

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA

ANA CAROLINA MASSAROTTO

**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**

PUC-CAMPINAS

2017

ANA CAROLINA MASSAROTTO

**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**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Vida – Puc-Campinas, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo O. Reis

PUC-CAMPINAS

2017

Ficha catalográfica elaborada por Marluce Barbosa CRB 8/7313
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

t616.99449 Massarotto, Ana Carolina.

M414r

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 / Ana Carolina Massarotto. - Campinas: PUC-Campinas, 2017.
40f.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.

Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Pós-Graduação em Ciências da saúde.

Inclui bibliografia.

1. Mamas - Câncer. 2. Radioterapia. 3. Braquiterapia. 4. Câncer - Tratamento. 5. Câncer - Quimioprevenção. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD – 22. Ed. t616.99449

ANA CAROLINA MASSAROTTO

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

BANCA EXAMINADORA



Presidente Prof. Dr. Leonardo O. Reis



Prof. Dr. Luciana Schultz



Prof. Dr. Marcia Pereira Bueno

PUC-CAMPINAS

2017

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais que sempre me apoiaram e foram meus maiores incentivadores durante toda esta caminhada.

À minha família que é a base e força que me faz sempre seguir em frente e ultrapassar com firmeza e determinação todos os obstáculos ao longo da vida.

Ao meu esposo Elton Marcasso Ferrari, meu parceiro em todos os momentos felizes e difíceis; por me apoiar em todas as minhas decisões, e estar ao meu lado nos momentos em que mais preciso.

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores da graduação que me ensinaram tudo o que sei. E antes mesmo, aos meus professores do ensino fundamental e médio que foram a base inicial para meus conhecimentos e formação.

Aos meus colegas e professores do mestrado, pela ajuda, dedicação, compartilhamento de conhecimento e de paciência nos momentos mais difíceis, tornando esta fase mais amena.

À minha amiga pessoal e colega de mestrado Carolina Visintin Del Negro por estar sempre ao meu lado me incentivando e dedicando um pouco de seu tempo a me ajudar com minhas maiores dificuldades.

Por fim, ao Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis, meu orientador nessa dissertação de mestrado, que me incentivou a iniciar este novo desafio.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço em especial ao Dr. Carlos Monti, membro do Instituto do Radium de Campinas, Campinas – SP, Brasil, por contribuir com seu vasto conhecimento em radioterapia e compartilhá-lo conosco, além de permitir nosso acesso físico ao instituto ; e nos privilegiar com a possibilidade do levantamento do grande e qualificado material usado nesta dissertação.

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o Céu, enquanto que as cheias as baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci”

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CM	Câncer de Mama
RTIO	Radioterapia intraoperatória
BT	Braquiterapia
BTATD	Braquiterapia de alta Taxa de Dose (de radiação)
Gy	Unidade de dose de radiação (Gray)
RT	Radioterapia
IPAM	Irradiação Parcial e Acelerada da Mama
QIE	Quadrante inferior externo
QII	Quadrante inferior interno
QSE	Quadrante superior externo
QSI	Quadrante superior interno

RESUMO

MASSAROTTO, Ana carolina. *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*. 2017. 31f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Campinas, 2017.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, e o mais frequente entre as mulheres, acometendo também homens que representam 1% do total de casos da doença. Os fatores de risco da doença estão relacionados com idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários. O prognóstico da doença depende da sua extensão (estadiamento), com maior potencial curativo quando diagnosticada no início. Entre os tipos de tratamento do câncer de mama destacam-se a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. Apresenta destaque na modalidade radioterápica, a Braquiterapia, que trata-se da aplicação de radiação de forma mais precisa e localizada no tumor. Neste trabalho teremos como enfoque a braquiterapia intersticial de alta taxa de dose, irradiação parcial e acelerada da mama (IPAM), que vem apresentando melhores resultados estéticos, menor risco de lesão pela radiação de tecidos adjacentes saudáveis, menor duração do tratamento, e baixas taxas de recorrência. Trata-se de um estudo retrospectivo, longitudinal, descritivo, analítico, com revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, estádios 0-I-II, entre os anos de 2004 e 2013 que receberam IPAM utilizando braquiterapia após a cirurgia conservadora da mama no Instituto do Radium de Campinas, Campinas-SP, Brasil. Tal trabalho objetiva relatar e avaliar a viabilidade, toxicidade aguda e crônica, aspectos estéticos, eficácia e fatores relacionados com utilização de Irradiação Parcial e Acelerada da Mama com braquiterapia de alta taxa de dose para pacientes com estágio inicial de câncer de mama. Além de avaliar as taxas de recorrência e controle local da doença.

Palavras-chave: câncer de mama, radioterapia, braquiterapia, braquiterapia de alta taxa de dose, irradiação parcial e acelerada da mama.

ABSTRACT

MASSAROTTO, Ana carolina. *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*. 2017. 31f. Dissertation (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Campinas, 2017.

Breast cancer is the second most common type of cancer in the world, and the most common among women, affecting men who account for 1% of all cases of the disease. The risk factors of the disease are related to age, endocrine / reproductive history, behavioral / environmental factors, and genetic / hereditary factors. The prognosis of the disease depends on its extension (staging), with greater curative potential when diagnosed at baseline. Among the types of treatment of breast cancer stand out surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and biological therapy. It is highlighted in the radiotherapy modality, Brachytherapy, which is the application of radiation in a more precise and localized way in the tumor. In this work we will focus on high-grade interstitial brachytherapy dose rate, partial and accelerated breast irradiation (IPAM), which has been shown to have better esthetic results, lower risk of injury from radiation from healthy adjacent tissues, shorter duration of treatment, and low recurrence rates. This is a retrospective, longitudinal, descriptive, analytical study, with a review of medical records of patients diagnosed with breast cancer, stages 0-I-II, between the years 2004 and 2013 who received IPAM using brachytherapy after conservative surgery of the breast at the Radium Institute of Campinas, Campinas-SP, Brazil. This work aims to report and evaluate the viability, acute and chronic toxicity, aesthetic aspects, efficacy and factors related to the use of Partial and Accelerated Breast Irradiation with high dose rate brachytherapy for patients with early stage of breast cancer. In addition to assessing recurrence rates and local control of the disease.

Descriptors: breast cancer, radiotherapy, brachytherapy, high dose rate brachytherapy, partial and accelerated breast irradiation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo geral	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	MÉTODOS	11
4	RESULTADOS	18
5	CONCLUSÃO	22
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, e o mais frequente entre as mulheres, estimando-se 1.67 milhões de novos casos diagnosticados em 2012, ou seja, 25% de todos os tipos de câncer (IARC, 2016).

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 (INCA,2016).

Segundo o Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA-INCA), na Região Sudeste do país, esse é o tipo mais incidente (65/100 mil), sendo na sequência e em ordem decrescente de casos, a região Sul (64/100 mil), Centro-Oeste (38/100 mil) e Nordeste (30/100 mil).

Os fatores de risco da doença estão relacionados com idade, fatores endócrinos, história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários (Projeto Diretrizes, 2011; SBMastologia, 2016).

Dentre os 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. Além disso, associa-se também o uso de contraceptivos orais a esta classe de fatores de risco (INCA, 2016 ; Projeto Diretrizes, 2016).

Já, os fatores comportamentais ou ambientais incluem a ingestão de bebida alcoólica, o sobrepeso e a obesidade após a menopausa; e exposição à radiação ionizante, presente na radioterapia e em exames de imagem como raios X, mamografia e tomografia computadorizada. Ressaltando que a radiação ionizante apresenta risco proporcional à dose e à frequência (ARONER et al., 2010).

Quanto a classificação histológica, o carcinoma ductal invasivo destaca-se como o tipo histológico mais comum (47 a 75% dos casos). De maneira geral, evidenciam-se nesses tumores alterações estruturais predominantemente epiteliais, podendo enumerar vários outros tipos histológicos, além do já citado anteriormente, como Carcinoma Lobular Invasor: 0,7-15%, Doença de Paget: 1-2%, Carcinoma ductal "in situ": 0,2 a 18,2%, Carcinoma lobular "in situ": 0,3% a 3,8%, dentre outros.

Entretanto, o que vale destacar em relação a classificação dos tipos de CM, é perfil molecular do mesmo, que vem mostrando um importante avanço desde a identificação por Perou et al, em estudos com cDNA microarrays, que possibilitou revelar sua expressão genômica.

Subseqüentes análises permitiram distinguir os subtipos moleculares tumorais e conceituá-los, pareando tais subtipos de CM com parâmetros clínicos de suma importância, como o tempo de sobrevida ou tempo livre de doença.

Sendo assim, o CM pode ser subdividido molecularmente nos seguintes grupos:

- Luminal A
- Luminal B
- Superexpressão do HER2
- Basal
- Normal breast-like

Tal divisão denota sua importância principalmente no que diz respeito ao prognóstico, ou seja, sua resposta aos tratamentos disponíveis, além da identificação do tipo de tratamento mais adequado para cada subtipo. Outro fator de relevância, é seu comportamento em relação a manifestações clínicas, como por exemplo, a recidiva local.

Por exemplo, o subtipo luminal A, representado pelo fenótipo RE positivo e HER2 negativo, está associado à melhor prognóstico e responde à terapêutica com antiestrogênicos. Já o subtipo luminal B, de fenótipo RE positivo e HER2 positivo, está associado a pior prognóstico, sendo particularmente relacionado à recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE negativos (subtipos superexpressão do HER2 e basal). Tal subtipo, superexpressão do HER2, cujo fenótipo é RE negativo e HER2 positivo, tem como característica principal a superexpressão de uma das moléculas dos receptores de fator de crescimento epidérmico, o HER2, implicada como um importante biomarcador de prognóstico do CM, sendo tumores com boa resposta a drogas como o anticorpo monoclonal.

O subtipo basal, RE negativo e HER2 negativo, apresenta expressão de vários genes expressos nas células basais/mioepiteliais (CK5, CK6, CK14, CK17, receptor do fator de crescimento epidérmico, P-caderina e p63). Está associado a

mutações genéticas no BRCA, tendo associação com pior prognóstico, pois não possui uma terapia definida.

O último grupo identificado por Perou et al foi o subtipo normal breast-like que denota a expressão de muitos genes de origem em tecido adiposo e por outros tipos de células não epiteliais, não sendo explicitamente claro seu valor clínico.

Além dos fatores citados, hoje, sabidamente, temos como fator relevante o genético/hereditário, relacionado à presença de mutações em determinados genes, especialmente BRCA1 e BRCA2 (BERTUCCI et al., 2006; HAMMOND et al., 2010).

A grande maioria dos casos de CM são casos esporádicos e não têm associação com história familiar. Porém, 5 a 10% dos casos são hereditários, e em sua maioria atribuídos as mutações destes genes, que encontram-se presentes em aproximadamente 80 a 90% dos casos hereditários.

Em relação ao diagnóstico, principalmente na busca das lesões iniciais, o exame clínico tem valor fundamental. Faz parte do exame físico e ginecológico de rotina, e na grande maioria das vezes, serve como base para a solicitação dos exames complementares (BAINES, C. J.; MILLER, A. B.; BASSETT, A. A. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer*, v. 63, n. 9, p. 1816-22, 1989).

Dentre os métodos de diagnóstico por imagem, a mamografia ganha destaque no rastreamento e diagnóstico da doença, sendo considerado, atualmente, o exame “Padrão Ouro”, entre outras causas, pela relativa acessibilidade; além de sua eficácia em detectar lesões pequenas ou não palpáveis, detectando os estádios iniciais. Vale destacar que a alta densidade das mamas jovens, gravidez/amamentação, processos inflamatórios, uso de próteses e mamas operadas ou irradiadas não invalidam o método, porém é de conhecimento geral que sua sensibilidade diminui em pacientes com menos de 40 anos.

Na rotina ginecológica, a população-alvo no Brasil beira a faixa etária dos 40 anos, quando o rastreamento é feito anualmente, garantido pela lei 11.664/08 aprovada pelo Congresso Nacional em 2009. Entretanto, pacientes com história familiar de câncer ou antecedentes de doenças proliferativas da mama, podem ser submetidas a um rastreio mais precoce da doença, que ocorre por volta dos 35 anos de idade (INCA, 2016).

O tratamento do câncer de mama varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como das condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências).

Tal estadiamento baseia-se principalmente no tamanho do tumor, acometimento de linfonodos e metástases, classificado da seguinte maneira (projeto diretrizes) (Tabela 1, Tabela 2):

- Estágio 0 – carcinoma in situ
- Estágio I – tumor < 2cm, sem linfonodos acometidos
- Estágio II – tumor de 2 a 5 cm, com linfonodos acometidos
- Estágio III – doença localmente avançada, linfonodos acometidos, tamanho variável do tumor
- Estágio IV – metástases a distância

Tabela 1. Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM.

T - TUMOR
TX TUMOR PRIMÁRIO NÃO PODE SER AVALIADO
T0 sem evidência de tumor primário
TIS CARCINOMA IN SITU
T1 TUMOR COM 2 CM OU MENOS
T1A TUMOR COM 0,5 CM OU MENOS
T1B TUMOR COM 0,5 CM ATÉ 1 CM
T1C TUMOR COM 1 CM ATÉ 2 CM
T2 TUMOR COM MAIS E 2 CM ATÉ 5 CM
T3 TUMOR COM MAIS DE 5 CM
T4 TUMOR DE QUALQUER TAMANHO COM EXTENSÃO PARA PAREDE TORÁCICA OU PELE
T4A EXTENSÃO ATÉ PAREDE TORACICA
T4 B EDEMA OU ULCERAÇÃO DE PELE

T4D CARCINOMA INFLAMATÓRIO
N - LINFONODOS REGIONAIS
NX LINFONODOS NÃO PODEM SER AVALIADOS
N0 AUSÊNCIA DE METÁSTASE LINFONODAL
N1 METÁSTASE LINFONODO HOMOLATERAL MÓVEL
N2 METÁSTASE LINFONODO HOMOLATERAL FIXO
N3 METÁSTASE LINFONODOS CADEIA MAMÁRIA INTERNA HOMOLATERAL
M – metástase à distância
MX PRESENÇA DE METÁSTASE NÃO PODE SER AVALIADA
M0 AUSÊNCIA DE METÁSTASE À DISTÂNCIA
M1 METÁSTASE A DISTÂNCIA

Fonte: Projeto Diretrizes

Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM.

Estadio 0	Tis	NO	M0
Estadio 1	T1	NO	M0
Estadio IIa	T0 T1 T2	NI NI NO	M0 M0 M0
Estadio IIb	T2 T3	NI NO	M0 M0
Estadio IIIa	T0 T1 T2 T3	N2 N2 N2 NI,N2	M0 M0 M0 M0
Estadio IIIb	T4 Qualquer T	Qualquer N N3	M0 M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Projeto Diretrizes

As modalidades de tratamento do câncer de mama podem ser divididas em:

- Tratamento local: cirurgia e radioterapia
- Tratamento sistêmico: quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica

Já quando citamos o prognóstico, ressaltamos a ligação direta deste com o 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 (GOBBI, 2012)). Além disso, quando há ausência de comprometimento metastático dos linfonodos, há garantia de um melhor fator preditor de recidiva da doença.

O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização; e quanto ao tipo histológico, são os tumores do tipo carcinoma tubular e carcinoma medular aqueles que apresentam o melhor prognóstico.

Em relação à idade, o pior prognóstico está reservado ao grupo de mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos e àquelas com mais de 75 anos de idade (Fatores prognósticos no câncer da mama feminino).

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, e terapias mais conservadoras(GOBBI, 2012).

As terapias conservadoras tem o intuito de preservar maior quantidade possível do tecido mamário, para que desta forma possa melhorar a qualidade de vida do paciente, sua relação com sua imagem corporal e a preservação de sua função. Todavia, deve-se considerar aspectos clínicos que permitam a eficácia destas terapias, como a idade, o tamanho do tumor, margens da lesão, acometimentos linfonodais, histologia e receptores hormonais(SHAH et al., 2013).

Até mesmo técnicas cirúrgicas mais conservadoras vêm sendo cada vez mais utilizadas com o intuito de manter o tecido mamário preservado ao máximo, inclusive pele e complexo aréolo-mamilar. Em estadios iniciais aonde elas têm maior aplicabilidade, há evidências de praticamente não haver diferença significativa em relação à outras técnicas pouco mais invasivas(RICCI et al., 2003).

Baseado em estudos que identificaram que a maioria das recidivas após o tratamento conservador ocorre no quadrante do tumor primário, associa-se a este tratamento a irradiação mamária. Sendo assim, cada vez mais uma radioterapia direcionada ao leito tumoral é feita na busca de excluir irradiação ao restante dos tecidos sadios adjacentes. Por isso, a técnica de “Irradiação acelerada parcial da mama (IAPM)” tem sido aplicada de formas diversas, desde a braquiterapia com alta ou baixa taxa de dose, radioterapia intraoperatória (RTIO) ou até mesmo radioterapia externa (Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização). Há relatos de que a primeira aplicação da IPAM para o CM foi publicada em 1929, pelo cirurgião inglês Geoffrey Keynes em tumores primários. Corroborando a favor de tal técnica, estudos evidenciam que este método é eficaz, e tem grande valia na preservação estética e funcional do tecido mamário, sem diferenças significativas na toxicidade aguda ou tardia (Five years analysis – Frank Vicini).

STRNAD, V. et al em estudo entre abril de 2004 e julho de 2009 em hospitais e centros médicos em 7 países da Europa avaliou o uso do IPAM e não evidenciou inferioridade de aplicabilidade desta técnica em relação a radioterapia tradicional, no que diz respeito a recorrência local, sendo equivalente em ambas.

A American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), delegou normativas inferindo critérios e características dos pacientes candidatos a essa terapêutica; categorizando os pacientes em baixo risco, risco intermediário e alto risco (boas candidatas, possíveis candidatas e contraindicação para IAPM, respectivamente) (tabela 3).

Tabela 3. Critérios e características dos pacientes candidatos a IAPM segundo ASTRO.

Critérios Utilizados	Aceitáveis (todos os fatores)	Com ressalvas (qualquer fator)	Apenas protocolo (qualquer fator)
Idade do paciente	> ou =60 anos	50-59 anos	<50anos
Tamanho do tumor	Até 2 cm	2 a 3 cm	> 3 cm
Tipo histológico	CDI	CLI	CDIS
Grau histológico/nuclear	Qualquer	-	-
Invasão linfovascular	Negativa	Focal	Extensa
Receptor estrógeno	Positivo	Negativo	
CDIS/ extensão intraductal	Não permitida	Até 3 mm	> 3 cm
Margens cirúrgicas	Negativas	<2 mm	Positivas
Forma de apresentação	Unicêntrico		
Status linfonodal	Negativo	Negativo	Positivo
BRCA	Negativo		Positivo
QT neoadjuvante	Não permitida	Não permitida	Sim

CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; QT: quimioterapia

Fonte: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Um dos principais benefícios dessas técnicas está na redução do tempo total de tratamento, que, em vez de ser realizado em seis semanas (radioterapia convencional), pode ser efetuado no momento do ato cirúrgico ou em até uma semana após o procedimento operatório (braquiterapia) (NADER MARTA et al., 2011)).

Pasko j. et al realizaram uma revisão com aproximadamente 300 casos de IPAM, notando taxa de recorrência de CM similar a radioterapia tradicional, principalmente em pacientes “aceitáveis ou com ressalvas” de acordo com os guidelines da American Society Radiation Oncology (ASTRO). Assim como Antonucci et al evidenciaram em estudo de revisão taxa de recorrência de aproximadamente 5% em 5 anos, considerada adequada em relação a radioterapia convencional.

Para tal, a aplicabilidade através da braquiterapia pode garantir a aplicação da radiação de forma mais precisa e localizada no sítio tumoral. A braquiterapia intersticial, vem apresentando melhores resultados estéticos, menor risco de lesão pela radiação de tecidos adjacentes saudáveis como tecido mamário saudável,

pulmonar, cardíaco e musculatura torácica. E quando citamos a braquiterapia de alta taxa de dose, notamos melhor otimização da dosagem, redução de exposição a radiação da equipe de saúde envolvida, redução de custos, além de apresentar menor duração de dias de tratamento, o que o torna mais factível para o paciente (BARRY; HO; MORROW, 2013; NICHOLAS LUKENS et al., 2014; SHAH et al., 2013).

Outro benefício do método é diminuição da exposição à radiação dos profissionais da equipe de saúde e técnica envolvidos, e até mesmo a possibilidade de um tratamento ambulatorial, com diminuição dos custos (CECILIO, 2001).

A braquiterapia de alta taxa de dose é definida por aplicações de taxas de doses superiores a 0,2 Gy/min ou seja, 12Gy por hora de radioisótopo. Foi incorporada no Brasil por volta de 1991, em São Paulo, portanto apresenta vasto período de tempo de prática no país (ESTEVES; OLIVEIRA; FEIJÓ, 2004).

Há algumas maneiras para a realização da braquiterapia, como a utilização de multicateteres que podem ser inseridos intraoperatorio ou após procedimento cirúrgico, e o balão para braquiterapia (SHAH et al., 2013). A técnica que envolve o uso de multicateteres destaca-se como uma das primeiras a ser colocada em prática, com especificidade de colocação dos cateteres a certa distância do foco da lesão (BARRY; HO; MORROW, 2013).

Trata-se de um procedimento seguro, com baixa possibilidade de intercorrências, uma vez que os aparelhos envolvidos apresentam softwares modernos, com controle inclusive do tempo e possível detecção de mudanças ocasionais, bloqueando o aparelho. De qualquer forma, para evitar emergências, deve-se estipular adequadamente a função e responsabilidade de cada membro de profissionais dentro da sala, e previamente introduzir um treinamento adequado de suas funções profissionais. Se faz importante lembrar que durante a remoção dos cateteres, uma possível intercorrência possa ser a dor ou mesmo sangramento local, devendo a sala disponibilizar de kits que possam sanar tais problemas (CECILIO, 2001).

2. OBJETIVOS

Relatar a viabilidade, toxicidade, aspectos estéticos, eficácia e fatores relacionados com o tratamento da irradiação IPAM utilizando BTAD para pacientes com estadio inicial de câncer de mama.

2.1 Objetivo geral

Relatar e avaliar a viabilidade, toxicidade, aspectos estéticos, eficácia, tempo de tratamento, menor custo e fatores relacionados com o tratamento da IPAM utilizando BTAD para pacientes com estágio inicial de câncer de mama.

2.2 Objetivos específicos

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.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, longitudinal, descritivo, analítico com revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, estadios 0-I-II, entre os anos de 2004 e 2013 que receberam IPAM utilizando braquiterapia após a cirurgia conservadora da mama no Instituto do Radium de Campinas, Campinas-SP, Brasil.

Foram selecionados prontuários de pacientes que realizaram tal tratamento no Instituto do Radium de Campinas, Campinas-SP, Brasil.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo espera-se uso de 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 espera-se utilizar os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Para comparação das variáveis numéricas entre grupos espera-se aplicar o teste de Mann-Whitney.

Para estudar os fatores relacionados com o desfecho avalia-se utilizar a análise de regressão logística univariada. Podendo se necessário recorrer também ao método de Kaplan-Meier.

Foram revisados prontuários de 377 pacientes com câncer de mama, nos períodos de março de 2004 a junho de 2013, com diagnóstico de câncer de mama nos estadios 0-I-II, que receberam IPAM utilizando braquiterapia de alta taxa de dose após a cirurgia conservadora da mama. Em relação ao estadiamento, foram encontrado estadios 0, IA, IB e IIA.

Todas as pacientes do estudo eram do sexo feminino.

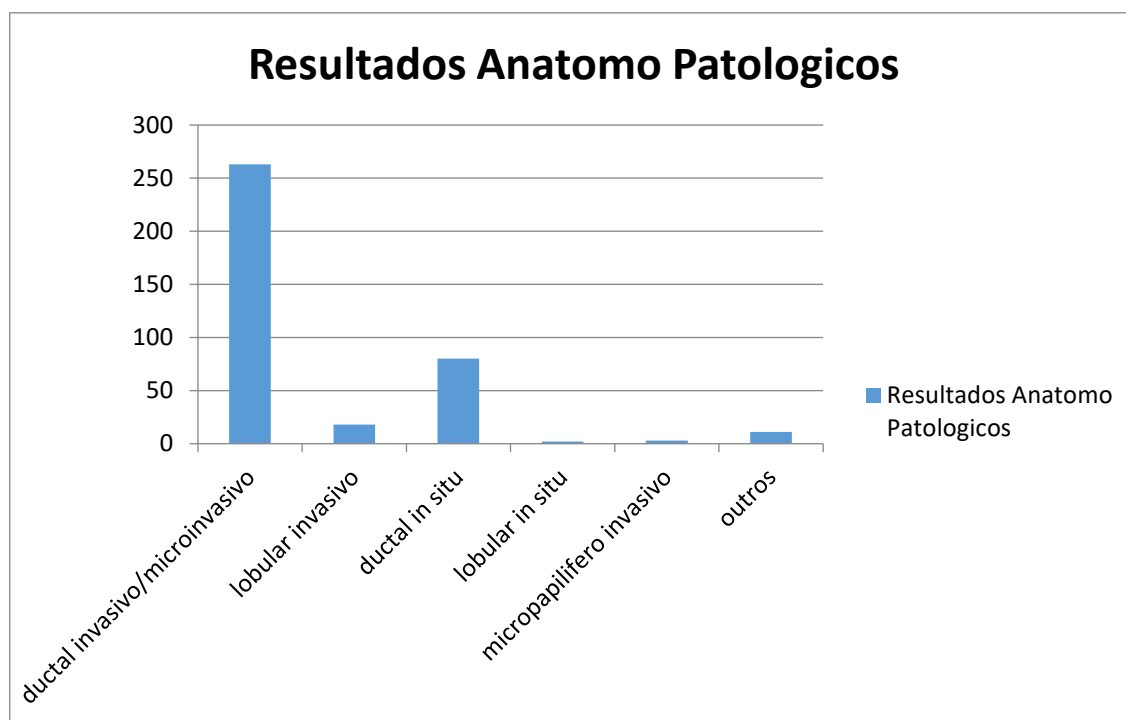
Como variáveis levantadas nesta pesquisa podemos destacar: idade dos pacientes, resultado anatomo patológico das peças cirúrgicas, estadiamento dos pacientes, grau histológico e nuclear tumoral, receptores hormonais de estrogênio e progesterona, expressão do Her2, localização e lateralidade do tumor.

Além disso, averiguou-se também tamanho do tumor, margens cirúrgicas, número de cateteres inseridos, e tempo de seguimento/tratamento.

A média de idade aventada foi de 59 anos, sendo a idade máxima de 90 anos, representando apenas 1 prontuário avaliado.

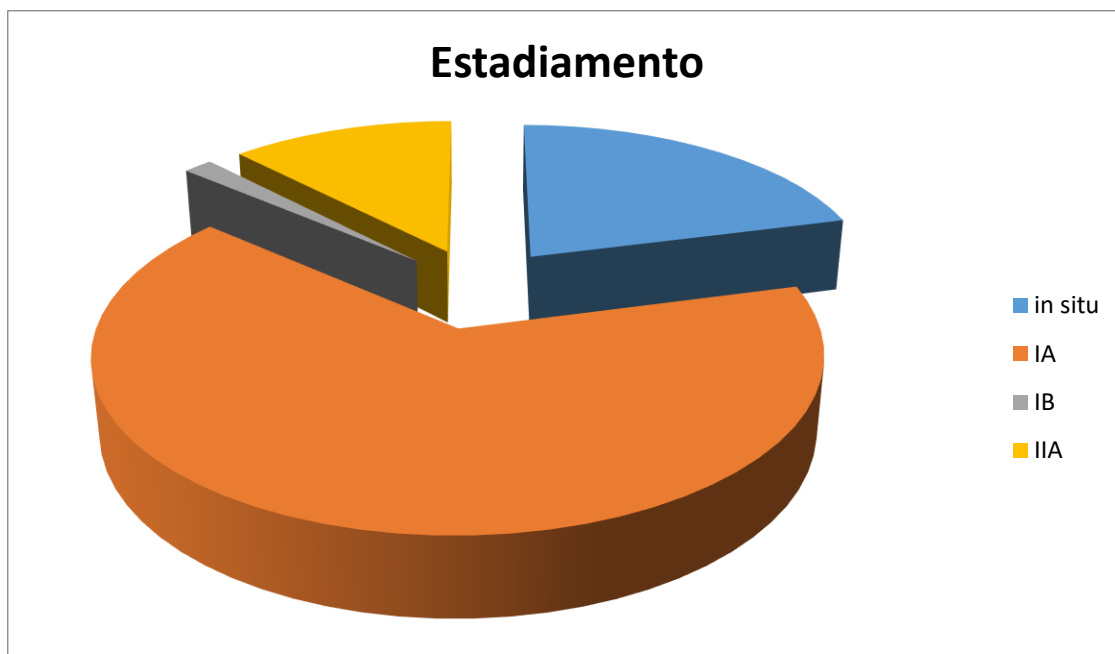
Aproximadamente 70% dos pacientes tinham a histologia de carcinoma ductal invasivo/microinvasivo, 20% ductal *in situ*, 5% lobular invasivo, e a minoria subdividida em outros tipos, como evidencia o gráfico abaixo:

Gráfico 1 : Tipos evidenciados na avaliação anatomo patológica



Em relação ao estadiamento podemos observar os seguintes achados representados no gráfico 2:

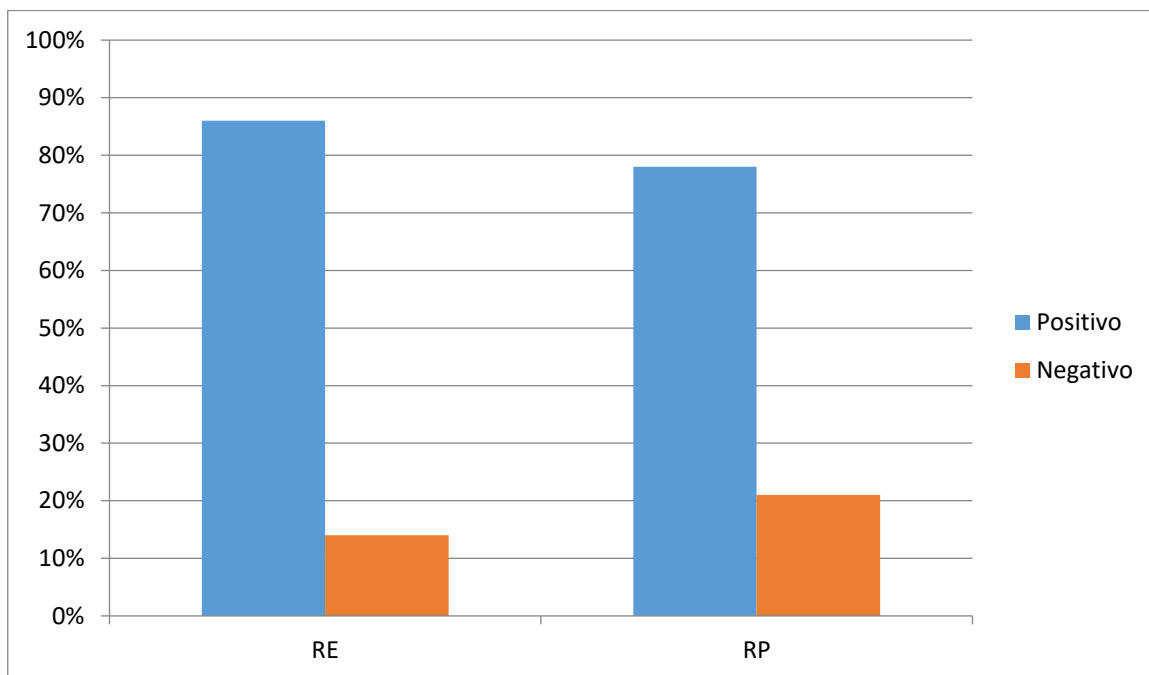
Gráfico 2: Estadiamento



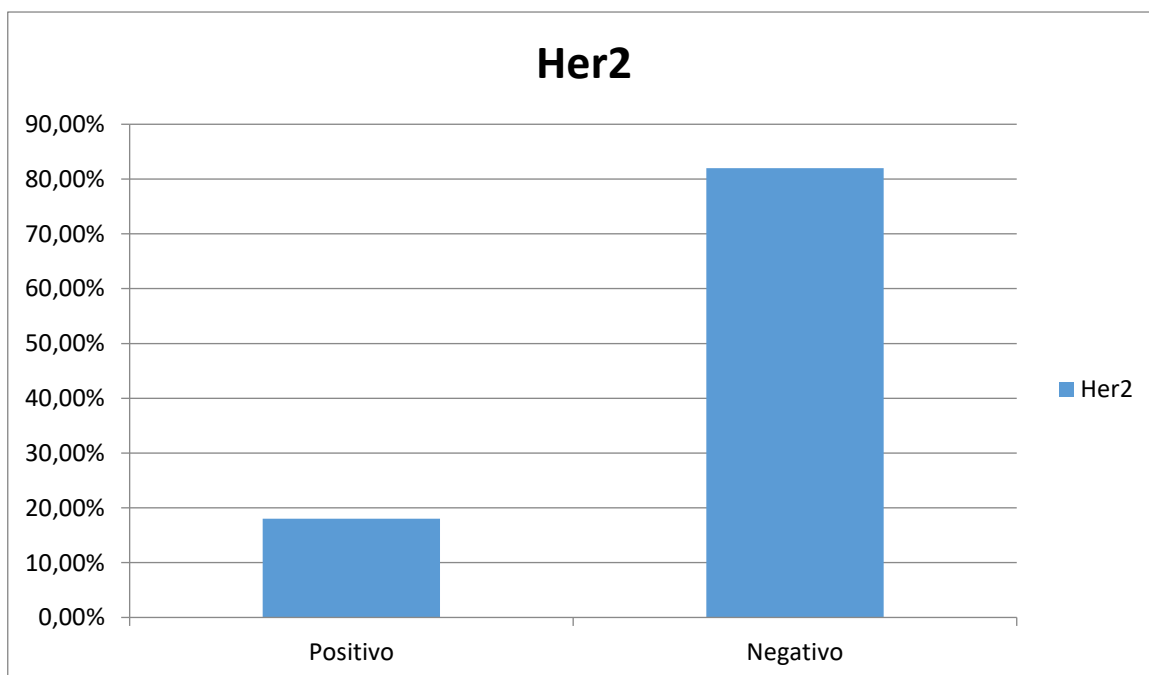
Foram 65% dos pacientes, ou seja 246 pacientes, classificadas como estadio IA, correspondendo a maioria. A minoria estava relacionada com o estadiamento IB, sendo apenas 6 pacientes da amostra.

A maioria das pacientes eram receptores hormonais positivos para estrogênio (86%) e progesterona (79%), correspondendo respectivamente a 323 e 296 pacientes.

Gráfico 3: Receptores hormonais positivos e negativos na amostra.



Já, em relação ao HER2, evidenciou-se na amostra uma predominância de casos com pesquisa negativa, sendo eles 82% dos pacientes conforme descrito no **gráfico 4** abaixo:



Os achados em relação a lateralidade foram discriminados segundo a tabela X abaixo:

Tabela 4: lateralidade da lesão.

Lado	Frequência	Porcentagem
Direito	183	48,54%
Esquerdo	194	51,46%

Em relação ao grau tumoral, foram levantadas informações sobre grau histológico e nuclear, chegando aos valores de grau final citados na tabela abaixo, sendo 63% dos casos grau 3.

Tabela 5: grau final tumoral

Grau final	Nº de pacientes	Porcentagem de pacientes
1	22	5,84%
2	115	30,5%
3	240	63,66%

Foram averiguados também, dentre as variáveis categóricas, a presença de antecedentes familiares para neoplasia mamária e demais neoplasias, como neoplasias de pele, gastro-intestinais, linfomas. Sendo observado também familiares em linha ascendente e descendente. Optado então pela seguinte divisão de acordo com a tabela 6 abaixo:

Tabela 6: história familiar de neoplasia

Antecedentes	Frequência	Porcentagem
negativos	188	49,87%
positivos	189	50,13%

Sobre as variáveis numéricas já citadas anteriormente, foram obtidos os seguintes valores de média:

- idade: 59 anos
- tamanho do nódulo: 1,3 cm
- nº de cateteres: 10
- margem cirúrgica: 3,35 mm

O volume de tratamento englobou o leito tumoral, acrescido de uma margem de 1-2 cm. de HDR 192-Ir, marca *Varian Gammamed* e sistema de planejamento Vitesse Varian.

Foram utilizados em média 10 catéteres para infusão da radiação, sendo no máximo o número de 23 catéteres em apenas 2 pacientes.

Todos os pacientes foram submetidos a ressecção total do tumor primário e uma biópsia do nódulo sentinela (n = 29, 60,4%) ou dissecação axilar de nível I / II (n = 19, 39,6%).

Quatro grampos de titânio foram posicionados nos limites da cavidade de excisão cirúrgica: superior, inferior, medial e lateral.

Foram inseridas quatro a seis (mediana 5) agulhas-guia durante a cirurgia que foram substituídas por cateteres posteriormente. Foi realizado um implante plano único (n = 17, 35,4%) ou duplo (n = 31, 64,6%).

As agulhas foram separadas entre si por uma distância de 1-1,5 cm. A distância do plano do implante para a parede torácica ou a pele subjacente não ultrapassou 1 cm.

Posteriormente, como já citado anteriormente, as agulhas foram substituídas por cateteres flexíveis e fixadas com botões.

A radioterapia foi iniciada após receber relatos histológicos completos, em um intervalo de 6-9 dias após a cirurgia. A radioterapia foi planejada usando o sistema de planejamento de braquiterapia PLATO (Nucletron BV, Veenendaal, Holanda).

Duas radiografias isocêntricas pós-implante foram tomadas em um simulador com ângulos variáveis e utilizadas para digitalização e reconstrução tridimensional dos cateteres e cliques, para otimizar os pontos de dose às posições

da fonte ativa, e estes foram colocados a uma determinada distância de 0,5-1 cm dos cateteres. As posições de distância e fonte ativa foram definidas individualmente para cada cateter, considerando a localização dos cliques.

O tamanho do volume alvo do planejamento foi estimado de tal forma que os pontos de dose de referência estavam a 1-2 cm dos cliques em cada direção.

A dose mediana de referência prescrita foi de 34 Gy em 10 frações ou seja, 3,4 Gy por fração, duas vezes ao dia, separadas por um intervalo mínimo de 6 h entre as aplicações, dentro de 5 dias.

Os pacientes foram tratados em posição supina usando o equipamento de pós-carregamento remoto microSelectron HDR com iridium-192 (Nucletron BV). Antes de cada sessão de radioterapia, um oncologista de radiação monitorou pacientes com complicações e verificou a colocação do cateter.

Para estimar a dose de pele, uma cruz de fio flexível foi posicionada na superfície da pele o mais representativa possível acima das posições da fonte ativa. Durante o processo de digitalização dos implantes, os pontos de dose também foram avaliados com a ajuda de duas radiografias isocêntricas. Foram calculadas doses representativas de pontos de pele e a dose máxima de pele foi documentada para cada paciente.

Os pacientes foram vistos a cada 3 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses a partir de então, com exame físico, radiografia de tórax e exames de sangue. Os exames de mamografia e ultra-som da mama e dos abdômen foram realizados aos 6 meses após o IPAM e, posteriormente, anualmente.

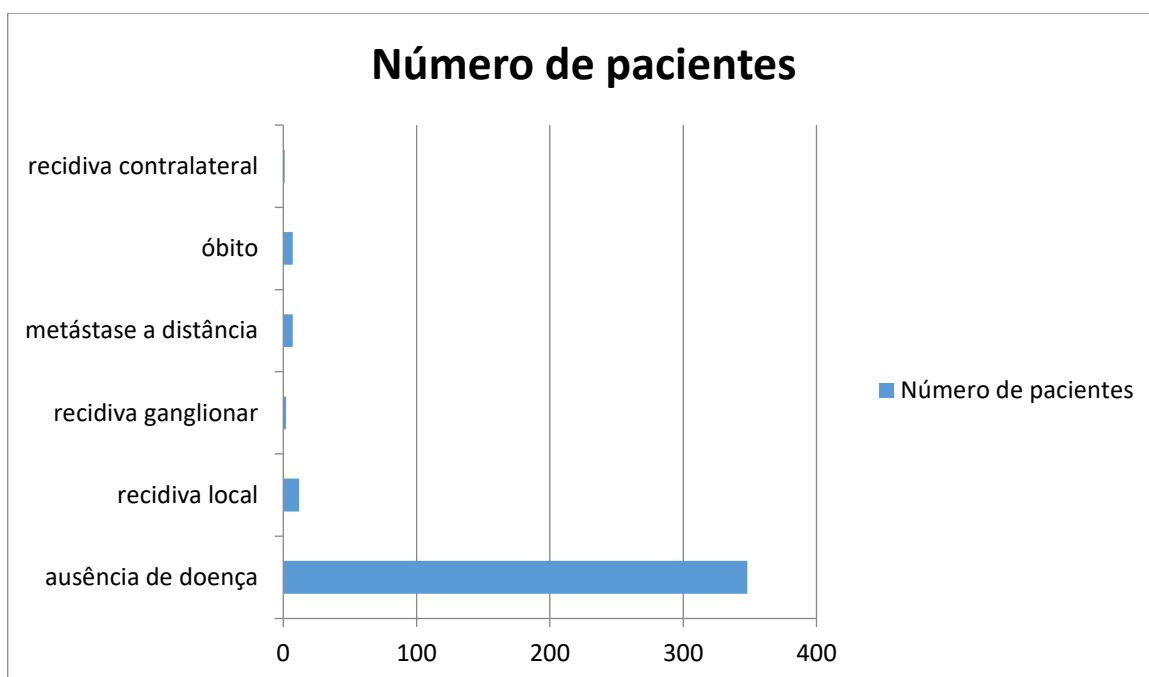
4. RESULTADOS

O tempo mediano de seguimento das pacientes foi de 50,5 meses, com idade média de 59 anos. A média do tamanho do tumor foi 1,37 centímetros.

Em relação a recorrência / ausência de doença, foram obtidos os seguintes resultados (Gráfico 5):

- Ausência de doença observado em 348 pacientes (92,31%)
- Recidiva local ocorreu em doze pacientes (3,18%)
- Recorrência linfonodal regional foi observada em dois pacientes (0,53%), -
- Metástases à distância ocorreram em sete pacientes (1,86%)
- Recorrência na mama contralateral em uma paciente (0,27%).

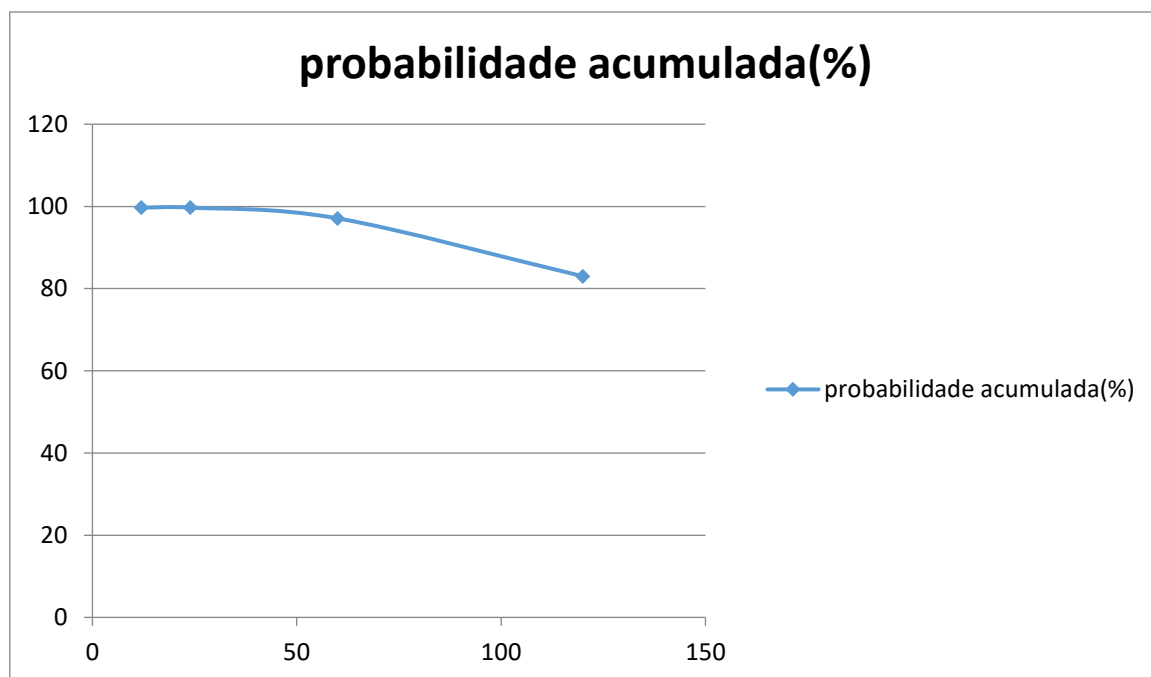
Gráfico 5: Recorrência / ausência de doença após tratamento



Foi observado óbito em sete pacientes, os quais morreram por qualquer causa (1,86%).

A sobrevida livre de recorrência local em 2 anos, 5 anos e 10 anos foi: 99,3%, 97,1% e 83,8%, representado pelo Grafico 6 abaixo:

Gráfico 6: sobrevida livre de doença



Na análise univariada, Her2-negativo e receptor de estrogênio / progesterona negativo, observou-se significância estatística em relação à recorrência local; sendo maior risco de recidiva para RP negativo (risco 4.2 vezes maior) e HER2 positivo (risco 16.5 vezes maior)

Tabela 7: regressão logística univariada para recidiva local

Variável	categorias	valor-p	OR*	IC95%*
ESTADIO	1+2 x 0	0.3651	2.632	0.324;21.385
ESTADIO	3 x 0	0.1181	6.243	0.628;62.077
GH	2 x 1	0.9528	-	
GH	3 x 1	0.9483	-	
GN	2 x 1	0.9672	-	
GN	3 x 1	0.9616	-	
GRAU FINAL	2 x 1	0.9604	-	
GRAU FINAL	3 x 1	0.9523	-	
RE	1 x 0	0.2400	0.447	0.117; 1.713
RP	0 x 1	0.0159	4.179	1.307;13.365
Her2	1 x 0	0.0174	16.429	1.634;165.131
QUADRANTE	QIEx central	0.9981	-	
QUADRANTE	QII	0.9408	-	
QUADRANTE	QSE	0.9497	-	
QUADRANTE	QSI	0.9423	-	
LADO	D x E	0.4837	1.517	0.472;4.872
ANTECEDENTES	S x N	0.5589	1.416	0.441;4.548
IDADE	em anos	0.1958	0.966	0.918;1.018
TAMANHO LESÃO		0.4010	1.405	0.635;3.107
Nº CATETERES		0.7360	1.035	0.846;1.268
MARGEM CIRURGICA		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.

Não se observou infecção local.

Reações cutâneas agudas e tardias foram raras e o resultado cosmético a longo prazo foi muito bom a excelente.

5. CONCLUSÃO

Conforme objetivamos encontrar, a sobrevida livre de recorrência local em 2 anos, 5 anos e 10 anos foi respectivamente: 99,3%, 97,1% e 83,8%, o que mostrou aspecto positivo sobre a técnica aplicada no tratamento (BTAD).

Outro fator que corroborou positivamente nos achados da pesquisa com a utilização de IPAM com BTAD foi a taxa significativamente baixa de recidiva local, que ocorreu em doze pacientes (3,18%), conforme esperado e também levantado em pesquisa bibliográfica já citada anteriormente, como por exemplo em pesquisa de Pasko j.et al que realizaram revisão com aproximadamente 300 casos de IPAM, notando taxa de recorrência de CM similar a RT, principalmente em pacientes “aceitáveis ou com ressalvas” de acordo com os guidelines da American Society Radiation Oncology (ASTRO); e como Antonucci et al evidenciaram em estudo de revisão, taxa de recorrência de aproximadamente 5% em 5 anos após tratamento, considerada adequada em relação a RT.

Não foi observado infecção local, o que ressalta um aspecto positivo da segurança do uso de tal técnica, principalmente nas pacientes com critérios de seleção adequados para sua aplicação.

Além disso, retrata uma preservação estética e adequada, principalmente de tecidos saudáveis ao redor do leito tumoral que foram preservados.

Reações cutâneas agudas e tardias foram raras e o resultado cosmético a longo prazo foi muito bom a excelente.

Pudemos notar também que o fracionamento da dose e sua quantidade pode otimizar o tempo de tratamento dos pacientes, conforme já citado anteriormente como um benefício da IPAM com BTAD (NADER MARTA et al.,2011)

A irradiação parcial e acelerada da mama com BTAD é viável em pacientes selecionadas com estágio inicial de câncer de mama. Além de tratamento eficaz no controle da doença, com evidências de baixa taxa de recorrência ou recidiva local, evidencia também boa resposta na preservação de tecido saudável próximo ao leito tumoral.

Destaca-se também por manter maior parte de tecido mamário saudável, advogando a favor de uma terapêutica menos mutilante.

O controle local e preservação estética foram bons a excelentes, com taxas aceitáveis de toxicidade aguda e tardia, o que corrobora também com achados da literatura já concretizados previamente.

Vale destacar a significância estatística em relação à recorrência local na análise univariada, Her2-negativo e receptor de progesterona negativo; sendo maior risco de recidiva para RP negativo (risco 4.2 vezes maior) e HER2 positivo (risco 16.5 vezes maior)

Tal achado também torna-se esperado de acordo com a literatura já bem estabelecida em relação aos subtipos moleculares tumorais e suas respostas aos tratamentos já existentes. Não somente suas respostas aos tratamentos existentes, como também a identificação de um melhor tratamento a ser instituído para o paciente de acordo com o comportamento gênico do tumor.

Deve ser citado também que o tratamento mostra-se efetivo independente de suas margens cirúrgicas em cirurgia que antecede o mesmo, o que denota suma importância já que reflete bom controle da doença.

Reconhecemos porém as limitações deste trabalho por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado em único Centro de Referência, mas os achados similares encontrados também em literatura pareiam-se com o esperado no caso.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Acesso em 25/04/2016. Disponível em: www.iarc.fr

ARONER, S. A. et al. Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study. **Breast Cancer Research**, v. 12, n. 4, ago. 2010.

BAINES, C. J.; MILLER, A. B.; BASSETT, A. A. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer*, v. 63, n. 9, p. 1816-22, 1989.

BARRY, M.; HO, A.; MORROW, M. The Evolving Role of Partial Breast Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 8, p. 2534–2540, ago. 2013.

BERTUCCI, F. et al. Gene Expression Profiling Shows Medullary Breast Cancer Is a Subgroup of Basal Breast Cancers. **Cancer Research**, v. 66, n. 9, p. 4636–4644, 1 maio 2006.

CECILIO, P. J. Emergências em braquiterapia de alta taxa de dose: manual de conduta. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 1, p. 39–43, fev. 2001.

EDWARDS, J. M. et al. Breast Conservation Therapy Utilizing Partial Breast Brachytherapy for Early-stage Cancer of the Breast: A Retrospective Review From the Saint Luke's Cancer Institute. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 2, p. 174–178, abr. 2015.

ESTEVEZ, S. C. B.; OLIVEIRA, A. C. Z. DE; FEIJÓ, L. F. DE A. Braquiterapia de alta taxa de dose no Brasil. **Radiologia Brasileira**, v. 37, n. 5, p. 337–341, out. 2004.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463–474, dez. 2012.

HAMMOND, M. E. H. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Journal of Oncology Practice**, v. 6, n. 4, p. 195–197, jul. 2010.

Instituto Nacional de Câncer. Acesso em 25/04/2016. Disponível em: www.inca.gov.br

NADER MARTA, G. et al. Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 468–474, jul. 2011.

NICHOLAS LUKENS, J. et al. Modern Brachytherapy. **Seminars in Oncology**, v. 41, n. 6, p. 831–847, dez. 2014.

PASKO, J. et al. Experience with partial breast irradiation for treatment of breast cancer at a community-based cancer center. **The American Journal of Surgery**, v. 207, n. 5, p. 682–685, maio 2014.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.

Projeto Diretrizes. Acesso em 25/04/2016. Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br

RICCI, M. D. et al. Influência da preservação de pele em cirurgia conservadora por câncer de mama sobre as taxas de recorrência local e a distância. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 6, jul. 2003.

SHAH, C. et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. **Brachytherapy**, v. 12, n. 4, p. 267–277, jul. 2013.

SHOWALTER, T. et al. Accelerated partial breast irradiation with brachytherapy: patient selection and technique considerations. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, p. 211, jul. 2015.

SIU, A. L.; ON BEHALF OF THE U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 4, p. 279, 16 fev. 2016.

SKOWRONEK, J.; CHICHEŁ, A. Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative. **Menopausal Review**, v. 1, p. 48–55, 2014.

SKOWRONEK, J.; WAWRZYNIAK-HOJCZYK, M.; AMBROCHOWICZ, K. Review article Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods. **Journal of Contemporary Brachytherapy**, v. 3, p. 152–164, 2012

Sociedade Brasileira de Mastologia. Acesso em 25/04/2016. Disponível em: www.sbmastologia.com.br

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, jan. 2016.

URBAN, C. et al. Cirurgia oncoplástica e reconstrutiva da mama: Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 4, p. 118–124, 12 dez. 2015.

VICINI, F. et al. Five-Year Analysis of Treatment Efficacy and Cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in Patients Treated With Accelerated Partial Breast Irradiation. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 79, n. 3, p. 808–817, mar. 2011.

WENZ, F. et al. Accelerated Partial Breast Irradiation in Clinical Practice. **Breast Care**, v. 10, n. 4, p. 247–252, 15 jul. 2015.