BÁRBARA PACE SILVA DE ASSIS CARVALHO

**Estudo comparativo dos achados mamográficos após
radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (IORT) e
radioterapia externa (RT) em pacientes
com câncer de mama em estágio inicial
submetidas a tratamento conservador**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador : Prof. Dr. Nestor de Barros *

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Bárbara Pace Silva de Assis

Estudo comparativo dos achados mamográficos após radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (IORT) e radioterapia externa (RT) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial submetidas a tratamento conservador / Bárbara Pace Silva de Assis Carvalho. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Nestor de Barros.

Descritores: 1.Neoplasias de mama 2.Radioterapia adjuvante 3.Estudo comparativo

USP/FM/SBD-130/09

DEDICATÓRIA

Aos **meus pais**, que me ensinaram a acreditar na força da dedicação, da ética e da perseverança, pelo apoio, amor e exemplo constante.

Aos **meus irmãos** pelo companheirismo, pelo carinho e pelo estímulo.

Ao **Henrique** pelo amor e compreensão e às minhas paixões, meus filhos, **Marcela e Henrique**, por serem a razão do meu viver.

AGRADECIMENTOS

Aos meus avós, Walter pelo exemplo de profissional médico, humano e dedicado, à minha avó Lourdinha pelo seu exemplo de vencedora.

À minha avó Nitinha pelo carinho e ao meu avô Raymundo pela perseverança e determinação.

Ao Professor Dr. Nestor de Barros, pela sabedoria, pelo estímulo constante ao aprendizado e pela oportunidade.

Ao meu tio Professor Dr. Walter Pace, pelos ensinamentos, carinho e por me influenciar na escolha pela minha formação.

Ao Professor Dr. Antônio Luís Frasson, pela amizade, pelo exemplo de dedicação ao trabalho e pelo apoio constante

Ao Professor Dr. José Aristodemo Pinotti, exemplo de profissional médico, pela oportunidade de um convívio rico e engrandecedor.

Ao Professor Dr. Alfredo Carlos S. D. Barros, pelos grandes e preciosos ensinamentos e por ter acreditado em mim.

Ao Dr. Marcos Desidério Ricci pela amizade e ensinamentos.

Aos colegas do Instituto Europeu de Oncologia, Milão, Prof. Umberto Veronesi, Prof. Paolo Veronesi e Prof. Mário Rietjens, pelos conhecimentos científicos adquiridos e pela amizade.

Ao Professor Adilson Savi, pela dedicação ao ensino superior médico.

À minha prima Vânia Pace Tavares, pela amizade e solidariedade.

À Dra. Maria Luiza Viana de Mendonça, pelo seu exemplo de justiça e inteligência.

À minha tia Maria Elvira Salles Ferreira, pelo carinho e atenção permanentes.

Aos funcionários do PHD-Pace Hospital e da clínica Vivace pelo apoio e paciência durante a elaboração desta tese.

Aos meus verdadeiros amigos que torceram para que este projeto se concretiza-se.

NORMALIZAÇÃO

Esta dissertação está de acordo com:

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. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas	vii
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Resumo.....	xi
<i>Summary</i>	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Situação atual do diagnóstico do câncer de mama.....	8
3.2 Tratamento cirúrgico do câncer de mama - Evolução histórica.....	13
3.2.1 Cirurgia radical.....	14
3.2.2 Cirurgia conservadora	15
3.3 Radioterapia na cirurgia conservadora.....	19
3.3.1 Irradiação total da mama.....	19
3.3.2 Irradiação parcial da mama	20
3.3.2.1 Radioterapia intra-operatória	21
3.3.2.1.1 Braquiterapia de alta dose com Iridium 192	22
3.3.2.1.2 Intrabeam.....	22
3.3.2.1.3 ELIOT	23
3.4 Mamografia no seguimento após cirurgia conservadora da mama.....	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
4.1 Casuística	33
4.1.1 Grupo 1- IORT.....	35
4.1.2 Grupo 2- RT	36
4.2 Métodos.....	37
4.2.1 Análise Estatística	38
5 RESULTADOS.....	40
5.1 Análises estatísticas.....	41
5.1.1 Variáveis de caracterização da amostra	41
5.2 Comparação entre os grupos – Estatísticas inferenciais	42
5.2.1 Nódulo.....	42
5.2.2 Edema.....	45
5.2.3 Espessamento cutâneo.....	48
5.2.4 Retração cutânea	51
5.2.5 Distorção arquitetural.....	54
5.2.6 Necrose gordurosa.....	56
5.2.7 Calcificação	59
6 DISCUSSÃO	62
7 CONCLUSÃO	72
8 ANEXOS	74
9 REFERÊNCIAS	88

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	porcentagem
a.C.	antes de Cristo
Adj.	Adjuvante
BI-RADS™	Breast Imaging Reporting and Data System
BLS	biópsia do linfonodo sentinela
cm	centímetro
CDI	carcinoma ductal invasor
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
cGY	centi Grays
CLI	carcinoma lobular invasor
CMA	carcinoma medular atípico
CTL	carcinoma túbulo-lobular
EA	esvaziamento axilar
ELIOT	<i>intraoperative radiotherapy with electrons</i>
et al	e outros (as)
d.C.	depois de Cristo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Gy	Grays
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IORT	radioterapia intra-operatória
mm	milímetro
meV	megavolts
n	número de casos
neg.	negativo

Neoadj.	neoadjuvante
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast Project
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
QIL	quadrante ínfero lateral
QIM	quadrante ínfero medial
QSL	quadrante súpero lateral
QSM	quadrante súpero medial
QT	quimioterapia
QUART	quadrantectomia com dissecção axilar mais radioterapia
RL	recidiva local
RT	radioterapia externa
S	setorectomia
Status	comprometimento
TART	tumorectomia com dissecção axilar mais radioterapia
TNM	T (tumor primário), N (linfonodos regionais), M (metástase à distância)
TU	tamanho do tumor
UICC	União Nacional Contra o Câncer

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Acelerador Linear Móvel –Novac 7.....	23
Figura 2 -	Proteção da parede torácica -IORT	25
Figura 3 -	Reconstrução temporária da mama	26
Figura 4 -	Posicionamento do aplicador da radioterapia	27
Figura 5 -	<i>Docking</i>	27
Figura 6 -	Sala de radioterapia convencional adaptada	27
Figura 7 -	Frequência de ocorrência de nódulo por grupo e tempo de tratamento.....	43
Figura 8 -	Frequência de ocorrência do edema por grupo e tempo de tratamento.....	45
Figura 9 -	Frequência de ocorrência de espessamento cutâneo por grupo e tempo de tratamento.....	48
Figura 10 -	Frequência de ocorrência de retração cutânea por grupo e tempo de tratamento.....	51
Figura 11 -	Frequência de ocorrência da distorção arquitetural por grupo e tempo de tratamento.....	54
Figura 12 -	Frequência de ocorrência de necrose gordurosa por grupo e tempo de tratamento.....	56
Figura 13 -	Frequência de ocorrência de calcificação por grupo e tempo de tratamento.....	59
Figura 14 -	(a) Edema e calcificações pleomórficas em leito cirúrgico. (b) Ampliação de calcificações pleomórficas em leito cirúrgico	67
Figura 15 -	(a) Edema na incidência crânio-caudal. (b) Edema na incidência médio-lateral oblíqua.....	68
Figura 16 -	(a) e (b) Necrose gordurosa calcificada com 12 meses. (c) e (d) Necrose gordurosa calcificada com 24 meses.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de nódulo após 12 e 24 meses de tratamento	44
Tabela 2 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de edema após 12 e 24 meses de tratamento	46
Tabela 3 -	Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de edema para cada grupo de tratamento (RT e IORT)	47
Tabela 4 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de espessamento cutâneo após 12 e 24 meses de tratamento	49
Tabela 5 -	Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de espessamento cutâneo para cada grupo de tratamento (RT e IORT)	50
Tabela 6 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de retração cutânea após 12 e 24 meses de tratamento	52
Tabela 7 -	Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de retração cutânea para cada grupo de tratamento (RT e IORT)	53
Tabela 8 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de distorção arquitetural após 12 e 24 meses de tratamento	55
Tabela 10 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de necrose gordurosa após 12 e 24 meses de tratamento	57
Tabela 11 -	Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de necrose gordurosa para cada grupo de tratamento (RT e IORT)	58
Tabela 12 -	Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de calcificação após 12 e 24 meses de tratamento	60
Tabela 13 -	Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de calcificação para cada grupo de tratamento (RT e IORT)	61

RESUMO

Carvalho BPSA. *Estudo comparativo dos achados mamográficos após radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (IORT) e radioterapia externa (RT) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial submetidas a tratamento conservador* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 101 p.

O tratamento conservador do câncer de mama é hoje uma realidade em pacientes com estágio inicial da doença. Estudos randomizados demonstraram a importância da radioterapia após a cirurgia conservadora do câncer de mama. A radioterapia externa (RT) envolve 5 a 6 semanas de radioterapia com uma dose total de 50Gy, e um reforço de 10Gy no leito cirúrgico. A radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (IORT) tem se mostrado uma alternativa factível e viável em relação à RT e consiste na aplicação de dose única de 21 Gy no leito tumoral, durante o procedimento cirúrgico. Objetivo: Comparar os achados mamográficos encontrados em pacientes submetidas à RT com aqueles encontrados em pacientes submetidas à IORT. Pacientes e Métodos: De janeiro de 2004 a dezembro de 2007 foram comparados os achados mamográficos, em seguimento de 12 e 24 meses, de 30 pacientes submetidas à IORT e de 30 pacientes submetidas à RT após a cirurgia conservadora do câncer de mama. A média de idade das pacientes foi de 64 anos no grupo IORT e de 54 anos no grupo RT, ambos grupos apresentando tamanho tumoral menor que 3 cm. Resultados: Os dados do estudo demonstram que, apesar de se encontrar mais edema, distorção arquitetural, espessamento cutâneo e necrose gordurosa nas pacientes do grupo IORT, estas diferenças não foram estatisticamente significantes. Conclusão: Os achados mamográficos após o tratamento conservador do câncer de mama com a radioterapia externa são os mesmos esperados nas pacientes submetidas à radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons.

Descritores: 1.Neoplasias de mama, 2.radioterapia adjuvante, 3.estudo comparativo

SUMMARY

Carvalho BPSA. *Mammography findings following IORT or RT for breast cancer treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 101 p.

Radiotherapy following conservative surgery for breast cancer decreases the risks of local recurrence. Because 85% of breast cancers relapse in or around the surgical bed there has been some debate on the need for irradiating the whole breast.

Intraoperative electron radiation has been used as a viable alternative for conventional external radiotherapy. While the former requires a single dose of 21 Gy in the tumoral bed, the latter requires five to six weeks of irradiation with a total dose of 50 Gy and a boost of 10 Gy that irradiates the surgical bed. Herein, we investigated whether any significant differences exist between the mammography findings obtained from patients submitted to one of the two techniques. Two groups of 30 patients each were included in this study. All patients had mammographies taken at 12 and 24 months after finishing treatment. The mammography findings evaluated were: cutaneous thickness (> 2mm), architectural distortion secondary to fibrosis, edema, calcifications (both benign and malignant), and fat necrosis. For all variables studied, there was no statistical difference between the two groups. This indicates that the mammography findings obtained in either 12- or 24-month follow-up periods after breast cancer conservative surgery are similar, regardless of which of the two radiotherapy techniques (intraoperative electron radiation or conventional external radiotherapy) is employed as a treatment for breast cancer.

Descriptors: 1.breast cancer ,2. mammography, 3. IORT, 4.RT, 5. radiotherapy

1 INTRODUÇÃO

Mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas a cada ano com câncer em todo o mundo. No Brasil, segundo dados do INCA, o número de casos novos de câncer de mama esperados para 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100.000 mulheres. Na região sudeste, o câncer de mama é o mais incidente, com um risco estimado de 68 casos novos por 100.000 mulheres ⁽¹⁾.

O tratamento do câncer de mama tem sofrido uma série de mudanças nos últimos anos. A disseminação da mamografia como método de rastreamento aumentou o diagnóstico de lesões iniciais, muitas delas não palpáveis ⁽²⁾. Com o diagnóstico precoce da neoplasia novas técnicas cirúrgicas menos radicais foram aperfeiçoadas.

O seguimento de mais de 20 anos dos principais estudos randomizados permitem afirmar que o tratamento conservador para o câncer de mama é hoje o tratamento de escolha em estádios iniciais ^(3,4). A detecção de lesões iniciais diminui a probabilidade de acometimento linfonodal axilar, com isso, a biópsia do linfonodo sentinela vem substituindo o esvaziamento axilar.

Com a intenção de reduzir o risco de recidivas locais, as pacientes submetidas a cirurgias conservadoras necessitam de um tratamento radioterápico complementar. Este pode ser realizado através de radioterapia externa, em toda a mama, com dose variando de 50-60Gy, durante 5 a 6 semanas, dependendo da realização de reforço sobre o leito tumoral ^(5,6). Em estudos randomizados, o tratamento complementar pode ser realizado através de radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons, com dose única de 21 Gy no leito cirúrgico.

A principal vantagem da radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (ELIOT) é evitar as 5 a 6 semanas necessárias para o tratamento radioterápico externo.

Os achados mamográficos após radioterapia externa em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama já foram amplamente estudados, porém pouco se sabe sobre os achados mamográficos após radioterapia intra-operatória (IORT), por ser uma técnica recente.

As alterações mamográficas após o tratamento conservador da mama devem ser conhecidas para que não sejam confundidas com alterações que necessitam de investigação ⁽⁷⁾. O radiologista deve

identificar as alterações que realmente necessitariam de avaliação adicional como ultra-sonografia e biópsia ⁽⁷⁾.

Foi a importância em se conhecer as alterações encontradas no seguimento mamográfico de pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico conservador da mama seguido de radioterapia intra-operatória que motivou este estudo.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é comparar nas pacientes com câncer de mama submetidas ao tratamento conservador, os achados encontrados no seguimento mamográfico de 12 e 24 meses no grupo submetido à radioterapia convencional externa, com o grupo submetido à radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons quanto à presença de edema, nódulos, espessamento cutâneo, retração cutânea, distorção arquitetural, necrose gordurosa e calcificações.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SITUAÇÃO ATUAL DO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa uma das mais importantes questões de saúde pública em todo o mundo, ocupando o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres ^(1,8). A cada ano, aproximadamente 22% dos casos novos de câncer são de mama ⁽¹⁾. Segundo dados do *SEER* (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), ligado ao *NCI* (*National Cancer Institute*), estima-se que uma em cada oito mulheres desenvolverá o câncer de mama durante a vida.

Após um aumento das taxas de mortalidade desde 1951 até 1990, estas taxas vêm caindo na maioria dos países Europeus e nos Estados Unidos, notadamente no Reino Unido ⁽⁹⁾. A contribuição para tal declínio foi atribuída a uma variedade de fatores, tais como o rastreamento mamográfico, com diagnósticos mais precoces e o uso de melhores tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia e a hormonioterapia ⁽⁹⁾.

Dados do programa SEER têm demonstrado o impacto da redução do estágio no momento do diagnóstico do câncer de mama. A

probabilidade de morte por câncer de mama após aproximadamente 28 anos é de 0,03 a 0,10 para pacientes com carcinoma *in situ* até uma taxa de 0,70 a 0,85 para pacientes com doença à distância, dependendo da raça e da idade.

Os programas de detecção precoce do câncer de mama tiveram início na década de 60; o primeiro denominado *Health Insurance Plan* (HIP), em Nova York. Depois o BCDDP (*Breast Cancer Detection and Demonstration Project*), envolvendo 28 centros nos Estados Unidos.

Na Escócia, foi introduzido no final dos anos 80 o Programa Nacional de Rastreamento do Câncer de Mama, para mulheres entre 50 e 64 anos. Em 1998, três anos após a introdução do protocolo, 71,1% das mulheres nesta faixa etária foram submetidas ao rastreamento mamográfico tendo sido encontrada uma redução de 25,7% na mortalidade pelo câncer de mama, com uma queda de 102,9 por 100.000 mulheres em 1990 para 76,3 em 2000 ⁽⁹⁾.

É inegável que os programas de rastreamento do câncer de mama têm aumentado o número de diagnóstico de lesões pré-invasivas, e mesmo das formas invasivas sub-clínicas ⁽¹⁰⁾. Este fato acaba refletindo positivamente na sobrevida livre de doença e na sobrevida global, uma

vez que influencia diretamente nos principais fatores prognósticos: estado dos linfonodos axilares e o tamanho tumoral.

As pacientes que apresentam axila positiva (N+) têm um prognóstico significativamente pior do que as que não apresentam um acometimento axilar (N-) ⁽¹¹⁾. Grande número de autores demonstrou a correlação direta entre o número de linfonodos afetados e o prognóstico ⁽¹²⁾.

O diâmetro tumoral (T) representa, depois do *status* axilar, o mais importante fator prognóstico anátomo-clínico. De acordo com o tamanho tumoral, a sobrevida em vinte anos seria de 88% para os tumores com menos de 10mm, de 65% naqueles entre 14 a 16mm e de 59% para os tumores entre 17 a 22mm ⁽¹³⁾.

Na constante busca pelo diagnóstico precoce e pelo tratamento conservador do câncer de mama, houve um grande avanço nas técnicas imagenológicas tanto para o diagnóstico de lesões suspeitas, como para a realização de biópsias das mesmas.

A mamografia, como técnica aplicada na clínica, surgiu na década de 1960 com Egan e, sobretudo com Gros, que construiu o primeiro aparelho dedicado ⁽¹⁴⁾. Strax realizou, ainda, no início dos anos 60 o

primeiro rastreamento em mulheres assintomáticas e detectou que mais de um terço dos carcinomas identificados mamograficamente não teriam sido clinicamente diagnosticados. Em 1976, dois trabalhos publicados, por Bailar e Moskowitz, incentivaram o desenvolvimento tecnológico da mamografia e deram início a uma mudança cultural que levou em um curto período de tempo à demonstração do papel fundamental da mamografia no campo diagnóstico ⁽¹⁴⁾.

Os critérios de BI-RADS TM (Breast Imaging Reporting and Data System, 1995) ⁽¹⁵⁾ elaborados por uma comissão colaborativa que incluiu membros do *American College of Radiology*, *National Cancer Institute*, *Center for Disease Control and Prevention*, *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, e *American College of Pathologists* ⁽¹⁶⁾ padronizaram a descrição dos achados de lesões não palpáveis pela mamografia e estabeleceram diretrizes que auxiliam na conduta de biopsiar ou acompanhar uma lesão não palpável da mama (ANEXO A).

Diante das inúmeras lesões não palpáveis identificadas com o rastreamento mamográfico, técnicas menos invasivas de elucidação diagnóstica tornaram-se necessárias ⁽²⁾.

A exploração com agulha das lesões mamárias teve início na primeira metade do século XIX, quando Sir Benjamin Collins Brodie a

utilizou sistematicamente com fins diagnósticos (1840). Ele se limitava a distinguir as lesões sólidas das císticas, uma vez que ainda não se realizava o diagnóstico citológico ⁽¹⁷⁾.

Em 1934, Hayes Martin e Edward Ellis publicaram uma descrição sobre a técnica da punção, que difere em poucos detalhes daquelas em uso nos nossos dias. Fred Stewart publicou um ano antes, em 1933, o primeiro artigo detalhado sobre a citopatologia no diagnóstico das lesões mamárias ⁽¹⁷⁾.

Nos dias de hoje, a punção por agulha fina (PAAF) das lesões da mama é uma prática comum e, em mãos experientes, apresenta uma taxa de resultados falso-negativos em lesões neoplásicas de 5 a 10% ⁽¹⁸⁾. A possibilidade de um diagnóstico falso-positivo é por vezes irrelevante, inferior a 1% ⁽¹⁹⁾.

No entanto, a biópsia de fragmento por agulha grossa (*core biopsy*) ou por cânulas de aspiração à vácuo, orientadas por estereotaxia ou ultra-sonografia ^(20,21) vêm sendo mais amplamente utilizadas no diagnóstico das lesões mamárias. A preferência por este tipo de biópsia está baseada no fato delas fornecerem diagnóstico histológico acurado com um percentual de resultados falso-negativos que não ultrapassam 2% e por não ter sido relatado falso-positivos ⁽²²⁾.

Tendo sido primeiramente aprovada para o uso clínico pelo FDA em 2000, a mamografia digital ainda não demonstrou uma vantagem no rastreamento mamográfico na população geral, quando comparada com a mamografia convencional, de filme/ecran ⁽²³⁾. No entanto, em alguns subgrupos de mulheres com menos de 50 anos, na pré ou perimenopausa e/ou com mamas densas, poderiam se beneficiar do método. Vários estudos como Oslo I, Oslo II, Pisano, Pizzutiello, Kopans e Dershaw tentam demonstrar o real valor da mamografia digital e criar um consenso quanto ao seu uso ⁽²³⁾.

3.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA - EVOLUÇÃO HISTÓRICA

Segundo Sakorafas (2001)⁽²⁴⁾ as primeiras descrições sobre o tratamento do câncer de mama remontam de papiros egípcios datados de 3.000 a 2.500 a.C.

Hipócrates (460 a 370 a.C.) descrevia os tumores de mama como “Karcinoma”, e pelo método cirúrgico vigente, acreditava que pouco poderia ser feito para as mulheres com câncer de mama ⁽²⁴⁾.

No século 1º d.C., Celsus descreveu os estádios de crescimento tumoral, desencorajando o tratamento cirúrgico para os estádios avançados ⁽²⁵⁾.

Andreas Vesalius (1514-1564) acreditava que o tratamento do câncer de mama deveria ser feito por ampla excisão cirúrgica, tendo feito referências à importância do envolvimento dos linfonodos axilares ⁽²⁵⁾.

Segundo Kardinal e Yarbrow (1979) ⁽²⁶⁾ foi Henry François Lê Dran, 1957, quem formulou a teoria da disseminação do câncer, a partir do seu local, para sítios distantes e, que a cirurgia não traria benefícios para pacientes com comprometimento axilar.

3.2.1 Cirurgia Radical

Charles Moore, em 1867, na Inglaterra, elaborou os princípios cirúrgicos básicos que serviram como base de consulta durante o século XX. Foi ele também quem ressaltou a importância das margens livres de tumor ⁽²⁾.

Em 1894, William Halsted, nos Estados Unidos descreveu de forma científica a técnica cirúrgica para o tratamento local do câncer de mama. Sua cirurgia, conhecida como mastectomia radical, compreendia

a remoção de toda a glândula mamária, dos músculos peitoral maior e menor e o esvaziamento axilar ^(2,27).

Em 1948, Patey descreveu a mastectomia radical modificada, que preservava o músculo peitoral maior. Em 1965, Madden sugere a preservação do músculo peitoral menor. Ambos acreditavam que a retirada dos músculos não modificaria o prognóstico das pacientes ⁽²⁸⁾.

3.2.2 Cirurgia Conservadora

Nos últimos 30 anos, houve uma grande revolução no tratamento cirúrgico do câncer de mama, com grandes avanços no tratamento conservador.

A partir da verificação de falhas do tratamento cirúrgico localmente agressivo, do diagnóstico mamográfico de lesões sub-clínicas e de um maior conhecimento biológico do tumor, ficou mais claro que o futuro de uma paciente com câncer de mama estaria relacionado sobretudo à presença de metástases, axilares ou à distância ⁽³⁾.

O primeiro estudo clínico controlado e randomizado que comparou a cirurgia conservadora, com a mastectomia foi conduzido em Londres por Atkins, Hayward et al. ^(29,30). De 1961 a 1973, 630 pacientes

foram recrutadas em dois estudos sucessivos que compararam a mastectomia de Halsted, seguida de 30 Gy de radioterapia nos linfonodos regionais, com a ressecção mamária ampla seguida de radioterapia da mama e dos linfonodos axilares, supraclaviculares internos e mamários internos na mesma dosagem, 30 Gy. Ambos os estudos apresentaram recidiva locorregionais mais altas no grupo de terapia conservadora em relação ao das mastectomizadas, com resultados desapontadores.

Após a aprovação pelo Comitê de especialistas da OMS (Organização Mundial da Saúde) em dezembro de 1969, iniciou-se em 1973, um estudo clínico randomizado denominado Milão I. Este estudo comparou 701 casos de tumores menores de 2 cm que foram submetidos a mastectomia ou a QUART (quadrantectomia associada a dissecação axilar, seguido por radioterapia com 50Gy, mais dose de reforço de 10 Gy no leito tumoral) ⁽³¹⁾. Análises do estudo mostram curvas de sobrevida absolutamente superpostas ⁽³²⁾. Acredita-se que, desde a publicação do primeiro estudo em 1981, mais de 3 milhões de mulheres com carcinoma de mama puderam preservar a mama .

Em 1976, iniciou-se nos Estados Unidos, liderado por Bernard Fisher, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*

(NSABP) – B06. As pacientes foram randomizadas em dois grupos, mastectomia radical e lumpectomia (mastectomia parcial), ou lumpectomia seguida de irradiação. Todas as pacientes foram submetidas à dissecação axilar. A irradiação total realizada após cirurgia conservadora foi de 50Gy, sem o reforço. Após 9 anos de seguimento não houve diferença significativa de sobrevida livre de doença e sobrevida global entre mastectomia e cirurgia conservadora mais radioterapia entre os três grupos. Comparando o grupo da lumpectomia com e sem radiação, a recidiva local foi significativamente maior no grupo que não recebeu radioterapia - quase 50% dos casos ⁽³³⁾.

Veronesi et al, em 1984, iniciou um novo estudo, o Milão II, comparando a associação quadrantectomia-radioterapia com um tratamento que avaliasse o peso terapêutico quase exclusivo da radioterapia, consistindo numa excisão simples do tumor primário, seguida por radioterapia da mama, com 45Gy e de 15Gy de irídio-192 no leito tumoral (TART). Todas as pacientes foram submetidas a dissecação axilar completa ⁽³⁴⁾. Após 10 anos de seguimento, observou-se 7,4% de recidiva local no grupo QUART e 18,6% no grupo TART, demonstrando-se que a ampla ressecção do QUART pode reduzir o risco de recidiva local a níveis aceitáveis ⁽³²⁾. A presença de carcinoma ductal

in situ com componente intraductal extenso foi associada em ambos os grupos com aumento no risco de recidiva local, e que esse é menos radiosensível.

Após vários estudos na literatura, em 1990, uma reunião de consenso promovida pelo Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, reuniu um grupo multidisciplinar, representado pelo *American College of Surgeons* (ACS), *American College of Radiology* (ACR), *College of American Pathologists* e a *Society of Surgical Oncology*, objetivando reavaliar os primeiros resultados de Veronesi (1981)⁽³¹⁾ e Fisher (1989)⁽³³⁾ e estabelecer diretrizes para a seleção de pacientes a serem submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1990*)⁽³⁵⁾. Foram estabelecidas as seguintes contra-indicações para a cirurgia conservadora:

- mulheres com tumores multicêntricos, incluindo aquelas com doença multifocal ou calcificações difusas detectadas pela mamografia;
- pacientes em que a cirurgia conservadora leva a um resultado estético insatisfatório, relação tumor/mama desfavorável.

3.3 RADIOTERAPIA NA CIRURGIA CONSERVADORA

3.3.1 Irradiação total da mama

Estudos randomizados como o Milão I, Milão II e NSABP-06, demonstraram a necessidade da irradiação da mama após cirurgia conservadora. O tratamento radioterápico é responsável pela diminuição do risco de recidiva local ⁽³⁶⁾.

A cirurgia conservadora no câncer de mama usualmente envolve 5 a 6 semanas de radioterapia externa com uma dose total de 50 Gy, e um reforço de 10 Gy no leito cirúrgico em um subgrupo específico - tumores grandes e margens comprometidas ou próximas ⁽³⁷⁾.

Segundo Cerrotta et al. (1997)⁽³⁸⁾, em pacientes com idades entre 70 e 94 anos com câncer de mama menor do que 2 cm e axila negativa (T1N0) submetidas a cirurgia conservadora, a radioterapia reduz as recidivas locais em 10 anos de 15,2% (pacientes não irradiadas) para 6,5%.

O intervalo entre a cirurgia e o início da radioterapia foi objeto de controvérsias. Atualmente parece haver um acordo de que o tempo ótimo para o início da irradiação está entre a 5ª e a 8ª semanas depois da

cirurgia. É necessário esperar a cicatrização da ferida operatória, o retorno da mobilidade do braço e, sobretudo, a revascularização do leito tumoral (“efeito oxigênio”) ⁽³⁹⁾.

Quando o tratamento adjuvante pós-operatório inclui a quimioterapia o tempo de início da radioterapia pode ser alargado, de acordo com o tipo de quimioterapia a ser realizado e o volume mamário a ser irradiado alterado ⁽⁵⁾.

3.3.2 Irradiação parcial da mama

A vantagem mais nítida da irradiação parcial da mama, quando comparada com o tratamento radioterápico convencional, é a diminuição do tempo de tratamento ⁽⁴⁰⁾. Ela foi desenvolvida para a conveniência da paciente. Não é esperado que melhore o controle local ou a sobrevida global ⁽⁴¹⁾.

O fundamento lógico para o uso da radiação parcial ao invés da irradiação de toda a mama é baseado nos achados de que 85% das recidivas ocorrem no mesmo quadrante do tumor mamário primário, mesmo quando a radioterapia não é aplicada ^(42,43).

Esta nova forma de realizar a radioterapia mamária é definida como Irradiação Parcial Acelerada da Mama (*Accelerated Partial-Breast Irradiation* – APBI). Ela refere-se à irradiação empregada em um período de tempo mais curto (“acelerada”) e somente em uma parte da mama (“parcial”) ⁽⁴⁴⁾.

A APBI pode ser empregada utilizando braquiterapia, radioterapia externa conformacional 3-D e a radioterapia intra-operatória (*Intraoperative Radiotherapy*- IORT) ^(44,45,46).

3.3.2.1 Radioterapia intra-operatória

A IORT permite a aplicação, durante um procedimento cirúrgico, de uma dose terapêutica de radiação diretamente e exclusivamente sobre o leito tumoral exposto cirurgicamente, preservando os tecidos sadios adjacentes e evitando o tratamento padrão de 6 semanas da radioterapia externa ^(42,43).

Hoje existem três diferentes técnicas de IORT ^(42,47). A braquiterapia de alta taxa de dose com Iridium 192 , feixes de raio X de baixa energia e feixe de elétrons ^(42,48).

3.3.2.1.1 Braquiterapia de alta taxa de dose com Iridium 192

A braquiterapia de alta taxa de dose com Iridium 192 vem sendo estudada no hospital *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, em Nova York, e consiste na condução homogênea de Iridium 192 através de cateteres de tamanhos variados, de acordo com o volume a ser irradiado. A dose de irradiação, que atinge até 1,0 cm da superfície do aplicador, é, geralmente de 20Gy ⁽⁴²⁾.

3.3.2.1.2 Intrabeam

A possibilidade de realização da radioterapia intra-operatória através da aplicação de Raios X vem sendo estudada por um grupo do Reino Unido ⁽⁴⁹⁾. A técnica é chamada de Intrabeam devido ao nome da máquina desenvolvida especialmente para o procedimento ⁽⁵⁰⁾.

A técnica consiste na aplicação de Raios-X de baixa energia conduzidos até a mama por aplicadores esféricos de tamanhos variados, dependendo do tamanho da cavidade cirúrgica. A dose administrada é de 20Gy na superfície do aplicador chegando a 5Gy a 1cm de distância ⁽⁴⁷⁾.

3.3.2.1.3 ELIOT

A ELIOT (*Electron Intraoperative Treatment*) consiste na utilização de feixe de elétrons através de um acelerador linear móvel para a realização da radioterapia intra-operatória⁽⁵¹⁾ (Figura 1).

Figura 1 - Acelerador linear móvel - Novac 7(*Hitesys Srl, Latina, Italy*)

Antes do estudo clínico para o uso da ELIOT no Instituto Europeu de Oncologia, em Milão, foi realizado um estudo fase I avaliando qual seria a dose única máxima tolerada e estabelecer a equivalência com a

radioterapia convencional fracionada. A dose equivalente a 60 Gy fracionados em 30 sessões de 200 cGy, utilizada com o acelerador linear de elétrons é única de 21 Gy, liberando feixes com energia que varia de 3 a 9 MeV ^(42,51,52).

Estudos de fase I e II não demonstraram aumento nas taxas de complicações pós-cirúrgicas após o uso de dose única de 21 Gy da ELIOT em tumores iniciais da mama ^(42,43). As vantagens da ELIOT são não provocar radiodermites, menores taxas de irradiação do pulmão, coração e mama contralateral, evitar o deslocamento diário da paciente para o centro de radioterapia e principalmente por evitar interferências com o tratamento quimioterápico adjuvante ^(53,54).

A técnica da radioterapia intra-operatória consiste na retirada do quadrante mamário com margens, descolamento da pele da glândula mamária por 4-5 cm em todas as direções (360°) e a mobilização da mama da fáscia do plano muscular profundo por uma extensão igual à área a ser irradiada ⁽⁵⁵⁾.

O descolamento da glândula mamária da fáscia do músculo peitoral maior permite que sejam inseridos entre a mama e o músculo peitoral maior dois discos metálicos de diâmetros ligeiramente superiores ao campo a ser irradiado. Estes discos isolam completamente

o músculo peitoral e, consequentemente, a parede torácica, protegendo-os da irradiação. O primeiro disco é de chumbo, com 5mm de espessura, sendo colocado em contato com a parede torácica. Sobre este primeiro disco é posicionado um disco de alumínio, de 4mm de espessura, que vai absorver a irradiação que se refrata no disco de chumbo (Figura 2). A mama é então reconstruída temporariamente e a espessura do tecido mamário medida para que se possa estabelecer a quantidade ideal de feixe de elétrons a ser utilizada ⁽⁵⁶⁾ (Figura 3).

Figura 2 - Proteção da parede torácica –IORT

Figura 3 – Reconstrução temporária da mama

A pele é afastada do campo operatório. Posiciona-se um aplicador para a radioterapia com dimensões e angulação adequadas em relação à área a ser tratada e é realizado o procedimento denominado *docking*, que consiste na coligação entre o aplicador e o acelerador linear ⁽⁵⁶⁾ (Figuras 4 e 5). O tratamento radioterápico dura entre 1 e 3 minutos, com irradiação de dose única de 21Gy. Termina-se então o procedimento cirúrgico pelas técnicas clássicas.

Figura 4 – Posicionamento do aplicador da radioterapia

Figura 5 - *Docking*

No Brasil alguns centros estão iniciando estudos com a ELIOT, sendo o pioneiro o serviço do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul ⁽⁵⁷⁾, onde foi realizado o nosso estudo.

A técnica utilizada no Brasil é semelhante à realizada no serviço do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) em Milão, diferindo apenas no equipamento radioterápico utilizado. Enquanto no IEO utiliza-se um acelerador linear móvel, com braço robótico, instalado na própria sala cirúrgica, em nosso meio, a sala de radioterapia foi adequada e transformada em sala cirúrgica e as cirurgias são desta forma realizadas no próprio centro radioterápico (Acelerador linear –Philps SL 75/10-Inglaterra)(Figura 6).

Figura 6 - Sala de radioterapia convencional adaptada

Ainda que os primeiros estudos sobre a ELIOT sejam promissores, esta ainda não pode ser considerada como um tratamento padrão e, fora de estudos clínicos de pesquisa, deverá ser indicada em grupo restrito e bem selecionado de pacientes.

3.4 MAMOGRAFIA NO SEGUIMENTO APÓS CIRURGIA CONSERVADORA DA MAMA

Nos últimos anos, ficou evidente que o câncer de mama pode ser tratado em um grupo selecionado de pacientes com cirurgia conservadora seguida de radioterapia ^(30,58). Tornou-se, então, necessário diferenciar os achados encontrados no seguimento mamográfico dessas pacientes dos achados suspeitos de malignidade ⁽⁵⁹⁾.

A mamografia é realizada após o tratamento conservador do câncer de mama para (a) confirmar a exérese da lesão, (b) identificar coleções líquidas pós operatórias, (c) detectar câncer residual e recorrente, e (d) rastrear câncer metacrômico na mama ipsilateral ou contralateral ⁽⁶⁰⁾.

A mama operada pode apresentar alterações que podem evoluir ou resolver com o tempo. Nódulos, coleções líquidas, distorção arquitetural, fibrose, edema, espessamento cutâneo e calcificações são achados pós-operatórios que podem simular ou mascarar uma recorrência tumoral local. A radioterapia pode não apenas exaltar estes achados, como retardar a sua resolução ⁽⁶¹⁾.

A mamografia realizada entre 6-12 meses após a cirurgia é a que apresenta maiores alterações pós-operatórias ⁽⁶²⁾. A resolução dos achados mamográficos pós-operatórios pode levar um longo período de tempo ⁽⁶⁰⁾. A estabilidade dos achados mamográficos usualmente é encontrada quando as recidivas locais começam a parecer, 2-3 anos após tratamento conservador da mama ⁽⁶¹⁾.

Dershaw et al. avaliaram por 7 anos achados mamográficos de 160 pacientes, com 163 cânceres de mama, submetidas a cirurgia conservadora seguida de radioterapia. Espessamento cutâneo foi observado em 96% das mamografias realizadas até um ano de seguimento. Em 76% das mamografias, alterações do parênquima incluindo aumento da densidade foram encontradas em um ano. Não houve progressão de tais achados após um ano de seguimento. Fibrose foi encontrada em aproximadamente 25% das pacientes, mantendo-se

estáveis no seguimento em quase todas as pacientes. Calcificações grosseiras benignas também foram encontradas em 25% dos casos ⁽⁵⁹⁾.

Recente trabalho na literatura avaliou pela primeira vez os achados mamográficos e ecográficos encontrados após a IORT ⁽⁶³⁾. Achados mamográficos em seguimento de 6 meses demonstraram mais edema e distorções arquiteturais no grupo IORT, tais diferenças ficaram mais acentuadas após 12 meses de controle, com achados de necrose gordurosa e calcificações benignas.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Os critérios de inclusão para o estudo foram pacientes com idade superior a 45 anos, com tumor único definido por mamografia, ecografia mamária e exame físico, menor que 3 cm, submetidas a tratamento conservador do câncer de mama e com seguimento mamográfico com 12 e 24 meses após o término da radioterapia (ANEXO B).

Os critérios de exclusão para a cirurgia conservadora ficaram por assim representados:

- Pacientes com tumores multicêntricos, incluindo aquela com doença multifocal ou microcalcificações suspeitas e difusas detectadas pela mamografia;
- Pacientes com câncer de mama prévio, já submetidas à cirurgia conservadora;

- Pacientes em que a cirurgia conservadora produziria um resultado estético inaceitável, como aquelas com tumores relativamente grandes em relação à mama;
- Contra-indicações à radioterapia como gravidez e irradiação prévia da mama.

No período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006, 45 pacientes realizaram cirurgia conservadora seguida de radioterapia intra-operatória (IORT), e 65 pacientes realizaram cirurgia conservadora seguida da radioterapia externa (RT) no Hospital São Lucas de Porto Alegre. Dessas, 30 pacientes do grupo IORT realizaram o controle mamográfico com 12 e 24 meses e foram, então, incluídas na pesquisa, como grupo estudo. Para compor o grupo controle foram selecionadas aleatoriamente 30 pacientes do grupo RT que também tinham controle mamográfico com 12 e 24 meses.

Todas as pacientes eram procedentes do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre – RS e, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido que foi aprovado pela comissão de Ética das duas Instituições envolvidas na pesquisa (ANEXO C) .

Todas as pacientes foram submetidas à tumorectomia. Pacientes com carcinoma ductal *in situ* puro não foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela, exceto uma. Pacientes com axila positiva ao estadiamento clínico foram submetidas ao esvaziamento axilar. As demais pacientes foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela e quando este foi positivo, o esvaziamento axilar também foi realizado (ANEXO B).

4.1.1 Grupo 1 - IORT

O grupo estudo, designado como grupo IORT, foi constituído por 30 pacientes tratadas por cirurgia conservadora seguida de radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (IORT).

A idade das pacientes variou de 47 a 80 anos, com média de 64,13 anos, e mediana de 63 anos. Quanto ao estadiamento clínico (TNM/ UICC, 1997 – ANEXO D) 25 pacientes (83,33%) pertenciam ao estágio I no momento do diagnóstico, 4 pacientes (13,33%) ao estágio IIa e uma paciente (3,3%) pertencia ao estágio 0.

Os seguintes tipos histológicos foram encontrados: carcinoma ductal invasor em 25 pacientes (83,3%), carcinoma lobular invasor em

três pacientes (10%), carcinoma ductal *in situ* puro em uma paciente (3,3%) e carcinoma medular atípico em uma paciente (3,3%) (ANEXO E).

4.1.2 Grupo 2 - RT

O grupo controle, designado como grupo RT, foi constituído por 30 pacientes tratadas por cirurgia conservadora seguida de radioterapia externa.

A idade das pacientes variou de 45 a 76 anos, com média de 54,33 anos, e mediana de 52,5 anos. Quanto ao estadiamento clínico (TNM/ UICC, 1997 – ANEXO D) 19 pacientes (63,33%) pertenciam ao estágio I, 8 pacientes (26,66%) ao estágio IIa e três pacientes (10%) ao estágio 0.

Os tipos histológicos encontrados foram: carcinoma ductal invasor em 12 pacientes (40%), carcinoma ductal invasor com componente *in situ* em 8 (6,7%), carcinoma ductal *in situ* puro em três (10%), carcinoma ductal invasor e carcinoma lobular invasor em uma (3,3%), carcinoma ductal invasor e papilífero em uma (3,3%), carcinoma ductal invasor com carcinoma lobular invasor e ductal *in situ* em uma (3,3%), carcinoma lobular invasor com ductal *in situ* em uma (3,3%) e

carcinoma túbulo-lobular com carcinoma ductal *in situ* em uma (3,3%) (ANEXO E).

4.2 MÉTODOS

As pacientes do grupo IORT foram submetidas à radioterapia do leito cirúrgico em dose única de 21Gy durante o procedimento cirúrgico. As pacientes do grupo RT foram submetidas à radioterapia externa convencional, em dose fracionada com total de 50Gy mais reforço de 10Gy.

As mamografias foram realizadas pelo departamento de radiologia do Hospital São Lucas de Porto Alegre, com um mamógrafo analógico (General Electric Medical System/Instrumentarium, Tuusula, Finland), nas projeções padrão craniocaudal e médio-lateral oblíqua, com incidências adicionais (compressão e magnificação) quando necessárias.

Todas as mamografias foram avaliadas por dois médicos especialistas em mamografia, com experiência mínima de 10 anos em

rastreamento de câncer de mama, que não tinham conhecimento dos grupos (IORT /RT).

Os achados mamográficos avaliados foram: o espessamento cutâneo ($> 2\text{mm}$), presença de distorção arquitetural secundária à fibrose, o edema (aumento do trabeculado quando comparado com a outra mama), a retração cutânea, as calcificações (benignas/malignas), a necrose gordurosa (cisto oleoso associado ou não a calcificações).

4.2.1 Análise Estatística

Foi criado um banco de dados composto das variáveis coletadas para cada uma das 60 pacientes, sendo 30 pacientes submetidas à radioterapia intra-operatória (IORT) e 30 submetidas à radioterapia pós-operatória (RT).

As variáveis de comparação (espessamento cutâneo, distorção arquitetural, edema, retração cutânea, calcificações e necrose gordurosa) foram analisadas por dois leitores, e a concordância entre os mesmos foi calculada através do coeficiente de concordância de Kappa e de Kendall (ANEXO F). Como houve concordância próxima de 1 entre os dois leitores em todas as variáveis, foram consideradas para análise as medidas realizadas pelo leitor 1.

Para a análise descritiva das variáveis quantitativas (idade e diâmetro tumoral), foram calculados a média, o desvio-padrão, a mediana e os valores mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas (localização do tumor, tipo histológico e tipo de cirurgia) foram construídas tabelas apresentando as frequências absolutas e relativas. Todas as análises descritivas foram realizadas por grupo (RT ou IORT).

Na comparação entre os grupos e dos tempos de tratamento para cada variável, foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para tabelas 2x2, foram calculadas *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança.

Nas análises estatísticas, foram utilizados os softwares estatísticos Minitab 15.0 e SPSS 16.0. Para todas as análises, foi utilizado um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

5.1.1 Variáveis de caracterização da amostra

A média de idade foi de $54,33 \pm 8,79$ anos para o grupo RT e de $64,13 \pm 8,88$ anos para o grupo IORT (Anexo E).

A maioria dos tumores das pacientes do grupo RT se encontrava no quadrante súpero-lateral (63,3%). Para as pacientes do grupo IORT, o local mais frequente também foi o quadrante súpero-lateral, mas com apenas 26,7% dos tumores. Em ambos os grupos, mais da metade das pacientes tiveram tumor na mama direita (56,7% para ambos).

O tipo histológico mais frequente para os dois grupos foi o carcinoma ductal invasor, caracterizando 73% dos tumores das pacientes do grupo RT e 83,3% dos tumores das pacientes do grupo IORT. Apenas uma paciente, do grupo IORT, teve carcinoma medular atípico.

Todas as pacientes foram submetidas à setorectomia, sendo que 25 pacientes do grupo RT (83,3%) e 28 pacientes do grupo IORT (93,3%) realizaram também biópsia do linfonodo sentinela. Apenas sete pacientes

do grupo RT (23,3%) e quatro pacientes do grupo IORT (13,3%) foram submetidas ao esvaziamento axilar.

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

5.2.1 Nódulo

Entre as 60 pacientes acompanhadas, em oito (13,3%) foram diagnosticadas com nódulos na mamografia de seguimento, sendo três do grupo RT (10,0%) e cinco do grupo IORT (16,7%). Para estas pacientes foi solicitada ultra-sonografia mamária para diferenciar entre nódulo sólido e cisto. Seis pacientes apresentaram cistos à ecografia, que foram seguidos. Duas pacientes apresentaram nódulo sólido, em uma destas, no seguimento de 24 meses, foi realizada a biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) com anátomo-patológico de fibroadenoma. A outra paciente foi submetida a seguimento imagenológico (BI-RADS™ 3).

Figura 7 - Frequência de ocorrência de nódulo por grupo e tempo de tratamento

Em relação à presença ou ausência de nódulos (Tabela 1), não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos RT e IORT, tanto aos 12 meses ($p = 0,424$) quanto aos 24 meses ($p = 1,000$).

Tabela 1 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de nódulo após 12 e 24 meses de tratamento

Nódulo	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	28	25	0,424	2,800	[0,498;15,734]
Sim	2	5			
24 meses					
Não	27	26	1,000	1,385	[0,282;6,796]
Sim	3	4			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

5.2.2 Edema

Entre as 60 pacientes acompanhadas, 28 apresentaram edema (46,7%). No grupo RT o edema foi encontrado em 56% das pacientes no seguimento de 12 meses e em 36% com 24 meses. No grupo IORT com 12 meses encontrou-se 40% de edema, que diminuiu para 26% após 24 meses.

Figura 8 - Frequência de ocorrência do edema por grupo e tempo de tratamento

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos RT e IORT quanto à ocorrência de edema (Tabela 2), tanto aos 12 meses ($p = 0,195$) quanto aos 24 meses de tratamento ($p = 0,412$).

Pacientes submetidas à radioterapia intra-operatória têm 44,3% maior risco de desenvolver edema aos 12 meses quando comparadas com o grupo submetido à radioterapia pós-operatória. Esse risco é de 54,5% aos 24 meses, apesar destes valores não poderem ser considerados estatisticamente significantes.

Tabela 2 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de edema após 12 e 24 meses de tratamento

Edema	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	13	19	0,195	0,443	[0,157; 1,247]
Sim	17	11			
24 meses					
Não	18	22	0,412	0,545	[0,183;1,623]
Sim	12	8			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

Quando analisados ao longo do tempo (Tabela 3), os grupos não apresentaram mudança estatisticamente significativa em relação à intensidade do edema ($p = 0,108$ para o grupo RT e $p = 0,128$ para o grupo IORT).

Tabela 3 – Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de edema para cada grupo de tratamento (RT e IORT)

Edema	Tempo		p	OR	IC 95% para OR
	12 meses (n = 30)	24 meses (n = 30)			
Grupo RT					
Não	13	18	0,301	0,510	[0,183;1,424]
Sim	17	12			
Grupo IORT					
Não	19	22	0,579	0,628	[0,209;1,884]
Sim	11	8			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

5.2.3 Espessamento cutâneo

No grupo IORT, 60% apresentaram espessamento cutâneo com 12 meses e 33% com 24 meses de seguimento. Já no grupo RT a presença de espessamento cutâneo passou de 40% com 12 meses para 13% em 24 meses de seguimento.

Figura 9 - Frequência de ocorrência de espessamento cutâneo por grupo e tempo de tratamento

Em relação à proporção de pacientes com espessamento cutâneo (Tabela 4), não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos RT e IORT, tanto aos 12 meses ($p = 0,196$) quanto aos 24 meses ($p = 0,125$). Aos 12 meses, as pacientes do grupo IORT têm risco 2,25 vezes maior de apresentar espessamento cutâneo em relação às pacientes do grupo RT. Esse risco é 3,25 vezes maior aos 24 meses, apesar dos dois valores não poderem ser considerados estatisticamente significantes.

Tabela 4 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de espessamento cutâneo após 12 e 24 meses de tratamento

Espessamento cutâneo	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	18	12	0,196	2,250	[0,801;6,321]
Sim	12	18			
24 meses					
Não	26	20	0,125	3,250	[0,888;11,899]
Sim	4	10			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

Quando analisado ao longo do tempo (Tabela 5), o grupo RT apresentou diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com espessamento cutâneo aos 12 e aos 24 meses ($p = 0,039$). Para as pacientes do grupo RT, o risco de apresentar espessamento cutâneo aos 24 meses é apenas 23,1% do risco aos 12 meses, não sendo considerado estatisticamente significativo. Desta forma, pode-se concluir que para as pacientes tratadas com radioterapia pós-operatória, o espessamento cutâneo é estatisticamente menos frequente aos 24 meses do que aos 12 meses. No grupo IORT o risco de apresentar espessamento cutâneo aos 24 meses é 33,3% do risco aos 12 meses, não sendo considerado estatisticamente significante.

Tabela 5 – Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de espessamento cutâneo para cada grupo de tratamento (RT e IORT)

Espessamento cutâneo	Tempo		p	OR	IC 95% para OR
	12 meses (n = 30)	24 meses (n = 30)			
Grupo RT					
Não	18	26	0,039 ^a	0,231 ^a	[0,064;0,831]
Sim	12	4			
Grupo IORT					
Não	12	20	0,069	0,333 ^a	[0,116;0,956]
Sim	18	10			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

^a Estatisticamente significativo com 95% de confiança.

5.2.4 Retração Cutânea

Entre as 60 pacientes pesquisadas, 29 (48,3%) apresentaram retração cutânea. Tanto aos 12 meses (43%) quanto aos 24 meses (47%) o grupo IORT apresentou maior incidência de retração cutânea.

Figura 10 - Frequência de ocorrência de retração cutânea por grupo e tempo de tratamento

Em relação à proporção de pacientes com retração cutânea, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos aos 12 meses ($p = 0,792$) e aos 24 meses ($p = 0,103$). Aos 12 meses, as pacientes do grupo IORT têm risco 1,321 vezes maior de apresentar retração cutânea do que as pacientes do grupo RT. Este risco é 2,875 vezes maior quando os grupos são comparados aos 24 meses. Novamente, estes valores não podem ser considerados estatisticamente significantes (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de retração cutânea após 12 e 24 meses de tratamento

Retração cutânea	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	19	17	0,792	1,321	[0,469;3,721]
Sim	11	13			
24 meses					
Não	23	16	0,103	2,875	[0,948;8,717]
Sim	7	14			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

Quando comparados ao longo do tempo, nenhum dos grupos apresentou diferença estatisticamente significativa entre os tempos de 12 e 24 meses de tratamento quanto à ocorrência de retração cutânea ($p = 0,399$ para o grupo RT e $p = 1,000$ para o grupo IORT). No grupo que recebeu radioterapia pós-operatória, o risco de desenvolver retração cutânea aos 24 meses é 52,6% do risco aos 12 meses. Para o grupo que recebeu radioterapia intra-operatória, aos 24 meses as pacientes têm risco 1,144 vezes maior de apresentar retração cutânea em relação aos 12 meses. No entanto, estes valores não podem ser considerados estatisticamente significantes (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de retração cutânea para cada grupo de tratamento (RT e IORT)

Retração cutânea	Tempo		p	OR	IC 95% para OR
	12 meses (n = 30)	24 meses (n = 30)			
Grupo RT					
Não	19	23	0,399	0,526	[0,171;1,620]
Sim	11	7			
Grupo IORT					
Não	17	16	1,000	1,144	[0,414;3,166]
Sim	13	14			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

5.2.5 Distorção Arquitetural

A distorção arquitetural foi encontrada na grande maioria das pacientes submetidas tanto à IORT (83%) quanto à RT (77%) no seguimento de 12 meses, tendo sofrido discreta redução no seguimento de 24 meses, caindo para 73% no grupo IORT e para 63% no grupo RT.

Figura 11– Frequência de ocorrência da distorção arquitetural por grupo e tempo de tratamento

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos RT e IORT quanto à proporção de pacientes com distorção arquitetural, tanto aos 12 meses ($p = 0,748$) quanto aos 24 meses ($p = 0,580$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de distorção arquitetural após 12 e 24 meses de tratamento

Distorção arquitetural	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	7	5	0,748	1,522	[0,423;5,472]
Sim	23	25			
24 meses					
Não	11	8	0,580	1,592	[0,531;4,775]
Sim	19	22			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

5.2.6 Necrose Gordurosa

Apenas 14 das 60 pacientes apresentaram necrose gordurosa (23,3%), sendo que seis (10%) apresentaram necrose gordurosa apenas aos 24 meses e oito (13,3%) apresentaram aos 12 e aos 24 meses.

Figura 12 - Frequência de ocorrência de necrose gordurosa por grupo e tempo de tratamento

Entre as quatro pacientes do grupo RT que apresentaram necrose gordurosa aos 12 meses, três (75%) apresentaram necrose calcificada. Entre as 10 pacientes do grupo IORT que apresentaram necrose gordurosa, uma (10%) apresentou apenas aos 12 meses, cinco (50%) apresentaram necrose gordurosa calcificada aos 24 meses e três (30%) apresentaram necrose aos 12 e aos 24 meses, todas calcificadas.

Quando comparados em relação à ocorrência de necrose gordurosa (Tabela 9), os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa aos 12 meses ($p = 0,254$), apesar das pacientes do grupo IORT terem risco 3,5 vezes maior de desenvolver necrose gordurosa aos 12 meses quando comparadas com as pacientes do grupo RT (valor não estatisticamente significativo). O mesmo ocorreu com as pacientes aos 24 meses, que não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à ocorrência de necrose gordurosa ($p = 0,125$), apesar das pacientes do grupo IORT terem risco 3,25 vezes maior de desenvolver necrose gordurosa aos 24 meses quando comparadas com as pacientes do grupo RT (valor não estatisticamente significativo).

Tabela 9 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de necrose gordurosa após 12 e 24 meses de tratamento

Necrose gordurosa	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	28	24	0,254	3,500	[0,645;18,980]
Sim	2	6			
24 meses					
Não	26	20	0,125	3,250	[0,888;11,899]
Sim	4	10			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

Para o grupo RT, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à proporção de pacientes com necrose gordurosa ($p = 0,671$). Aos 24 meses, as pacientes do grupo RT têm risco 2,154 vezes maior de desenvolver necrose gordurosa do que aos 12 meses (valor não estatisticamente significativo).

Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à proporção de pacientes com necrose gordurosa no grupo IORT ($p = 0,382$). Aos 24 meses, as pacientes do grupo IORT têm risco duas vezes maior de desenvolver necrose gordurosa do que aos 12 meses (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de necrose gordurosa para cada grupo de tratamento (RT e IORT)

Necrose gordurosa	Tempo		p	OR	IC 95% para OR
	12 meses (n = 30)	24 meses (n = 30)			
Grupo RT					
Não	28	26	0,671	2,154	[0,363;12,764]
Sim	2	4			
Grupo IORT					
Não	24	20	0,382	2,000	[0,619;6,465]
Sim	6	10			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

5.2.7 Calcificação

Entre as 60 pacientes pesquisadas, 32 (53,3%) apresentaram calcificações. Uma paciente do grupo RT apresentou calcificação suspeita no seguimento, tendo sido submetida a mastectomia por recidiva no sítio cirúrgico. Vinte e seis pacientes (43,3%) apresentaram calcificações distróficas aos 12 e aos 24 meses e seis (10%) apresentaram calcificações distróficas apenas aos 24 meses.

Figura 13 - Frequência de ocorrência de calcificação por grupo e tempo de tratamento

Em relação à proporção de pacientes com calcificação (Tabela 11), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos RT e IORT, tanto aos 12 meses ($p = 0,067$) quanto aos 24 meses ($p = 0,428$).

Tabela 11 – Comparação entre os grupos RT e IORT quanto à presença/ausência de calcificação após 12 e 24 meses de tratamento

Calcificação	Grupo		p	OR	IC 95% para OR
	RT (n = 30)	IORT (n = 30)			
12 meses					
Não	21	13	0,067	3,051	[1,053;8,839]
Sim	9	17			
24 meses					
Não	16	12	0,428	1,714	[0,616;4,772]
Sim	14	18			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

Para o grupo RT, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à proporção de pacientes com calcificação ($p = 0,288$). O mesmo ocorreu com as pacientes do grupo IORT ($p = 1,000$).

Aos 24 meses, o risco de desenvolver calcificação entre as pacientes do grupo RT é 2,043 vezes maior do que aos 12 meses. Esse risco é apenas 1,147 vezes maior entre as pacientes do grupo IORT, apesar de nenhum dos dois valores serem considerados estatisticamente significantes (Tabela 12).

Tabela 12 – Comparação entre os tempos de 12 e 24 meses quanto à presença/ausência de calcificação para cada grupo de tratamento (RT e IORT)

Calcificação	Tempo		p	OR	IC 95% para OR
	12 meses (n = 30)	24 meses (n = 30)			
Grupo RT ¹					
Não	21	16	0,288	2,042	[0,707;5,895]
Sim	9	14			
Grupo IORT					
Não	13	12	1,000	1,147	[0,411;3,204]
Sim	17	18			

RT = radioterapia pós-operatória; IORT = radioterapia intra-operatória; n = tamanho da amostra; p = probabilidade de significância; OR = *odds ratio*; IC = intervalo de 95% de confiança para a *odds ratio*.

¹ Apenas uma paciente do grupo RT apresentou calcificação maligna.

6 DISCUSSÃO

A cirurgia conservadora mamária seguida da radioterapia é a primeira opção de tratamento para a maioria das mulheres com carcinoma de mama estágio I e II ^(3,4). Vários ensaios clínicos randomizados não demonstraram diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre o tratamento radical e o conservador ^(33,64,65,66,67).

Baseado em achados da literatura, 85% das recidivas locais do câncer de mama se desenvolvem no leito cirúrgico ^(44,68). Frente a isso, hoje questiona-se a real necessidade de se irradiar toda a mama após o tratamento cirúrgico conservador da mesma.

Na radioterapia intra-operatória com feixe de elétrons (ELIOT) tem-se uma visualização direta da área a ser irradiada, com uma redução do campo de irradiação, expondo muito menos os tecidos sadios adjacentes. O encurtamento do período de 5 a 6 semanas da radioterapia externa para uma sessão única é extremamente positivo em termos de qualidade de vida para a paciente e de diminuição de custos ⁽³⁷⁾.

Até onde foi possível apurar, o procedimento realizado pelos pesquisadores em janeiro de 2004, foi a primeira radioterapia intra-operatória para o tratamento do câncer de mama na América Latina ⁽⁵⁷⁾.

O grande problema descrito para o desenvolvimento da técnica da ELIOT no Brasil, como descrita pelo grupo italiano, é o alto custo do acelerador linear móvel. Foi proposto então, que a sala de radioterapia fosse transformada em sala operatória. Após o envolvimento de uma equipe multidisciplinar, em 17 de janeiro foi realizada o 1º procedimento, com sucesso. As pacientes permanecem no hospital apenas um dia, e não há um alongamento do período de início da quimioterapia quando esta é indicada.

A primeira mamografia de controle é importante para se estabelecer parâmetros a serem comparados em seguimentos futuros.

Os achados mamográficos após o tratamento conservador da mama têm sido amplamente estudados. No entanto, na literatura, apenas um estudo ⁽⁶³⁾ avaliou os achados mamográficos após IORT. Tais achados devem ser compreendidos para não serem confundidos com aqueles que requerem tratamento. O radiologista deve identificar quais alterações podem não estar associadas à manipulação cirúrgica e às alterações pós-radioterápicas e que necessitam de biópsia.

Os achados esperados em uma mama tratada consistem de alterações secundárias à cirurgia, tais como cicatriz, seroma, hematoma e até mesmo cliques metálicos que são colocados para se realizar o reforço

da radioterapia, e alterações secundárias à radioterapia como inflamação e calcificações ⁽⁷⁾. Os achados mamográficos mais frequentes após a cirurgia conservadora seguida de RT são: distorção arquitetural secundária à cicatriz, edema, espessamento cutâneo, retração cutânea, necrose gordurosa e calcificações.

Segundo Dershaw (1995)⁽⁷⁾ o achado mamográfico pós-operatório mais frequente após o tratamento conservador mais RT é o espessamento cutâneo, que pode ser difuso ou localizado no sítio cirúrgico, e é encontrado em mais de 90% das pacientes. O espessamento cutâneo ocorre secundariamente a um processo inflamatório em resposta à irradiação, presente na derme, que pode penetrar na epiderme. As bandas de colágeno se tornam edemaciadas o que resulta no achado mamográfico de espessamento cutâneo ⁽⁵⁹⁾.

Em nossa casuística, com 12 meses de seguimento, o espessamento cutâneo foi encontrado em apenas 40% das pacientes do grupo RT e em 60% do grupo IORT, com queda para 13,3% e 33,3% respectivamente, no controle de 24 meses. Achados semelhantes aos encontrados por Della Sala (2006)⁽⁶³⁾.

A distorção arquitetural secundária à fibrose localiza-se no leito cirúrgico e é caracterizada por espículas radiadas a partir de um ponto,

sem nódulo associado, geralmente melhor identificada em apenas uma incidência, e pode conter gordura no seu centro ⁽⁷⁾. Quando há uma melhora do edema, a distorção pode se tornar mais proeminente. Uma avaliação cuidadosa da mamografia vai revelar que é apenas melhor visualização da cicatriz e não uma nova lesão. Uma lesão espiculada no leito cirúrgico seguimento inicial após o tratamento sugere cicatriz uma vez que a recorrência tumoral não é frequente antes de 12-24 meses pós-tratamento ⁽⁷⁾.

Em nosso estudo a distorção arquitetural no seguimento de 12 meses foi encontrada em 83,3% das pacientes do grupo IORT e em 76,7% das pacientes do grupo RT. Aos 24 meses este achado diminuiu para 73,3% e 63,3% respectivamente, sendo menos severos.

O edema secundário à irradiação à mamografia se manifesta como um aumento da densidade do parênquima e tende a diminuir com o decorrer do tempo ⁽⁶⁹⁾. A acentuação deste achado após a sua estabilização é um achado suspeito ⁽⁶¹⁾.

Em nosso estudo o edema foi encontrado em 36,6 % das pacientes submetidas à IORT em 12 meses, tendo regredido para 26,7% após 24 meses. Nas pacientes do grupo RT os achados foram 46,6% e 40%, respectivamente (Figuras 14 e 15).

Figura 14 (a) – Edema e calcificações pleomórficas em leito cirúrgico

Figura 14 (b) - Ampliação de calcificações pleomórficas em leito cirúrgico

Figura 15 (a) – Edema na incidência crânio-caudal

Figura 15 (b)- Edema na incidência médio-lateral oblíqua

Outro achado esperado após o tratamento conservador da mama é a necrose gordurosa. Della Sala (2006)⁽⁶³⁾ encontrou necrose gordurosa em 12 (26%) pacientes submetidas à IORT e em 2 (4,4%) submetidas à RT. Em nosso estudo a necrose gordurosa foi encontrada aos 12 meses em 6,7% das pacientes do grupo RT e em 20% do grupo IORT, aumentando para 13,3% e 33,3% respectivamente após 12 meses (Figura 16).

Figura 16 (a) e 16 (b) – Necrose gordurosa calcificada com 12 meses

Figura 16 (c) e 16 (d) - Necrose gordurosa calcificada com 24 meses

Uma recidiva local, diagnosticada no seguimento mamográfico como calcificações pleomórficas no sítio cirúrgico, foi diagnosticada em uma paciente do grupo RT. A paciente foi então submetida a mastectomia total (Figura 11).

Della Salla et al.⁽⁶³⁾ relataram sua casuística sobre as modificações ocorridas na mamografia e ultra-sonografia mamária no seguimento pós IORT. As pacientes submetidas à IORT apresentaram distorções arquiteturais e edemas mais pronunciados quando comparadas àquelas do grupo RT. Este estudo utilizou uma dose de radioterapia mais elevada na maioria de suas pacientes de IORT quando comparado com as doses do nosso estudo (21Gy). Das 45 pacientes, cinco receberam 20 Gy, vinte 22Gy e vinte 24Gy. Acreditamos que seja este o motivo da diferença com os achados de nosso estudo, que, apesar de haver diferenças entre os dois grupos, estas não foram estatisticamente significantes.

Os resultados do nosso estudo mostram que os achados mamográficos após a cirurgia conservadora da mama devem ser prontamente diferenciados dos achados suspeitos e que, apesar da IORT ser realizada diretamente sobre o parênquima mamário, as alterações encontradas entre os dois grupos não apresentam diferenças estatisticamente significantes.

7 CONCLUSÃO

Nas pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento conservador os achados mamográficos no seguimento pós-operatório não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre o grupo submetido à radioterapia intra-operatória e à radioterapia externa quanto à presença de edema, espessamento cutâneo, retração cutânea, distorção arquitetural e necrose gordurosa;

Podemos então, concluir que, os achados mamográficos após a radioterapia externa, amplamente estudados, são os esperados também nas pacientes submetidas à radioterapia intra-operatória.

8 ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)

Nº do Protocolo: 0578/07

Tipo: Humanos

Instituto: INRAD

Registro on-line nº: 0887

Data de Entrada: 18/09/2007

Este projeto envolve:

Pacientes HCNão

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)Não

Documentos HC(Prontuários e Outros)Não

Materiais estocados no HCNão

1. Título do Protocolo de Pesquisa

Achados mamográficos pós radioterapia intra-operatória (IORT) em pacientes com câncer de mama em estado inicial submetidas a tratamento conservador

Anexo A: Classificação Mamográfica segundo BIRADS™

BI-RADS 1: achados mamográficos negativos;

BI-RADS 2: achados mamográficos benignos;

BI-RADS 3: achados mamográficos provavelmente benignos;

BI-RADS 4: achados mamográficos suspeitos ;

BI-RADS 5: achados mamográficos altamente suspeitos;

BI-RADS 6: câncer diagnosticado;

BI-RADS 0: achados mamográficos inconclusivos, necessitando avaliação complementar.

Anexo B1. Pacientes do grupo 1 submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia intra-operatória (IORT).

Paciente	Grupo IORT	Idade	Localização Tumoral	Diâmetro Tumoral (mm)	Tipo Histológico	Cirurgia
1	IORT	76	QSL (D)	13	CDI	S + BLS
2	IORT	78	RA	28	CDI	S + BLS
3	IORT	47	QSI (E)	10	CDI	S + BLS
4	IORT	62	JQI (D)	13	CDI	S + BLS + EA
5	IORT	73	JQL (E)	13	CDI	S + BLS + EA
6	IORT	49	JQL (D)	12	CDI	S + BLS
7	IORT	60	JQS (D)	20	CDI	S + BLS
8	IORT	73	QSL (D)	10	CDI	S + BLS
9	IORT	74	QSL (D)	13	CDI	S + BLS
10	IORT	51	QSI (D)	12	CDI	S + BLS
11	IORT	69	JQL (E)	10	CDI	S + BLS
12	IORT	66	QIL (E)	20	CDI	S + EA
13	IORT	70	QII (E)	13	CDI	S + BLS
14	IORT	73	QIL (D)		CDIS	S
15	IORT	60	JQL (D)	10	CDI	S + BLS
16	IORT	60	JQL (D)	10	CDI	S + BLS
17	IORT	63	QIL (D)	17	CDI	S + BLS
18	IORT	69	JQS (E)	16	CDI	S + BLS
19	IORT	64	JQI (E)	21	CDI	S + BLS
20	IORT	57	QSL (E)	18	CDI	S + BLS
21	IORT	58	QSL (E)	22	CDI	S + BLS
22	IORT	63	QIL (D)	26	CDI	S + BLS
23	IORT	80	JQS (D)	19	CLI	S + BLS
24	IORT	60	JQS (E)	13	CLI	S + BLS
25	IORT	52	JQL (D)	10	CLI	S + BLS + EA
26	IORT	61	QII (E)	21	CDI	S + BLS
27	IORT	63	QSL (E)	15	CDI	S + BLS
28	IORT	53	JQS (D)	15	CMA	S + BLS
29	IORT	64	QSL (D)	13	CDI	S + BLS
30	IORT	76	QSL (D)	19	CDI	S + BLS

(QSL= quadrante súpero-lateral, RE= retroareolar, QSM= quadrante súpero-medial, QII= quadrante ínfero-lateral, QIM= quadrante ínfero-medial, JQM= junção dos quadrantes mediais, JQL= junção dos quadrantes laterais, JQS= junção dos quadrantes superiores, S. = setorectomia, BLS.= biópsia do linfonodo sentinela, EA= esvaziamento axilar)

Anexo B2: Pacientes do grupo 2 submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia externa (RT).

Paciente	Grupo RT	Idade	Localização Tumoral	Diâmetro Tumoral	Tipo Histológico	Cirurgia
1	RT	65	QSL (E)	28	CDI + CDIS	S + EA
2	RT	65	QSI (D)	12	CDIS + CTL	S + BLS
3	RT	61	QSI (D)	8	CDI	S + BLS
4	RT	60	QSI (D)	29	CDI	S + BLS
5	RT	45	JQS (E)	8	CLI + CDI	S + BLS
6	RT	45	JQS (D)	14	CDI	S + BLS + EA
7	RT	53	JQL (D)	16	CDI	S + BLS
8	RT	47	QSL (D)	17	CDI + CDIS	S + BLS
9	RT	64	QSL (D)	12	CDI + CDIS	S + BLS
10	RT	46	QII (D)	9	CP + CDI	S + BLS
11	RT	45	QSL (D)	3	CLI	S + BLS + EA
12	RT	51	QSL (E)	12	CDI	S + BLS
13	RT	66	QSL (E)	6	CDI + CDIS	S + BLS
14	RT	46	QSL (E)	18	CDIS	S
15	RT	45	QSL (E)	23	CLI + CDIS	S + BLS
16	RT	64	QSL (E)	22	CDI + CDIS	S + BLS + EA
17	RT	52	QSL (D)	15	CDI + CDIS	S + EA
18	RT	45	QSI (D)	11	CDI + CDIS	S + BLS
19	RT	49	QSL (E)	18	CDI + CLI + CDIS	S + BLS
20	RT	47	QSL (E)	8	CDIS	S + BLS
21	RT	50	QSL (D)	9	CDI	S + BLS + EA
22	RT	53	QSL (D)	17	CDI	S + BLS
23	RT	63	QSI (E)	9	CDI	S + BLS
24	RT	47	QII (D)	12	CDI + CDIS	S + BLS
25	RT	54	QSL (D)	20	CDI	S + BLS
26	RT	67	QSL (D)	18	CDI	S + BLS
27	RT	76	QSL (E)	13	CDI	S + BLS
28	RT	53	QSL (E)	16	CLI	S + EA
29	RT	60	QSI (E)	5	CDI	S + BLS
30	RT	46	QSL (D)	17	CDIS	S

(QSL= quadrante súpero-lateral, RE= retroareolar, QSM= quadrante súpero-medial, QIL= quadrante ínfero-lateral, QIM= quadrante ínfero-medial, JQM= junção dos quadrantes mediais, JQL= junção dos quadrantes laterais, JQS= junção dos quadrantes superiores, S. = setorectomia, BLS.= biópsia do linfonodo sentinela, EA= esvaziamento axilar)

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ELETRONTERAPIA INTRA-OPERATÓRIA (ELIOT) PARA TRATAMENTO DO CÂNCER INICIAL DE MAMA

Informações

O tratamento cirúrgico previsto para seu caso consiste em quadrantectomia (retirada de um quadrante da mama), com avaliação microscópica intra-operatória das margens cirúrgicas, associada à radioterapia aplicada na área adjacente ao tecido retirado durante a cirurgia, e dissecação axilar baseada na análise do linfonodo sentinela. Hoje, é possível realizar o procedimento radioterápico durante o ato cirúrgico, transformando a sala da radioterapia em sala de cirurgia.

A técnica ELIOT (Eletronterapia Intra-operatória) permite a aplicação de uma dose de radiação única, com visualização direta da área a ser irradiada e menor toxicidade na pele, equivalente à dose administrada em um período de 5-6 semanas após a cirurgia, com frações diárias. O procedimento será realizado na sala de tratamento do Acelerador Linear do Hospital São Lucas da PUCRS, sendo responsáveis pelo seu tratamento os Drs. Antonio Frasson (cirurgião) e Aroldo Braga Filho (radioterapeuta).

Esta intervenção visa eliminar eventuais focos de células tumorais remanescentes. Apresenta teoricamente as seguintes vantagens sobre o procedimento convencional: 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 consequente à radioterapia na pele, porque a radiação é aplicada diretamente no tecido glandular com a epiderme aberta; e mais proteção à parede torácica e pulmão, porque é colocada uma placa de metal (chumbo) abaixo do tecido mamário a ser irradiado e acima do músculo peitoral. Além destas, são evitadas as seqüelas normais da radioterapia convencional, que envolve vermelhidão da pele, edema e aumento de consistência da glândula até fibrose.

O raro aparecimento de um espessamento no tecido mamário irradiado, que pode ser manifestado após a intervenção cirúrgica, com aumento da consistência do resto do tecido mamário remanescente, soluciona-se geralmente em alguns meses.

A ELIOT está sendo usada no Instituto Europeu de Oncologia, em Milão, desde 1999, com aproximadamente 500 pacientes tratadas com excelentes resultados (até março de 2003), e em alguns outros centros da Europa.

Como a técnica é nova, não existem resultados a longo prazo, e o número de casos em todo o mundo ainda é pequeno.

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.

Eu, abaixo assinado, depois de ter recebido e lido o consentimento livre e esclarecido do Centro de Mama da PUCRS, confirmo que me foi oferecida oportunidade para discutir aspectos do tratamento ao qual serei submetida com o médico responsável, que estará disponível para toda informação referente ao estudo, como também, se eu julgar necessário, com outro médico de minha confiança. Eu expresso meu consentimento para o tratamento e utilização de meus dados pessoais para as análises estatísticas e eventual publicação dos resultados. Eu recebi uma cópia deste consentimento livre e esclarecido.

Assinatura do Paciente

____/____/____
Data

Assinatura do Médico Responsável

Assinatura da Testemunha

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,
após ter recebido as informações sobre Eletronterapia Intra-Operatória para tratamento do câncer inicial de mama, a ser realizada no Serviço de Radioterapia do Hospital São Lucas da PUCRS (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 intra-operatória das margens cirúrgicas) e dissecação axilar seletiva baseada na análise do linfonodo sentinela. Concordo também em realizar o seguimento mamográfico pós-operatório com 12 e 24 meses.

Porto Alegre, ____/____/____.

Assinatura da paciente

Assinatura de testemunha

Anexo D1: Classificação TNM

O sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença está baseado na avaliação de três componentes:

- T-** a extensão do tumor primário
- N-** a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais
- M-** a ausência ou presença de metástase à distância
- TNM-** Classificação Clínica

As seguintes definições gerais são utilizadas:

T- Tumor primário

- TX Tumor primário não pode ser avaliado.
- T0 Não há evidência de tumor primário.
- Tis Carcinoma *in situ*: carcinoma intraductal ou lobular *in situ*, ou doença de Paget sem tumor associado.
- T1 Tumor medindo até 2,0 cm
 - T1a Tumor medindo até 0,5cm
 - T1b Tumor medindo de 0,6 a 1,0cm
 - T1c Tumor medindo de 1,1 a 2,0cm
- T2 Tumor entre 2,1 e 5cm
- T3 Tumor maior que 5cm
- T4 Tumor de qualquer diâmetro com extensão direta para a pele e/ou parede torácica.
 - T4a Extensão para a parede torácica, incluindo arcos costais, músculos intercostais, músculo dentado anterior, mas não afeta o músculo peitoral

- T4b Edema (inclusive casca de laranja) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos confinados à própria mama. A presença de retração cutânea ou do mamilo ou de outras alterações cutâneas não modifica a classificação de T
- T4c T4a e T4b juntos
- T4d Carcinoma inflamatório. Se o carcinoma inflamatório não apresenta massa mensurável e a biópsia da pele é negativa, a categoria T é pTx

N- Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Linfonodos homolaterais metastáticos, mas móveis
- N2 Linfonodos homolaterais metastáticos, fixos entre si ou com outras estruturas
- N3 Metástase para os linfonodos da cadeia mamária interna homolateral

M- Metástases a distância

- Mx Metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Nenhuma metástase à distância
- M1 Metástase à distância

TNM- Classificação Patológica

Tumor primário (pT)

A categoria pT corresponde à categoria T

Linfonodos regionais

pNx Os linfonodos não podem ser avaliados

pN0 Nenhum linfonodo metastático

pN1 Linfonodos homolaterais metastáticos, móveis

pN1a Micrometástases, medindo até 0,2cm

pN1b Metástases para linfonodos medindo entre 0,2 e 2cm

pN1bi Metástases entre 1 e 3 linfonodos

pN1bii Metástases em 4 ou mais linfonodos

pN1biii Extensão do tumor além da cápsula de 1 ou mais linfonodos

pN1biiv Metástases num linfonodo de 2cm ou mais na dimensão máxima

pN2 Metástases para os linfonodos da axila homolateral fixos entre si ou aderidos às outras estruturas

pN3 Metástases para os linfonodos da cadeia mamária interna homolateral

Metástases à distância (pM)

A categoria pM corresponde à categoria M

Anexo D2: Estadiamento segundo TNM

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Estádio IIIb	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Anexo E: Análise Descritiva

Análise descritiva das variáveis de caracterização por grupo de tratamento.

VARIÁVEIS ¹	RT (n = 30)		IORT (n = 30)	
Idade	54,33 ± 8,79 (45,0 - 52,5 - 76,0)		64,13 ± 8,88 (47,0 - 63,0 - 80,0)	
Diâmetro Tumoral (mm)	54,33 ± 8,79 (45,0 - 52,5 - 76,0)		64,13 ± 8,88 (47,0 - 63,0 - 80,0)	
Localização do Tumor				
Quadrante infero-lateral	0	0,0%	4	13,3%
Quadrante infero-interno	2	6,7%	2	6,7%
Quadrante supero-lateral	19	63,3%	8	26,7%
Quadrante supero-interno	6	20,0%	2	6,7%
Junção dos quadrantes laterais	1	3,3%	6	20,0%
Junção dos quadrantes inferiores	0	0,0%	2	6,7%
Junção dos quadrantes superiores	2	6,7%	5	16,7%
Retroaureolar	0	0,0%	1	3,3%
Mama direita	17	56,7%	17	56,7%
Mama Esquerda	13	43,3%	13	43,3%
Tipo Histológico				
Carcinoma ductal invasor	12	40,0%	25	83,3%
Carcinoma lobular invasor	2	6,7%	3	10,0%
Carcinoma ductal invasor + ductal in situ	8	26,7%	0	0,0%
Carcinoma ductal invasor + lobular invasor	1	3,3%	0	0,0%
Carcinoma ductal invasor + papilífero	1	3,3%	0	0,0%
Carcinoma ductal invasor + lobular invasor + ductal in situ	1	3,3%	0	0,0%
Carcinoma ductal in situ	3	10,0%	1	3,3%
Carcinoma ductal in situ + lobular invasor	1	3,3%	0	0,0%
Carcinoma ductal in situ + túbulo lobular	1	3,3%	0	0,0%
Carcinoma medular atípico	0	0,0%	1	3,3%
Tipo de Cirurgia				
Setorectomia	2	6,7%	1	3,3%
Setorectomia + Biópsia do linfonodo sentinela	21	70,0%	25	83,3%
Setorectomia + Esvaziamento axilar	3	10,0%	1	3,3%
Setorectomia + Biópsia do linfonodo sentinela + Esvaziamento axilar	4	13,3%	3	10,0%

¹ **Idade e Diâmetro Tumoral:** Média ± Desvio-padrão (mínimo - mediana - máximo).

Localização do Tumor, Tipo Histológico e Tipo de Cirurgia: frequência e porcentagem da coluna.

ANEXO F– Análise de concordância entre os leitores

Análise de concordância entre os leitores por grupo de variáveis e por tempo de tratamento

	Kappa	Kendall
Geral		0,933
Parênquima		1,000
Parênquima (6m)		1,000
Parênquima (12m)		1,000
Parênquima (24m)		1,000
Nódulo	1,000	
Nódulo (6m)	1,000	
Nódulo (12m)	1,000	
Nódulo (24m)	1,000	
Edema		0,870
Edema (6m)		0,966
Edema (12m)		0,742
Edema (24m)		0,826
Espessamento cutâneo	0,834	
Espessamento cutâneo (6m)	0,939	
Espessamento cutâneo (12m)	0,667	
Espessamento cutâneo (24m)	0,682	
Retração cutânea	0,902	
Retração cutânea (6m)	1,000	
Retração cutânea (12m)	0,898	
Retração cutânea (24m)	0,713	
Distorção arquitetural		0,851
Distorção arquitetural (6m)		0,955
Distorção arquitetural (12m)		0,718
Distorção arquitetural (24m)		0,631
Necrose gordurosa	0,978	
Necrose gordurosa (6m)	1,000	
Necrose gordurosa (12m)	0,932	
Necrose gordurosa (24m)	0,955	
Calcificação		0,939
Calcificação (6m)		0,989
Calcificação (12m)		0,898
Calcificação (24m)		0,846

9 REFERÊNCIAS

-
- 01- Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. INCA prevê 49.400 casos novos de câncer de mama em 2008. <http://www.inca.org.br>.
- 02- Ricci M. *Ressecção segmentar com dissecação axilar e preservação de pele por incisão única periareolar no carcinoma invasivo mamário de estágio inicial: apresentação da técnica e análise do prognóstico e estética* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
- 03- 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):1227–1232.
- 04- Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567–575.
- 05- Recht A, Cone SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, Abner AL, Vicini FA, Silver B, Connolly JL. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the

- treatment of early-stage, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1662-1667.
- 06- Zerwes FP. Radioterapia intra-operatória no tratamento conservador do câncer de mama [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2007.
- 07- Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (Lumpectomy with or without radiation). *AJR*. 1995;164:309-316.
- 08- Coleman MP, Estevej, Damiecki P, Arslan A, Rernard H. Trends in cancer incidence and mortality. *Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) Scientific Publications* n ° 121, Lyon, 1993.
- 09- Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*. 2000;355(9217):1822.
- 10- Coleman MP. Trends in breast cancer incidence, survival, and mortality. *Lancet*. 2000;356(9229):590-591.
- 11- Amadori D. In: *Mastologia Oncológica*. Milão, Itália: Ed. Medsi; 2002. p. 220-223.

-
- 12- Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP up date. *Cancer*. 1983;52(9):1551-1557.
 - 13- Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0- T1N1M0) assessment of 644 patients with median follow-up of 19 years. *Surg Clin North Am*. 1990;70(4): 937-962.
 - 14- Maggio C. Mamografia. In: *Mastologia Oncológica*. editorial. Milão, Itália: Ed. Medsi; 2002. p. 73-74.
 - 15- American College of Radiology (ACR). *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*. 2nd ed. Reston, VA: American College of Radiology; 1995.
 - 16- D'Orsi CJ, Bassett LW, Feig SA. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)*, 3rd ed. Reston, VA: American College of Radiology; 1998.
 - 17- Catania S, Veronesi P, Ciatto S. Indicações e técnicas da citologia por punção por agulha. In: Veronesi U. *Mastologia Oncológica*. Medsi; 2002.

-
- 18- Ciatto S, Catania S. Fine needle aspiration cytology of solid masses. In: Catania S, Ciatto S. (eds.): *Breast cytology in clinical practice*. London: Ed. Martin Dunitz; 1992.
 - 19- Feldman PS, Covell JL. Fine needle aspiration cytology and its clinical applications: *Breast and lung*. Chicago: Ed. ASCP; 1985.
 - 20- Parker SH, Lovin D, Jobe WE. Stereotactic percutaneous breast biopsy: technical adaptation and initial experience. *Breast Dis*. 1990;3(1):135-143.
 - 21- Parker SH, Dennis MA, Stravos AT. Critical pathways in percutaneous breast intervention. *Radiographics*. 1995;15(4): 946-950.
 - 22- Nguyen M, McCombs M. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer*. 1996;78:2340.
 - 23- Dershaw D. Status of mammography after the digital mammography imaging screening trial: digital versus film. *The Breast J*. 2006;12(2):99-102.
 - 24- Sakorafas GH. Breast cancer surgery historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncol*. 2001;40(2):5-18.

-
- 25- Degensherin GA, Ceccarelli F. The history of breast cancer surgery: Early beginning to Halsted. *Breast*. 1977;3(2):28-34.
 - 26- Kardinal CG, Yarbrow JW. A conceptional history of cancer. *Semin Oncol*. 1979;5:396-408.
 - 27- Silva C. Historia de la evolución de los tratamientos conservadores. In: Muñoz GH, Bernadello ETL, Pinotti JA, Barros ACSD. Tratamiento conservador em câncer de mama. Caracas, Venezuela: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 3-6.
 - 28- Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL. A randomized prospective trial of radical mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg*. 1983;198(2):207-216.
 - 29- Atkins H, Hayward JL, Klugman DI, Wayte AB. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J*. 1972;2(5811):423-9.
 - 30- Hayward J, Califfi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Lucy Wortham James clinical research award. *Arch Surg*. 1987;122(11):1244-1247.
 - 31- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical

- mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11.
- 32- Veronesi U, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, Galimberti V, Rasponi A, Di Re E, Squicciarini P, Salvadori B. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990;26(6):671-673.
- 33- Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher ER, Deusth M, Coplan H, Terz J, Sidorovich LL. Eight-year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822-828.
- 34- Zurrida S, Veronesi U. Treatment of breast cancer. *An Chirur et Gynaecol*. 2000;89:187-190.
- 35- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Treatment of Early-Stage Breast Cancer. *NIH Consensus Statement*, 1990;8(6):1-19.
- 36- Luini A, Gatti G, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, Gentilini O, Paganelli G, Viale G, Orecchia R, Veronesi P, Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94(3):195-8.

-
- 37- Veronesi U, Boyle P, Goldrich A, Orecchia R, Viale G. Breast Cancer. *Lancet*. 2005;365:1727-1741.
- 38- Cerrotta A, Lozza L, Kenda R, Gardani G, Galante E, Zucali R. Current controversies in the therapeutic approach to early breast cancer in the elderly. *Rays*. 1997;22(1-suppl):66-68.
- 39- Zucali R. A técnica da radioterapia depois da quadrantectomia – In: Mastologia Oncológica. Milão, Itália: Ed. Medsi, editorial; 2002. p.343-348.
- 40- Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol*. 2005;15:69-75.
- 41- Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivotto IA, Palazzo JP, Solin LJ; Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006;107:242-250.
- 42- Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, Zelefsky M, McCormick B, Sacchini V. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *The Breast J*. 2003;9(2):106-112.

-
- 43- Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15:76-83.
- 44- Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence. The potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004;100:2269-2280.
- 45- Arthur DW, Vicini FA. Accelerated Partial Breast Irradiation As a Part of Breast Conservation Therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1726-1735.
- 46- Wallner P, Arthur D, Bartelink H, Connolly J, Edmundson G, Giuliano A, Goldstein N, Hevezi J, Julian T, Kuske R, Lichter A, McCormick B, Orecchia R, Pierce L, Powell S, Solin L, Vicini F, Whelan T, Wong J, Coleman CN; Workshop Participants. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:175-184.
- 47- Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, D'souza D, Keshtgar M, Massarut S, Hilaris B, Saunders C, Joseph D. TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT): An innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15:84-91.

-
- 48- Rosi A, Viti V. Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy. English version. Istituto Superiore di Sanità 2003. Rapporti ISTISAN 03/1 EN. Disponível em: <http://www.iss.it/binary/publ/publi/0301EN.11090070522.pdf>
- 49- Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, Metaxas M, Harte KJ, Sliski AP, Thomson E. *Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): An innovative method of treatment for early breast cancer. Ann Oncol.* 2001;12:1075-1080.
- 50- 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;5:165-173.
- 51- Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, Intra M, Fatti G, Veronesi P, Petit JY, Veronesi U. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast.* 2003;12(6):483-490.
- 52- 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;69:285-289.

-
- 53- 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.* 2001a;12:997–1003.
- 54- Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Gatti G, Intra M, Zurrada S, Ivaldi G, Tosi G, Ciocca M, Tosoni A, De Lucia F. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer.* 2001b;37:2178-2183.
- 55- Intra M, Gatti G, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Zurrada S, Frasson A, Ciocca M, Orecchia R, Veronesi U. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137:737-40.
- 56- Orecchia R, Leonardi MC, Gatti G. – In: *Mastologia Oncológica - Milão, Itália: Ed. Medsi; 2002. p. 395-398.*
- 57- Frasson AL, Braga Filho A, Zerwes FP, Barrios CH, Barbosa FS. Radioterapia intra-operatória: uma alternativa para países em desenvolvimento. *Rev Latinoamericana de Mastologia.* 2004;5(2):68-72.
- 58- Montague ED, Ames FC, Schell SR, Romsdahl MM. Conservation surgery and irradiation as an alternative to

-
- mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. *Cancer*. 1984;54(11suppl):2668-2672.
- 59- Dershaw D, Shank B, Reisinger S. Mammographic findings after breast cancer treatment with local excision and definitive irradiation. *Radiology*. 1987;164:455-461.
- 60- Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:107-138.
- 61- Krishnamurthy R, Whitman G, Stelling C, Kushwaba A. Mammographic findings after breast conservation therapy. *Radiographics*. 1999;19:S53-S62.
- 62- Hassell PR, Olivotto IA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology*. 1990;176:731-735.
- 63- Della Sala S, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Velentini M, Di Michele S, Centonze M, Mussati S. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. *Eur J Rad*. 2006;59:222-230.

-
- 64- Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J. Ten years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1989;14(3):177-184.
- 65- Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, MacDonald HD, Reichert CM, Merino M, Swain SM, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast. A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1992;10:976-83.
- 66- Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, Van Der Schueren E, Sylvester R, Winter J, Van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:15-18.
- 67- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: sex years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19-25.

-
- 68- Veronesi U, Luini A, Del Vecchio, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328:1584-1951.
- 69- Buckley JH, Roebuck EJ. Mamographic changes following radiotherapy. *Br J Radiol*. 1986;59:337-344.