88. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglietto P, Dubois JB. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):698-703.
 89. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, Adami HO. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2326-33.
 90. Lim M, Bellon JR, Gelman R, Silver B, Recht A, Schnitt SJ, Harris JR. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1149-54.
 91. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, Scotti V, Fambrini M, Compagnucci A, Paiar F, Scoccianti S, Pallotta S, Detti B, Agresti B, Talamonti C, Mangoni M, Bianchi S, Cataliotti L, Marrazzo L, Bucciolini M, Biti G. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):509-515.

92. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):831-41.
93. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
94. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1965;121(6):1221-30.
95. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol.* 1996;39(2):223-227.
96. Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. Predictive value of extent and grade of ductal carcinoma in situ radiologically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(2):646-651.
97. Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson PE, Tennvall-Nittby L, Balldin G, Lovén L, Svensson JH, Ingvar C, Möller T, Holmberg E, Wallgren A; Swedisj Breast Cancer Group. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer.* 2003;39(12):1690-7.

-
98. Matsunuma R, Oguchi M, Fujikane T, Matsuura M, Sakai T, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Izumori A, Miyagi Y, Nishimura S, Makita M, Gomi N, Horii R, Akiyama F, Iwase T. Influence of lymphatic invasion on locoregional recurrence following mastectomy: indication for postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with one to three positive nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):845-52.
 99. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, Mirsky D; Breast Cancer Disease Site Group of Cancer Care; Ontario's Program in Evidence-Based Care. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg*. 2005;48(3):185-94.
 100. Merrick HW 3rd, Hager E, Dobelbower RR Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(4):1065-78.
 101. Meurk ML, Goer DA, Spalek G, Cook T. The Mobetron: a new concept for IORT. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31(1):65-70.
 102. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. CLIPPING DE NOTÍCIAS. Brasília, 14 de dezembro de 2009. Acessado em fevereiro de 2013. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/clipping1412.pdf>.
 103. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. Ductal carcinoma in situ. In: Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds). *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 355.
 104. Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. *Oncology (Williston Park)*. 2012; 26(9):820-30.

105. Munhoz AM, Filassi JR, Aldrighi C, Ricci MD, Martella E, de Barros AC, Gemperli R, Ferreira MC. Bilateral reduction mammoplasty for immediate breast conservation surgery reconstruction and intraoperative radiotherapy: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(1):94-100.
106. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, Menegotti L, Tomio L. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(10):589-95.
107. Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametrise G, Fastner G, Merz F, Reitsamer R, Menzel C, Sedlmayer F. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(6):342-8.
108. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Version 1.2013. Panel Members. Breast Cancer. Acessado em março de 2013. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
109. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini FA, Quiet CA, Garcia D, Snider HC, Gittleman MA, Zannis VJ, Whitworth PW, Fine RE, Keleher AJ, Kuerer HM. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. *Am J Surg.* 2009;198(1): 83-91.
110. Nguyen NP, Almeida FS, Chi A, Nguyen LM, Cohen D, Karlsson U, Vinh-Hung V. Molecular biology of breast cancer stem cells: potential clinical applications. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(6):485-91.

111. Nikulin MS. Chi-squared test for normality. In: Proceedings of the International Vilnius Conference on Probability Theory and Mathematical Statistics 1973;2(1):119-122.
112. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol.* 2010;5(1):90.
113. [No authors listed]. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2006;4(10):719-21.
114. [No authors listed]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Acessado em agosto de 2012. Disponível em http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
115. Odantini R, Mazzitelli R, Bellia SR, Di Pietro A, al Sayyad S, Capua A. Intraoperative electron radiotherapy (IOERT) in the QUART sequence: a phase I study. *Chir Ital.* 2001;53(3):349-54.
116. Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, Lam WY, Basco VE, Jackson SM. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol.* 1996;41(1):7-13.
117. Ollila DW, Klauber-DeMore N, Tesche LJ, Kuzmiak CM, Pavic D, Goyal LK, Lian J, Chang S, Livasy CA, Sherron RF, Sartor CI. Feasibility of breast preserving therapy with single fraction in situ radiotherapy delivered intraoperatively. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):660-9.

-
118. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(2):76-83.
 119. Orecchia R, Ivaldi GB, Leonardi MC. Integrated breast conservation and intraoperative radiation therapy. *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S98-102.
 120. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467-71.
 121. Palta JR, Biggs PJ, Hazle JD, Huq MS, Dahl RA, Ochran TG, Soen J, Dobelbower RR Jr, McCullough EC. Intraoperative electron beam radiation therapy: technique, dosimetry, and dose specification: report of task force 48 of the Radiation Therapy Committee, American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):725-46.
 122. Panichella JD, Martella E, Hanna SA, Pelosi EL, Barros ASCD. Resultado Oncológico e Satisfação Estética da Eletronterapia Intraoperatória Complementar no Carcinoma Infiltrativo Inicial de Mama: Estudo de 107 Casos em 5 anos. In: X Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2009, Florianópolis. *Revista Brasileira de Cancerologia*. Rio de Janeiro: Cidade - Editora Científica Ltda. 2009;56:271-287.
 123. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13.

-
124. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim S, Park BW. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast J.* 2011;17(1):93-5.
 125. Pengel KE, Loo CE, Teertstra HJ, Muller SH, Wesseling J, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ, Gilhuijs KG. The impact of preoperative MRI on breast-conserving surgery of invasive cancer: a comparative cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):161-9.
 126. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffreyk SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Øystein F, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(17):747-752.
 127. Phillips TM, McBride WH, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1777-85.
 128. Pinnarò P, Arcangeli S, Giordano C, Arcangeli G, Impiombato FA, Pinzi V, Iaccarino G, Soriani A, Landoni V, Strigari L. Toxicity and cosmesis outcomes after single fraction partial breast irradiation in early stage breast cancer. *Radiat Oncol.* 2011;6(1):155.
 129. Polgár C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lövey K, Németh G, Kásler M. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol.* 2010;94(3):274-9.

-
130. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V; GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010a;94(3):264-73.
 131. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z, Sulyok Z, Takacsi-Nagy Z, Kasler M: Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2): 694-702.
 132. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van Der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother.* 2008;12(6-7):565-70.
 133. Ramsey SD, Zeliadt SB, Richardson LC, Pollack LA, Linden H, Blough DK, Cheteri MK, Tock L, Nagy K, Anderson N. Discontinuation of radiation treatment among medicaid-enrolled women with local and regional stage breast cancer. *Breast J.* 2010;16(1):20-7.
 134. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital Breast Conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol.* 1993;5(1):278-83.

-
135. Schiller DE, Le LW, Cho BC, Youngson BJ, McCready DR. Factors associated with negative margins of lumpectomy specimen: potential use in selecting patients for intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):833-42.
 136. Schomberg PJ, Shanahan TG, Ingle JN, Donohue JH, Kuske RR, Sternfeld WC, Wold L, Cha SS, Petersen IA, Brindle JS, Halyard MY, Bollinger JW, Hawkins R, Pisansky TM. Accelerated hyperfractionation radiation therapy after lumpectomy and axillary lymph node dissection in patients with stage I or II breast cancer: pilot study. *Radiology*. 1997;202(2):565-9.
 137. Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, van Dalen CH, Geurts van Kessel AH, Verheijen R, Ramaekers FC. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10. *Hum Genet*. 1989;83(3):297-9.
 138. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, Haffty B, Keisch M, Lyden M. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer*. 2010;116(20):4677-85.
 139. Shaitelman SF, Kim LH, Grills IS, Chen PY, Ye H, Kestin LL, Yan D, Vicini FA. Predictors of Long-Term Toxicity Using Three-Dimensional Conformal External Beam Radiotherapy To Deliver Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):788-94.
 140. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1219-28.

-
141. Sindelar WF, Johnstone PA, Hoekstra H. Normal tissue tolerance to IORT: The NCI experimental studies. In: Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB et al (eds). Intraoperative irradiation: techniques and results. Totowa: Humana Press; 1999. p.131-146.
 142. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17): 3628-36.
 143. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
 144. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, McCormick B, McQueen JR, Pierce LJ, Powell SN, Recht A, Taghian AG, Vicini FA, White JR, Haffty BG. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):59-68.
 145. Smith GL, Xu Y, Shih YC, Giordano SH, Smith BD, Hunt KK, Strom EA, Perkins GH, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast-conserving surgery in older patients with invasive breast cancer: current patterns of treatment across the United States. *J Am Coll Surg*. 2009;209(4): 425-433.e2.

146. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.
147. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*. 2009;20(4):628-635.
148. Srokowski TP, Fang S, Duan Z, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS, Giordano SH. Completion of adjuvant radiation therapy among women with breast cancer. *Cancer*. 2008;113(1):22-9.
149. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. 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(4):331-41.
150. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008a;371(9618):1098-107.

151. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Hindemith M, Resch A, Spiegl K, Lotter M, Uter W, Bani M, Kortmann RD, Beckmann MW, Fietkau R, Ott OJ. Accelerated Partial Breast Irradiation: 5-Year Results of the German-Austrian Multicenter Phase II Trial Using Interstitial Multicatheter Brachytherapy Alone After Breast-Conserving Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):17-24.
152. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):790-6.
153. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*. 2001;91(9):1724-31.
154. Taghian AG, El-Din MA, Smith BL, Ancukiewicz M, MacDonald SS, Katz A, Specht M, Hirsch A, Powell SN, Recht A. Interim results of a phase I/II trial of 3D-conformal external beam accelerated partial breast irradiation in patients with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):S4-S4.
155. Tang P, Wang J, Bourne P. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Hum Pathol*. 2008;39(4):506-513.
156. Teller P, Jefford VJ, Gabram SG, Newell M, Carlson GW. The utility of breast MRI in the management of breast cancer. *Breast J*. 2010;16(4):394-403.

-
157. Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, Hedberg SE, Orlow E. Intraoperative electron beam radiotherapy in the treatment of unresectable rectal cancer. *Arch Surg*. 1986;121(4):421-3.
 158. Trombetta M, Julian TB, Kim Y, Werts ED, Parda D. The allegheny general modification of the Harvard Breast Cosmesis Scale for the retreated breast. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(11):954-6.
 159. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, Harvey I, Brown J, Drew P, Hanby A, Manca A, Napp V, Sculpher M, Walker LG, Walker S; COMICE Trial Group, Dodwell D, Lennard T, Newcombe R, Nicholl J, Thrustle-Webster L, Bishop H, Turnbull L, Dall B, Drew P, Hanby A, Harvey I, Walker LG, Brown J, Brown S, Napp V, Olivier C, Manca A, Sculpher M, Walker S, Campbell M, Paterson A, Pinder S, Warren R, Evans AJ, Rainsbury R, Wells C. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess*. 2010;14(1):1-182.
 160. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Yee D, Yuan J, Virnig BA. Omission of Radiation Therapy After Breast-Conserving Surgery in the United States. *Cancer*. 2012;118(7):2004-13.
 161. Urban JA. Radical mastectomy with lymphadenectomy of the internal mammary chain; the Jerome A. Urban operation. *Rev Bras Cir*. 1957;33(1):78-82.
 162. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Keshtgar M, Joseph D, Wenz F, Houghton J, Saunders C, Corica T, D'Souza D, Sainsbury R, Massarut S, Taylor I, Hilaris B. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(3):165-73.

-
163. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Esserman L, Holtveg HM, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9735):91-102.
164. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Joseph D, Tobias JS, Keshtgar M, Flyger H, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sutterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg H, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy for early breast cancer: TARGIT-A trial- updated analysis of local recurrence and first analysis of survival. *Cancer Res*. 2012; 72(24 Suppl.): abstract S4-2.
165. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J*. 2010;16(3):245-251.
166. van den Broek N, van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, van Beek MW, Nieuwenhuijzen GA, Voogd AC. Margin status and the risk of local recurrence after breast-conserving treatment of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(1):63-8.
167. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(5):717-20.

168. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12(7):997-1003.
169. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32.
170. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sances D, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):141-51.
171. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010a; 251(4):595-600.
172. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, Maffini F, Maiorano E, Colleoni M, Price KN, Golouh R, Perin T, Brown RW, Kovács A, Pillay K, Ohlschlegel C, Gusterson BA, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS; International Breast Cancer Study Group. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(3):207-12.

173. Vicini F, Beitsch P, Quiet C, Gittleman M, Zannis V, Fine R, Whitworth P, Kuerer H, Haffty B, Keisch M, Lyden M. Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):808-17.
174. Vicini F, Winter K, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, Chafe S, Arthur D, Petersen I, White J, McCormick B: Initial Efficacy Results of RTOG 0319. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010, 77(4):1120-1127.
175. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-91.
176. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Arch Surg*. 2010;145(2):161-6.
177. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20.

178. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(1):118-45.
179. Wood WC, Shipley WU, Gunderson LL, Cohen AM, Nardi GL. Intraoperative irradiation for unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1982;49(6):1272-5.
180. Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Alfaro MP, Buchholz TA, Rosen JM. WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(2): 618-23.
181. Yeo SG, Kim J, Kwak GH, Kim JY, Park K, Kim ES, Han S. Accelerated partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy for select early-stage breast cancer: local control and toxicity. *Radiat Oncol*. 2010;5(1):56.
182. Yoshida T, Takei H, Kurosumi M, Ninomiya J, Ishikawa Y, Hayashi Y, Tozuka K, Oba H, Kawanowa K, Inoue K, Tabei T. True recurrences and new primary tumors have different clinical features in invasive breast cancer patients with ipsilateral breast tumor relapse after breast-conserving treatment. *Breast J*. 2010;16(2):127-33.

183. Zannis V, Beitsch P, Vicini F, Quiet C, Keleher A, Garcia D, Snider H, Gittleman M, Kuerer H, Whitacre E, Whitworth P, Fine R, Haffty B, Stoler A, Mabie J. Descriptions and outcomes of insertion techniques of a breast brachytherapy balloon catheter in 1403 patients enrolled in the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Am J Surg*. 2005;190(4):530-538.
184. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, Mocellin S, Marconato G, Belardinelli V, Marcon F, Nitti D. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*. 2008;112(9):1923-31.

APÊNDICES

**SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia**

APÊNDICE A

Radioterapia intraoperatória (Elétron-terapia intraoperatória - ETI) no tratamento do Carcinoma de Mama estadio inicial

Projeto de Implantação

CENTRO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS SERVIÇO DE RADIOTERAPIA

Investigadores Principais:	Dr. Alfredo Barros Dr. Eduardo Martella
Investigadores Participantes:	Dr. Carlos Montenegro Dra. Christina Pelizon
Físicos:	Edilson Lopes Pelosi Cecilia Kalil Haddad
Colaboradores:	Dra. Larissa Amadei Dr. Samir Abdallah Hanna Enf ^a Heidi Demura Leal
Coleta de dados:	Enf. Siderleny C. Martins

1. OBJETIVO

Estamos propondo um projeto de implantação de elétron-terapia intraoperatória (ETI) no tratamento do carcinoma de mama em estádios iniciais, no Hospital Sírio Libanês, através de estudo prospectivo de fase II. Este projeto visa avaliar o índice de recidiva local, controle tumoral e efeito cosmético pós ETI nesse grupo de pacientes.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

2. INFORMAÇÕES PRELIMINARES

O câncer de mama é uma das neoplasias de maior incidência em mulheres no Brasil, com uma estimativa de 36.100 novos casos no ano de 2002 e cerca de 8.200 óbitos pela doença no mesmo ano (1).

O tratamento do carcinoma mamário nos estadios iniciais tem sofrido profundas modificações desde a década de setenta com o advento da quadrantectomia (2,3), que permitiu a conservação da mama nas mulheres com diagnóstico precoce.

Nessa forma terapêutica, a radioterapia é obrigatória, sendo administrada em toda a mama durante 5 semanas, diariamente, com dose total de 5000cGy. Em tumores invasivos, após esta fase inicial, um complemento de dose (“boost”) é realizado no quadrante da localização inicial do tumor, numa dose total de 1000cGy, que somada à primeira fase do tratamento perfaz uma dose total de 6000cGy em 6 semanas. O “boost” é realizado no quadrante do tumor inicial baseado nos dados de que as recidivas locais ocorrem em 85-90% das vezes no mesmo quadrante (4,5), e a recidiva local deve ser evitada uma vez que afeta o prognóstico das pacientes (6).

A possibilidade de diminuição do tempo (42 dias) e do volume a ser irradiado é um tópico de interesse no que concerne o tratamento radioterápico adjuvante do carcinoma de mama estágio inicial tratado com cirurgia conservadora.

Veronesi e col. (7) demonstraram que a radioterapia era essencial nas cirurgias conservadoras, e que as recidivas nas pacientes que não se submeteram à radioterapia pós-operatória ocorriam em aproximadamente 90% dos casos no quadrante do tumor original. Sendo assim, a irradiação de toda mama poderia não ser necessária em pacientes selecionadas.

Em vista dos dados acima, Veronesi e col. iniciaram um estudo fase I-II no Instituto Europeu de Oncologia em Milão – Itália (baseado no modelo “alfa/beta”), que concluiu que uma dose equivalente a 6000 cGy do tratamento convencional (5 frações por semana, diariamente, durante 6 semanas) seria equivalente a uma única dose de elétron-terapia de 2100 cGy feita durante o ato cirúrgico (radioterapia Intraoperatória) no volume previamente decidido entre cirurgião, radioterapeuta, físico e patologista (8, 9). A principal vantagem de usar feixe de elétrons é a característica da curva de porcentagem de dose profunda. Ela permanece uniforme e cai rapidamente com a profundidade, isto é, tem uma região de platô e uma queda brusca conforme aumenta a profundidade. As curvas de isodose variam com energia, tamanho de campo, distância foco-superfície e são específicas para cada equipamento devido a diferentes sistemas de colimação. Existe no feixe de elétrons a chamada contaminação de raios X, proveniente de interações por elétrons nos colimadores e no tecido. Na curva de dose profunda, a porcentagem relativa à dose máxima desta contaminação é da ordem de 1 a 4%, dependendo da energia e é determinada quando a curva se estabiliza paralelamente ao eixo das abscissas.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

Um estudo com 243 pacientes tratadas pela técnica ETI no Instituto Europeu de Oncologia em Milão, com tempo de seguimento variando entre 1 e 42 meses, não constatou nenhum caso de recidiva local ou metástase a distância (10). Toxicidade aguda leve (fibrose de pele) foi referida por este grupo em 9,4% dos casos e infecção pós-operatória em 1,9% (8).

Outras pesquisas preliminares sobre ETI no carcinoma de mama demonstram ótima capacidade preventiva de recidivas locais, além de pequenas e aceitáveis taxas de complicações (11, 12, 13).

O “boost” feito em dose única intraoperatória com elétrons mostrou-se mais eficiente do que o convencional com radioterapia externa fracionada. Em estudo sobre o assunto realizado em Salzburg. Num total de 378 pacientes com carcinoma de mama T1-2 receberam 51 Gy depois da cirurgia em doses fracionadas, e foram divididas em 2 grupos: um com 190 pacientes que recebeu o “boost” de 9 Gy através de ETI, e outro com 188 pacientes que recebeu 12 Gy fracionados. No grupo de “boost” intra-operatório não houve recidiva local, ao passo que no grupo de “boost” com radioterapia externa ocorreram 8 casos de recidiva local (4,3%) (14).

3. RACIONAL PARA O ESTUDO

Potenciais vantagens esperadas com a utilização da ETI no Hospital Sírio Libanês seriam:

- Redução do tempo de tratamento pós – operatório (5 – 6 semanas);
- Maior facilidade de tratamento para pacientes vindas para São Paulo de outras cidades e estados para serem submetidas a cirurgia;
- Diminuição das manifestações agudas e crônicas de toxicidade radioterápica;
- Redução de chance de recidiva local;
- Eliminação do atraso para início de tratamento adjuvante;
- Eliminação dos problemas de “timing” e seqüência com relação ao tratamento sistêmico;
- Redução de custos.

4. CONSIDERAÇÕES LOGÍSTICAS/ ESTATÍSTICAS

As pacientes que forem elegíveis para o protocolo (ver avaliação de inclusão e critérios de elegibilidade abaixo) serão submetidas inicialmente a uma cirurgia conservadora convencional da mama acometida (quadrantectomia) e pesquisa de linfonodo sentinela. Se as margens intraoperatórias e o linfonodo sentinela forem livres de tumor à congelação, prosseguir-se-á com a radioterapia intraoperatória (ETI), conforme descrição abaixo (vide descrição técnica).

Caso o linfonodo sentinela seja positivo para infiltração tumoral após exame anátomo-patológico final por HE, uma nova re-abordagem cirúrgica deverá ser realizada para uma dissecação linfonodal axilar. Se houver acometimento tumoral de mais de 3 linfonodos ou extravasamento extra-capsular linfonodal por tumor, a

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

paciente terá complementação com radioterapia externa (doses convencionais) para fossa supra-clavicular e região da mama interna (se indicado).

A primeira etapa da implantação da técnica constará da operacionalização, segurança, aceitação, resultados imediatos e cosméticos. A previsão de casuística será de dez pacientes, com duração prevista de 6 meses a um ano. A equipe de trabalho será constituída de maneira exclusiva nesta etapa pelos seguintes profissionais:

Cirurgião: Alfredo Barros

Radioterapeutas: Eduardo Martella e Carlos Montenegro

Físico: Edilson Lopes Pelosi

Na segunda etapa, ampliar-se-á para outros cirurgiões, radioterapeutas e físicos selecionados e treinados em número de quatro ou cinco por especialidade pertencentes ao centro de oncologia, com ampliação da casuística para 50 a 100 pacientes e duração prevista de mais um ano.

Numa terceira etapa, poderá haver uma extensão da técnica a todas as equipes cirúrgicas do hospital interessadas.

5. ELEGIBILIDADE

Avaliação pré-inclusão:

- História clínica
- Exame físico
- Mamografia
- Ultra-sonografia mamária
- Ressonância magnética de mama (opcional, mas recomendável)
- Raio X de tórax
- Exames laboratoriais pré-operatórios de rotina

Crítérios de inclusão:

- Sexo feminino
- Idade ≥ 40 anos;
- T < 2 cm;
- N0 clínico e pN0 Linfonodo Sentinela na congelação;
- Carcinoma ductal infiltrativo;
- Ausência de comprometimento de pele;
- Ausência de componente intraductal na biópsia original;
- Margem cirúrgica intraoperatória negativa;
- Lesão radiológica circunscrita, com baixa probabilidade de multicentricidade e multifocalidade pela mamografia, ultrassonografia e/ou ressonância magnética;
- Assinatura do termo de consentimento.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

Critérios de exclusão:

- Idade < 40 anos;
- T $\geq$ 2 cm;
- N positivo no linfonodo sentinela à congelação;
- Carcinoma ductal “in situ” e lobular invasivo;
- Comprometimento de pele;
- Margens positivas;
- Co-morbidades ou intercorrências que contra-indiquem cirurgia conservadora e/ou radioterapia (gravidez, proporção tamanho da mama/ tamanho do tumor, collagenoses, etc);
- Presença de metástases;
- Outras neoplasias em atividade exceto tumores baso-celulares ou escamosos de pele ou CA in situ de colo uterino.

6. DESCRIÇÃO TÉCNICA

O ato cirúrgico será realizado em sala contígua à sala do acelerador linear (centro cirúrgico da Radioterapia), para onde a paciente será transferida para receber a radioterapia intraoperatória.

a) Aspectos Cirúrgicos

Após a quadrantectomia clássica, com remoção de pele e monitorização de margens cirúrgicas no período intra-operatório e realização de pesquisa e congelação de linfonodo sentinela, o parênquima mamário remanescente é descolado da pele, a nível do tecido celular subcutâneo de 3 a 4cm de cada lado, para facilitar a introdução do tubo para radioterapia. Na superfície posterior, rente ao músculo peitoral maior, o tecido mamário é descolado do músculo para a colocação de um disco de chumbo para proteger a parede torácica, pleura e pulmão.

Em seguida, aproxima-se com pontos separados o parênquima mamário a ser irradiado.

Lesões não palpáveis serão também incluídas fazendo-se localização radioguiada, exame intra-operatório de congelação e cirurgia local na mama com biópsia de linfonodo sentinela imediata (15).

b) Aspectos anátomo-patológicos para verificação de margens cirúrgicas livres.

A avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas será feita por critérios histopatológicos e citológicos (16).

No momento da cirurgia, o tecido retirado precisa ser manuseado adequadamente, tomando-se cuidados necessários para não se perder a topografia do quadrante em

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

relação à localização das margens cirúrgicas, identificadas pelo cirurgião através de placas metálicas de referência, marcadas com as letras (S) superior, M (medial), L (lateral), I (inferior).

Caso o exame macroscópico das superfícies externas do quadrante ressecado mostre áreas suspeitas de comprometimento ou áreas densas de difícil interpretação, devem ser feitos raspados para exame citológico da região correspondente e eventualmente realizados cortes tangenciais desta margem.

Após esta etapa, as margens cirúrgicas devem ser identificadas com tinta nankin de cores diferentes, nas diferentes localizações. A seguir, o espécime é fatiado a cada 4 - 5 mm, examinando-se cuidadosamente todas as fatias com auxílio de lupa . Procedem-se a raspados de diversas superfícies com bisturi. Os esfregaços adequadamente identificados quanto à sua localização topográfica no tecido são corados pela técnica da hematoxilina-eosina. É feita a interpretação citológica para seleção de áreas para cortes histológicos por congelação. Estes são realizados em criostato ou micrótomo manual, obtendo-se cortes de cerca de 4 – 5 mm.

A definição de margem livre e suficiente varia conforme o caso e a localização topográfica da margem em questão. Para margem profunda, representada pela fáscia do músculo peitoral maior, a mesma só é considerada comprometida se, de fato, a lesão foi seccionada pelo cirurgião. Para lesões circunscritas, únicas, graus nucleares 1 ou 2, sem componente intraductal, utiliza-se o mesmo critério. Entretanto, para lesões de alto grau nuclear, com CIE, espiculadas ou localizadas em tecido mamário denso, exigem-se margens mais amplas, com representação de pelo menos 2 unidades lobulares morfológicamente normais entre o plano de ressecção cirúrgica identificada com tinta nankin e a lesão.

Com relação ao linfonodo sentinela, serão feitos cortes transversais paralelos ao maior eixo, a cada 1 mm para “imprint” citológico.

c) Aspectos radioterápicos

A radioterapia intraoperatória é executada por meio de feixes de elétrons gerados em aceleradores lineares, com energias de maior uso prático entre 4 e 21MeV. A dose total do tratamento é de 2100 cGy.

A distribuição da dose dos feixes de elétrons pode ser alterada devido à presença de heterogeneidades, tais como osso, pulmão, cavidades de ar. No tratamento de mama com ETI é utilizado o chumbo, para proteção do gradeado costal e pulmão, que altera a distribuição da dose do feixe, principalmente com os elétrons retroespalhados; esse efeito é minimizado utilizando-se alumínio e praticamente eliminado quando se emprega uma camada de silicone, ficando assim um bloco com três materiais com número atômico crescente: silicone, alumínio e o chumbo.

O serviço de Física participa da equipe multidisciplinar no tratamento com ETI nos seguintes aspectos:

- Dosimetria Inicial: (6 energias para cada um dos sete cones)

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

- Calibração dos feixes.
- Medidas de perfil de feixe.
- Medidas de dose profunda.
- Controle da qualidade do equipamento e dos acessórios.
- Cálculo da dose monitor a ser aplicada em cada tratamento.
- Estudos de radiobiologia.

7. EFEITOS ADVERSOS

As taxas de complicações são geralmente pequenas e não muito diferentes das esperadas com tratamento cirúrgico conservador convencional, com um discreto mas não significativo aumento da possibilidade de infecção local devido à manipulação cirúrgica mais prolongada.

8. SEGUIMENTO E COLETA DE DADOS

As pacientes submetidas ao protocolo serão acompanhadas indefinidamente ou até progressão sistêmica pelo cirurgião e/ou radioterapeuta envolvidos no tratamento da paciente em questão. As visitas de seguimento ocorrerão a cada 3 meses no primeiro ano após o procedimento, a cada 6 meses do segundo ao quinto ano após o procedimento e anualmente após 5 anos. As pacientes serão submetidas a um exame físico completo e avaliação de exames laboratoriais rotineiros a cada visita de seguimento, além de mamografias anuais.

Com ênfase à toxicidade local esperada, serão coletados dados clínicos e resultados de exames de imagem para correlação e classificação da toxicidade apresentada pela paciente no seguimento.

A coleta de dados será realizada através de fichas clínicas especiais (vide anexos), a serem preenchidas pelos médicos responsáveis.

9. CUSTOS

O procedimento será cobrado do paciente e/ou fonte seguradora. A previsão na redução de custos para as fontes pagadoras no procedimentos com ETI será da ordem de aproximadamente 50% em relação ao tratamento convencional (estipulado em aproximadamente R\$10.000), não incluso honorários médicos, materiais descartáveis e medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional do Cancer. Estimativa de Incidência e Mortalidade por Cancer no Brasil 2000. Rio de Janeiro, INCA, 2000.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347 (16): 1233-1241.

3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty year follow up of a randomized study comparing breast conserving with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347 (16): 1227-1232.
4. Romestaing, P et al. Role of 10Gy boost of conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15(3): 963-968.
5. Bartelink H. The EORTC(22881-10882) "boost versus no boost" trial: Consensus Meeting on Breast Cancer. ESTRO 2001. Stresa –Italia,p21.
6. Barros ACSD, Teixeira LC, Nisida AC, Pinotti M, Pinotti JA. Prognostic effects of local recurrence after conservative treatment of early infiltrating breast carcinoma. *Tumori* 2002; 88; 377 - 79.
7. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long- term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12(7):997-1003.
8. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. A preliminary report of intra operative radiotherapy in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J. Cancer* 2001; 37:2178 – 83.
9. Intra M, Gatti G, Luini A et al. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited – stage breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 737 – 40.
10. Orrechia R, Ciocca M. Lazzari R et al. Intraoperative radiotherapy with electrons to breast cancer. *Breast* 2003; 12 (S1): S 10.
11. Merrick HW, Battle JA, Padgett BJ and Dobelbower RR. IORT for early breast cancer: a report on long term results. *Front Radiot Ther Oncol* 1997; 31:126-130.
12. DuBois J-B, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast carcinomas. *Front Radiot Ther Oncol* 1997 31:131-137.
13. Battle JA, DuBois J-B, Merrick HW, Dobelbower RR. IORT for breast cancer. *Current Clinical Oncology: Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*. L.L.Gunderson et al. Edit, Humana Press, NY, 1999.
14. Reitsamar R, Peintger F, Sedimayer F et al. Intraoperative electron boost radiotherapy versus postoperative external electron beam boost radiation in breast cancer patients – A sequential intervention study on local recurrence rates. *Breast* 2003; 12 (S1) : S 33.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

15. Barros A, Cardoso M A, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non – palpable breast lesions and simultaneous lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1561 – 65.
16. Barros A, Pinotti M, Ricci M, Nisida AC, Pinotti JA. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinoma. *Tumori* 2003; 89:000 – 000.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

FICHAS TÉCNICAS

HOSPITAL SÍRIO LIBANES ELETRONTERAPIA INTRAOPERATÓRIA MAMÁRIA Número:	
DATA DO PROCEDIMENTO:	
NOME:	
SAME HSL:	Contábil HSL:
IDADE: anos	
Status menstrual:	
P G A	
Achados ecográficos: Data:	
Achados mamográficos: Data:	
Punção/Biópsias: Data:	
QUADRANTE ACOMETIDO:	DIR / ESQ
DADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS: ANTOMO DE CONGELAÇÃO: TAMANHO DO TUMOR: mm Margens: Grau Histológico: Grau nuclear: Invasão vascular: SENTINELA: ROLL: DADOS DE PARAFINA: AXILA: p T p N M0 DADOS DE IMUNOHISTOQUÍMICA: R.E.: R.P.: Her-2 : Outros:	
DADOS FÍSICOS:	
Energia: MeV	Cone: cm
Dose: cGy	Curva de prescrição:
EQUIPE :

[illegible]

Versão 23.07.03

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS
Centro de Oncologia

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos Resolução nº 01 de 13.6.1988 – CNS)

ESTUDO: “RADIOTERAPIA INTRAOPERATÓRIA (ELETRONTERAPIA INTRAOPERATÓRIA - ETI) NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE MAMA ESTADIO INICIAL”

INVESTIGADORES PRINCIPAIS: Dr. Alfredo Barros
Dr. Eduardo Martella
Centro de Oncologia – Serviço de
Radioterapia
Rua Dona Adma Jafet, 91
CEP 01308-050 São Paulo SP
Telefone: 3155 0557/0558

Os médicos do Setor de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês estão oferecendo um novo tratamento radioterápico para pacientes portadoras de câncer de mama em estádios iniciais, cujo tratamento atual, em geral, é satisfatório, porém, com uma duração de 42 dias de tratamento diário. Para decidir se você deseja participar deste estudo clínico, você deve entender os riscos e benefícios que este tratamento pode lhe oferecer. Este processo de julgamento informado é chamado termo de consentimento livre e esclarecido. Este termo de consentimento explica as etapas do estudo assim como os potenciais riscos e benefícios associados. Se você desejar participar deste estudo, o seu médico pedirá que assine este documento. A sua assinatura simplesmente indica que você entendeu a natureza e o objetivo do estudo. Uma cópia deste consentimento será fornecida a você.

1- INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo de pesquisa, é importante que você leia e compreenda a explicação que se segue do estudo e dos procedimentos propostos. Se houver alguma dúvida com relação ao estudo ou sobre seus direitos enquanto paciente, certifique-se de que elas tenham sido respondidas antes de você concordar em participar do estudo.

É importante que você entenda que nenhuma garantia nem certezas podem ser dadas com relação aos resultados do estudo. É importante também que você entenda que se você optar por não participar, esta decisão não afetará o tratamento que você está recebendo. Este consentimento pode conter palavras que você não compreende. Por favor, peça ao seu médico ou à sua equipe para explicar quaisquer palavras ou informações que você não entender. Você pode levar para casa uma cópia não assinada deste consentimento para pensar e discutir com seus familiares e amigos antes de tomar sua decisão.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

É fundamental que você seja totalmente honesta com relação ao seu histórico médico e quaisquer sintomas ou reações que você possa experimentar durante o estudo. Se você não for honesta, você poderá se prejudicar ao participar do estudo.

2- INFORMAÇÕES E OBJETIVOS DO TRATAMENTO

No tratamento padronizado para pacientes portadores de carcinoma mamário nos estádios iniciais que se submetem a uma cirurgia conservadora de mama, a radioterapia é obrigatória, sendo administrada em toda a mama durante 5-6 semanas, diariamente. Foi demonstrado em estudos recentes que a irradiação da toda a mama poderia não ser necessária, uma vez que as recidivas ocorriam em aproximadamente 90% dos casos no mesmo quadrante do tumor original, tornando-se, então, a irradiação de toda a mama praticamente desnecessária.

O tratamento proposto através deste estudo consiste numa cirurgia convencional para a retirada do tumor mamário associada à radioterapia em dose única durante o ato cirúrgico, aplicada na área adjacente ao tecido retirado durante a cirurgia. A remoção do tumor é feita através de uma quadrantectomia mamária (retirada parcial da mama) com avaliação microscópica durante a própria cirurgia (intraoperatória) das margens cirúrgicas, além de remoção de um dos gânglios da axila (chamado linfonodo sentinela) para avaliação microscópica intraoperatória, determinando se o mesmo está ou não acometido por tumor. Um dissecação ganglionar axilar mais completa é baseada na análise microscópica deste linfonodo sentinela.

Caso as margens cirúrgicas e o linfonodo sentinela estejam livres de tumor na análise microscópica provisória realizada durante o ato intra-operatório, seria possível prosseguir-se com a radioterapia intraoperatória em dose única durante o ato cirúrgico. Se o linfonodo sentinela, no entanto, estiver acometido, o tratamento radioterápico deverá ser convencional (por 5-6 semanas diariamente).

O procedimento será realizado na sala cirúrgica do Centro de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês. Em ambiente anexo à sala cirúrgica está localizado o aparelho de radioterapia, para o qual a senhora será transferida durante a cirurgia, anestesiada, para receber complementação radioterápica.

A técnica de eletroterapia intraoperatória permite a aplicação de alta dose de radiação durante a cirurgia, com visualização direta da área a ser irradiada e menor toxicidade na pele. Esta intervenção visa eliminar eventuais focos de células tumorais remanescentes.

Existe uma chance remota que a análise patológica microscópica formal (que é finalizada após o término do ato cirúrgico) do linfonodo sentinela venha a demonstrar que o mesmo estaria na verdade acometido por tumor. Caso isso aconteça, a senhora deverá se submeter a uma nova cirurgia para uma dissecação axilar formal. **Se o gânglio estiver acometido por tumor, a senhora necessitará complementar o tratamento com radioterapia através de aplicações diárias por 5 semanas para a região acima da clavícula e possivelmente na região entre as mamas.**

A eletroterapia intraoperatória está sendo usada no Instituto Europeu de Oncologia em Milão desde 1999, com aproximadamente 500 pacientes tratadas com excelentes resultados (até março de 2003). São também realizados em alguns outros centros da Europa com dados preliminares encorajadores. **À luz de dados promissores estamos**

**SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia**

implantando esta nova técnica renovadora, que diminui o tempo de radioterapia e conseqüentemente reduz o custo do tratamento.

Os médicos encarregados de seu tratamento estão à sua disposição, de sua família, e de seu clínico geral ou ginecologista para outros esclarecimentos que necessitarem sobre esta técnica. Eventuais correções de efeitos adversos provocados pela eletroterapia intraoperatória serão assistidas pelo Hospital Sírio Libanês sem ônus para o paciente ou seguradora.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Os potenciais benefícios de sua participação neste estudo incluem: aplicação única, evitando o tratamento clássico de 5-6 semanas; eliminação do intervalo cirurgia – radioterapia que no procedimento clássico é de aproximadamente 4 semanas, quando eventuais células tumorais residuais podem se multiplicar; menor probabilidade de seqüela conseqüente à radioterapia na pele, porque a radiação é aplicada diretamente do tecido glandular com a pele aberta; proteção à parede torácica (costela) e pulmão, porque é colocada uma placa de metal (chumbo) abaixo do tecido mamário a ser irradiada e acima do músculo peitoral; redução em média de 50% no custo do tratamento radioterápico quando comparado com o tratamento convencional.

Os potenciais riscos imediatos do procedimento são os mesmos observados com o tratamento cirúrgico convencional. Por ser uma técnica nova, não são conhecidos os efeitos adversos a longo prazo. Até agora, as taxas de recidiva local são comparáveis às da técnica convencional de radioterapia.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Você não será paga pela sua participação.

DIREITO DE RECUSA OU DE AFASTAMENTO

A decisão de entrar ou não nesse estudo é sua, tendo o direito de se afastar do estudo a qualquer momento.

CONFIDENCIALIDADE

Seus dados a esta pesquisa são confidenciais. Seu nome ou de outras informações de identificação pessoal não serão usados em nenhum relato nem publicações que venham a resultar deste estudo.

CUSTOS

O procedimento cirúrgico será cobrado do paciente e/ou fonte seguradora de maneira tradicional. Os procedimentos que são objeto deste estudo – eletroterapia intraoperatória - não serão cobrados.

**SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia**

EMERGÊNCIA E CONTATO COM COMITÊ DE ÉTICA

Durante o projeto, se o paciente tiver alguma dúvida ou apresentar algum problema médico, favor entrar em contato com o médico responsável no Centro de Oncologia no telefone (0xx11) 3155-0557/0558.

Se você tiver alguma dúvida com relação a esta técnica, você pode contatar o Comitê de Ética e Pesquisa da Sociedade Beneficente de Senhoras "Hospital Sírio Libanês", através do coordenador, Dr. Orlando Parisi Júnior no seguinte endereço:

Rua Dona Adma Jafet, 91
São Paulo - SP CEP: 01308-05
Telefone: 3155 0245

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

Termo de Consentimento Pós - informação

Eu,.....,

após ter recebido as informações sobre a Elétronterapia Intraoperatória para tratamento do câncer inicial de mama, a ser realizada no Centro de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês (se necessário em função de comprovação de malignidade), concordo em receber este tipo de tratamento, o qual deve ser ministrado em conjunto com uma quadrantectomia mamária (com avaliação Intraoperatória das margens cirúrgicas) e dissecação axilar seletiva baseada na análise do linfonodo sentinela.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura da paciente

Assinatura de testemunha

Assinatura do médico

Versão 23.07.03
SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

APÊNDICE C

HOSPITAL
SírioLibanês

PROTOCOLO DE PESQUISA

**ELETRONTERAPIA INTRAOPERATÓRIA NO CARCINOMA INICIAL DE MAMA:
COLETA RETROSPECTIVA DE DADOS SOBRE TOLERÂNCIA, SATISFAÇÃO
ESTÉTICA E EFICIÊNCIA TERAPÊUTICA**

Alfredo Carlos S. D. Barros *
Eduardo Martella **
Samir Hanna **

* Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês

** Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês

INTRODUÇÃO

Em maio de 2004 iniciou-se no Hospital Sírio Libanês a prática da eletronterapia intraoperatória (ETI) complementar no carcinoma inicial de mama. Os primeiros 10 casos corresponderam ao projeto de implantação da técnica, em termos de exequibilidade, nos moldes da metodologia aplicada no Instituto Europeu de Oncologia em Milão^{1,2}, com a variação de que, ao invés de se usar um pequeno acelerador linear portátil, utilizou-se o acelerador linear estático convencional da instituição.

Na sequência deste projeto, seguindo tendência internacional, o procedimento passou a ser oferecido como opção terapêutica para pacientes de clínica particular e do serviço de filantropia do hospital. Nos Estados Unidos e na Europa, a propósito, existem mais de 30.000 mulheres tratadas por radioterapia parcial acelerada da mama³.

A racionalidade do método baseia-se em 3 pontos: a) a constatação de que cerca de 90% das recidivas locais ocorre na adjacência do tumor primário (cuja prevenção é o objetivo maior da radioterapia complementar externa tradicional fracionada em 25 - 30 dias da aplicação), não sendo, portanto, necessário se irradiar a mama toda para evitá-las⁴; b) é possível estabelecer a equivalência de doses entre 21 Gy aplicados diretamente no tecido em dose única com os 50 Gy fracionados em 1 mês^{2,5}; e c) existem dificuldades logísticas, financeiras e emocionais no tratamento fracionado tradicional, evidenciados pela falta da

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

disponibilidade do aparelho de radioterapia na maior parte dos municípios e pela alta taxa de abandono (30 - 40%) das mulheres que iniciam a radioterapia na forma convencional.

No momento, com cerca de 120 casos já realizados, estamos procurando avaliar os resultados desta conduta assistencial.

OBJETIVOS

Analisar retrospectivamente a experiência do Hospital SÍRIO Libanês com a eletroterapia intraoperatória complementar no carcinoma inicial de mama investigando:

- 1) a frequência de complicações imediatas e tardias;
- 2) grau de satisfação estética com as mamas após o tratamento;
- 3) taxa de sobrevida livre de recidivas locais.

METODOLOGIA

a) Coleta de dados dos prontuários

Para a coleta de dados será usado como instrumento uma ficha específica, a qual deverá ser preenchida pelos pesquisadores (anexo 1).

Nesta ficha serão anotados os exames de imagens prévios, avaliação histopatológica intraoperatória (margens cirúrgicas e linfonodo sentinela) e os parâmetros prognósticos morfológicos finais em exame de parafina.

Para estudo das complicações serão averiguadas: as imediatas (até 1 mês de cirurgia), como vermelhidão, infecção e deiscência; e as tardias (depois de 1 mês), como vermelhidão, fibrose palpatória, formação de nodulações e necessidade de punção ou exérese cirúrgica para tratamento destas nodulações.

Em termos estéticos será considerada a opinião do médico, decorrido um ano da cirurgia. Subjetivamente, levando em consideração principalmente a simetria com a mama contralateral, cada caso será classificado esteticamente em excelente, bom, médio, ruim e péssimo.

Para efeito de evolução oncológica, será calculado em meses o intervalo entre a cirurgia e a última informação sobre a paciente. Cada paciente será catalogada nos itens dispostos a seguir, podendo pertencer a mais de uma subcategoria: viva (sem doença, com doença local, com doença regional, com doença à distância), morta (óbito pelo câncer de mama), ou não relacionado à doença de base. Diante de um evento desfavorável na evolução, será procurado referir mês e ano de seu diagnóstico.

b) Detalhes do tratamento oferecido

As pacientes submetidas a ETI eram portadoras de carcinoma ductal infiltrativo de mama inicial (T até 3 cm, N0), provenientes de Clínica Particular dos médicos do Núcleo de Mastologia ou do Serviço de atendimento filantrópico do Hospital SÍRIO Libanês.

Dentro deste critério, as pacientes foram selecionadas para ETI se a lesão fosse unicêntrica (exame físico, ultrassonografia, mamografia e ressonância magnética).

Foram excluídas se tivessem antecedentes de câncer na mama contralateral, apresentassem dificuldades na obtenção de margens cirúrgicas livres intraoperatoriamente ou exame evidenciando células neoplásicas no linfonodo sentinela pelo exame citológico intraoperatório.

As pacientes foram operadas em sala contígua à do acelerador linear, no andar da radioterapia do hospital, e transferidas anestesiadas para o aparelho no momento certo, após a quadrantectomia e biópsia do linfonodo sentinela.

Valendo-se da prática já obtida com a etapa de implantação da ETI no hospital, foram aplicadas 21 Gy, em dose única, diretamente no tecido alvo para recidivas

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

locais, ou seja o tecido adjacente à área onde estava o tumor previamente ressecado (figura 1).

c) Aspectos estatísticos

A amostragem será do tipo conveniência, contemplando todos os casos tratados no período.

Serão calculados: taxa de recidiva local, regional e sistêmica, amostra total, em censurando-se os casos cujos follow-up permitirem aos 36 meses.

Além disto, será feita estimativa em porcentagem de ocorrência de complicações imediatas e tardias e a cosmese.

d) Aspectos éticos

Os dados serão colhidos dos prontuários pelos próprios pesquisadores. Será mantido o anonimato quanto à identificação das pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001; 37:2178-83.
2. Intra M, Luini A, Gatti G, et al. Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons in breast câncer: lesions learned by over 1000 procedures. *Surgery* 2006; 140:467-71.
3. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:987-1001.
4. Barros ACSD, Pinotti M, Ricci MD, et al. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinomas. *Tumori* 2003; 89:42-5.
5. Reitsamar R, Sedimayer F, Kopp M, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15:40-6.
6. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini F, et al. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. *Am J Surg* 2009; 198:83-91.

SOCIEDADE BENEFICENTE DE SENHORAS
HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS
Centro de Oncologia

Figura 1 - Desenho ilustrativo de aplicação da eletroterapia intraoperatória no câncer de mama.