

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
CAMPINAS**

CENTRO CIÊNCIAS DA VIDA

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAROLINA DEL NEGRO VISINTIN

**BRAQUITERAPIA NO CÂNCER DE MAMA: FATORES
PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA LOCAL E À
DISTÂNCIA**

Campinas

2018

CAROLINA DEL NEGRO VISINTIN

**BRAQUITERAPIA NO CÂNCER DE MAMA: FATORES
PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA LOCAL E À
DISTÂNCIA**

Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, do Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo O. Reis

PUC-CAMPINAS

2018

Ficha catalográfica elaborada por Vanessa da Silveira – CRB 8/8423
Sistema de Bibliotecas e Informação – SBI – PUC-Campinas

t616.99449 Visintin, Carolina Del Negro.
V831b Braquiterapia no câncer de mama: fatores preditivos de recorrência local e à distância/ Carolina Del Negro Visintin.- Campinas: PUC-Campinas, 2018.
82f.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.
Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui anexo e bibliografia.

1. Mamas - Câncer. 2. Braquiterapia. 3. Mama - Cirurgia. 4. Metástase. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD - 18. ed t616.99449

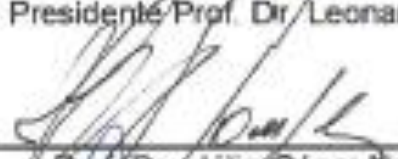
CAROLINA DEL NEGRO VISINTIN

**BRAQUITERAPIA NO CÂNCER DE MAMA: FATORES
PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA LOCAL E À
DISTÂNCIA**

BANCA EXAMINADORA



Presidente Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis



Prof. Dr. Júlio César Narciso Gomes



Prof. Dr. Fabrício Palermo Brenelli

Ao meu amado esposo, Daniel, pelo apoio em momentos difíceis.

Ao meu querido irmão, Carlos, pelo incentivo.

Aos meus pais, Luiz e Teresa, pelo exemplo de dedicação e resiliência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis, meu orientador, pela oportunidade e atenção durante os trabalhos da pós-graduação de Ciências em Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Ao Prof. Dr. Júlio César Narciso Gomes, meu professor desde o primeiro ano da graduação até os dias de hoje, incentivador, guia e mestre, sempre atento e aplicado na minha formação profissional e presente em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Monti, pela disponibilidade dos dados para esse trabalho.

Ao Prof. Carlos Del Negro Visintin, meu amado irmão, pelo carinho e incentivo durante essa jornada e por acreditar no meu sucesso.

À Profa. Ana Carolina Massarotto, amiga querida, pela ajuda nesse trabalho.

À Profa. Dra. Amy Brown, querida residente, por estar presente na tradução e correção desse trabalho.

Ao meu amado esposo Daniel, pela paciência e amor durante todo o tempo.

Aos meus pais, Luiz e Teresa, por serem grandes exemplos de dedicação e resiliência.

“O mais corajoso dos atos ainda é pensar com a própria cabeça.” (Coco Chanel)

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	
Lista de Gráfico	
Lista de abreviaturas e siglas	
Resumo	
<i>Abstract</i>	
Apresentação	
1. Introdução	12
2. Objetivos	24
2.1 Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos	24
3. Metodologia e sujeitos	25
3.1 Desenho do estudo	25
3.2 Seleção de sujeitos	25
3.3 Critérios e inclusão e exclusão	26
3.3.1 Critérios de inclusão	26
3.3.2 Critérios de exclusão	26
3.4 Análise estatística	27
3.5 Aspectos éticos	27
4. Resultados	28
4.1 Análise da característica da amostra e tempo de seguimento	28
4.2 Características tumorais, número de cateteres e antecedente familiar	29
4.3 Desfechos estudados	31
4.4 Relação das variáveis com os desfechos	32
5. Discussão	37
6. Conclusões	41
7. Referências Bibliográficas	42
8. Bibliografia de Normatização	47
9. Anexos	48
9.1 Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP	48
9.2 Anexo 2 – Tabela de coleta de dados	53
9.3 Anexo 3 – Artigo submetido	58

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Características da amostra e tempo de seguimento	27
Tabela 2. Análise descritiva das variáveis numéricas	28
Tabela 3. Análise das variáveis categóricas relacionadas a localização do tumor e antecedente familiar	29
Tabela 4. Análise das variáveis categóricas relacionadas às características tumorais.....	30
Tabela 5. Descrição das porcentagens dos desfechos	31
Tabela 6. Relação entre as variáveis com ausência de doença e recorrência local.....	32
Tabela 7. Resultados da análise de regressão logística univariada para recidiva local....	33
Tabela 8. Análise comparativa entre metástase a distância e ausência de doença	35

LISTA DE GRÁFICO

Página

Gráfico 1. Resultados da análise do tempo para recidiva local	24
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APBI = Irradiação parcial acelerada da mama

CDIS = Carcinoma ductal *in situ*

DCNT = Doenças crônicas não transmissíveis

DP = Desvio padrão

ELIOT = Radioterapia intraoperatória com elétrons

ERBT = Radioterapia externa

IC = Intervalo de confiança

INCA = Instituto Nacional do Câncer

M = Média

OR = *Odds ratio*

QIL = Quadrante ífero-lateral

QIM = Quadrante ífero-medial

QSL = Quadrante súpero-lateral

QSM = Quadrante súpero-medial

RE = Receptor de estrogênio

RL = Recorrência local

RP = Receptor de progesterona

RESUMO

VISINTIN, Carolina Del Negro. *Braquiterapia no câncer de mama: fatores preditivos de recorrência local e à distância*. 2018. ...f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. 2018.

O presente estudo tem como objetivo avaliar fatores preditivos de recidiva local e de metástase a distância em pacientes submetidas a braquiterapia como tratamento complementar do câncer de mama após cirurgias. Justifica-se como busca de produção de conhecimento relativo ao tratamento adjuvante no câncer de mama e identificação de fenótipos que podem estar relacionados a melhor resposta terapêutica em pacientes submetidas a braquiterapia com múltiplos cateteres. Metodologicamente, o estudo foi organizado como coorte, retrospectivo, com amostra de conveniência. Conta com a participação de pacientes diagnosticadas com lesões precursoras ou neoplasia invasiva de mama em estadiamento clínico inicial, classificados em 0, I e IIA, submetidas a braquiterapia de mama como tratamento adjuvante à cirurgia. Foram coletados dados de prontuários no Instituto Radium de Campinas, entre março de 2004 e junho de 2013, com 377 pacientes as quais receberam irradiação parcial acelerada da mama (APBI) utilizando múltiplos cateteres como terapia adjuvante à cirurgia conservadora da mama. Oitenta por cento dessas pacientes tinham o diagnóstico de carcinoma invasivo e 20% de carcinoma ductal in situ. O estadiamento patológico foi assim distribuído: 0: 20%, I: 68% e II: 12%. A maioria das pacientes apresentavam receptor de estrogênio positivo (86%) e receptor de progesterona positivo (79%), HER2 negativo (82%) e 63% tinham grau de diferenciação tumoral 3. Foram relacionados os dados coletados com eventos de recorrência local e metástase a distância. O tempo médio de *follow-up* foi de 50.5 meses. A idade média das pacientes era de 59 anos. O tamanho médio do tumor foi de 1.37 cm. A recorrência local foi presente em 12 pacientes (3.18%) e metástase a distância foi registrada em sete pacientes (1.86%). O seguimento em 2 anos, 5 anos e 10 anos apresentou taxa livre de recorrência local de 99.3%, 97.1% e 83.8% respectivamente. Em análise univariada, casos Her2 negativo (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, $p=0.01$) e receptores de estrogênio e progesterona (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, $p=0.01$) foram estatisticamente significantes na recorrência local. Concluímos, portanto, que a irradiação parcial acelerada da mama com braquiterapia com uso de múltiplos cateteres intersticiais é uma técnica segura para tratamento adjuvante em grupo seletivo de pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial. Controle locorregional da doença apresentou taxas excelentes e pouca toxicidade. Em análise univariada, casos Her2 positivos e receptoras de estrogênio e progesterona negativo foram estatisticamente significantes para recidiva local.

Palavras chaves: câncer de mama, radioterapia, braquiterapia, irradiação parcial acelerada de mama, mama, cirurgia, cirurgia conservadora

ABSTRACT

VISINTIN, Carolina Del Negro. *Brachytherapy in breast cancer: factors predictive of local and distant recurrence*. 2018. ...f. Dissertation (Master of Science in Health Sciences) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. 2018.

This present study aims to evaluate predictive factors of local recurrence and distant metastasis in patients submitted to brachytherapy as a complementary treatment of breast cancer after surgeries. It is justified as a search for production of knowledge regarding the adjuvant treatment in breast cancer and identification of phenotypes that may be related to the better therapeutic response in patients submitted to brachytherapy with multiple catheters. Methodologically, the study was organized as a retrospective cohort with a convenience sample. It counts on the participation of patients diagnosed with precursor lesions or invasive breast neoplasm in initial clinical staging, classified as 0, I and IIA, submitted to breast brachytherapy as an adjuvant treatment to surgery. Data from medical records were collected at the Radium Institute of Campinas between March 2004 and June 2013, with 377 patients receiving partial accelerated partial breast irradiation (APBI) using multiple catheters as adjuvant therapy to breast conserving surgery. Eighty percent of these patients had the diagnosis of invasive carcinoma and 20% of ductal carcinoma in situ. The pathological staging was thus distributed: 0: 20%, I: 68% and II: 12%. Most of the patients had estrogen receptor positive (86%) and progesterone receptor positive (79%), HER2 negative (82%) and 63% had degree of tumor differentiation. Data were collected with local recurrence events and distant metastasis. The mean follow-up time was 50.5 months. The mean age of the patients was 59 years. The mean tumor size was 1.37 cm. Local recurrence was present in 12 patients (3.18%) and distant metastasis was recorded in seven patients (1.86%). Follow-up at 2 years, 5 years and 10 years presented a free recurrence rate of 99.3%, 97.1% and 83.8%, respectively. In univariate analysis, Her2 negative (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, $p = 0.01$) and estrogen and progesterone receptors (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, $p = 0.01$) were statistically significant in local recurrence. We conclude, therefore, that the accelerated partial irradiation of the breast with brachytherapy with the use of multiple interstitial catheters is a safe technique for adjuvant treatment in a select group of patients with diagnosis of initial breast cancer. Locoregional disease control presented excellent rates and low toxicity. In univariate analysis, Her2 positive and estrogen receptor and progesterone negative cases were statistically significant for local recurrence.

Descriptors: breast cancer, radiotherapy, brachytherapy, accelerated partial breast irradiation, breast, surgery, conservative surgery.

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação insere-se como produção do grupo de pesquisa “Abordagem das doenças e agravos crônicos a saúde”. Toma contornos de um projeto de pesquisa, cujo objetivo é avaliar fatores preditivos de recidiva local e metástase a distância em pacientes submetidas a braquiterapia como tratamento complementar do câncer de mama. Ao passo em que o câncer de mama é uma doença altamente incidente na população feminina e a cirurgia conservadora é o padrão de escolha para tratamento de neoplasias em estadiamentos iniciais, faz-se necessária a investigação de tratamentos adjuvantes que permitam a mesma eficácia de tratamentos tradicionais com menores doses de radiação e, conseqüentemente, com menores efeitos colaterais e em menor intervalo de tempo. Deste modo, apresentamos, com a introdução, um panorama daquilo que a literatura ressalta sobre a temática, a fim de que possamos estabelecer, a seguir, a nossa hipótese de estudo.

Após a hipótese, da qual derivamos o nosso objetivo, passamos à seção metodológica, na qual buscamos descrever o trajeto investigativo que percorreremos com o intuito de cumprir o nosso propósito de pesquisa.

Considerando seu escopo, ou seja, a sua abrangência enquanto dissertação de mestrado, apresentamos, à guisa de conclusão, os resultados obtidos.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são atualmente consideradas a principal causa de morte no mundo e é esperado que o câncer lidere essa estatística, sendo considerada uma barreira para o aumento da expectativa de vida. A incidência de câncer e mortalidade específica pela doença tem aumentado em todos os países. O envelhecimento e o aumento populacional são fatores que explicam essa estatística, assim como a prevalência e distribuição dos fatores de risco (BRAY et al., 2018).

A estimativa, segundo a Organização Mundial da Saúde é que sejam diagnosticados 18.1 milhões de casos de câncer e que sejam registradas 9.5 milhões de mortes relacionadas a doença em 2018, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma (BRAY et al., 2018).

O câncer de mama é uma doença altamente incidente e representa na população feminina o tipo de câncer mais diagnosticado, liderando as taxas de mortalidade câncer dependente nesse grupo (BRAY et al., 2018). Em 2012, foi a quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer na população feminina. No Brasil, são estimados aproximadamente 60000 casos novos por ano, com uma taxa de incidência em torno de 56,2 casos por 100.000 mulheres (FERLAY et al., 2015). Representa, portanto, um grande desafio para diagnóstico e tratamento adequado.

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres no Brasil, depois do de pele não melanoma, respondendo por cerca de 28% dos casos novos a cada ano. Sua incidência cresce

progressivamente, especialmente após os 50 anos. A estimativa é de 57.960 casos novos por ano, com 14.388 mortes relacionadas a doença (INCA, acesso em 10/12/2018).

A incidência dessa doença depende de alguns fatores. A hereditariedade e o fator genético, incluindo a história familiar de câncer de mama e/ ou ovário e as mutações genéticas (BRCA1, BRCA2 e outras mutações que aumentam suscetibilidade ao câncer de mama) representam cerca de 5% a 10% dos casos de câncer de mama. Os fatores não hereditários são mais prevalentes e relacionados a incidência crescente em países com elevado índice de desenvolvimento humano e países emergentes. São fatores relacionados: etnia, a menstruação (menarca precoce e menopausa tardia), a reprodução (nuligesta, idade materna avançada na primeira gestação e poucas gestações), ingestão de hormônios exógenos (pílulas contraceptivas e reposição hormonal na menopausa), nutricional (ingesta de álcool) e antropometria (obesidade e distribuição de gordura corporal), lesões de alto risco na mama e antecedente pessoal de radioterapia torácica. Aleitamento materno prolongado e atividade física são conhecidos como fatores protetores (FERLAY et al., 2015; BRAY et al., 2018)

Predisposição genética é um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de mama. Como já mencionado, cerca de 5-10% dos casos estão relacionados a mutação genética. As mutações mais comuns são as dos genes BRCA1 e BRCA 2. Estatisticamente, mulheres com mutação do BRCA 1 tem um risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida entre 55 e 65%. Para mulheres com mutação do BRCA 2, o risco é de 45%. No geral, pacientes

com mutação do BRCA 1 e BRCA2 têm uma chance de 70% de desenvolver câncer de mama até os 80 anos (FENG et al., 2018).

A maioria dos casos de câncer de mama se relacionam a outros fatores de risco não genéticos.

- Raça e etnia: de maneira geral, caucasianas têm maior predisposição a desenvolver câncer de mama quando comparada a mulheres africanas e americanas. (FENG et al., 2018).

- Densidade mamária: mulheres com mamas densas têm um aumento no risco de desenvolver câncer de mama entre 1.5-2 quando comparadas com mulheres com densidade habitual. (FENG et al., 2018).

- Radioterapia torácica: pacientes que receberam radioterapia torácica, principalmente durante o desenvolvimento mamário, apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Esse evento parece não ter repercussão quando a paciente foi submetida a radioterapia torácica após os 40 anos (FENG et al., 2018).

- Contraceptivos hormonais: o uso de contraceptivos hormonais aumento discretamente o risco de desenvolver câncer de mama, mas o risco volta ao habitual após ser interrompido (FENG et al., 2018; SUN et al., 2017)

- Estilo de vida: o consumo excessivo de álcool e de alimentos ricos em gorduras aumentam o risco para desenvolver câncer de mama. O consumo de 35-44 gramas de álcool por dia pode aumentar o risco para 32%. O consumo excessivo de gordura, especialmente a gordura saturada está associada ao aumento de risco

de mortalidade (RR = 1.3) e pior prognóstico em pacientes com diagnóstico de câncer de mama (SUN et al., 2017).

- Lesões proliferativas com atipias nos ductos ou lóbulos do tecido mamário aumentam o risco de câncer de mama em 4 a 5 vezes, e estes incluem hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobular atípica. Mulheres com carcinoma lobular *in situ* também têm um risco muito maior de desenvolver câncer em qualquer das mamas (FENG et al., 2018).

Tendo como precursores o aumento da incidência da doença e de seus fatores de risco, faz-se necessário instituir um programa de rastreamento que viabiliza a detecção de lesões clinicamente ocultas, facilitando a intervenção em estádios iniciais e melhorando o prognóstico. O rastreamento mamográfico viabilizou o diagnóstico de carcinomas invasivos de mama em estágios iniciais e de carcinomas *in situ* (BLEYER; WELCH, 2012; VOOGD, 2013). Revisão publicada recentemente, demonstra que o programa de rastreamento mamográfico reduz em 35% a mortalidade relacionada ao câncer de mama, estimando que cerca de 1400 vidas sejam salvas por ano no Reino Unido devido ao programa de rastreamento (BARTON et al., 2018).

Dados colhidos entre os anos de 1975 e 2012 do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), em artigo publicado em 2016, demonstra aumento de 36% para 68% o diagnóstico de lesões invasivas menores que 2,0 centímetros e de carcinomas *in situ* (WELCH et al., 2016). Historicamente, o tratamento do câncer de mama é baseado no tamanho e extensão do tumor, no entanto, as características biológicas do tumor vem se tornando mais relevantes no prognóstico (BARTON et al., 2018).

O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea, com diferentes aspectos morfológicos, patológicos e comportamento biológico (TANG; TSE, 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, na 4ª edição de Classificação do Tumores de Mama, existem 21 classificações morfológicas (PITTELLA; BARBOSA, 2012). Além da classificação morfológica, os tumores de mama também são classificados de acordo com suas características moleculares.

A pesquisa molecular inclui o uso de anticorpos e metodologias imunohistoquímicas, microdissecção a laser, uso de microarranjos de DNA e sequenciamento, permitindo a compreensão das bases moleculares e celulares da iniciação e da progressão do câncer de mama. Essas metodologias permitem refinar a taxonomia do câncer de mama e classificar os tumores da mama baseando-se em expressão proteica (proteômica) e de genes (genômica). Tecnologias de análise genômica e de expressão de microarranjos de DNA permitem examinar simultaneamente milhares de genes, classificar os tumores em sub-categorias e estabelecer assinaturas genéticas preditivas de bom ou mau prognóstico ou de alta ou baixa possibilidade de resposta a tratamentos (PEROU et al., 2000).

As técnicas de microarranjos de DNA foram relacionadas com a imunohistoquímica, validando os biomarcadores amplamente utilizados na prática clínica rotineira, que são os receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e HER 2/*neu* (*Human Epidermal Receptor 2*) (PEROU et al., 2000). A avaliação rotineira desses três marcadores está indicada em todos os casos de câncer de mama por comitês de consenso oncológicos internacionais, como a Conferência de Saint Gallen (COATES et al., 2015).

Atualmente, o método com imuno-histoquímica usa amostras fixadas em formol e incluídas em parafina fornece informações prognósticas e preditivas (PITTELLA; BARBOSA, 2012). Os subtipos moleculares podem ser classificados como luminal, Her 2 e *basal like*. Essa diferenciação implica em desfechos clínicos distintos e podem ser fatores importantes de recorrência local ou a distância (WILKINSON et al., 2017).

O tratamento do câncer de mama atualmente procura ser mais personalizado, baseado no tamanho tumoral, na classificação morfológica, grau histológico, status dos receptores de estrogênio e progesterona e do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano, valor do Ki 67 e estadiamento (TANG; TSE, 2016).

A individualização do tratamento, portanto, é formulada e baseada em condutas cirúrgicas, propostas adjuvantes e/ou neoadjuvantes. O tratamento cirúrgico do câncer de mama passou por grandes transformações desde o final do século 19, quando o cirurgião Willian Halsted, no Hospital John Hopkins, Estados Unidos, publicou seu estudo descrevendo a técnica e resultado da mastectomia radical. Halsted, baseado nas teorias de Virchow e Sampson Handley, acreditava que a doença tinha início na mama, com progressão para os linfonodos axilares e posteriormente evoluiria para metástase. Tendo esse princípio, o tratamento cirúrgico radical evitaria a disseminação da doença. Essa cirurgia removia a mama doente, os dois músculos peitorais e toda cadeia linfática axilar ipsilateral, extirpados em bloco. (MAYO, 2010; HALSTED, 1894).

Os princípios da teoria de Halsted e os resultados obtidos transformaram a técnica radical em um método terapêutico de escolha e indicado para todos os

casos diagnosticados, independentemente do tamanho ou tipo histológico da neoplasia (MAYO, 2010). A aceitação desse procedimento foi incondicional e durou várias décadas, até que novas pesquisas fossem desenvolvidas.

O aumento do número de diagnóstico de lesões menores, principalmente pelo diagnóstico mamográfico, o conhecimento sobre a história natural da doença, a qual demonstra que a cirurgia e radioterapia têm influência no controle local da doença e a demanda por procedimentos menos mutiladores permitiram que outras técnicas cirúrgicas fossem desenvolvidas para tumores com extensão restrita a mama. Veronesi *et al.*, em artigo publicado em 1981, evidenciou que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia adjuvante, quando comparada à mastectomia radical, apresenta a mesma segurança oncológica, sem prejuízo da sobrevida livre de doença ou da sobrevida global (VERONESI *et al.*, 1981).

A cirurgia conservadora da mama apresenta menor tempo cirúrgico, menor morbidade nos pós-operatórios imediato e tardio, menor prejuízo estético e melhor qualidade de vida da paciente (KREKEL *et al.*, 2013). Segundo estudo populacional publicado recentemente (LAGENDIJK *et al.*, 2017), a cirurgia conservadora seguida de radioterapia adjuvante apresenta taxas melhores, em torno de 25%, na sobrevida global e em doença específica ao câncer de mama, quando comparadas a mastectomia radical, sendo então consolidado como o tratamento de escolha para tumores com estadiamento inicial. Fica evidente, então, o descalonamento da cirurgia ao longo das últimas décadas, oferecendo um procedimento menor com a mesma segurança oncológica, consolidando a cirurgia conservadora no tratamento do câncer de mama.

Apesar das vantagens do tratamento conservador, os estudos que avaliaram a segurança desse procedimento demonstraram uma taxa maior de recorrência local da neoplasia quando comparada com a cirurgia radical, devido a outros fatores preditores (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002).

Os fatores preditores de recorrência local em cirurgia conservadora podem ser divididos em três categorias. A primeira relaciona fatores associadas às características da paciente, principalmente a idade no momento do diagnóstico. A segunda categoria relaciona características patológicas do tumor: estadiamento patológico, grau de diferenciação tumoral, invasão vâsculo-linfática, extensão intraductal, tipo molecular e status da margem cirúrgica. A terceira categoria consiste em fatores terapêuticos, sendo o mais importante a omissão da radioterapia adjuvante (HALYARD et al., 2014). Desses preditores, os que apresentam maior impacto na taxa de recorrência local são status da margem e a radioterapia adjuvante (HALYARD et al., 2014; PARK et al., 2000).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento comum e eficaz em oncologia, sendo aplicada em mais de 50% dos paciente com câncer e 40% dos pacientes que foram curados da neoplasia foram submetidos a esse tratamento (EVANS; STAFFURTH, 2018). A radioterapia adjuvante é oferecida após a cirurgia definitiva. Após a cirurgia conservadora da mama, é considerado um princípio tradicional no tratamento do câncer de mama inicial ou do carcinoma ductal *in situ*, já que tal procedimento permite redução na taxa absoluta de recorrência local pela metade no intervalo de 10 anos e na mortalidade pela doença em um sexto em 15 anos, conforme dados demonstrados em metanálise e ensaios randomizados (DARBY et al., 2011; EVANS; STAFFURTH, 2018).

A terapia com radiação pode ser administrada de três maneiras: a radioterapia externa (ERBT) – com fótons, elétrons ou prótons, radioisótopos em implantes (braquiterapia) e injeção de radioisótopos. A radioterapia com fótons é a mais comum, com alta energia de raios X e é aplicada ao tratamento de lesões em sítios profundos. Fótons são produzidos pelo choque de elétrons em metal por um acelerador linear, construído em sala própria para proteção contra a radiação. A radioterapia com emissão de elétrons permite a aplicação de alta dose em áreas restritas e superficiais. A radiação provinda da emissão de prótons deposita a energia de maneira precisa, sem acometimento da radiação em tecidos saudáveis. A injeção de radioisótopos é destinada ao tratamento de neoplasia de tireoide e metástases ósseas (EVANS; STAFFURTH, 2018).

A dose de radiação é definida pela energia absorvida pela unidade de mama e é expressa em Gray (Gy) ($1 \text{ Gy} \frac{1}{4} 1 \text{ J/Kg}$) (EVANS; STAFFURTH, 2018). A braquiterapia, método estudado nessa dissertação, permite o planejamento da aplicação da radiação em leito tumoral ou no tumor (EVANS; STAFFURTH, 2018).

Para o tratamento adjuvante tradicional do câncer de mama após cirurgia conservadora é a radioterapia de mama inteira com ou sem reforço no leito tumoral (*boost*). Consiste na aplicação fracionada, praticamente diária, durante 5 a 6 semanas e meia (SHAH et al., 2018). Existem, no entanto, métodos alternativos: a radiação hipofracionada de mama inteira e a irradiação parcial acelerada da mama (APBI), essa última pode ser aplicada através de múltiplos cateteres em leito tumoral (SHAH et al., 2018; EVANS; STAFFURTH, 2018; KHAN; VICINI; ARTHUR, 2012).

As preocupações com toxicidade tardia do tratamento oncológico, especialmente no grupo de pacientes com doença inicial, motivaram o desenho de

estudos prospectivos, que avaliaram o papel da irradiação parcial da mama (NISKA et al., 2018). Essa técnica baseia-se no fato que a maior taxa de recorrência local em pacientes com diagnóstico de doença inicial ocorre no quadrante inicialmente acometido pela doença. Assim, foram desenvolvidas algumas técnicas para irradiação parcial da mama: braquiterapia com dispositivos tipo balão (*mamosite*), teleterapia com acelerador linear de feixe de fótons, braquiterapia com implante intersticial de cateteres, teleterapia com radioterapia intraoperatória com feixe de elétrons e braquiterapia com radioterapia intraoperatória com raios X (DENG et al., 2017).

Em metanálise de nove estudos randomizados com irradiação parcial de mama, foi demonstrada redução de mortalidade em cinco anos com o emprego de irradiação parcial quando comparada a irradiação total da mama, em pacientes com doença inicial submetidas a cirurgia conservadora (diferença 1,1%, IC 2,1 – 0,2%, $p=0,023$), sem diferença na mortalidade câncer específica (VAIDYA et al., 2016).

Estudo com radioterapia intraoperatória com elétrons (ELIOT), com dose única, demonstrou a mesma eficácia quando comparada ao tratamento radioterápico tradicional, considerando tumores iniciais, restritos a mama (LUINI et al., 2005).

Em outro estudo randomizado, o uso da radioterapia intraoperatória com dose única, comparada a radioterapia de mama inteira pós-operatória, em tumores iniciais de mama e em pacientes que foram submetidas a cirurgia conservadora, demonstrou ser uma terapia atrativa pois é realizada no mesmo momento cirúrgico, com dose menor, menor taxa de toxicidade, preservação de tecidos saudáveis, menor custo-eficácia e garantia de aplicação da dose completa em um momento

único, permitindo a realização de radioterapia de mama inteira adjuvante, se necessário (HOLMES; BAUM; JOSEPH, 2007).

As vantagens da braquiterapia com múltiplos cateteres intersticiais são aplicação da dose em leito tumoral, com menor exposição de tecidos saudáveis à radiação e menor tempo de aplicação, durante uma semana ou menos (SHAH et al., 2018).

Em ensaio clínico fase 3, randomizado, de não inferioridade, foi demonstrado que o uso da braquiterapia com múltiplos cateteres intersticiais apresenta a mesma eficácia que a radioterapia de mama inteira com *boost* quando estudados o tempo livre de doença, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em cinco anos (STRNAD et al., 2016a), sugerindo seu uso como técnica alternativa e segura ao tratamento do câncer de mama inicial.

A braquiterapia de mama é adjuvante ao tratamento cirúrgico conservador, com critérios de seleção de paciente já bem estabelecidos: idade maior ou igual a 45 anos, tamanho do tumor até 3,0 centímetros, de acordo com histologia, todos os subtipos invasivos são aceitos e o carcinoma ductal *in situ*, receptor de estrogênio positivo ou negativo, margens do espécime negativas (sem tumor na tinta para os subtipos invasivo e pelo menos de 2mm para o carcinoma ductal *in situ*), ausência de acometimento linfonodal e ausência de invasão vasculo-linfática (SHAH et al., 2018).

Dessa forma, a presente dissertação tem por objetivo relacionar fatores preditivos de recorrência local e de metástases a distância em pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* ou carcinomas invasivos em estadiamento

inicial que foram submetidas a braquiterapia com múltiplos cateteres individuais de mama após cirurgia conservadora.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Identificar variáveis que podem aumentar a taxa de recorrência local ou metástase a distância em pacientes submetidas a radioterapia adjuvante com técnica de braquiterapia com múltiplos cateteres intersticiais após cirurgia conservadora da mama para tratamento de neoplasias invasivas com estadiamentos iniciais (I ou IIA) ou de carcinoma ductal *in situ*.

Objetivos específicos:

1. Verificar a taxa de recorrência local e de metástase a distância no grupo de pacientes submetidas a braquiterapia de mama com múltiplos cateteres como adjuvância ao tratamento cirúrgico conservador no câncer de mama.
2. Analisar características da amostra - idade e tempo de seguimento.
3. Analisar tamanho do tumor, *status* da margem, número de cateteres utilizados.
4. Verificar lateralidade, localização na mama e presença ou não de antecedente familiar para neoplasia.
5. Levantar dados sobre o tipo histológico, grau de diferenciação, estadiamento clínico, *status* de receptores de estrogênio, progesterona e Her 2.
6. Relacionar esses dados colhidos com os desfechos: ausência de doença, recorrência local, metástase a distância.

METODOLOGIA E SUJEITOS

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo de coorte, descritivo e retrospectivo, cuja amostra escolhida foi de conveniência, no qual buscamos relação estatística entre as variáveis estudadas com os desfechos pré-definidos.

Seleção de sujeitos:

Os dados foram coletados de prontuários de 377 mulheres atendidas no Instituto Radium de Campinas, de março de 2004 a junho de 2013, com o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* e neoplasias invasivas da mama, com estadiamento clínico classificados em 0, I até IIA, que foram submetidas a braquiterapia com múltiplos cateteres como adjuvância à cirurgia conservadora. Os desfechos do estudo são a ausência de doença, a ocorrência de recidiva local ou de metástase a distância.

Selecionado o perfil do grupo de pacientes estudado e os desfechos clínicos, selecionamos os dados que seriam relevantes para o estudo: idade da paciente na data do diagnóstico, grau de diferenciação tumoral – grau nuclear e grau histológico, tipo histológico, *status* dos receptores de estrogênio e progesterona e do Her2/ *neu*, lateralidade e localização na mama acometida, tamanho do tumor e estadiamento, presença de antecedente familiar para neoplasias e os desfechos esperados: ausência de metástase, recidiva local ou metástase a distância, além da data de diagnóstico dos desfechos. A descrição do Ki 67 não estava disponível no banco de dados. Nenhuma paciente da amostra realizou quimioterapia neoadjuvante. O tratamento adjuvante com quimioterapia, bloqueio hormonal e terapia alvo para o HER 2/ *neu* positivo estava descrito em poucos casos no banco de dados.

Nessa amostra, sete pacientes apresentavam linfonodos comprometidos com micrometástase ou metástase e nenhuma delas apresentou recorrência locorregional ou metástase a distância.

As pacientes foram submetidas a irradiação parcial acelerada da mama através de braquiterapia com múltiplos cateteres intersticiais como tratamento adjuvante após cirurgia conservadora. As informações foram organizadas em planilha no Excel, com todos os dados das pacientes dispostos em colunas e as pacientes disposta em linhas. A principal dificuldade nesse estudo foi o acesso a todas as informações previamente pré-estabelecidas.

Foi calculado o tempo a partir da data do diagnóstico até o surgimento de um dos desfechos, sendo o tempo máximo de seguimento registrado foi de 10 anos e o mínimo, 6 meses. Foi mantido seguimento clínico por tempo médio de 50,5 e então avaliados os seguintes desfechos clínicos: ausência de metástase, recidiva local e metástase a distância.

Critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de neoplasia invasiva da mama ou carcinoma ductal *in situ* que foram submetidas irradiação parcial acelerada da mama com braquiterapia com múltiplos cateteres adjuvante à cirurgia conservadora.

Critérios de exclusão:

- Pacientes submetidas a outras modalidades de radioterapia após cirurgia conservadora da mama.
- Paciente com estadiamento clínico ou patológico superior a IIA.

Análise estatística:

Os dados coletados foram transcritos para uma tabela no EXCEL previamente determinada com as variáveis distribuídas em colunas. O armazenamento das informações coletadas foi feito em um banco de dados usando o *software SAS*. As discrepâncias foram corrigidas através de nova análise estatística dos dados.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparação das variáveis categóricas entre grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Para comparação das variáveis numéricas entre 2 grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para estudar os fatores relacionados com o desfecho foi utilizada a análise de regressão logística univariada.

O tempo até a recidiva local foi estudado pelo método de Kaplan-Meier.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

Os programas usados para análise estatísticas foram *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4 SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA e *SPSS for Windows*, versão 16.0. SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA.

Aspectos éticos:

O projeto dessa pesquisa foi derivado de dissertação de mestrado “Radioterapia Parcial e Acelerada de Mama utilizando Braquiterapia de Alta Taxa de Dose para Pacientes com Estadio Inicial de Câncer de Mama: Análise Uni-institucional” (MASSAROTTO; REIS, 2017), cujo projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, com CAAE 69083217.3.0000.5481, parecer consubstanciado número 2.303.347.

RESULTADOS

Foram coletados dados de 377 prontuários de pacientes atendidas no Instituto Radium de Campinas entre março de 2004 a junho de 2013. Essas mulheres foram submetidas a irradiação parcial acelerada da mama com braquiterapia com múltiplos cateteres como terapia adjuvante à cirurgia conservadora para tratamento de câncer de mama.

Após análise estatística de dados coletados, previamente informados, e sob a proposta de identificar os fatores prognósticos no grupo estudado, seguem os resultados.

Análise da característica da amostra e tempo de seguimento:

Na tabela 1 são demonstrados a análise de idade e tempo e seguimento (*follow up*).

A idade média das pacientes tratadas foi de 59,37 anos, com desvio padrão de 11,73 anos, com idade mínima de 27 anos e máxima, noventa anos, com mediana em 59 anos.

O tempo de seguimento desse grupo foi de 50,5 meses, com tempo mínimo de seguimento de 6 meses e máximo, de 10 anos, com mediana em 4,13 anos.

TABELA 1

CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA E TEMPO DE SEGUIMENTO

VARIÁVEL	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍN	MEDIANA	MÁX
Idade (anos)	377	59,37	11,73	27	59	90
Tempo seguimento (anos)	377	4,21	2,45	0,51	4,13	10,04

Características tumorais, número de cateteres e antecedente familiar:

As variáveis estudadas são divididas em numéricas e categóricas. As variáveis numéricas estudadas são o tamanho do tumor, o número de cateteres usados na braquiterapia e o tamanho da margem cirúrgica. As variáveis categorias são o estadiamento, o grau de diferenciação tumoral, as características dos receptores de estrogênio e progesterona e a descrição da onco proteína Her 2/ neu, a localização e lateralidade e os antecedentes familiares.

No grupo de estudo foram identificadas 367 lesões nodulares, com tamanho médio de 1,37 cm, com desvio padrão de 0,67 cm, com lesão mínima de 2 mm e máxima de 3,5 cm, com mediana em 1,2 cm.

O número de cateteres utilizados variou de 0 a 23, sendo o número médio de 10,57, com a mediana em 9 cateteres.

Em relação às margens cirúrgicas, todas foram consideradas livres e o tamanho da margem foi descrito em 90 casos. O tamanho médio foi de 3,35 mm, com desvio padrão de 3,21, sendo o tamanho mínimo de 1,0mm e o máximo de 17 mm.

As variáveis numéricas estão descritas na tabela 2.

TABELA 2

ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS NUMÉRICAS

VARIÁVEL	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍN	MEDIANA	MÁX
Tam. Nódulo (cm)	397	1,37	0,67	0,2	1,2	3,5
Nº cateteres	377	10,57	2,69	0,0	9	23
Margem cirúrgica (mm)	90	3,35	3,21	1	2	17

O grau de diferenciação histológica, segundo a classificação de Nottingham, um total de 240 casos foram classificados como grau 3, correspondendo a 63,66% da amostra, 5,84% foram classificados como grau 1 e 30,50% da amostra, grau 2.

Os tipos histológicos mais comuns nessa amostra são o carcinoma ductal invasivo e microinvasivo, somando 69,76% seguida do carcinoma ductal *in situ*, com 21,22% da amostra.

Os subtipos moleculares apresentam maioria com receptores hormonais positivos – 86,13% apresentou positividade para receptor de estrogênio e 78,93% apresentou positividade para receptor de progesterona. Quanto a expressão do receptor Her 2/*neu*, 81,82% apresentou negatividade.

Em relação a localização do tumor, 64,46% estavam localizados em quadrante súpero-lateral da mama. Em relação a lateralidades, a distribuição foi semelhante, com 51,46% a esquerda.

Sobre o estadiamento, 20,95% foram classificadas em estadiamento 0 (*in situ*), 65,25% em estadiamento IA, 1,59% em estadiamento IB e 12,20% da amostra foi estadiada como IIA.

Os antecedentes familiares foram considerados positivos quando foi referido qualquer caso de câncer de família, não apenas neoplasia de mama e negativo quando não foi relatado nenhum caso de neoplasia.

As variáveis categóricas estão detalhadas nas tabelas 3 e 4.

TABELA 3

Análise das variáveis categóricas relacionadas a localização e antecedente familiar

VARIÁVEL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)	FREQ. ACUMULADA
LATERALIDADE			
Direita	183	48,54	183
Esquerda	194	51,46	377
LOCALIZAÇÃO			
Central	39	10,34	39
QIL	43	11,41	82
QIM	22	5,84	104
QSL	243	64,46	347
QSM	30	7,96	377
ANTECEDENTE FAMILIARES			
Sim	188	49,87	188
Não	189	50,13	377

TABELA 4

Análise das variáveis categóricas relacionadas às características tumorais

VARIÁVEL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)	FREQ. ACUMULADA
TIPO HISTOLÓGICO			
Carcinoma ductal invasivo/ microinvasivo	263	69,76	263
Carcinoma lobular invasivo	18	4,77	281
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	80	21,22	631
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	2	0,53	363
Carcinoma micropapilífero invasivo	3	0,8	366
Outros	11	2,92	377
GRAU DE DIFERENCIAÇÃO			
1	22	5,84	22
2	115	30,5	137
3	240	63,66	377
ESTADIAMENTO CLÍNICO			
0	79	20,95	79
IA	246	62,25	325
IB	6	1,59	331
IIA	46	12,2	377
RECEPTOR DE ESTROGÊNIO			
Negativo	52	13,87	52
Positivo	323	86,13	375
RECEPTOR DE PROGESTERONA			
Negativo	79	21,07	79
Positivo	296	78,93	375
HER2/ neu			
Negativo	36	81,82	36
Positivo	8	18,18	44

Desfechos estudados:

Sobre os desfechos estudados, a maioria das pacientes não apresentaram recorrência da doença – 92,31% do grupo. 3,18% apresentaram recidiva local, 0,53% evoluíram com recidiva ganglionar, 1,86% apresentaram metástases a distância, a mesma porcentagem evoluiu para óbito e 0,27% apresentam novo

evento neoplásico na mama contralateral. Os desfechos são detalhados na tabela 5.

Nesse estudo foram considerados os *end points* a ausência de doença, a recorrência local e metástase a distância. A recorrência local foi presente em 12 pacientes (3.18%) e metástase a distância foi registrada em 7 pacientes (1.86%).

TABELA 5

Descrição das porcentagens dos desfechos

DESFECHO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM (%)	FREQ. ACUMULADA
<i>Ausência de doença</i>	348	92,31	348
<i>Recidiva local</i>	12	3,18	360
Recidiva ganglionar	2	0,53	362
<i>Metástase a distância</i>	7	1,86	369
Óbito (outros cânceres)	7	1,86	376
Recidiva na mama contralateral	1	0,27	377

Relação das variáveis com os desfechos:

Após identificação das variáveis, foram analisadas as possíveis relações estatísticas com os desfechos escolhidos.

Foram relacionadas as variáveis com a ausência de doença e recorrência local, desfechos esses comparados entre si. Os resultados se mostraram compatíveis com dados da literatura e estão detalhados na tabela número 6.

TABELA 6
RELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS COM AUSÊNCIA DE DOENÇA E
RECORRÊNCIA LOCAL

VARIÁVEL	AUSÊNCIA DE DOENÇA	RECIDIVA LOCAL	VALOR DE p
Idade (média ± DP (N))	59,2±11,7 (N=348)	54,8 ± 9,7 (N=12)	0,27
Tam. tumor (Media ± DP (N))	1.3 ± 0.7 (N=338)	1.5 ± 0.8 (N=12)	0.44
No. cateteres (Média ± DP (N))	10.6 ± 2.7 (N=348)	10.8 ± 4.1 (N=12)	0.56
Margens cir. (Média ± DP (N))	3.5 ± 3.3 (N=79)	1.4 ± 0.5 (N=4)	0.16
Tempo seguimento (Média ± DP (N))	4.1 ± 2.5 (N=348)	5.1 ± 2.4 (N=12)	0.18 ¹
Estadiamento			0,21
	0	77 (22.1%)	1 (8.3%)
	IA e IB	234 (67.2%)	8 (66.7%)
	IIA	37 (10.6%)	3 (25.0%)
Grau final			0,10
	1	22 (6.3%)	0 (0.0%)
	2	114 (32.8%)	1 (8.3%)
	3	212 (60.9%)	11 (91.7%)
Receptor de estrogênio			0,21
	Negativo	45 (13.0%)	3 (25.0%)
	Positivo	302 (87.0%)	9 (75.0%)
RECEPTOR DE PROGESTERONA			0,019
	Negativo	67 (19.3%)	6 (50.0%)
	Positivo	280 (80.7%)	6 (50.0%)
HER 2/neu			0,010
	Negativo	23 (95.8%)	7 (58.3%)
	Positivo	1 (4.2%)	5 (41.7%)
Localização (quadrante)			0,013
	Central	36 (10.3%)	0 (0.0%)
	QIL	41 (11.8%)	0 (0.0%)
	QIM	19 (5.5%)	3 (25.0%)
	QSL	226 (64.9%)	6 (50.0%)
	QSM	26 (7.5%)	3 (25.0%)
Lateralidade			0,48
	Direita	167 (48.0%)	7 (58.3%)
	Esquerda	181 (52.0%)	5 (41.7%)
Ant. familiar			0,56
	Não	175 (50,3%)	5 (41,7%)
	Sim	173 (49,7%)	7 (58,3%)
Tipo Histológico			0,48
	Carcinoma ductal invasivo/ microinvasivo	239 (68,7%)	8 (66,7%)
	Carcinoma lobular invasivo	17 (4,9%)	1 (8,3%)
	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	77 (22,1%)	2 (16,7%)
	Outros	15 (4,3%)	1 (8,3%)

Na recidiva local, foram identificados que receptores hormonais negativos e Her 2/ neu positivo apresentavam relação positiva. Em análise univariada, casos Her2 positivo (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, p=0.01) e receptores de estrogênio e progesterona negativos (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, p=0.01) foram estatisticamente significantes na recorrência local. Há risco de recorrência local 4.2 vezes maior em casos com receptor de progesterona negativo e o risco com HER2/ neu positivo chega ser 16.5 vezes maior. Os resultados da análise de regressão logística univariada para recidiva local estão descritas na tabela 7.

TABELA 7

Resultados da análise de regressão logística univariada para recidiva local.

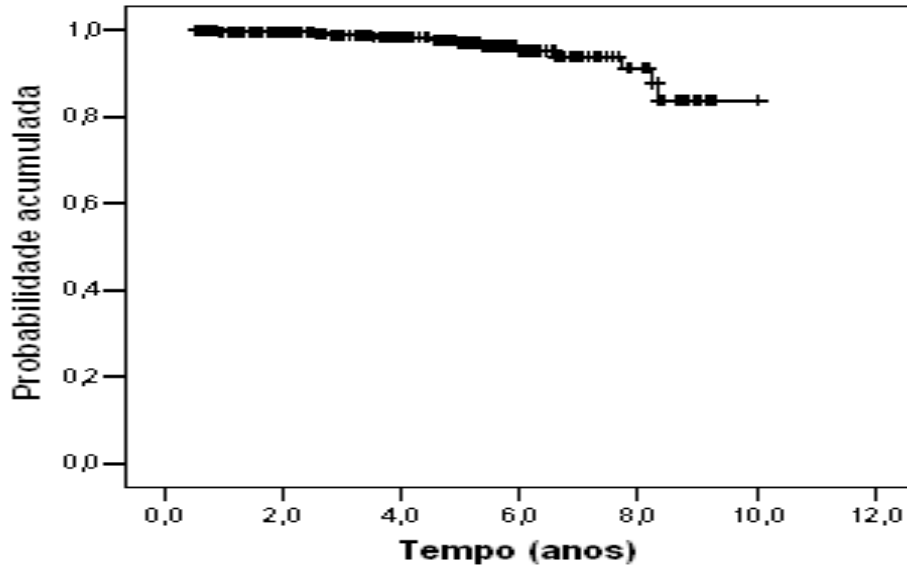
VARIÁVEL	CATEGORIA	VALOR p	OR	IC 95%
Estadio	I+IIA X 0	0,3651	2,632	0.324;21.385
Estadio	IIA X 0	0,1181	6,243	0.628;62.077
Grau de diferenciação	2 X 1	0,9604		
Grau de diferenciação	3X 1	0,9523		
Receptor de estrogênio	POS X NEG	0,24	0,447	0.117; 1.713
Receptor de progesterona	POS X NEG	0,0159	4,179	1.307;13.365
HER 2/ neu	POS X NEG	0,0174	16,429	1.634;165.131
Localização	QIL X central	0,9981		
Localização	QIM	0,9408		
Localização	QSL	0,9497		
Localização	QSI	0,9423		
Lado	D X E	0,4837	1,514	0.472;4.872
Tam. Tumor		0,401	1,405	0.635;3.107
Nº cateteres		0,736	1,035	0.846;1.268
Margem cirúrgica		0,2484	0,455	0.119;1.733

OR (Odds Ratio) = Razão de chances para recidiva

IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de chances.

O seguimento médio da amostra estudada foi de 50,5 meses. Em 2 anos, 5 anos e 10 anos apresentou taxa livre de recorrência local de 99.3%, 97.1% e 83.8% respectivamente, conforme apresentado no gráfico 1.

Gráfico 1: Resultados da análise do tempo para recidiva local.



Curva de Kaplan-Meier para recidiva local.

MÉDIA: 9.531; E.P.: 0.145; IC95%: (9.246; 9.816). EVENTOS: 12; CENSURAS: 348.

SOBREVIDA ACUMULADA (ERRO PADRÃO):

- 12 MESES: 99.7% (0.3%)
- 24 MESES: 99.7% (0.3%)
- 60 MESES: 97.1% (1.2%)
- 120 MESES: 83.8% (6.0%)

Sobre os casos de metástase a distância, foram identificados 1,86% da amostra – 7 casos. Sobre o risco desse desfecho, os fatores preditivos que apresentaram significância estatística foram o tamanho do tumor e estadiamento. Tumores com tamanho médio de 1,8 cm apresentaram risco maior e as pacientes que apresentaram metástase foram estadiadas como I ou IIA, conforme descrito em tabela 8.

TABELA 8
ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE METÁSTASE A DISTÂNCIA

VARIÁVEL	AUSÊNCIA DE DOENÇA	METÁSTASE	VALOR DE p
Idade (média ± DP (N))	59.2 ± 11.7 (N=348)	64.0 ± 11.6 (N=7)	0,28
Tam. tumor (Média ± DP (N))	1.3 ± 0.7 (N=338)	1.9 ± 0.4 (N=7)	0.0077
No. cateteres (Média ± DP (N))	10.6 ± 2.7 (N=348)	9.6 ± 2.5 (N=7)	0.18
	9.6 ± 2.5 (N=7)		
Margens cir. (Média ± DP (N))	3.5 ± 3.3 (N=79)	3.3 ± 2.6 (N=4)	0.84
Tempo follow-up (Média ± DP (N))	4.1 ± 2.5 (N=348)	3.9 ± 1.7 (N=7)	0.93 ¹
Estadiamento			0,029
	0	77 (22.1%)	0 (0.0%)
	IA e IB	234 (67.2%)	4 (57.1%)
	IIA	37 (10.6%)	3 (42.9%)
Grau final			0,18
	1	22 (6.3%)	0 (0.0%)
	2	114 (32.8%)	0 (0.0%)
	3	212 (60.9%)	7 (100.0%)
Receptor de estrogênio			0,23
	Negativo	45 (13.0%)	2 (28.6%)
	Positivo	302 (87.0%)	5 (71.4%)
Receptor de progesterona			0,14
	Negativo	67 (19.3%)	3 (42.9%)
	Positivo	280 (80.7%)	4 (57.1%)
HER 2/ <i>neu</i>			0,23
	Negativo	45 (13.0%)	2 (28.6%)
	Positivo	302 (87.0%)	5 (71.4%)
Localização (quadrante)			1,00
	Central	36 (10.3%)	0 (0.0%)
	QIL	41 (11.8%)	1 (14.3%)
	QIM	19 (5.5%)	0 (0.0%)
	QSL	226 (64.9%)	6 (85.7%)
	QSM	26 (7.5%)	0 (0.0%)
Lado			0,63
	Direita	167 (48.0%)	4 (57.1%)
	Esquerda	181 (52.0%)	3 (42.9%)
Ant. familiar			0,72
	Não	175 (50,3%)	4 (57,1%)
	Sim	173 (49,7%)	3 (42,9%)
Tipo Histológico			0,59
	Carcinoma ductal invasivo/ microinvasivo	239 (68,7%)	7 (100%)
	Carcinoma lobular invasivo	17 (4,9%)	0
	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	77 (22,1%)	0
	Outros	15 (4,3%)	0

DISCUSSÃO

A radioterapia adjuvante à cirurgia conservadora da mama reduz o risco de recorrência local e também o risco de morte pelo câncer de mama, já que o tratamento elimina células tumorais microscópicas, reduzindo a chance de recorrência local e de metástase a distância (DARBY et al., 2011). A radioterapia adjuvante após a cirurgia conservadora reduz o risco de recorrência local na mama tratada em 70% e aumenta em até 15 anos a sobrevida global de pacientes com câncer de mama (STRNAD et al., 2016b).

A braquiterapia com múltiplos cateteres foi definida na década de noventa como radioterapia adjuvante única após o tratamento com cirurgia conservadora da mama. Usualmente são implantados cerca de 10 a 20 cateteres em leito tumoral e as fontes radioativas são implantadas nesses cateteres, removidas após 4 a 6 dias (DENG et al., 2017).

A irradiação parcial acelerada da mama é um tratamento atrativo, principalmente pela redução do tempo de duração para uma semana ou menos, quando comparada a radioterapia da mama inteira, com previsão de 5 a 7 semanas. A braquiterapia é a aplicação de radioterapia ionizada apenas no leito tumoral, evitando dose em tecido mamário saudável. A redução de período de tratamento pode ser muito prática principalmente para mulheres que trabalham, pacientes idosas e àquelas que moram longe do centro de radioterapia.

A braquiterapia de mama é forma de tratamento destinada ao tratamento adjuvante exclusivamente após tratamento cirúrgico conservador, com critérios de seleção de paciente já bem estabelecidos: idade maior ou igual a 45 anos, tamanho do tumor até 3,0 centímetros, de acordo com histologia, todos os subtipos invasivos são aceitos e o carcinoma ductal in situ, receptor de estrogênio positivo ou negativo, margens do espécime negativas (sem tumor na tinta para os subtipos invasivo e pelo menos de 2mm para o carcinoma ductal in situ), ausência de acometimento linfonodal e ausência de invasão vaso-linfática (SHAH et al., 2018).

Inúmeros estudos retrospectivos e ensaios clínicos determinaram a eficácia da braquiterapia, independente da técnica utilizada. Em geral, a taxa de recorrência

local varia a 0 a 12,5% em pacientes submetidas a braquiterapia como tratamento adjuvante (DENG et al., 2017).

Em ensaio fase III, Polgar *et al* randomizaram 258 pacientes com câncer de mama estágio inicial para receberem 50 Gy com irradiação de mama inteira (n = 130) ou irradiação parcial acelerada da mama com múltiplos cateteres (n = 88) ou irradiação parcial da mama com electrom beam (n = 40). Depois de um seguimento médio de 10,2 anos, a proporção de pacientes com recorrência local depois de 10 anos foi de 5,9% (95% CI 1,6–10,2) no grupo com irradiação parcial acelerada da mama e de 5,1% (1,1–9,1) no grupo de radioterapia de mama inteira ($p=0,767$) (POLGÁR et al., 2013).

Estudo multicêntrico fase 2, depois de 10 anos de seguimento, evidenciou segurança no controle local usando a braquiterapia como tratamento adjuvante único após a cirurgia conservadora (GABANI et al., 2018).

Nesse grupo seletivo de pacientes, com lesão precursora ou lesões invasivas iniciais, buscamos fatores preditivos que pudessem prever a recorrência local ou metástase a distância. A idade da paciente, a princípio, foi uma variável que se imaginava ter influência no prognóstico, sendo pior em pacientes jovens. Estudo japonês, no entanto, evidenciou taxa de recorrência local de 3,0% no grupo que foi submetida a braquiterapia de mama com múltiplos cateteres, sem diferença estatística quando comparada a coorte que foi submetida a radioterapia de mama inteira, tradicional, com taxa de 2,4% (SATO et al., 2017).

Em nossa amostra também ficou evidente que a idade não teve impacto estatístico no grupo que apresentou recorrência local quando comparado ao grupo livre de doença.

Características histológicas e moleculares têm impacto nas taxas de recorrência local em pacientes que foram submetidas a braquiterapia de mama. Artigo publicado em 2011 demonstra que pacientes com câncer de mama e estágio inicial têm maior taxa de recorrência quando o HER2/ neu é positivo e Luminal HER 2 (CANCELLO et al., 2011).

Anderson et al, em estudo publicado em 2016 demonstrou taxas de recorrência local em pacientes submetidas a braquiterapia de mama após cirurgia conservadora. Mulheres com subtipo luminal A apresentaram taxa de recorrência de 3,5% em 5 anos. Em análise univariada, o subtipo luminal B apresentou risco

maior de recorrência local quando comparada com luminal A. As taxas de recorrência local em grupos com HER2 positivo e triplo negativos foi de 13,2% e 11,3% respectivamente, comparado a 5,2% nos demais subgrupos. Com análise de Kaplan e Meier, o risco de recorrência local foi menor no subtipo luminal A quando comparado com outros subtipos (ANDERSON et al., 2016).

O presente estudo identificou 12 casos de recorrência local na amostra estudada. Receptores hormonais negativos e positividade da onco proteína HER 2/neu são variáveis estatisticamente significantes na recidiva local. Os casos HER 2/neu positivos (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, $p=0.01$) e receptores de estrogênio e progesterona negativos (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, $p=0.01$).

Nessa amostra, através de análise univariada, ficou evidente que casos com receptor de progesterona negativo tinham risco aumentado em 4,2 vezes, enquanto que a positividade do HER 2/neu aumentou o risco em 16 vezes. Esses dados são compatíveis com os apresentados na literatura.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, pois foram identificados poucos casos triplo negativos e apenas 36 prontuários tinham o *status* do HER 2/neu registrados.

As demais variáveis estudadas não tiveram impacto na taxa de recorrência local no grupo estudado. Os resultados demonstram que, nesse estudo, conforme a literatura demonstrou, os aspectos moleculares têm impacto na taxa de recorrência local, especialmente com grupos receptores hormonais negativos e expressão positiva do HER 2/neu.

Esses achados nos fazem perceber que, dentro de um grupo tão seletivo, ainda existem pacientes que merecem uma atenção diferenciada no momento da indicação da braquiterapia como tratamento adjuvante à cirurgia conservadora de mama, sendo estas pacientes consideradas de risco para o desfecho estudado. No entanto, percebeu-se que as taxas de recorrência local são muito baixas, pois se trata de um grupo com prerrogativas para a indicação desse modo de radioterapia já bem determinados.

Em relação ao segundo desfecho, em nosso estudo foram diagnosticados 7 casos de metástase a distância, que corresponde a 1,86% da amostra. Sobre o risco desse desfecho, os fatores preditivos que apresentaram significância

estatística foram o tamanho do tumor e estadiamento. Tumores com tamanho médio de 1,8 cm apresentaram risco maior de apresentarem metástase a distância quando comparadas com o grupo de ausência de doença ($p = 0,007$) e as pacientes que apresentaram metástase foram estadiadas como I ou IIA ($p = 0,03$).

Na literatura, pouco é evidenciado sobre esse desfecho em amostras semelhantes à desse estudo. As principais variáveis que aumentam as taxas de recorrência em pacientes com neoplasia de mama inicial são o estadiamento e o tratamento. No entanto, *status* moleculares, principalmente tumores triplo negativos, parecem ter maior risco de metástase a distância, mas não maior risco em recorrência local, quando comparados com tumores com receptores hormonais positivos (WILKINSON et al., 2011). Nessa publicação, no entanto, foi demonstrado as mesmas taxas de recorrência local e de metástase a distância nos grupos triplo negativos e nas pacientes com receptores hormonais positivos, no tempo de seguimento de 5 anos (WILKINSON et al., 2011).

Estudo prospectivo determinou que a taxa livre de doença metastática em seguimento de 10 anos de pacientes submetidas a braquiterapia foi de 97,4%, sendo registrados apenas 5 casos de metástases em 175 pacientes (GABANI et al., 2018).

Estudo retrospectivo realizado em Boston, no entanto, mostrou relação entre metástase a distância com o subtipo molecular, com maior incidência do evento em pacientes com HER2/*neu* positivos ou subtipo basal quando comparados ao luminal A (NGUYEN et al., 2008).

Nesse estudo, assim como os demonstrados anteriormente, apresenta poucos casos de metástase a distância no período de seguimento. Isso provavelmente ocorre pois são casos com estadiamento inicial, com critérios para indicação de braquiterapia de mama, que são critérios de bom prognóstico. Nesse estudo, no entanto, foi evidenciado que o estadiamento e o tamanho do tumor apresentaram relação estatística positiva com o desfecho de metástase a distância. Diferente do apresentado na literatura, e para surpresa dos pesquisadores, os aspectos moleculares não tiveram impacto nesse desfecho.

CONCLUSÃO

Baseado na análise dos dados colhidos no presente estudo e na comparação com dados da literatura, observa-se que os critérios para indicação de radioterapia com braquiterapia são valores de bom prognóstico para as pacientes.

Os fatores de recorrência local que foram estatisticamente significantes nesse estudo se relacionam aos aspectos moleculares, intrínsecos ao tumor e imutáveis. São semelhantes com os dados demonstrados na literatura, os quais determinam que tumores com receptores hormonais negativos e expressão positiva de HER 2/ *neu* tem uma disposição biológica a maior agressividade. Essas informações permitem identificar pacientes com maior risco para esse desfecho.

Em relação ao desfecho metástase a distância, a frequência da ocorrência foi semelhante a encontrada na literatura, no entanto, os fatores preditivos que tiveram impacto estatístico foram o tamanho do tumor e o estadiamento, enquanto que os subtipos moleculares não tiveram impacto no desfecho, diferente do apresentado em artigos semelhantes.

Esse estudo tem como limitação a análise de dados de um único instituto, com ausência de todas as informações estudadas em prontuários.

Conclui-se, então que a braquiterapia pode ser indicada com segurança em tumores iniciais, axila negativa, com receptores hormonais positivos, *status* do HERV2/ *neu* negativo, com baixas taxas de recorrência locoregional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, B. M. et al. Locoregional recurrence by molecular subtype after multicatheter interstitial accelerated partial breast irradiation: Results from the Pooled Registry Of Multicatheter Interstitial Sites research group. **Brachytherapy**, v. 15, n. 6, p. 788–795, 2016.

BARTON, H. et al. Review of radiological screening programmes for breast, lung and pancreatic malignancy. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 8, n. 5, p. 525–534, jun. 2018.

BLEYER, A.; WELCH, H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 21, p. 1998–2005, nov. 2012.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 12 set. 2018.

CANCELLO, G. et al. Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 127, n. 3, p. 713–720, 2011.

COATES, A. S. et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, 2015.

DARBY, S. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9804, p. 1707–1716, 2011.

DENG, X. et al. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 641–650, 2017.

EVANS, E.; STAFFURTH, J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. **Surgery (United Kingdom)**, v. 36, n. 3, p. 134–138, 2018.

FENG, Y. et al. ScienceDirect Breast cancer development and progression : Risk factors , cancer stem cells , signaling pathways , genomics , and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v. 5, n. 2, p. 77–106, 2018.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, mar. 2015.

FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, out. 2002.

GABANI, P. et al. Long-term outcomes of APBI via multicatheter interstitial HDR brachytherapy: Results of a prospective single-institutional registry. **Brachytherapy**, v. 17, n. 1, p. 171–180, 2018.

HALSTED, W. S. I. **The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493925/pdf/annsurg01118-0002.pdf>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

HALYARD, M. Y. et al. ACR Appropriateness Criteria local-regional recurrence (LRR) and salvage surgery-breast cancer. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, v. 28, n. 2, p. 157–164, C3, fev. 2014.

HOLMES, D. R.; BAUM, M.; JOSEPH, D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). **American Journal of Surgery**, v. 194, n. 4, p. 507–510, 2007.

KHAN, A. J.; VICINI, F. A.; ARTHUR, D. Brachytherapy vs whole-breast irradiation for breast cancer. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 308, n. 6, p. 567; author reply 567-8, 2012.

KREKEL, N. M. A. et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast

cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 1, p. 48–54, jan. 2013.

LAGENDIJK, M. et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients: BCT and mastectomy revisited. **International Journal of Cancer**, set. 2017.

LUINI, A. et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. **Breast cancer research and treatment**, v. 93, n. 1, p. 55–9, set. 2005.

MASSAROTTO, A. C.; REIS, L. O. **Radioterapia Parcial e Acelerada de Mama utilizando Braquiterapia de Alta Taxa de Dose para Pacientes com Estadio Inicial de Câncer de Mama: Análise Uni-institucional**. [s.l.: s.n.].

MAYO, W. J. Breast cancer surgery : an historical narrative . Part II . 18th and 19th centuries. **European Journal of Cancer Care**, v. 19 (1), n. Lewison 1953, p. 6–29, 2010.

NGUYEN, P. L. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 14, p. 2373–2378, 2008.

NISKA, J. R. et al. Choosing wisely after publication of level I evidence in breast cancer radiotherapy. **Breast Cancer (Dove Med Press)**, v. 10, p. 31–37, 2018.

PARK, C. C. et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 18, n. 8, p. 1668–1675, abr. 2000.

PEROU, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000.

PITTELLA, J. E. H.; BARBOSA, A. J. A. A nova classificação dos tumores da

mama da OMS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 406–407, dez. 2012.

POLGÁR, C. et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 108, n. 2, p. 197–202, 2013.

SATO, K. et al. Impact of young age on local control after partial breast irradiation in Japanese patients with early stage breast cancer. **Breast Cancer**, v. 24, n. 1, p. 79–85, 2017.

SHAH, C. et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. **Brachytherapy**, v. 17, n. 1, p. 154–170, 2018.

STRNAD, V. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A ran. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 229–238, 2016a.

STRNAD, V. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 229–238, 16 jan. 2016b.

SUN, Y. et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. v. 13, 2017.

TANG, P.; TSE, G. M. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 140, n. 8, p. 806–814, 29 ago. 2016.

VAIDYA, J. S. et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 96, n. 2, p. 259–265, 2016.

VERONESI, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **The New**

England journal of medicine, v. 305, n. 1, p. 6–11, 2 jul. 1981.

VERONESI, U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1227–1232, out. 2002.

VOOGD, A. C. The impact of mammography screening on breast cancer incidence. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 2, n. 2, p. 113–116, mar. 2013.

WELCH, H. G. et al. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1438–1447, out. 2016.

WILKINSON, J. BEN et al. Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 81, n. 3, p. 159–164, 2011.

WILKINSON, J. BEN et al. Outcomes According to Breast Cancer Subtype in Patients Treated With Accelerated Partial Breast Irradiation. **Clinical Breast Cancer**, v. 17, n. 1, p. 55–60, 2017.

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÃO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 6023*: informação e documentação - referências - elaboração. Rio de Janeiro, 2002a. 24p.

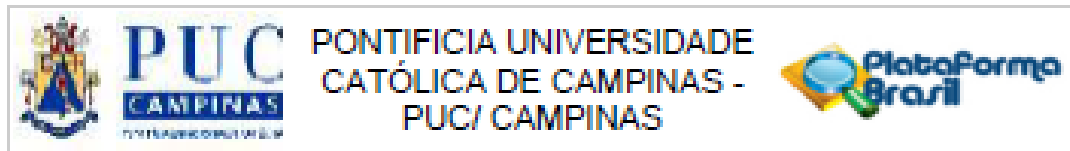
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 14724*: informação e documentação - trabalhos acadêmicos - apresentação. Rio de Janeiro, 2005a. 14p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 12256*: Apresentação de originais. Rio de Janeiro, 2005b. 4p.

ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS. Maria Cristina Matoso, Maria Célia de Toledo Dubois, Marjorie Helena Salim Rossignatti. - 6. ed. Campinas: PUC-Campinas, 2014. 55p.

ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de ética da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Radioterapia parcial e acelerada de mama utilizando braquiterapia de alta taxa de dose para pacientes com estágio inicial de câncer de mama: análise uni-institucional

Pesquisador: Ana Carolina Massarotto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 69083217.3.0000.5481

Instituição Proponente: Sociedade Campineira de Educação e Instrução

Patrocinador Principal: Sociedade Campineira de Educação e Instrução

DADOS DO PARECER

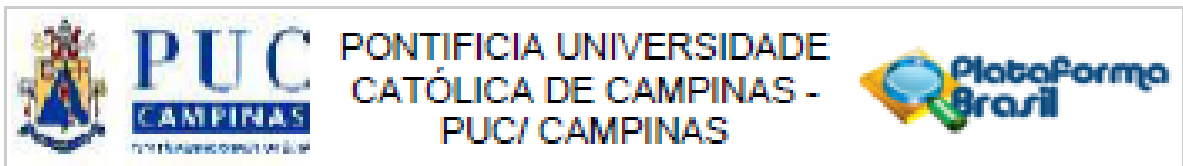
Número do Parecer: 2.303.347

Apresentação do Projeto:

Resumo: Estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em estádios 0, I, II buscando relatar a viabilidade, toxicidade, cosmesis, eficácia e fatores relacionados com o tratamento da irradiação parcial e acelerada de mama (IPAM) utilizando braquiterapia de alta taxa de dose para pacientes com estágio inicial de câncer de mama.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, e o mais frequente entre as mulheres, com uma estimativa de 1,67 milhões de novos casos diagnosticados em 2012, ou seja, 25% de todos os tipos de câncer. Acomete também homens, porém estes representam apenas 1% do total de casos da doença. Apresenta incidência crescente após os 35 anos, e em especial após os 50 anos, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento; com estimativa de 57.960 novos casos em 2016. Os fatores de risco da doença estão relacionados com idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários. Fatores endócrinos ou relativos à história reprodutiva incluem: história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos); menopausa tardia (após os 55 anos); primeira gravidez após os 30 anos; nuliparidade; terapia de reposição hormonal pós-menopausa, especialmente se por tempo prolongado. Associa-se também ao uso de

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 138
Bairro: Parque das Universidades **CEP:** 13.068-000
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.503.347

contraceptivo orais. Já, os fatores comportamentais ou de ambiente incluem a ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade após a menopausa e exposição à radiação ionizante (tipo de radiação presente na radioterapia e em exames de imagem como raios X, mamografia e tomografia computadorizada), sendo este último proporcional à dose e à frequência. Além dos fatores citados, hoje, sabidamente, temos como fator relevante genético/hereditário, relacionado à presença de mutações em determinados genes, especialmente BRCA1 e BRCA2. Importantes avanços na abordagem do câncer de mama aconteceram nos últimos anos, principalmente no que diz respeito a cirurgias menos mutilantes assim como a busca da individualização do tratamento. O tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como das condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências). O prognóstico do câncer de mama depende da extensão da doença (estadiamento). Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. Quando há evidências de metástases (doença a distância), o tratamento tem por objetivos principais prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. As modalidades de tratamento do câncer de mama podem ser divididas em: Tratamento local: cirurgia, radioterapia e tratamento sistêmico: quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. Apresenta também destaque a Braquiterapia garantindo a aplicação de radiação de forma mais precisa e localizada no tumor. A braquiterapia Intersticial, acelerated partial breast irradiation (APBI) vem apresentando melhores resultados estéticos, menor risco de lesão pela radiação de tecidos adjacentes saudáveis como tecido mamário saudável, pulmão, coração e musculatura torácica. Além de apresentar menor duração, cerca de 5 dias de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

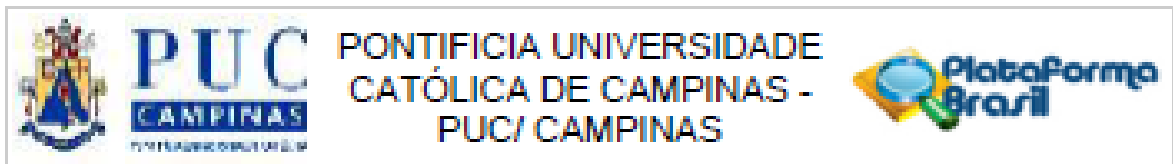
Objetivo Primário: Relatar a viabilidade, toxicidade, cosmesis, eficácia e fatores relacionados com o tratamento da irradiação parcial e acelerada de mama (IPAM) utilizando braquiterapia de alta taxa de dose para pacientes com estágio inicial de câncer de mama.

Objetivo Secundário: Destacar principalmente as taxas de toxicidade crônica e aguda, o controle local da doença e seu benefício estético, além de ressaltar as taxas favoráveis de recorrência da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos Por tal trabalho tratar-se de um estudo com revisão de prontuários, não são evidenciados riscos aos pacientes. Entretanto, exalta-se o benefício de busca de referências bibliográficas de

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136	
Bairro: Parque das Universidades	CEP: 13.086-000
UF: SP	Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3243-8777	Fax: (19)3243-8777 E-mail: comitedeticos@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.005.347

alto valor acadêmico e aprofundamento de estudos de tal método de tratamento e seus parâmetros positivos já evidenciados em literatura. Retorno dos benefícios para a população estudada O benefício do aprofundamento no estudo e análise de casos relacionados com tal método de tratamento e seus parâmetros positivos já evidenciados em literatura, visam a implementação prática de tratamento seguro, maior potencial curativo ou de controle da doença trazendo impacto sócio-econômico e de saúde relativo ao câncer de mama.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pertinência e valor científico do estudo proposto, existente;

- Adequação da metodologia aos objetivos perseguidos, presentes;
- Grau de vulnerabilidade dos sujeitos e medidas protetoras propostas, ainda pendente, em relação do pedido de Isenção do TCLE, respondido;
- Presença dos compromissos exigidos do pesquisador, patrocinador e Instituição responsáveis, existente;
- Identificação dos responsáveis pelo atendimento, acompanhamento e recebimento dos sujeitos encaminhados, existente;
- Garantia dos direitos fundamentais do sujeito de pesquisa (informação, privacidade, recusa inócua, desistência, indenização, ressarcimento, continuidade do atendimento, acesso ao pesquisador e CEP etc...), falta definir critérios de inclusão e exclusão, em relação ao uso de prontuários. respondido

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE o está em conformidade com as solicitações; respondido

Recomendações:

Sem

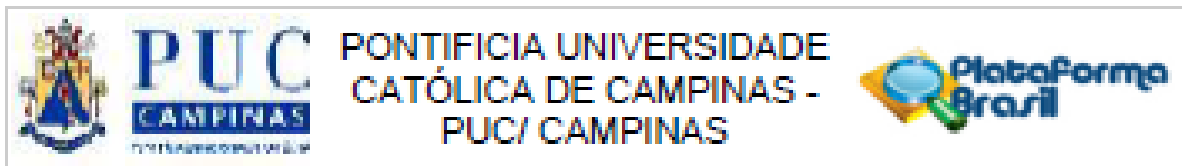
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução no. 466/12, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: **Aprovado.**

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 138
 Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.086-000
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitecientific@puoc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.005.347

Conforme a Resolução 466/12, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

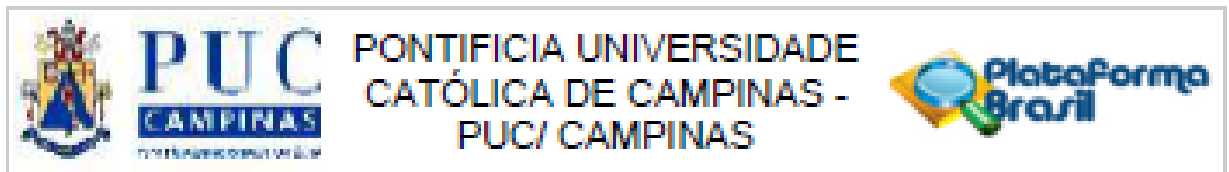
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_860436.pdf	19/09/2017 13:50:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	19/09/2017 13:49:42	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	11/09/2017 00:13:56	Ana Carolina Massarotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.docx	11/09/2017 00:13:43	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	11/07/2017 00:01:04	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Radium.pdf	11/05/2017 13:07:37	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaomontl.pdf	06/03/2017 21:55:08	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostopdf.pdf	06/03/2017 21:48:55	Ana Carolina Massarotto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termopesquisador.jpg	06/03/2017 21:25:00	Ana Carolina Massarotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 138
 Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.066-900
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitedeetic@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.005.347

Não

CAMPINAS, 28 de Setembro de 2017

Assinado por:
Alberto Benevenuto Drumond Frazão
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 138
Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.088-900
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3343-8777 Fax: (19)3343-8777 E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br

LINE	DESCRIPTION	DATE	AMOUNT	CHECK NO.	ACCOUNT	MEMO
01	THURSDAY					
02	THURSDAY					
03	THURSDAY					
04	THURSDAY					
05	THURSDAY					
06	THURSDAY					
07	THURSDAY					
08	THURSDAY					
09	THURSDAY					
10	THURSDAY					
11	THURSDAY					
12	THURSDAY					
13	THURSDAY					
14	THURSDAY					
15	THURSDAY					
16	THURSDAY					
17	THURSDAY					
18	THURSDAY					
19	THURSDAY					
20	THURSDAY					
21	THURSDAY					
22	THURSDAY					
23	THURSDAY					
24	THURSDAY					
25	THURSDAY					
26	THURSDAY					
27	THURSDAY					
28	THURSDAY					
29	THURSDAY					
30	THURSDAY					
31	THURSDAY					
32	THURSDAY					
33	THURSDAY					
34	THURSDAY					
35	THURSDAY					
36	THURSDAY					
37	THURSDAY					
38	THURSDAY					
39	THURSDAY					
40	THURSDAY					
41	THURSDAY					
42	THURSDAY					
43	THURSDAY					
44	THURSDAY					
45	THURSDAY					
46	THURSDAY					
47	THURSDAY					
48	THURSDAY					
49	THURSDAY					
50	THURSDAY					
51	THURSDAY					
52	THURSDAY					
53	THURSDAY					
54	THURSDAY					
55	THURSDAY					
56	THURSDAY					
57	THURSDAY					
58	THURSDAY					
59	THURSDAY					
60	THURSDAY					
61	THURSDAY					
62	THURSDAY					
63	THURSDAY					
64	THURSDAY					
65	THURSDAY					
66	THURSDAY					
67	THURSDAY					
68	THURSDAY					
69	THURSDAY					
70	THURSDAY					
71	THURSDAY					
72	THURSDAY					
73	THURSDAY					
74	THURSDAY					
75	THURSDAY					
76	THURSDAY					
77	THURSDAY					
78	THURSDAY					
79	THURSDAY					
80	THURSDAY					
81	THURSDAY					
82	THURSDAY					
83	THURSDAY					
84	THURSDAY					
85	THURSDAY					
86	THURSDAY					
87	THURSDAY					
88	THURSDAY					
89	THURSDAY					
90	THURSDAY					
91	THURSDAY					
92	THURSDAY					
93	THURSDAY					
94	THURSDAY					
95	THURSDAY					
96	THURSDAY					
97	THURSDAY					
98	THURSDAY					
99	THURSDAY					
100	THURSDAY					

Anexo 3 – Artigo submetido à Brachytherapy

BRACHYTHERAPY IN BREAST CANCER: PREDICTIVE FACTORS OF LOCAL AND DISTANCE RECURRENCE

Carolina Del Negro Visintin, MD; Ana Carolina Massarotto, MD, Amy Brown, MD, PhD; Carlos R. Monti, MD, PhD, Leonardo O. Reis, MD, PhD

SUMMARY:

The present study aims to evaluate predictive factors of local recurrence and distant metastasis in patients submitted to brachytherapy as a complementary treatment of breast cancer after surgeries. It is justified as a search for production of knowledge regarding the adjuvant treatment in breast cancer and identification of phenotypes that may be related to the better therapeutic response in patients submitted to brachytherapy with multiple catheters. Methodologically, the study is organized as a retrospective cohort with a convenience sample. It counts on the participation of patients diagnosed with precursor lesions or invasive breast neoplasm in initial clinical staging, classified as 0, I and IIA, submitted to breast brachytherapy as an adjuvant treatment to surgery. Data from medical records were collected from the Radium Institute of Campinas and from March 2004 to June 2013, with 377 patients receiving partial accelerated partial breast irradiation (APBI) using multiple catheters as adjuvant therapy to breast conserving surgery. Eighty percent of these patients had the diagnosis of invasive carcinoma and 20% of ductal carcinoma in situ. The pathological staging was thus distributed: 0: 20%, I: 68% and II: 12%. Most of the patients had estrogen receptor positive (86%) and progesterone receptor positive (79%), HER2 negative (82%) and 63% had degree of tumor differentiation. Data were collected with local recurrence events and distant metastasis. The mean follow-up time was 50.5 months. The mean age of the patients was 59 years. The mean tumor size was 1.37cm. Local recurrence was present in 12 patients (3.18%) and distant metastasis was recorded in seven patients (1.86%). Follow-up at 2 years, 5 years and 10 years presented a free recurrence rate of 99.3%, 97.1% and 83.8%, respectively. In univariate analysis, Her2 negative (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, $p = 0.01$) and estrogen and progesterone receptors (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, $p = 0.01$) were statistically significant in local recurrence. We conclude, therefore, that partial accelerated irradiation of the breast with brachytherapy with use in multiple interstitial catheters is a safe technique for adjuvant treatment in a select group of patients diagnosed with early breast cancer. Locoregional disease control presented excellent rates and low toxicity. In univariate analysis, Her2 positive and estrogen and progesterone receptor negative cases were statistically signifiers for local recurrence.

Keywords: breast cancer, radiotherapy, brachytherapy, accelerated partial breast irradiation, breast, surgery, conservative surgery

INTRODUCTION:

Non-communicable chronic diseases (NCDs) are considered the leading cause of death in the world and cancer is expected to lead this statistic and is considered a barrier to increased life expectancy. The incidence of cancer and disease-specific mortality has increased in all countries. Aging and population increase are factors that explain this statistic, as well as the prevalence and distribution of risk factors (BRAY et al., 2018).

The estimate, according to the World Health Organization, is that 18.1 million cases of cancer are diagnosed and 9.5 million disease-related deaths are recorded in 2018, excluding cases of non-melanoma skin cancer (BRAY et al., 2018) .

Breast cancer is a highly incident disease and represents the most diagnosed type of cancer in the female population and leads cancer-dependent mortality rates in this group (BRAY et al., 2018) . In 2012, it was the fifth leading cause of cancer death in general and the most frequent cause of cancer death in the female population. In Brazil, approximately 60000 new cases are estimated per year, with an incidence rate of around 56.2 cases per 100,000 women (FERLAY et al., 2015) . It represents, therefore, a great challenge for diagnosis and appropriate treatment.

The incidence of this disease depends on a few factors. Inheritance and genetic factor, including family history of breast and / or ovary cancer and genetic mutations (BRCA1, BRCA2 and other mutations that increase breast cancer susceptibility) account for about 5% to 10% of cases of breast cancer. Non-hereditary factors are more prevalent and related to increasing incidence in countries with high levels of human development and emerging countries. These factors include ethnicity, menstruation (early menarche and late menopause), reproduction (nulligesta, advanced maternal age in the first gestation and few pregnancies), ingestion of exogenous hormones (contraceptive pills and menopausal hormone replacement), nutritional and anthropometry (obesity and distribution of body fat), high-risk lesions in the breast and a personal history of thoracic radiotherapy. Prolonged breastfeeding and physical activity are known as protective factors (FERLAY et al., 2015, BRAY et al., 2018)

Genetic predisposition is an important risk factor for the development of breast cancer. As already mentioned, about 5-10% of the cases are related to the genetic mutation. The most common mutations are those of the BRCA1 and BRCA 2 genes. Statistically, women with a BRCA 1 mutation have a lifetime risk of developing breast cancer between 55 and 65%. For women with a BRCA 2 mutation, the risk is 45%. In general, patients with BRCA 1 and BRCA2 mutations have a 70% chance of developing breast cancer until age 80 (FENG et al., 2018).

Most cases of breast cancer are related to other non-genetic risk factors.

- Race and ethnicity: In general, Caucasian women are more likely to develop breast cancer when compared to African and American women. However, statistically, African and American women die more from the disease before age 45 (FENG et al., 2018).

- Breast density: women with dense breasts have an increased risk of developing breast cancer between 1.5-2 when compared to women with normal density. The composition of breast tissue depends on age, menopausal status and use of certain drugs, including hormone replacement (FENG et al., 2018).

- Thoracic radiotherapy: patients who have received thoracic radiotherapy, especially during breast development, have an increased risk of developing breast cancer. This event seems to have no repercussion when the patient underwent thoracic radiotherapy after 40 years (FENG et al., 2018).

- Hormonal contraceptives: The use of hormonal contraceptives slightly increases the risk of developing breast cancer, but the risk returns to usual after being stopped (FENG et al., 2018) ; SUN et al., 2017).

- Lifestyle: Excessive consumption of alcohol and high-fat foods increases the risk of developing breast cancer. Daily consumption of 35-44 grams of alcohol per day can increase the risk to 32%. Excessive fat consumption, especially saturated fat, is associated with increased risk of mortality (RR = 1.3) and worse prognosis in patients with breast cancer (SUN et al., 2017).

- Proliferative lesions with atypia in the ducts or lobules of breast tissue increase the risk of breast cancer 4 to 5 times, and these include atypical ductal hyperplasia and atypical lobular hyperplasia. Women with lobular carcinoma in situ also have a much higher risk of developing cancer in either breast (FENG et al., 2018).

Having as precursors the increase in the incidence of the disease and its risk factors, it is necessary to institute a screening program that allows the detection of clinically hidden lesions, facilitating the intervention in initial stages and improving the prognosis. Mammographic screening enabled the diagnosis of invasive breast carcinomas in the early stages and of carcinomas in situ (BLEYER; WELCH, 2012; VOOGD, 2013). According to a recently published review, the mammography screening program reduces breast cancer mortality by 35%, estimating that around 1400 lives are saved per year in the UK due to the screening program (BARTON et al., 2018) .

Data collected between the years 1975 and 2012 of Surveillance , Epidemiology , and End Results (SEER), according to an article published in 2016, shows a 36% increase to 68% in the diagnosis of invasive lesions smaller than 2.0 centimeters and of carcinomas in situ (WELCH et al., 2016) . However, the biological characteristics of the tumor have become more relevant in the prognosis (BARTON et al., 2018).

Breast cancer is considered a heterogeneous disease, with different morphological, pathological and biological aspects (TANG; TSE, 2016). According to the World Health Organization, in the 4th edition of Classification of Breast Tumors, there are 21 morphological classifications (PITTELLA; BARBOSA, 2012). In addition to the morphological classification, breast tumors are also classified according to their molecular characteristics.

Molecular research includes the use of antibodies and immunohistochemical methodologies, laser microdissection, use of DNA microarray and sequencing, allowing the understanding of the molecular and cellular breast cancer initiation and progression. These methodologies allow to refine the taxonomy of breast cancer and to classify breast tumors based on protein (proteomic) and gene (genomic) expression. Genome analysis and DNA microarray expression technologies allow to simultaneously examine thousands of genes, classify tumors into subcategories, and establish predictive genetic signatures of good or bad prognosis or high or low possibility of response to treatments (PEROU et al., 2000).

DNA microarray techniques were related to immunohistochemistry, validating the biomarkers widely used in routine clinical practice, which are the hormonal receptors (estrogen and progesterone) and HER2 / neu (Human Epidermal Receptor 2) (PEROU et al., 2000). Routine evaluation of these three markers is indicated in all cases of breast cancer by international oncological consensus committees, such as the Saint Gallen Conference (COATES et al., 2015).

Currently, the immunohistochemistry method uses formalin-fixed samples and embedded in paraffin provides prognostic and predictive information (PITTELLA; BARBOSA, 2012). Molecular subtypes can be classified as luminal, Her 2 and basal like. This differentiation implies distinct clinical outcomes and may be important factors of local or distant recurrence (WILKINSON et al., 2017).

The treatment of breast cancer currently seeks to be more personalized, is based on tumor size, morphological classification, histological grade, status of estrogen and progesterone receptors and the receptor for human epidermal growth factor and staging (TANG; TSE, 2016).

The individualization of the treatment, therefore, is formulated and based on surgical procedures, adjuvant and / or neoadjuvant proposals. Surgical treatment of breast cancer has undergone major changes since the late 19th century when surgeon William Halsted at John Hopkins Hospital in the United States published his study describing the technique and outcome of radical mastectomy. Halsted, based on the theories of Virchow and Sampson Handley, believed that the disease started in the breast, with progression to the axillary lymph nodes and later progressed to metastasis. Having this principle, radical surgical treatment would prevent the spread of the disease. This surgery removed the diseased breast, the two pectoral muscles and the ipsilateral axillary lymphatic chain, excised in block. (MAY, 2010).

The principles of Halsted's theory and the results obtained transformed the radical technique into a therapeutic method of choice and indicated for all diagnosed cases, regardless of the size or histological type of neoplasia (MAYO, 2010). Acceptance of this procedure was unconditional and lasted for several decades until new research was developed.

The increase in the incidence of minor lesions, mainly by mammographic diagnosis, the knowledge about the natural history of the disease, which shows that surgery and radiotherapy have an influence on the local control of the disease and the demand for less mutilating procedures

allowed other surgical techniques to be developed for tumors with restricted extension to the breast. Veronesi et al., in an article published in 1981, showed that conservative surgery followed by adjuvant radiotherapy, when compared to radical, presents the same oncological safety, without prejudice to disease-free survival or overall survival (VERONESI et al., 1981).

Conservative breast surgery has shorter surgical time, less morbidity in the immediate and late postoperative periods, less aesthetic impairment and better quality of life (KREKEL et al., 2013). According to a recently published population study (LAGENDIJK et al., 2017), conservative surgery followed by adjuvant radiotherapy presents better rates, around 25%, of overall survival and breast cancer-specific disease when compared to radical mastectomy, then consolidated as the treatment of choice for tumors with initial staging. It is evident, then, the disregarding of the surgery to the long of the last decades, offering a minor procedure with the same oncological safety, consolidating conservative surgery in the treatment of breast cancer.

Despite the advantages of conservative treatment, studies evaluating the safety of this procedure demonstrated a higher rate of local recurrence of neoplasia when compared to radical surgery, due to other predictors (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002).

Predictors of local recurrence can be divided into three categories. The first one relates factors associated with the characteristics of the patient, especially the age at the time of diagnosis. The second category relates to pathological characteristics of the tumor: pathological staging, degree of tumor differentiation, vascular-lymphatic invasion, intraductal extension, molecular type and status of the surgical margin. The third category consists of therapeutic factors, the most important being omission of adjuvant radiotherapy (HALYARD et al., 2014). These predictors are those with the greatest impact on the local recurrence rate, such as margin status and adjuvant radiotherapy (HALYARD et al., 2014; PARK et al., 2000).

Radiation therapy is a common and effective treatment modality in oncology, being applied in more than 50% of patients with cancer and 40% of the patients who were cured of the neoplasm were submitted to this treatment (Evans and Staffurth, 2018). Adjuvant radiotherapy is offered after definitive surgery. After conservative breast surgery, it is considered a traditional principle in the treatment of initial breast cancer or ductal carcinoma in situ, since this procedure allows reduction in the absolute rate of local recurrence by half in the 10-year interval and in the mortality by the disease in a sixth in 15 years, according to data demonstrated in meta-analysis and randomized trials (DARBY et al., 2011; EVANS; STAFFURTH, 2018).

Radiation therapy can be administered in three ways: external radiation therapy (ERBT) with photons, electrons or protons, radioisotopes in implants (brachytherapy) and radioisotopes injection. Photon radiotherapy is the most common, high-energy X-ray and is applied to the treatment of lesions in deep sites. Photons are produced by the clash of electrons in metal by a linear accelerator, built in its own room to protect against radiation. Electron emission radiotherapy allows the application of high doses in restricted and superficial areas. Radiation from

the emission of protons deposits energy precisely, without affecting the radiation in healthy tissues. Injection of radioisotopes is intended for the treatment of thyroid neoplasm and bone metastases. The dose of radiation is defined by the energy absorbed by the breast unit and is expressed in Gray (Gy) ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J / Kg}$) (EVANS; STAFFURTH, 2018). Brachytherapy, a method studied in this dissertation, allows the planning of the application of radiation to tumor bed or tumor (EVANS; STAFFURTH, 2018).

For traditional adjuvant treatment of breast cancer after conservative surgery is whole breast radiotherapy with or without tumor bed reinforcement (boost) is the most traditional way. It consists of the fractional application, practically daily, for 5 to 6 weeks and a half (SHAH et al., 2018). There are, however, alternative therapies: the hypofractionated whole breast radiation and the accelerated partial irradiation of the breast (APBI), the latter can be applied through multiple catheters in a tumor bed (SHAH et al., 2018; EVANS; STAFFURTH, 2018 ; KHAN; VICINI; ARTHUR, 2012).

Concerns about toxicity late treatment cancer, especially in patients with initial disease, led the study design prospective; they are evaluating the role of irradiation of the breast (NISKA et al., 2018). This technique is based on the idea that the highest rate of local recurrence in patients diagnosed with initial disease occurs in the quadrant initially affected by the disease. Thus, some techniques were developed for partial breast irradiation: brachytherapy with balloon devices, teletherapy with linear photon beam accelerator, brachytherapy with interstitial catheter implantation, teleoperation with intraoperative beam radiation and brachytherapy with intraoperative X-ray radiotherapy (Deng et al., 2017).

In a meta-analysis of nine randomized studies with partial breast irradiation, a five-year mortality reduction was demonstrated with the use of partial irradiation when compared to total breast irradiation in patients with initial disease submitted to conservative surgery (difference 1.1% CI 2.1 - 0.2%, $p = 0.023$), with no difference in cancer-specific mortality (VAIDYA et al., 2016).

The advantages of brachytherapy with multiple interstitial catheters are dose application in the tumor bed, with less exposure of healthy tissues to the radiation and shorter application time, for a week or less (SHAH et al., 2018).

In a randomized, non-inferiority phase 3 clinical trial, the use of multiple interstitial catheter brachytherapy was shown to be as effective as full-breast boost radiotherapy when disease-free time, overall survival, and free survival of disease in five years (STRNAD et al., 2016a), suggesting its use as an alternative and safe technique to the treatment of the initial breast cancer.

Breast brachytherapy is adjuvant to conservative surgical treatment, with well-established patient selection criteria: age greater than or equal to 45 years, tumor size up to 3.0 centimeters, according to histology, all invasive subtypes are accepted and ductal carcinoma in situ, positive or negative estrogen receptor, negative specimen margins (no tumor in the ink for the subtypes invasive and at least 2 mm for ductal carcinoma in situ), absence of lymph node involvement and absence of vascular-lymphatic invasion (SHAH et al., 2018).

Thus, this dissertation aims to relate predictive factors of local recurrence and distant metastasis in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ or invasive carcinomas in initial staging who were submitted to brachytherapy with multiple individual catheters of the breast after conservative surgery.

OBJECTIVES :

General objective: To identify variables that may increase the rate of local recurrence or distant metastasis in patients submitted to adjuvant radiotherapy with brachytherapy with multiple interstitial catheters following conservative breast surgery for treatment of invasive neoplasms with initial (I or IIA) or ductal carcinoma in situ .

Specific objectives:

1. To verify the rate of local recurrence and of distant metastasis in the group of patients submitted to breast brachytherapy with multiple catheters as adjuvant to conservative surgical treatment in breast cancer.
2. Analyze sample characteristics - age and follow-up time.
3. Analyze tumor size, margin status, number of catheters used.
4. Verify laterality, location in the breast and presence or absence of family history for neoplasia.
5. Raise data on histologic type, degree of differentiation, clinical staging, status of estrogen, progesterone and Her 2 receptors.
6. Relate these data to the outcomes: absence of disease, local recurrence, distant metastasis.

METHOD AND SUBJECTS:

Study Design: It is a cohort study, descriptive and retrospective, whose chosen sample was of convenience, in which we sought statistical relationship between the variables studied with the pre-defined outcomes.

Selection of subjects:

Data were collected from records of 377 women attended at the Radium Institute of Campinas, from March 2004 to June 2013, with the diagnosis of ductal carcinoma in situ and invasive breast neoplasms, with clinical staging classified as 0, I to IIA, who underwent brachytherapy with

multiple catheters as adjuvant to conservative surgery. The study's outcomes are the absence of disease, the occurrence of local recurrence or distant metastasis.

We selected the data that would be relevant for the study: age of the patient at the time of diagnosis, degree of tumor differentiation - nuclear grade and histological grade, histological type, estrogen receptor status and progesterone and Her2 / neu , laterality and location in the affected breast, tumor size and staging, presence of family history for neoplasias and the expected outcomes: absence of metastasis, local recurrence or distant metastasis, besides the date of diagnosis of the outcomes.

The patients were submitted to accelerated partial irradiation of the breast through brachytherapy with multiple interstitial catheters as adjuvant treatment after conservative surgery. The information was arranged in spreadsheet in Excel, with all patient data arranged in columns and patients arranged in rows. The main difficulty in this study was access to all information previously established.

Time was calculated from the date of diagnosis to the occurrence of one of the outcomes, with the maximum follow-up time being 10 years and the minimum 6 months. Clinical follow-up was maintained for a mean time of 50.5 and the following clinical outcomes were assessed: absence of metastasis, local recurrence, and distant metastasis.

Inclusion and exclusion criteria:

Inclusion criteria:

- Patients diagnosed with invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ who underwent accelerated partial irradiation of the breast with brachytherapy with multiple catheters adjuvant to conservative surgery.

Exclusion criteria:

- Patients submitted to other modalities of radiotherapy after conservative breast surgery.
- Patient with clinical or pathological staging superior to IIA.
- Patients who did not present clinical criteria for breast brachytherapy

Statistical analysis:

The collected data were transcribed to a table in EXCEL previously determined with the variables distributed in columns. The information collected was stored in a database using SAS software. The discrepancies were corrected through a new statistical analysis of the data.

To describe the profile of the sample according to the variables in the study, the frequency tables of the categorical variables with absolute (n) and percentage (%) values were drawn, and descriptive statistics of the continuous variables, with values of mean, standard deviation, values minimum and maximum, median and quartiles.

To compare the categorical variables between groups, Qui-Square or Fisher's exact tests were used when necessary. Mann-Whitney test was used to compare numerical variables between 2 groups. To study the factors related to the outcome, univariate logistic regression analysis was used.

Time to local recurrence was studied by the Kaplan-Meier method.

The significance level adopted for the statistical tests was 5%.

The programs used for statistical analysis were The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), version 9.4 SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA and SPSS for Windows, version 16.0. SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA.

Ethical aspects: This study design was derived from master's thesis "Radiotherapy Partial and Accelerated Mama using brachytherapy High Dose Rate for Patients with Stage Initial Breast Cancer: Uni-institutional analysis" (MASSAROTTO; REIS, 2017), whose project was approved by the Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Campinas, with CAAE 69083217.3.0000.5481, consubstanciated opinion number 2.303.347.

RESULTS :

Data were collected from 377 patient charts from the Radium Institute in Campinas between March 2004 and June 2013. These women were submitted to accelerated partial irradiation of the breast with multiple catheter brachytherapy as adjunctive therapy to conservative surgery for the treatment of breast cancer.

After statistical analysis of data collected, previously informed, and under the proposal to identify the prognostic factors in the studied group, follow the results.

Analysis of the sample characteristic and follow-up time:

Table 1 shows the analysis of age and time and follow-up (follow up).

The mean age of the treated patients was 59.37 years, with a standard deviation of 11.73 years, with a minimum age of 27 years and a maximum of ninety years, with a median of 59 years.

The follow-up time for this group was 50.5 months, with a minimum follow-up time of 6 months and a maximum of 10 years, with a median of 4.13 years.

TABLE 1: SAMPLE CHARACTERISTICS AND FOLLOW-UP TIME

VARIABLE	N	AVERAGE	STANDARD	MIN	MEDIAN	MAX
			DEVIATION			
Age (years)	377	59.37	11.73	27	59	90
Follow-up time (years)	377	4.21	2.45	0.51	4.13	10.04

Tumor characteristics, number of catheters and family history:

The studied variables are divided into numerical and categorical variables. Numerical variables studied were tumor size, number of catheters used in brachytherapy, and size of the surgical margin. The variable categories are staging the degree of tumor differentiation, the characteristics of estrogen and progesterone receptors and description onco protein Her 2 / neu, and lateral location and family history.

In the study group, 367 nodular lesions were identified, with an average size of 1.37 cm, with a standard deviation of 0.67 cm, with a minimum lesion of 2 mm and a maximum of 3.5 cm, with a median of 1.2 cm.

The number of catheters used ranged from 0 to 23, the mean number being 10.57, with the median in 9 catheters.

Regarding the surgical margins, all were considered free and the margin size was described in 90 cases. The mean size was 3.35 mm, with standard deviation of 3.21, with a minimum size of 1.0 mm and a maximum size of 17 mm.

The numerical variables are described in table 2.

TABLE 2: DESCRIPTIVE ANALYSIS OF NUMERICAL VARIABLES

VARIABLE	N	AVERAGE	STANDARD	MIN	MEDIAN	MAX
			DEVIATION			
Nodule size (cm)	397	1.37	0.67	0.2	1.2	3.5
No. catheters	377	10.57	2.69	0.0	9	23
Surgical margin (mm)	90	3.35	3.21	1	2	17

The degree of histological differentiation, according to the Nottingham classification , a total of 240 cases were classified as grade 3, corresponding to 63.66% of the sample, 5.84% were classified as grade 1 and 30.50% of the sample, grade 2.

The most common histological types in this sample are invasive and microinvasive ductal carcinoma , accounting for 69.76% followed by ductal carcinoma in situ , with 21.22% of the sample.

The molecular subtypes present a majority with positive hormone receptors - 86.13% presented positivity for estrogen receptor and 78.93% presented positivity for progesterone receptor. Regarding Her 2 / neu receptor expression , 81.82% presented negativity.

Regarding the location of the tumor, 64.46% were located in the super-lateral quadrant of the breast. Regarding lateralities, the distribution was similar, with 51.46% on the left.

About staging, 20.95% were classified as stage 0 (in situ), 65.25% staging IA, IB 1.59% by staging and 12,20% of the sample was staged as IIa.

Family history was considered positive when any case of family cancer was reported, not only breast cancer and negative when no case of neoplasia was reported.

Categorical variables are detailed in Tables 3 and 4.

TABLE 3: ANALYSIS OF CATEGORICAL VARIABLES RELATED TO LOCATION AND FAMILY HISTORY

VARIABLE	FREQUENCY	PERCENTAGE (%)	FREQ. ACCUMULATED
LATERALITY			
Right	183	48.54	183
Left	194	51.46	377
LOCATION			
Central	39	10.34	39
LIQ	43	11.41	82
MIQ	22	5.84	104
SLQ	243	64.46	347
SMQ	30	7.96	377
FAMILY BACKGROUND			
Yes	188	49.87	188
Not	189	50.13	377

TABLE 4: ANALYSIS OF CATEGORICAL VARIABLES RELATED TO TUMOR CHARACTERISTICS

VARIABLE	FREQUENCY	PERCENTAGE (%)	FREQ. ACCUMULATED
HISTOLOGICAL TYPE			
Invasive / microinvasive ductal carcinoma	263	69.76	263
Invasive Lobular Carcinoma	18	4,77	281
Ductal carcinoma in situ	80	21.22	631
Lobular carcinoma in situ	2	0.53	363
Invasive micropapillary carcinoma	3	0.8	366
Others	11	2.92	377
DEGREE OF DIFFERENTIATION			
1	22	5.84	22
2	115	30.5	137
3	240	63.66	377
CLINICAL STABILITY			
0	79	20.95	79
IA	246	62.25	325
IB	6	1.59	331
IIA	46	12.2	377
ESTROGEN RECEPTOR			
Negative	52	13.87	52
Positive	323	86.13	375
PROGESTERONE RECEPTOR			
Negative	79	21.07	79
Positive	296	78.93	375
HER2 / neu			
Negative	36	81.82	36
Positive	8	18.18	44

Outcomes studied:

Regarding the outcomes studied, the majority of patients did not present recurrence of the disease - 92.31% of the group. 3.18% had local recurrence, 0.53% had lymph node recurrence, 1.86% presented distant metastases, the same percentage died, and 0.27% had a new neoplastic event in the contralateral breast. The outcomes are detailed in table 5.

In this study, the end points were considered as absence of disease, local recurrence and distant metastasis. Local recurrence was present in 12 patients (3.18%) and distant metastasis was recorded in 7 patients (1.86%).

TABLE 5: DESCRIPTION OF THE PERCENTAGES OF OUTCOMES

DISCHARGE	FREQUENCY	PERCENTAGE (%)	FREQ. ACCUMULATED
Absence of disease	348	92.31	348
Local relapse	12	3.18	360
Ganglionar relapse	2	0.53	362
Distant metastasis	7	1.86	369
Death (cancer dependent)	7	1.86	376
Relapse in the contralateal breast	1	0.27	377

Relationship between variables and outcomes:

After identifying the variables, the possible statistical relationships with the chosen outcomes were analyzed.

The variables were related to the absence of disease and local recurrence, which were compared to each other. The results were compatible with data from the literature and are detailed in table number 6.

TABLE 6: RELATIONSHIP BETWEEN VARIABLES WITH NO DISEASE AND LOCAL RECURRENCE

VARIABLE	ABSENCE OF DISEASE	LOCAL RECIDIVA	P VALUE
Age (mean \pm SD (N))	59.2 \pm 11.7 (N = 348)	54.8 \pm 9.7 (N = 12)	0.27
Tam. Tumor (Mean \pm SD (N))	1.3 \pm 0.7 (N = 338)	1.5 \pm 0.8 (N = 12)	0.44
No. Catheters (Mean \pm SD (N))	10.6 \pm 2.7 (N = 348)	10.8 \pm 4.1 (N = 12)	0.56
Cir. Margins. (Mean \pm SD (N))	3.5 \pm 3.3 (N = 79)	1.4 \pm 0.5 (N = 4)	0.16
Follow-up time (Mean \pm SD (N))	4.1 \pm 2.5 (N = 348)	5.1 \pm 2.4 (N = 12)	0.18 ¹
Staging			0.21
	0	77 (22.1%)	1 (8.3%)
	IA and IB	234 (67.2%)	8 (66.7%)
	IIA	37 (10.6%)	3 (25.0%)

Final grade			0.10
	1	22 (6.3%)	0 (0.0%)
	2	114 (32.8%)	1 (8.3%)
	3	212 (60.9%)	11 (91.7%)
Estrogen Receptor			0.21
	Negative	45 (13.0%)	3 (25.0%)
	Positive	302 (87.0%)	9 (75.0%)
PROGESTERONE RECEPTOR			0.019
	Negative	67 (19.3%)	6 (50.0%)
	Positive	280 (80.7%)	6 (50.0%)
HER 2 / neu			0.010
	Negative	23 (95.8%)	7 (58.3%)
	Positive	1 (4.2%)	5 (41.7%)
Location (quadrant)			0.013
	Central	36 (10.3%)	0 (0.0%)
	QIL	41 (11.8%)	0 (0.0%)
	QIM	19 (5.5%)	3 (25.0 %)
	QSL	226 (64.9 %)	6 (50.0%)
	QSM	26 (7.5%)	3 (25.0 %)
Laterality			0.48
	Right	167 (48.0%)	7 (58.3%)
	Left	181 (52.0%)	5 (41.7%)
Ant. family			0.56
	Not	175 (50.3%)	5 (41.7%)
	Yes	173 (49.7%)	7 (58.3%)
Histological Type			0.48
	Invasive / microinvasive ductal carcinoma	239 (68.7%)	8 (66.7%)

Invasive Lobular Carcinoma	17 (4.9%)	1 (8.3%)
Ductal carcinoma in situ	77 (22.1%)	2 (16.7%)
Others	15 (4.3%)	1 (8.3%)

In the local recurrence, negative hormone receptors and Her 2 / neu positive were identified as positive. In univariate analysis, Her2 positive (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, $p = 0.01$) and negative estrogen and progesterone receptors (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, $p = 0.01$) were statistically local recurrence. There is a risk of local recurrence 4.2 times higher in cases with negative progesterone receptor and the risk HER2 / neu positive comes to be 16.5 times higher. The results of univariate logistic regression analysis for local recurrence are described in table 7.

TABLE 7: RESULTS OF THE UNIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS FOR LOCAL RECURRENCE.

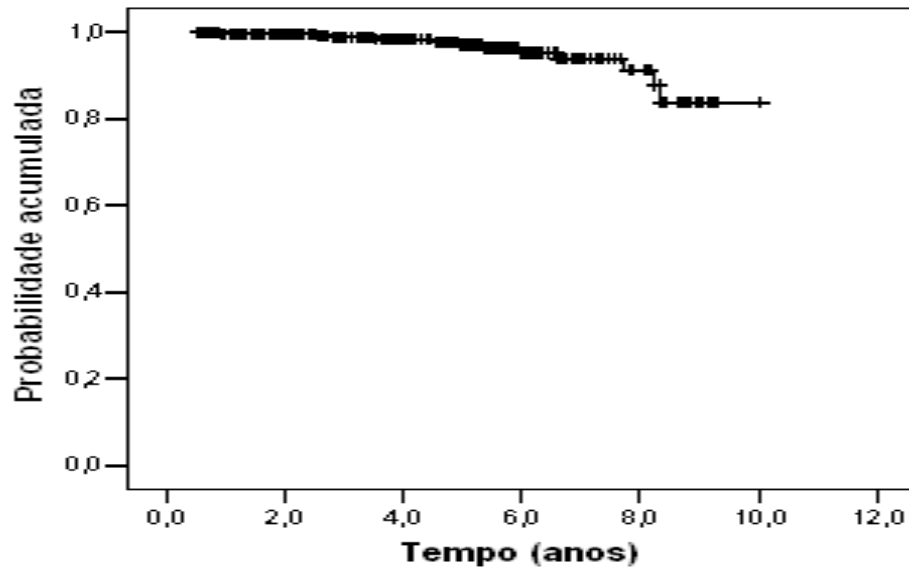
VARIABLE	CATEGORY	VALUE p	OR	95% CI
Stadium	I + IIA X 0	0,3651	2,632	0.324; 21.385
Stadium	IIA X 0	0,1181	6,243	0.628; 62.077
Degree of differentiation	2 X 1	0.9604		
Degree of differentiation	3X 1	0.9523		
Estrogen Receptor	POS X NEG	0.24	0.477	0.117; 1,713
Progesterone receptor	POS X NEG	0.0159	4,179	1,307; 13,365
HER 2 / neu	POS X NEG	0.0174	16,429	1.634; 165.131
Location	QIL Central X	0.9981		
Location	QIM	0.9408		
Location	QSL	0.9497		
Location	QSI	0.9423		
Side	DXE	0,4837	1.514	0.472; 4.872
Tumor size		0.401	1,405	0.635; 3.107
No. catheters		0.736	1.035	0.846; 1.268
Surgical margin		0.2484	0.455	0.119; 1.733

OR (Odds Ratio) = Reason for recurrence

95% CI OR = 95% confidence interval for the odds ratio.

The mean follow-up of the sample studied was 50.5 months. At 2 years, 5 years and 10 years presented a free rate of local recurrence of 99.3%, 97.1% and 83.8%, respectively, as shown in figure 1.

Graph 1: Results of time analysis for local recurrence.



Kaplan-Meier curve for local recurrence.

AVERAGE: 9,531; EP: 0.145; 95% IC: (9,246; 9,816). EVENTS: 12; CENSORS: 348.

ACCUMULATED SURVIVAL (STANDARD ERROR):

- 12 MONTHS: 99.7% (0.3%)
- 24 MONTHS: 99.7% (0.3%)
- 60 MONTHS: 97.1% (1.2%)
- 120 MONTHS: 83.8% (6.0%)

On the cases of distant metastasis, 1.86% of the sample - 7 cases were identified. Regarding the risk of this outcome, the predictive factors that presented statistical significance were tumor size and staging. Tumors with an average size of 1.8 cm presented a greater risk and patients who presented metastasis were staged as I or IIA, as described in table 8.

TABLE 8: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN DISTANCE METHSTASE

VARIABLE	ABSENCE OF DISEASE	METASTASIS	P VALUE
Age (mean \pm SD (N))	59.2 \pm 11.7 (N = 348)	64.0 \pm 11.6 (N = 7)	0.28
Tam. Tumor (Mean \pm SD (N))	1.3 \pm 0.7 (N = 338)	1.9 \pm 0.4 (N = 7)	0.0077
No. Catheters (Mean \pm SD (N))	10.6 \pm 2.7 (N = 348)	9.6 \pm 2.5 (N = 7)	0.18

Cir. Margins. (Mean ± SD (N))	3.5 ± 3.3 (N = 79)	3.3 ± 2.6 (N = 4)	0.84
Follow-up time (Mean ± SD (N))	4.1 ± 2.5 (N = 348)	3.9 ± 1.7 (N = 7)	0.93 ¹
Staging			0.029
0	77 (22.1%)	0 (0.0%)	
IA and IB	234 (67.2%)	4 (57.1%)	
IIA	37 (10.6%)	3 (42.9%)	
Final grade			0.18
1	22 (6.3%)	0 (0.0%)	
2	114 (32.8%)	0 (0.0%)	
3	212 (60.9%)	7 (100.0%)	
Estrogen Receptor			0.23
Negative	45 (13.0%)	2 (28.6%)	
Positive	302 (87.0%)	5 (71.4%)	
Progesterone receptor			0.14
Negative	67 (19.3%)	3 (42.9%)	
Positive	280 (80.7%)	4 (57.1%)	
HER 2 / neu			0.23
Negative	45 (13.0%)	2 (28.6%)	
Positive	302 (87.0%)	5 (71.4%)	
Location (quadrant)			1.00
Central	36 (10.3%)	0 (0.0%)	
QIL	41 (11.8%)	1 (14.3%)	
QIM	19 (5.5%)	0 (0.0%)	
QSL	226 (64.9%)	6 (85.7%)	
QSM	26 (7.5%)	0 (0.0%)	
Side			0.63
Right	167 (48.0%)	4 (57.1%)	
Left	181 (52.0%)	3 (42.9%)	

Ant. family			0.72
	Not	175 (50.3%)	4 (57.1%)
	Yes	173 (49.7%)	3 (42.9%)
Histological Type			0.59
	Invasive / microinvasive ductal carcinoma	239 (68.7%)	7 (100%)
	Invasive Lobular Carcinoma	17 (4.9%)	0
	Ductal carcinoma in situ	77 (22.1%)	0
	Others	15 (4.3%)	0

DISCUSSION:

Radiotherapy adjuvant to conservative breast surgery reduces the risk of local recurrence and also the risk of death from breast cancer, since the treatment eliminates microscopic tumor cells, reducing the chance of local recurrence and distant metastasis (DARBY et al. , 2011) . Adjuvant radiotherapy after conservative surgery reduces the risk of local recurrence in the treated breast by 70% and increases the overall survival of breast cancer patients by up to 15 years (STRNAD et al., 2016b) .

Multiple catheter brachytherapy was defined in the 1990s as single adjuvant radiotherapy after treatment with conservative breast surgery. Usually approximately 10 to 20 catheters are implanted in the tumor bed and radioactive sources are implanted in these catheters, removed after 4 to 6 days (Deng et al., 2017) .

Accelerated partial irradiation of the breast is an attractive treatment, mainly by reducing the duration time to a week or less, when compared to the whole breast radiotherapy, predicted from 5 to 7 weeks. Brachytherapy is the application of ionized radiation therapy only in the tumor bed, avoiding dose in healthy breast tissue. Reducing the period of treatment can be very practical mainly for working women, elderly patients and those who live far from the radiotherapy center.

Breast brachytherapy is a form of treatment for adjuvant treatment exclusively after conservative surgical treatment, for selected patients: age greater than or equal to 45 years, tumor size up to 3.0 centimeters, according to histology, all invasive subtypes are accepted and ductal carcinoma in situ, positive or negative estrogen receptor, negative specimen margins (no tumor in the ink for the subtypes invasive and at least 2mm for the ductal carcinoma in situ), absence of lymph node involvement and absence of vascular-lymphatic invasion (SHAH et al., 2018).

Numerous retrospective studies and clinical trials have determined the efficacy of brachytherapy regardless of the technique used. In general, the local recurrence rate ranges from 0 to 12.5% in patients undergoing brachytherapy as an adjuvant treatment (Deng et al., 2017) .

In a phase III trial, Polgar et al randomized 258 patients with early stage breast cancer to receive 50 Gy with whole breast irradiation (n = 130) or accelerated partial irradiation of the breast with multiple catheters (n = 88) or partial irradiation of the breast with electromotive beam (n = 40). After an average follow-up of 10.2 years, the proportion of patients with local recurrence after 10 years was 5.9% (95% CI 1.6-10.2) in the group with accelerated partial irradiation of the breast and 5,1% (1,1-9,1) in the whole breast radiotherapy group (p = 0.767) (POLGÁR et al., 2013) .

A multicenter phase 2 study, after 10 years of follow-up, demonstrated safety in local control using brachytherapy as the only adjuvant treatment after conservative surgery (GABANI et al., 2018) .

In this select group of patients, with precursor lesion or invasive lesions, we searched for predictive factors that could predict local recurrence or distant metastasis. The patient's age was, at first, a variable that was thought to have an influence on the prognosis, being worse in young patients. A Japanese study, however, showed a local recurrence rate of 3.0% in the group that underwent multi-catheter breast brachytherapy, with no statistical difference when compared to the cohort who underwent traditional, whole breast 2.4% (SATO et al., 2017) .

In our sample it was also evident that age had no statistical impact in the group that presented local recurrence when compared to the disease free group.

Histological and molecular characteristics have an impact on local recurrence rates in patients who underwent breast brachytherapy. The study published in 2011 shows that patients with breast cancer and early stage have a higher rate of recurrence when HER2 / neu is positive and Luminal HER 2 (CANCELLO et al., 2011) .

Anderson et al., In a study published in 2016, demonstrated local recurrence rates in patients submitted to breast brachytherapy after conservative surgery. Women with luminal A subtype had a recurrence rate of 3.5% in 5 years. In the univariate analysis, the luminal subtype B presented a higher risk of local recurrence when compared to luminal A. The rates of local recurrence in HER2 positive and triple negative groups were 13.2% and 11.3%, respectively, compared to 5, 2% in the other subgroups. With KaplanMeier analysis , the risk of local recurrence was lower in the luminal A subtype when compared to other subtypes (Anderson et al., 2016) .

The present study identified 12 cases of local recurrence in the sample studied. Positive and negative hormone receptor of onco protein HER2 / neu are statistically significant at local recurrence variables. The HER 2 / neu positive s (OR: 16.42, 95% CI: 1.63-165.13, p = 0.01) and estrogen and progesterone receptors negative (OR: 4.17, 95% CI: 1.30-13.36, p = 0.01).

In this sample, univariate analysis revealed that cases with a negative progesterone receptor were at a 4.2 fold increased risk, whereas HER 2 / neu positivity increased the risk by 16 times. These data are compatible with those presented in the literature.

Our study has some limitations, since few have been identified triple negative cases and only 36 records had the status of HER 2 / neu registered.

The other variables studied had no impact on the rate of local recurrence in the group studied. The results show that, in the literature, molecular aspects have an impact on the local recurrence rate, especially with negative hormone receptor groups and positive expression of HER2 / neu .

These findings make us realize that, within such a select group, there are still patients who deserve a different attention at the moment of brachytherapy indication as an adjuvant treatment to conservative breast surgery, and these patients are considered to be at risk for the outcome studied. However, it has been observed that the rates of local recurrence are very low, since it is a group with prerogatives to indicate this mode of radiotherapy already well determined.

Regarding the second outcome, in our study 7 cases of distant metastasis were diagnosed, corresponding to 1.86% of the sample. Regarding the risk of this outcome, the predictive factors that presented statistical significance were tumor size and staging. Tumors with a mean size of 1.8 cm had a greater risk of distant metastasis when compared to the absence of disease group ($p = 0.007$) and patients with metastasis were staged as I or IIA ($p = 0.03$).

In the literature, little is evidenced on this outcome in samples similar to that of this study. The main variables that increase recurrence rates in patients with initial breast cancer are staging and treatment. However, molecular statuses , mainly triple negative tumors, appear to be at greater risk of distant metastasis, but no greater risk of local recurrence when compared to tumors with positive hormone receptors (Willemson et al., 2011) . However, the same rates of local recurrence and distant metastasis in the triple negative groups and in the patients with positive hormone receptors were demonstrated at the 5-year follow-up time (WILKINSON et al., 2011).

A prospective study determined that the free rate of metastatic disease following a 10-year follow-up of patients undergoing brachytherapy was 97.4%, with only 5 cases of metastasis in 175 patients (GABANI et al., 2018).

A retrospective study conducted in Boston, however, showed a relationship between distant metastasis with the molecular subtype, with a higher incidence of the event in patients with HER2 / neu positive or baseline subtype when compared to luminal A (NGUYEN et al., 2008) .

In this study, as well as those previously demonstrated, there are few cases of distant metastasis in the follow-up period. This probably occurs because they are cases with initial staging, with criteria for indication of breast brachytherapy, which are criteria of good prognosis. In this study, however, it was evidenced that tumor staging and size presented a positive statistical relationship with the outcome of distant metastasis. Differently from the literature, and to the surprise of the researchers, the molecular aspects had no impact on this outcome.

CONCLUSION:

Based on the analysis of the data collected in the present study and the comparison with data from the literature, it is observed that the criteria for indication of radiotherapy with brachytherapy are values of good prognosis for the patients: age greater than or equal to 45 years, tumor size up to 3.0 centimeters, according to histology, all invasive subtypes are accepted and ductal carcinoma in situ, estrogen receptor positive or negative, specimen margin negative (no tumor in the for invasive subtypes and at least 2mm for ductal carcinoma in situ), absence of lymph node involvement and absence of vascular-lymphatic invasion.

In such a select group, however, we obtained results that demonstrate the predictive factors of local recurrence and distant metastasis.

The local recurrence factors that were statistically significant in this study are related to the molecular, tumor intrinsic and immutable aspects. They are similar with data demonstrated in the literature, which determine that tumors with negative hormone receptors and HER2 / neu positive expression have a biological disposition the greater aggressiveness. This information allows the identification of patients at greater risk for this outcome.

Regarding the distant metastasis outcome, the frequency of the occurrence was similar to that found in the literature, however, the predictive factors that had statistical impact were tumor size and staging, while the molecular subtypes had no impact on the outcome, different presented in similar articles.

This study has as limitation the data analysis of a single institute, with absence of all the data studied in the medical records.

It is concluded, therefore, that brachytherapy is an effective method in the adjuvant treatment to conservative breast surgery, for a group with well-established indication criteria and already with a good prognosis. There are, however, risk factors for local recurrence, which are related to the biological factors of the neoplasia, and factors for distant metastasis that are related to size and staging.

REFERENCES:

1. ANDERSON, BM et al. Locoregional recurrence by molecular subtype after multicatheter interstitial accelerated partial breast irradiation: Results from the Pooled Registry of Multicatheter Interstitial Sites research group. *Brachytherapy* , v. 15, n. 6, p. 788-795, 2016.
2. BARTON, H. et al. Review of radiological screening programs for breast, lung and pancreatic malignancy. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* , v. 8, n. 5, p. 525-534, Jun. 2018.

3. BLEYER, A .; WELCH, HG Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *The New England Journal of Medicine* , v. 367, n. 21, p. 1998-2005, nov. 2012.
4. BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* , Sept. 12. 2018.
5. CANCELLO, G. et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Research and Treatment* , v. 127, n. 3, p. 713-720, 2011.
6. COATES, AS et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology: Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* , 2015.
7. DARBY, S. et al. Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death. *The Lancet* , v. 378, n. 9804, p. 1707-1716, 2011.
8. DENG, X. et al. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *International Journal of Clinical Oncology* , v. 22, n. 4, p. 641-650, 2017.
9. EVANS, E; STAFFURTH, J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery (United Kingdom)* , v. 36, n. 3, p. 134-138, 2018.
10. FENG, Y. et al. ScienceDirect Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases* , v. 5, n. 2, p. 77-106, 2018.
11. FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *International Journal of Cancer* , v. 136, n. 5, p. E359-E386, Mar. 2015.
12. FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England Journal of Medicine* , v. 347, n. 16, p. 1233-1241, out. 2002.
13. GABANI, P. et al. Long-term outcomes of APBI via multicatheter interstitial HDR brachytherapy: Results of a prospective single-institutional registry. *Brachytherapy* , v. 17, n. 1, p. 171-180, 2018.
14. HALYARD, MY et al. ACR Appropriateness Criteria local-regional recurrence (LRR) and salvage surgery-breast cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* , v. 28, n. 2, p. 157-164, C3, Feb. 2014.
15. KHAN, AJ; VICINI, FA; ARTHUR, D. Brachytherapy vs whole-breast irradiation for breast cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association* , v. 308, n. 6, p. 567; author reply 567-8, 2012.

16. KREKEL, NMA et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomized controlled trial. *The Lancet. Oncology* , v. 14, n. 1, p. 48-54, Jan. 2013.
17. LAGENDIJK, M. et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients: BCT and mastectomy revisited. *International Journal of Cancer* , set. 2017.
18. MASSAROTTO, AC; REIS, LO Partial and Accelerated Breast Radiotherapy using High Dose Rate Brachytherapy for Patients with Initial Stage of Breast Cancer: Uni-institutional Analysis . [sl: sn].
19. MAYO, WJ Breast cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. *European Journal of Cancer Care* , v. 19 (1), n. Lewison 1953, p. 6-29, 2010.
20. NGUYEN, PL et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology* , v. 26, n. 14, p. 2373-2378, 2008.
21. NISKA, JR et al. Choosing wisely after publication of level I evidence in breast cancer radiotherapy. *Breast Cancer (Dove Med Press)* , v. 10, p. 31-37, 2018.
22. PARK, CC et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* , v. 18, n. 8, p. 1668-1675, Apr. 2000.
23. PEROU, CM et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* , v. 406, n. 6797, p. 747-752, 2000.
24. PITTELLA, JEH; BARBOSA, AJA The new classification of the tumors of the breast of the WHO. *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine* , v. 48, n. 6, p. 406-407, ten. 2012.
25. POLGÁR, C. et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* , v. 108, n. 2, p. 197-202, 2013.
26. SATO, K., et al. Impact of young age on local control after partial breast irradiation in Japanese patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer* , v. 24, n. 1, p. 79-85, 2017.
27. SHAH, C. et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy* , v. 17, n. 1, p. 154-170, 2018.
28. STRNAD, V. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A ran. *The Lancet* , v. 387, n. 10015, p. 229-238, 2016a.

29. STRNAD, V. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* , v. 387, n. 10015, p. 229-238, Jan. 2016b.
30. SUN, Y. et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. v. 13, 2017.
31. TANG, P .; TSE, GM Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* , v. 140, n. 8, p. 806-814, 29 Aug. 2016.
32. VAIDYA, JS et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: The Meta-Analysis of Randomized Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* , v. 96, n. 2, p. 259-265, 2016.
33. VERONESI, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *The New England Journal of Medicine* , v. 305, n. 1, p. 6-11, 2 Jul. 1981.
34. VERONESI, U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine* , v. 347, n. 16, p. 1227-1232, out. 2002.
35. VOOGD, AC The impact of mammography screening on breast cancer incidence. *Journal of Comparative Effectiveness Research* , v. 2, n. 2, p. 113-116, March. 2013.
36. WELCH, HG et al. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *New England Journal of Medicine* , v. 375, n. 15, p. 1438-1447, Oct. 2016.
37. WILKINSON, J. BEN et al. Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* , v. 81, n. 3, p. 159-164, 2011.
38. WILKINSON, J. BEN et al. Outcomes According to Breast Cancer Subtype in Patients Treated With Accelerated Partial Breast Irradiation. *Clinical Breast Cancer* , v. 17, n. 1, p. 55-60, 2017.