

Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização

GUSTAVO NADER MARTA¹, SAMIR ABDALLAH HANNA², EDUARDO MARTELLA³, JOÃO LUIS FERNANDES DA SILVA⁴, HELOISA DE ANDRADE CARVALHO⁵

¹ Médico-residente do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP

² Doutorando em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP); Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia; Assistente do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês e Preceptor dos Residentes de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP

³ Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP; Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Radioterapeuta do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP

⁴ Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia; Radioterapeuta e Coordenador do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP

⁵ Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP; Radioterapeuta do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres. A escolha terapêutica depende do estágio clínico da doença, das características anatomopatológicas, idade, entre outros. O objetivo do presente estudo é apresentar uma atualização dos conceitos e definições da radioterapia (RT) no tratamento conservador do câncer de mama estágio inicial, enfatizando as indicações, contraindicações, dose e fracionamento da RT (esquema clássico, hipofracionado e irradiação parcial da mama), RT adjuvante no carcinoma ductal *in situ* (CDIS), irradiação das cadeias linfonodais e relação da RT com preditores moleculares de recorrência. Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE, SciELO e Cochrane para a seleção dos principais artigos disponíveis sobre a temática proposta. A RT adjuvante tem um papel definido na abordagem das pacientes com câncer de mama submetidas à terapia cirúrgica conservadora. Em pacientes selecionadas, podem-se empregar esquemas de RT hipofracionada ou irradiação parcial das mamas. Todas as pacientes com CDIS devem receber RT adjuvante. Não se sabe a correlação do papel da RT com preditores moleculares de recorrência local e sistêmica.

Unitermos: Neoplasias da mama; radioterapia; fracionamento de dose; radioterapia adjuvante.

SUMMARY

Early stage breast cancer and radiotherapy: update

Breast cancer (BC) is the most common malignancy among women. Therapeutic options are based on disease staging, histopathological characteristics, age, and others. The objective of the present study is to carry out an update of the concepts and definitions of radiotherapy (RT) in conservative treatment of early-stage breast cancer, with emphasis on indications, contraindications, RT dose fractionation schedules (classic, hypofractionated and partial breast irradiation), adjuvant RT in ductal carcinoma in situ (DCIS) and molecular predictors of recurrence. MEDLINE, SciELO and Cochrane databases were used for article selection. Adjuvant RT is indicated for patients with BC who underwent conservative breast surgery. In selected patients, hypofractionated or partial breast irradiation can be used. Adjuvant RT should be provided for all patients with DCIS. The correlation of RT and molecular predictors of local and systemic recurrence are not yet well-known.

Keywords: Breast neoplasms; radiotherapy; dose fractionation; radiotherapy, adjuvant.

Trabalho realizado no Hospital Sírio-Libanês, Centro de Oncologia, Departamento de Radioterapia, São Paulo, SP

Artigo recebido: 20/01/2011
Aceito para publicação: 10/05/2011

Correspondência para:
Gustavo Nader Marta
Rua Dona Adma Jafet, 91
São Paulo-SP
CEP: 01308-050
gnmarta@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres (sem considerar tumores de pele não melanoma). De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, foram estimados 49.240 casos novos para o ano de 2010, o que corresponde a um risco estimado de 65 novos casos por 100.000 mulheres¹.

O diagnóstico precoce é um dos principais fatores prognósticos, e a escolha terapêutica vai depender do estágio clínico da doença, das características anatomopatológicas, condições clínicas, idade e desejo da paciente.

São considerados como tumores iniciais de mama os estadiados como 0 (*in situ*) a IIB, de acordo com a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*.

Durante muitos anos, a mastectomia radical proposta por Halsted em 1894 foi o tratamento-padrão para o câncer de mama, independentemente de qualquer fator associado. Entretanto, a partir da década de 1980, observou-se mudança na abordagem terapêutica, seguindo a tendência de tratamentos mais conservadores sem, contudo, haver comprometimento da segurança oncológica.

A conservação da mama, que se fundamenta na exérese cirúrgica do tumor (setorectomia ou quadrantectomia) e no manejo axilar (linfonodo-sentinela com ou sem dissecação axilar), seguida de radioterapia (RT), é hoje o tratamento local padrão para a doença em estádios iniciais.

O presente estudo apresenta uma atualização dos conceitos e definições da radioterapia (RT) no tratamento conservador do câncer de mama estágio inicial, enfatizando as indicações, contraindicações, modalidades, dose e fracionamento da RT (esquema clássico, hipofracionado e irradiação parcial da mama), RT adjuvante no carcinoma ductal *in situ* e relação da RT com preditores moleculares de recorrência.

MÉTODOS

Trata-se de uma atualização sobre a temática proposta utilizando as bases de dados MEDLINE, SciELO e Cochrane. Como ferramenta de busca, os descritores “câncer de mama”, “radioterapia”, “estádio inicial” e “tratamento conservador” foram usados para a seleção dos principais artigos disponíveis, com ênfase nos últimos dez anos.

Deu-se maior importância aos artigos prospectivos randomizados fase III, como também àqueles considerados fundamentais na tomada de decisão terapêutica.

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO CONSERVADOR

Pelo menos seis estudos randomizados compararam a mastectomia radical com a cirurgia conservadora seguida de RT e mostraram taxa de sobrevida global equivalente entre essas modalidades terapêuticas². As atualizações com 20 anos de seguimento dos estudos do Instituto Nacional do Câncer de Milão³ e do *National Surgery Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B06⁴ corroboraram esses resultados.

É importante ressaltar que, desde que esses trabalhos foram iniciados, houve importante desenvolvimento das técnicas de imagem de localização tumoral, além da precocização da necessidade, outrora não valorizada, de se obter margens de ressecção livres, a fim de reduzir o risco de recidiva local. Além disso, a utilização da hormonioterapia (HT) adjuvante reduz o risco de recidiva local e aumenta a sobrevida⁵.

Dentro desse racional, alguns estudos analisaram o papel da RT após a cirurgia conservadora em mulheres portadoras de câncer de mama estádios iniciais, com o intuito de identificar um possível subgrupo de pacientes que não se beneficiaria da RT após cirurgia e HT.

Um estudo canadense⁶ randomizou 769 pacientes com 50 anos ou mais, tumores T1-T2 e linfonodos negativos para receber RT da mama e HT com tamoxifeno *versus* HT com tamoxifeno. Em 5,6 anos de seguimento mediano, observou-se que a recorrência local foi de 0,6% e 7,7% ($p < 0,001$) para o primeiro e segundo grupos, respectivamente.

O *Cancer and Leukemia Group B*, o *Radiation Therapy Oncology Group* e o *Eastern Cooperative Oncology Group*⁷ randomizaram 639 pacientes com 70 anos ou mais, estágio clínico I (T1N0M0), com receptores de estrogênio positivos para receber RT e HT ou HT exclusiva. Não houve diferença em termos de metástases a distância e sobrevida global em cinco anos. Existiu melhor controle local nas pacientes que receberam adjuvância combinada (taxa de recorrência local 1% RT HT *versus* 4% HT; $p < 0,001$). Cinquenta e sete por cento das mulheres elegíveis para o estudo declinaram da participação por não concordarem em receber HT sem RT. Apesar desses resultados, alguns autores questionam se uma diferença absoluta de apenas 3% em taxa de controle local justificaria o custo-benefício de um tratamento radioterápico nesse grupo de pacientes. Porém, se levado em consideração o curto período de seguimento desse trabalho (5 anos) com relação à expectativa de vida das mulheres de 10 ou 15 anos, o ganho em termos absolutos seria mais robusto. Ademais, com o advento de modernas técnicas de RT (tridimensional conformada- RT3DC - ou com a modulação da intensidade do feixe - IMRT) é possível proteger satisfatoriamente os órgãos sadios adjacentes (coração, pulmões, esôfago, medula e pele) e obter uma distribuição de dose mais homogênea, reduzindo de forma substancial a toxicidade do tratamento⁸.

Por fim, a mastectomia com preservação do complexo areolopapilar, apesar de ser defendida por alguns autores como cirurgia oncológica⁹, deve ser considerada como tratamento conservador (não existem ainda evidências de nível I que garantam a segurança oncológica da mastectomia com preservação do complexo areolopapilar, chamada também de adenomastectomia), portanto, passível de RT adjuvante. De fato, um estudo de longo prazo do Instituto de Karolinska¹⁰ acompanhando 12 anos de evolução de pacientes tratadas dessa maneira

mostrou uma chance de 28% de recidiva x 8,5% em favor das pacientes que receberam RT pós-operatória.

Dessa forma, a irradiação de toda a mama está indicada para todas as mulheres submetidas à cirurgia conservadora para o câncer de mama em estádios iniciais.

CONTRAINDICAÇÕES AO TRATAMENTO CONSERVADOR

O tratamento conservador no câncer de mama é possível para a maioria das mulheres, porém não aplicável a todas. As contraindicações ao tratamento conservador são subdivididas em absolutas e relativas.

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS

- Persistência de margens positivas após várias tentativas de reexcisão.
- Doença multicêntrica - dois ou mais tumores primários em quadrantes de mama separados.
- Aparência difusa das microcalcificações na mamografia, sugerindo multicentricidade.
- Gravidez, embora possa ser possível fazer uma cirurgia conservadora no último trimestre e a RT após o parto.

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS

- Doenças do tecido conectivo, particularmente a esclerodermia ou as síndromes que têm alta chance de acometimento tegumentar (maiores possibilidades de complicações dérmicas).
- Tumor grande em mama pequena, em que a cirurgia pode resultar em um defeito estético importante.
- Mulheres com mamas volumosas ou pendulares podem ser submetidas à RT desde que seja tecnicamente possível obter-se adequada homogeneidade de dose.
- História de RT prévia na região da mama (por exemplo, doença de Hodgkin ou tratamento conservador da mama ipsilateral).
- Pacientes na pré-menopausa portadoras de mutação de BRCA1/2.

Em muitas situações, pacientes candidatas ao tratamento conservador são submetidas à mastectomia radical em função da utilização de critérios inadequados. Idade, subtipos histológicos, particularidades imunoistoquímicas, metástases para linfonodos axilares e da cadeia mamária interna, localização tumoral e história familiar positiva não contraindicam a terapia conservadora. Além desses parâmetros, muitas pacientes recusam o tratamento conservador devido aos estigmas/medos da RT. Não obstante, a retirada da paciente de suas atividades usuais durante 5 ou 6 semanas para realizar a RT, ou ainda a distância de sua casa ao serviço de RT também são variáveis que pesam na decisão terapêutica da doente¹¹.

MODALIDADES, DOSE E FRACIONAMENTO DA RADIOTERAPIA

ESQUEMA CLÁSSICO

Classicamente, a modalidade utilizada para a RT da mama é a teleterapia. Existem diversos esquemas de dose e fracionamento utilizados, muito embora a maioria dos grandes centros mundiais use de 4.500 a 5.000 cGy de dose total com 180 a 200 cGy/fracção, cinco dias por semana.

Sob a argumentação de que o leito tumoral é o sítio da maior parte das recidivas locais^{12,13} e que maior controle poderia ser conseguido com um reforço de dose (*boost*) no quadrante inicialmente acometido pelo tumor (incluindo a cicatriz cirúrgica) sem aumento considerável de morbidade, começou-se a se considerar essa prática. O real impacto do reforço no tratamento conservador foi avaliado diretamente em dois estudos randomizados.

No estudo de Lyon¹⁴, 1.024 mulheres com tumores invasivos > 3 cm submetidas à excisão local e dissecação axilar (98% de margens negativas) mais RT de toda a mama com dose de 5.000 cGy foram randomizadas para receber 1.000 cGy de reforço no leito tumoral ou nenhum tratamento adicional. Com seguimento mediano de 3,3 anos, a taxa de falha local em cinco anos foi de 3,6% e 4,5%, com e sem reforço, respectivamente ($p = 0,044$).

A *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)¹⁵ randomizou 5.569 mulheres com estádios I e II de câncer de mama submetidas a cirurgia conservadora e RT de toda a mama com dose de 5.000 cGy, entre um reforço de 1.600 a 2.600 cGy *versus* nenhum tratamento adicional. A taxa de recidiva local em cinco anos foi significativamente menor em mulheres que receberam reforço (4,3 *versus* 7,3%), tendo sido mais marcante em mulheres com menos de 45 anos (10,2 *versus* 19,2%). Não houve diferenças em termos de sobrevidas global e livre de metástases a distância em ambos os grupos. Na atualização de dez anos desse estudo¹⁶ o uso do reforço manteve o ganho de controle local (falha local de 10,2% sem reforço *versus* 6,2% com ele $p < 0,0001$) em todas as faixas etárias da amostra.

O reforço pode ser realizado com teleterapia ou com braquiterapia. Naquela, mais comumente utilizam-se elétrons com energia variável, dependendo do tamanho da mama e da profundidade do leito tumoral; nesta, Irídio-192 pode ser usado com a colocação de cateteres plásticos ou agulhas, geralmente em dois planos, para completa cobertura do volume-alvo. Podem ser colocados no momento da cirurgia, com posterior carregamento das fontes radioativas. O uso de teleterapia com fótons também pode ser prescrito para o planejamento do reforço.

A melhor forma de se determinar o local do reforço é pela visualização de cliques metálicos colocados no ato cirúrgico. Na ausência dos mesmos, podem-se utilizar

os exames de imagem (ultrassonografia, mamografia e/ou ressonância magnética das mamas) para servir de guia na localização do leito tumoral, mais a informação da cicatriz cirúrgica. Uma prática comum é tratar todo o quadrante sede da lesão primária.

Outrossim, esta é uma prática desafiadora para o radioterapeuta brasileiro, que quase sempre recebe a paciente após a cirurgia conservadora com reconstrução imediata, sem a devida demarcação por cliques metálicos. Dessa forma, perde-se a referência da cicatriz, que não estará necessariamente sobre o quadrante inicialmente acometido, e há dificuldade de se estabelecer se a margem do parênquima a receber a dose de reforço ainda está na projeção do quadrante em questão.

ESQUEMA HIPOFRACIONADO

Há aproximadamente 15 anos, foram desenhados os primeiros estudos propondo um esquema de tratamento hipofracionado (menor período de tratamento com maior dose por fração). Conseguir-se-ia, hipoteticamente, otimizar o período de tratamento através dessa promissora técnica. Assim, problemas como a escassez de serviços e equipamentos de RT e dificuldades de acesso das pacientes oriundas de grandes distâncias para receber as aplicações de RT poderiam ser menos importantes na decisão terapêutica. Além disso, o tratamento hipofracionado permitiria diminuir filas de espera em serviços públicos de atendimento à saúde, como, por exemplo, no Brasil.

Um estudo canadense¹⁷ randomizou 1.234 mulheres submetidas a tratamento conservador, com margens de ressecção negativas e linfonodos negativos, para receber 4.250 cGy de dose total em 16 frações (22 dias consecutivos), ou 5.000 cGy em 25 frações (35 dias consecutivos). Com um seguimento mediano de 69 meses, a sobrevida livre de recidiva local em cinco anos foi semelhante entre os dois braços (97,2 *versus* 96,8%), assim como a sobrevida global e livre de doença, com 77% de resultados cosméticos excelentes ou bons em ambos os braços. Na atualização desse estudo¹⁸, com 12 anos de seguimento, as taxas de recidiva foram equivalentes: 6,7 para o tratamento-padrão *versus* 6,2% para o hipofracionado, com cerca de 70% de resultados cosméticos excelentes ou bons em ambos os grupos.

Assim, esse é um novo modelo que pode ser utilizado em pacientes selecionadas, devendo ser evitado em situações em que houve administração de quimioterapia prévia, quando há necessidade de se tratar com RT as drenagens linfonodais, em reconstruções plásticas imediatas e em mamas volumosas. O papel do reforço nos esquemas hipofracionados ainda é incerto, pois à época do desenho do estudo canadense não se conhecia o seu real valor. Porém, nos estudos britânicos START, o uso do reforço e a RT das drenagens linfáticas foram permitidos^{19,20}.

IRRADIAÇÃO PARCIAL DA MAMA

Com base, novamente, no racional de que a maioria das recidivas após o tratamento conservador ocorre no quadrante do tumor primário, somado aos aspectos sociais supracitados (distância da residência ao serviço de RT etc.), a possibilidade de realizar RT direcionada apenas para o leito tumoral e não para toda a mama em casos bem selecionados tem sido aventada e testada em estudos com variados níveis de evidência. Essa corrente de pesquisa nomeia a técnica de "Irradiação acelerada parcial da mama (IAPM)".

Diversas técnicas têm sido aplicadas para a IAPM, desde a braquiterapia com alta ou baixa taxa de dose (intersticial ou intracavitária), RT intraoperatória (RTIO) com elétrons ou com ortovoltagem, ou até mesmo RT externa.

A *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)*²¹, em recente publicação, listou suas normativas consensuais concernentes à IAPM, inferindo os critérios e as características das pacientes candidatas a essa nova modalidade terapêutica. Com essa publicação, tida como a principal diretriz para IAPM, admite-se tratar algumas pacientes fora de protocolos investigacionais (Tabela 1).

De forma semelhante, o *Groupe Européen de Curie-thérapie* e a *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*²² também publicaram suas recomendações relativas à IAPM, categorizando as pacientes em baixo risco, risco intermediário e alto risco (boas candidatas, possíveis candidatas e contraindicação para IAPM, respectivamente).

Talvez o principal benefício em se utilizar essas técnicas seja a redução do tempo total de tratamento, que, em vez de ser realizado em seis semanas (RT convencional), pode ser efetuado no momento do ato cirúrgico para retirada do tumor (RTIO), ou em até uma semana após o procedimento operatório (braquiterapia). Apesar de todos os trabalhos apresentarem resultados extremamente promissores, a duração do seguimento de todas as séries é relativamente curta e somente se aplica a pacientes altamente selecionadas.

RADIOTERAPIA ADJUVANTE NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) tradicionalmente é classificado levando-se em consideração o padrão arquitetural (comedonecrose, cribriforme, micropapilar, papilar ou sólido) e representa um conjunto distinto de lesões proliferativas com potencial de invasividade heterogêneo. Sendo assim, existe a necessidade de identificar as lesões com maior probabilidade de agressividade, a fim de se instituir a adequada proposta terapêutica.

Na era da mastectomia radical, os índices de cura se aproximavam de 98%. Com o surgimento do tratamento conservador para os carcinomas invasivos, essa estratégia foi introduzida e considerada padrão para a abordagem do CDIS, apesar de não haver estudos prospectivos e rando-

Tabela 1 – Seleção de pacientes para irradiação acelerada parcial das mamas (IAPM) segundo a *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)*²¹

Critérios utilizados	Possibilidade de IAPM		
	Aceitáveis (todos os fatores)	Com ressalvas (qualquer fator)	Apenas protocolo (qualquer fator)
Idade da paciente	≥ 60 anos	50-59 anos	< 50 anos
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.

mizados comparando a terapêutica conservadora e mastectomia radical para essa população específica.

Três trabalhos demonstraram o benefício de se acrescentar RT adjuvante nas pacientes com CDIS submetidas à cirurgia conservadora. O estudo NSABP B-17²³ incluiu 818 pacientes que foram randomizadas entre cirurgia isolada ou associada à RT de toda mama com dose total de 5.000 cGy. O principal desfecho foi recidiva local, invasiva ou intraductal. Com doze anos de seguimento, a utilização de RT reduziu a taxa de recidiva local cumulativa (16% versus 32%). Quando estratificado em termos de recidivas invasivas e não invasivas, esse ganho foi observado em ambos os subgrupos, embora a redução das invasivas tenha sido maior do que as não invasivas (16,8 versus 7,7% e 14,6 versus 8%, respectivamente). Não houve impacto em sobrevida global e câncer-específica.

Em outro estudo com desenho semelhante (*European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC 10853*)²⁴, 1.010 pacientes portadoras de CDIS tratadas com cirurgia conservadora com tumores > 5 cm foram randomizadas entre RT de toda mama (dose de 5.000 cGy) ou acompanhamento clínico. Após 4,3 anos de seguimento, as que receberam RT tiveram menores taxas de recidiva invasiva (4,8 versus 8%) e não invasiva (5,8 versus 8,8%), quando comparadas ao grupo sem adjuvância.

O estudo cooperativo (Inglaterra - Austrália - Nova Zelândia)²⁵, com atualização apresentada no *32nd San Antonio Breast Cancer Symposium (2009)*²⁶, randomizou 1.701 pacientes submetidas à cirurgia por CDIS com margens livres nos seguintes grupos: cirurgia isolada, cirurgia com RT, cirurgia com tamoxifeno, cirurgia com RT e tamoxifeno. Após 53 meses de seguimento médio, a RT di-

minuiu a incidência de doença invasiva ipsilateral (risco relativo: 45%) e de CDIS ipsilateral (risco relativo: 36%). A utilização da hormonoterapia não reduziu a ocorrência de tumores invasivos ipsilaterais, mas diminuiu a recidiva global do CDIS (risco relativo: 68%).

Apesar de existirem críticas aos estudos do NSABP B-17 e EORTC 10853 devido às avaliações patológicas e mamográficas não estarem em concordância com os padrões atuais, há evidente vantagem da utilização da RT na redução do risco relativo de recidiva local quando comparado com monoterapia cirúrgica. Não existem dados concretos na literatura capazes de selecionar subgrupos de pacientes com CDIS que pouco ou quase não se beneficiariam da RT após cirurgia conservadora.

PREDITORES MOLECULARES DE RECORRÊNCIA

Tradicionalmente, a decisão da melhor abordagem para o tratamento das pacientes com câncer de mama está baseada nas características clínico-patológicas como estadiamento (TNM), status das margens cirúrgicas, histologia e idade da paciente. Entretanto, com o crescente conhecimento de biologia molecular, o conceito de que o tumor de mama representa um grupo heterogêneo de doenças é cada vez mais aceito e hoje se investiga se essas particularidades moleculares poderiam modificar a estratégia terapêutica empregada.

A mais recente classificação dos tumores de mama com a participação da biologia molecular tende a subdividi-los nas categorias luminal A ou B, HER-2 positivo ou negativo e triplo negativo. Da mesma forma, a utilização de preditores moleculares que avaliam a expressão genética também poderia ser empregada na avaliação do risco de recidiva local.

Apesar de os primeiros estudos publicados auxiliarem na decisão da opção de tratamento adjuvante sistêmico a ser usado, ainda não há ensaio clínico que correlacione o papel da RT com preditores moleculares de recorrência local e sistêmica^{27,28}.

CONCLUSÃO

As indicações e contraindicações da RT adjuvante na abordagem terapêutica das pacientes com câncer de mama estágio inicial submetidas a tratamento conservador estão bem definidas pela literatura. Para pacientes selecionadas, podem-se empregar esquemas de RT hipofracionada ou irradiação parcial da mama, pois há evidências de que esta opção é equivalente em termos de controle local ao esquema clássico de irradiação das mamas.

A RT adjuvante no carcinoma ductal *in situ* deve ser facultada para todas as pacientes, especialmente as mais jovens, pela redução do risco relativo de recidiva local. Não há dados concretos na literatura capazes de selecionar subgrupos de pacientes com CDIS que pouco ou quase não se beneficiariam da RT após cirurgia conservadora.

A correlação do papel da RT com preditores moleculares de recorrência local e sistêmica ainda deve ser mais estudada.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
- Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1444-55.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccocci R, Luini A *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
- Smith IE, Ross GM. Breast irradiation after lumpectomy - no longer always necessary. *N Engl J Med*. 2004; 351(10):1021-3.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M *et al.* Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963-70.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B *et al.* Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
- Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W *et al.* A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2085-92.
- Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249(3):461-8.
- Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):143-8.
- Pawlik TM, Buchholz TA, Kuerer HM. The biologic rationale for an emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;199(3):479-92.
- Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P *et al.* Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1659-64.
- Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):717-22.
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM *et al.* Role of 10 Gy in the conservative treatment of early breast cancer: results of randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15(3):963-8.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Boogaert W, Barillot I *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Boogaert W, Barillot I *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Impact of radiation dose on local control, fibrosis and survival after breast conserving treatment: 10 years results of the EORTC trial 22881-10882. *Proceedings of San Antonio Breast Cancer Symposium* 2006.
- Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L *et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20.
- START Trialists Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
- Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR. START Trial Management Group. *Lancet Oncol*. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11(3):231-40.
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH *et al.* Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.
- Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J *et al.* GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-73.
- Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
- Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C *et al.* Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2263-71.

25. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
26. Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred N, Forbes J *et al.* Long-term results from the UK/ANZ DCIS trial in women with locally excised DCIS. Oral Presentations of 32nd San Antonio Breast Cancer Symposium. 9-13 December; 2009.
27. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smer J. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1671-6.
28. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684-91.