

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA**

**AVALIAÇÃO DE UM ESQUEMA ALTERNATIVO  
DE APLICAÇÃO DA DOSE DE REFORÇO  
DE RADIOTERAPIA (*BOOST*) EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE MAMA VISANDO DIMINUIR  
O TEMPO TOTAL DE TRATAMENTO**

**Marcus Simões Castilho**

**Belo Horizonte  
2012**

**MARCUS SIMÕES CASTILHO**

**AVALIAÇÃO DE UM ESQUEMA ALTERNATIVO  
DE APLICAÇÃO DA DOSE DE REFORÇO  
DE RADIOTERAPIA (*BOOST*) EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE MAMA VISANDO DIMINUIR  
O TEMPO TOTAL DE TRATAMENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Saúde da Mulher.

Área de concentração: Patologia ginecológica.

Orientador: Prof. Dr. Cezar Alencar de Lima Rezende.

Coorientador: Prof. Dr. Washington Cançado Amorim.

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Medicina da UFMG**

**2012**

Castilho, Marcus Simões

C352a Avaliação de um esquema alternativo de aplicação da dose de reforço de radioterapia (Boost) em pacientes com câncer de mama visando reduzir o tempo total de tratamento [manuscrito]./ Marcus Simões Castilho. - - Belo Horizonte: 2012.

73 fl.: il.

Orientador: Cezar Alencar de Lima Rezende.

Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica e Mamária.

Dissertação ((mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da mama. 2. Radioterapia. 3. Fracionamento de Dose. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende, Cezar Alencar de Lima. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WP 870

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato Lima dos Santos

### **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes.

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia:** Prof. João Gilberto de Castro e Silva

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER**

**Área de Concentração em Reprodução Humana e Patologia Ginecológica e Mamária**

**Coordenador:** Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

**Subcoordenadora:** Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

#### **Colegiado**

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Prof. Selmo Geber

Prof. Victor Hugo de Melo

Gabriel Costa Ozanan – Representante Discente



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
cpq@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **MARCUS SIMÕES CASTILHO** nº de registro 2010653160. No dia **vinte e sete de julho de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"AVALIAÇÃO DE UM ESQUEMA ALTERNATIVO DE APLICAÇÕES DA DOSE DE REFORÇO DE RADIOTERAPIA (BOOST) EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA VISANDO DIMINUIR O TEMPO TOTAL DE TRATAMENTO"**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher – Área de concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução. Abriando a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Washington Cançado Amorim/Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Robson Ferrigno	Instituição: FAP	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof. Eduardo Batista Cândido	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado Apto

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de julho de 2012.

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende/Orientador \_\_\_\_\_  
 Prof. Washington Cançado Amorim/Coorientador \_\_\_\_\_  
 Prof. Robson Ferrigno \_\_\_\_\_  
 Prof. Eduardo Batista Cândido \_\_\_\_\_  
 Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador \_\_\_\_\_

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFITE UFMG  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)



## DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Cezar Alencar de Lima Rezende, Washington Caçado Amorim, Robson Ferrigno e Eduardo Batista Cândido, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO DE UM ESQUEMA ALTERNATIVO DE APLICAÇÕES DA DOSE DE REFORÇO DE RADIOTERAPIA (BOOST) EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA VISANDO DIMINUIR O TEMPO TOTAL DE TRATAMENTO”** apresentada pelo mestrando **MARCUS SIMÕES CASTILHO** para obtenção do título de mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 27 de julho de 2012.

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende  
Orientador

Prof. Washington Caçado Amorim  
Coorientador

Prof. Robson Ferrigno

Prof. Eduardo Batista Cândido

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Cezar Alencar de Lima Rezende, orientador, e Prof. Dr. Washington Cançado Amorim, coorientador, pela disponibilidade e pelas sábias orientações.

Aos amigos e colegas do Grupo de Estudos em Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O aprendizado e compartilhamento de experiências nas muitas reuniões foram fundamentais na construção e execução deste estudo. Em especial, Leandro Ramires e Henrique Couto, pelas opiniões e ajuda direta na elaboração do trabalho.

Ao colega físico, Hugo Leonardo, pelo dedicado auxílio na execução dos planejamentos da radioterapia.

Aos colegas do Centro de Radioterapia do Hospital São Francisco, de cuja em reunião surgiu a ideia sobre a realização deste estudo.

### **Divulgação dos interesses dos pesquisadores envolvidos**

Marcus Simões Castilho, pesquisador principal: o pesquisador é médico rádio-oncologista. Não possui qualquer interesse sobre o resultado positivo ou negativo do estudo. A possibilidade de mudança na forma de aplicação do reforço de dose sobre o leito cirúrgico não tem impacto sobre o recebimento por procedimentos de radioterapia, uma vez que o esquema proposto no estudo não altera o número de campos de radioterapia em relação ao tratamento padrão no Brasil.

Não existem empresas envolvidas ou beneficiadas pela alteração do esquema terapêutico proposto.

## RESUMO

**CASTILHO MS.** *Avaliação de um esquema alternativo de aplicação da dose de reforço de radioterapia (Boost) em pacientes com câncer de mama visando diminuir o tempo total de tratamento.* Mestrado. Pós-Graduação em Saúde da Mulher. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Introdução:** a radioterapia é parte fundamental do tratamento conservador do câncer de mama. O tratamento padrão envolve dose de aproximadamente 50 Gy sobre toda a mama e reforço de 10 Gy sobre o leito tumoral. O fracionamento longo dessa dose de radioterapia frequentemente dificulta a opção pelo tratamento conservador ou a adesão ao tratamento. Esquemas alternativos de fracionamento podem reduzir o tempo total de tratamento. **Objetivos:** os objetivos deste estudo são avaliar a reprodutibilidade de um esquema alternativo de aplicação da dose de reforço com a intenção de diminuir o tempo total de tratamento, avaliar a toxicidade aguda e subaguda desse fracionamento e avaliar o resultado estético final. **Pacientes e método:** o total de 43 pacientes recebeu esquema de fracionamento com 50,4 Gy em 28 frações sobre toda a mama e reforço semanal de 1,12 Gy sobre o leito tumoral em seis semanas. A reprodutibilidade do tratamento foi avaliada. As pacientes foram estudadas quanto aos dados demográficos e sociais, efeitos colaterais agudos e subagudos, resultado estético final. **Resultados:** o estudo foi considerado reprodutível e nenhuma fração do reforço deixou de ser aplicada. A incidência de efeitos colaterais grau 2 ou mais foi de 26% ao término da radioterapia, com apenas 16% ao final de seis meses de seguimento. O efeito estético final foi excelente ou bom em 97% dos casos. **Conclusão:** o fracionamento proposto é reprodutível e produz baixa incidência de efeitos colaterais relevantes, com ótimo resultado estético final.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Radioterapia; Fracionamento de dose.

## ABSTRACT

**Background:** radiotherapy is an essential part of the conservative treatment of breast cancer. Standard treatment involves a dose of approximately 50 Gy to the whole breast, and a boost of about 10 Gy to the tumor bed. Throughout this dose fractionation radiotherapy frequently hampers the choice of conservative treatment, or treatment compliance. Alternative fractionation schemes can reduce the total treatment time. **Objectives:** the objectives of this study are to evaluate the reproducibility of an alternative scheme for the delivery of the boost dose aiming on reducing the total treatment time, to evaluate the acute and sub acute toxicity of such fractionation, and assess the final cosmetic result. **Patients and Methods:** forty-three patients received a fractionation scheme with 50.4 Gy in 28 fractions over the entire breast and a weekly boost of 1.12 Gy on the tumor bed, for six weeks. The reproducibility of the treatment was evaluated. Patients were accessed for demographic and social data, acute and sub acute side effects, and the final cosmetic result. **Results:** the study was considered reproducible, and none of the boost fractions were omitted. The incidence of grade 2 or higher side effects was 26% at the end of the treatment, and only 16% after 6 months follow-up. The final cosmetic result was excellent or good in 97% of the cases. **Conclusion:** the proposed fractionation schedule is reproducible, and produces a low incidence of relevant side effects, with excellent esthetic results.

**Keywords:** Breast neoplasms. Radiotherapy. Dose Fractionation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BCC	<i>Boost</i> concomitante
C3D	Conformacional 3ª dimensão
CDis	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
Gy	<i>Gray</i>
HR	<i>Harzard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IC	Intervalo de confiança
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
N	Linfonodal
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NSABP	<i>National surgical adjuvant breast and bowel project</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy and Oncology Group</i>
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
START	<i>Standardisation of Breast Radiotherapy</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UK	<i>United Kingdom</i>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Simulação e planejamento isocêntrico – o isocentro para o tratamento da mama total foi marcado com tinta vermelha, e o isocentro para o tratamento do volume de reforço foi marcado com tinta azul.....	30
FIGURA 2 - Comparação entre o esquema de tratamento usual e o esquema alternativo proposto de aplicação da dose de reforço de radioterapia ( <i>boost</i> ). Redução do tempo total de tratamento.....	30
FIGURAS 3 a 8 - Exemplos de planejamento de radioterapia de mama total com reforço concomitante sobre o leito cirúrgico.....	65
FIGURA 9 - Exemplo de um tratamento completo.....	67
GRÁFICO 1 - Avaliação e graduação dos resultados estéticos, através observação clínica da aparência da mama, através da escala do Radiation Therapy Oncology Group <sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento, graduado pelo médico avaliador.....	39
GRÁFICO 2 - Avaliação e graduação dos resultados estéticos através observação clínica da aparência da mama, através da escala do Radiation Therapy Oncology Group <sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento, graduado pela paciente.....	40
GRÁFICO 3 - Incidência acumulada de efeitos colaterais agudos e subagudos de pele e subcutâneo em 42 pacientes submetidas à realização do boost concomitante ao tratamento radioterápico da mama total por câncer de mama. N= 42.....	43
GRÁFICO 4 - Incidência acumulada de <i>rash</i> cutâneo, antes e após a radioterapia com a dose de reforço aplicada concomitante ao tratamento da mama total. N= 42.....	44
GRÁFICO 5 – Incidência de hiperchromia no momento da avaliação antes e após a radioterapia com a dose de reforço aplicada concomitante ao tratamento da mama total. N=42.....	44
GRÁFICO 6 - Incidência acumulada de fibrose de qualquer tipo no momento da avaliação, antes e após a radioterapia com dose de reforço concomitante ao tratamento da mama total. N= 42.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabelas</b>	<b>Página</b>
TABELA 1 - Características da população estudada segundo a raça, estado menopausal, estágio do câncer de mama, presença de receptores hormonais no tumor, receptores HER2, presença de carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDis), realização de quimioterapia e de hormonioterapia. N= 43.....	36
TABELA 2 - Características da população estudada segundo o modo de transporte ao centro de tratamento, problemas referidos pela paciente, importância da redução do tempo de tratamento.....	37
TABELA 3 - Avaliação e graduação dos resultados estéticos através observação clínica da aparência da mama através da escala do <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> <sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento. N=43.....	41
TABELA 4 - Comparativo da toxicidade aguda e do efeito cosmético final entre o estudo atual e a literatura.....	48
TABELA 5 - Incidência de efeitos colaterais pelo CTCAE v3.0.....	69

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

<b>Tópico</b>	<b>Página</b>
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Importância da dose de reforço.....	17
2.2 Reforço de radioterapia sobre o leito tumoral ( <i>boost</i> concomitante).....	18
2.3 Importância da duração do tratamento e da distância da residência da paciente ao centro de radioterapia.....	21
2.4 Esquemas alternativos de fracionamento em radioterapia.....	22
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4 PACIENTES E MÉTODO.....	26
4.1 Pacientes.....	26
4.1.1 Critérios de inclusão.....	26
4.1.2 Critérios de exclusão.....	26
4.1.3 Perfil das pacientes acompanhadas na unidade de tratamento.....	27
4.2 Método.....	28
4.2.1 Avaliação da reprodutibilidade.....	28
4.2.2 Descrição da radioterapia.....	28
4.2.3 Coleta dos dados.....	31
4.3 Metodologia estatística.....	33
4.4 Parecer ético.....	34

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

5 RESULTADOS.....	35
5.1 Descrição da população estudada.....	35
5.2 Reprodutibilidade da técnica de tratamento.....	38
5.3 Resultado estético.....	39
5.4 Efeitos colaterais agudos e subagudos.....	42
6 DISCUSSÃO.....	44
7 CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICES E ANEXO.....	65

## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento conservador para o câncer de mama nos estádios iniciais tornou-se o tratamento padrão desde a publicação dos estudos prospectivos que mostraram a equivalência desse tratamento com a mastectomia total<sup>1-11</sup>.

A radioterapia é parte fundamental do tratamento conservador. O objetivo da radioterapia adjuvante à cirurgia conservadora é tratar com sucesso as células tumorais remanescentes e manter os efeitos adversos dentro de limites esteticamente toleráveis.

O maior estudo americano, o *National surgical adjuvant breast and bowel project* (NSABP) B06<sup>5</sup>, comparou a mastectomia total com dois braços de cirurgia conservadora (com ou sem radioterapia associada). Os braços que receberam mastectomia e cirurgia conservadora com radioterapia tiveram evolução virtualmente idêntica, enquanto que o braço que recebeu cirurgia conservadora sem radioterapia associada apresentou incidência de recorrência local quase proibitiva (próximo de 40% em 20 anos, comparada à incidência abaixo de 15% em 20 anos para o braço que recebeu radioterapia)<sup>5</sup>. Não foi utilizada dose de reforço sobre o leito operatório.

O estudo menor conduzido por Poggi *et al.* (2003)<sup>9</sup> no *National Cancer Institute* (NCI) americano comparou apenas pacientes submetidas à mastectomia radical e pacientes submetidas à cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante. Os resultados evidenciaram índices de recidiva local em 18 anos de 22% no braço do tratamento conservador. Parte dessas recidivas foi resgatada com sucesso por mastectomia de salvamento e os resultados foram novamente semelhantes entre os grupos<sup>9</sup>. Também não foi utilizada dose de reforço sobre o leito operatório.

Os achados europeus de maior seguimento estão disponíveis na literatura<sup>12</sup>. O estudo italiano mostrou, após 20 anos de seguimento, taxa de recorrência local de apenas 8,8% no grupo submetido ao tratamento conservador. A taxa de recidiva local no grupo de pacientes mastectomizadas foi significativamente mais baixa (2,3%), mas novamente a sobrevida global e câncer específico foram similares. Essa pesquisa utilizou a dose de reforço sobre o leito

operatório, o que pode explicar os melhores resultados em termos de controle local, comparado aos estudos americanos.

Considerando que os resultados foram similares para o controle da doença entre o tratamento conservador e a mastectomia radical, passa a ter importância estética a preservação da mama e, por consequência, a melhora da qualidade de vida da paciente.

De modo geral, o tratamento conservador pode diminuir o trauma psicológico<sup>13,14</sup>, traz melhor percepção pessoal do próprio corpo após o tratamento<sup>13-17</sup> e possivelmente diminui o impacto na qualidade de vida (principalmente no que se refere à melhor imagem corporal)<sup>13,18-24</sup>. Apesar de os estudos serem controversos e de várias situações contraditórias, parece haver boa concordância sobre a melhor percepção da imagem corporal e melhor manutenção da qualidade de vida sexual nas pacientes submetidas ao tratamento conservador, sem alteração do medo de recorrência do tumor.

A dose de reforço sobre o leito tumoral (chamada comumente de *boost*) faz parte do tratamento radioterápico (dentro do tratamento conservador), pois reduz a incidência de recorrências locais na mama tratada<sup>1,25-33</sup>.

A dose de reforço pode ser empregada de várias maneiras, mas na maioria das vezes é usada após o tratamento da mama total<sup>1,34-38</sup>.

No Brasil, o esquema mais utilizado é aquele que trata a mama acometida com 50 a 50,4 Gy, seguido de uma dose de reforço sobre o leito tumoral de 9 a 10 Gy. A radioterapia é geralmente fracionada em 30 a 33 frações com 1,8 a 2 Gy por dia e duração de sete semanas<sup>39</sup>.

Como resultado desse longo esquema de radioterapia, pacientes idosas ou que moram muito distante dos centros de radioterapia enfrentam sérios problemas de logística de transporte e hospedagem<sup>40</sup>. Esses problemas sociais podem ocasionar interrupções deletérias para o tratamento ou até mesmo impedir a realização da radioterapia adjuvante.

Esquemas alternativos de fracionamento estão sendo investigados com a intenção de diminuir o tempo de tratamento, mas manter o isoefeito de controle tumoral. Essas investigações incluem irradiação parcial de mama com altas doses por dia e fracionamento acelerado, mas também esquemas de irradiação de mama total com fracionamentos mais curtos. Esses esquemas ainda estão em

avaliação, a fim de definirem-se as melhores alternativas para diminuir o tempo total de tratamento<sup>1,27,37,41-56</sup>.

Técnicas mais avançadas de planejamento da radioterapia são utilizadas na maioria dos estudos de fracionamento encurtados (radioterapia guiada por imagem, planejamento conformacional guiado por tomografia, entrega de dose de radiação modulada por *softwares* complexos)<sup>13,18-24,37,41,42,49,57-60</sup>. Entretanto, o benefício clínico dessas técnicas é ainda controverso<sup>61,62</sup>. No Brasil, a técnica de planejamento de radioterapia de mama autorizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a de planejamento bidimensional, em que a localização de aplicação da radiação é guiada por radiografias e o cálculo da dose a ser entregue é feito sobre um plano único de corte sobre a região de maior espessura da mama. A técnica de planejamento prevista na lista de cobertura mínima obrigatória para convênios é a de planejamento tridimensional, que é guiada por tomografia computadorizada.

A técnica mais utilizada para a realização do *boost* concomitante ao tratamento da mama total é a de radioterapia com intensidade modulada do feixe, *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT). É uma técnica complexa que envolve altos investimentos em *hardware* (colocação de um colimador multilâminas sob a saída do feixe de radiação do acelerador linear), *software* (sistema de planejamento especial para este tipo de técnica), além de profissionais treinados no método (médicos, físicos e técnicos de radioterapia)<sup>39</sup>. Atualmente, está disponível somente em grandes centros e não está na cobertura de procedimentos autorizados nem pelo SUS nem por convênios (não está prevista no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS). Só pode ser realizada no Brasil por autorizações especiais e eventuais por convênios de saúde ou custeada pelos próprios pacientes (financiamento próprio do procedimento).

O estudo proposto por nosso grupo tem por objetivo avaliar a reprodutibilidade de um esquema de fracionamento mais curto, avaliar a toxicidade aguda e subaguda, a aplicação da dose de reforço sobre o leito cirúrgico uma vez por semana, durante e concomitante ao tratamento radioterápico da mama total feito cinco vezes por semana, com planejamento bidimensional.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Importância da dose de reforço

Baterlink *et al.*(2007 e 2001)<sup>25,63</sup> do *Netherlands Cancer Institute*, publicaram resultados de 10 anos do estudo prospectivo randomizado *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 22881-10882). Esse trabalho europeu comparou 2.661 pacientes que receberam dose de reforço sobre o leito tumoral com 2.657 que não receberam dose de reforço. A redução relativa das recidivas locais foi de cerca de 40% (10,2% nas pacientes que não receberam o *boost* e 6,2% nas que receberam o *boost*, resultado estatisticamente significativo; *harzard ratio* - HR 0,59). A diferença foi estatisticamente significativa em todas as faixas etárias. A incidência de mastectomia de resgate foi diminuída em 41% nas pacientes que realizaram a dose de reforço. Houve aumento também significativo da incidência de fibrose grave nas pacientes que receberam o reforço (4,4% *versus* 1,6%).

O mesmo grupo de pacientes do EORTC 22881-10882 foi avaliado, ressaltando-se que o efeito benéfico do reforço acontece para todos os grupos etários, apesar de ter mais amplitude para as pacientes mais jovens<sup>64</sup>.

Estudo da Universidade de Florença, Itália, também publicou sua experiência com 1.138 pacientes analisadas retrospectivamente. Neste, 739 pacientes receberam o reforço de radioterapia e 399 não o receberam. Os autores verificaram que, na análise multivariada, a dose de reforço sobre o leito operatório foi estatisticamente relacionada à redução do risco de recidiva do câncer de mama, com fator de proteção de 0,27 (HR com intervalo de confiança de 0,14-0,52). Esse efeito foi mais evidente em mulheres mais jovens<sup>28</sup>.

O Centro Hospitalar *Lyon Sud*, Lyon, França, procedeu a estudo randomizado com 1.024 mulheres com tumores iniciais. Dessas, 521 receberam dose de reforço de 10 Gy sobre o leito operatório e 503 receberam somente 50 Gy sobre a mama total. A adição da dose de reforço reduziu significativamente a incidência de recorrência local (3,5 vs 4,5%)<sup>32</sup>.

## 2.2 Reforço de radioterapia sobre o leito tumoral (*boost* concomitante)

O reforço de dose de radioterapia é historicamente aplicado após a realização do tratamento radioterápico da mama total<sup>1,34-38</sup>. Com o desenvolvimento da radioterapia e o aparecimento de novas técnicas de aplicação, a administração do reforço de dose concomitante ao tratamento do volume principal começou a ser testado. Inicialmente, a exequibilidade foi testada em pacientes com tumores de cabeça e pescoço<sup>65</sup> e posteriormente em outros tumores ginecológicos<sup>66</sup>. Com o sucesso da nova técnica, a realização desse novo fracionamento começou a ser utilizado também na radioterapia da mama<sup>46</sup>. Vários estudos sobre a realização do reforço concomitante à radioterapia da mama total foram publicados, como se segue.

Estudo retrospectivo da Universidade de Groningen, Holanda, com os primeiros 90 pacientes que receberam radioterapia conformacional tridimensional e reforço de dose concomitante ao tratamento da mama<sup>55</sup> teve os resultados atualizados posteriormente, com 752 pacientes<sup>42</sup>. A mama total foi tratada com 50,4 Gy em 28 frações e diariamente foi aplicada dose de reforço sobre o leito tumoral de 0,5 Gy. Com seguimento médio de 41 meses, apenas seis recorrências locais foram observadas, gerando 99,2% de sobrevida livre de recorrência local em três anos. Os fatores de risco para recorrência local foram tumores maiores que 2 cm e receptores triplo-negativos. Esse estudo não contou com grupo-controle para comparação de resultados, porém os resultados foram considerados comparáveis àqueles de pacientes tratados da forma convencional, de acordo com a literatura vigente.

O *National Institute for Câncer Research and University*, de Gênova, Itália, publicou pesquisa que usou um hipofracionamento leve com 46 Gy em 20 frações, quatro vezes por semana<sup>67</sup>. A dose de reforço consistiu em 1,2 Gy uma vez por semana (totalizando cinco aplicações de reforço). O total de 176 pacientes foi tratado nesse esquema, com o objetivo principal de reprodutibilidade do esquema proposto. Ao final da radioterapia, 30% apresentavam efeitos colaterais grau 2 pela escala de toxicidade do *Radiation Therapy and Oncology Group* (RTOG)/EORTC (eritema doloroso ou intenso, descamação úmida focal, edema moderado) e 12% efeitos grau 3 (descamação úmida confluyente fora de dobras cutâneas, edema grave). Após seis meses, apenas 6% ainda

apresentavam efeitos colaterais grau 2. O resultado estético foi considerado excelente ou bom em 95% das pacientes. Não houve grupo-controle para comparação dos resultados, porém esses foram considerados semelhantes aos obtidos com o tratamento radioterápico usual.

Em 2010, os mesmos autores atualizaram o estudo com o total de 377 pacientes<sup>45</sup>. Ao término da radioterapia, 12% apresentaram efeitos grau 2 e 3% efeitos grau 3. Com um ano de seguimento, apenas 1% ainda exibia efeitos grau 2. O resultado estético foi considerado excelente ou bom em 95% das pacientes.

Resultados de esquema de hipofracionamento associado ao reforço de dose sobre o leito aplicado de forma concomitante, diária, com radioterapia de intensidade modulada do feixe foram enfatizados no *Fox Chase Câncer Center*, Estados Unidos da América (EUA)<sup>37</sup>. Foram recrutadas 75 pacientes para esse estudo fase II, dos quais 15% apresentavam apenas carcinoma ductal *in situ*, 67% carcinoma ductal invasor estágio T1, 19% estágio T2 e 17% tinham linfonodos positivos. A mama total recebeu 45 Gy em 20 frações (em um total de quatro semanas de tratamento) e diariamente o leito tumoral recebeu um adicional de 0,55 Gy. Efeito colateral máximo grau 2 foi manifestado por 23% das pacientes ao término da radioterapia. Nenhuma exibiu nenhum efeito colateral grau 3 ou mais. Todas as toxicidades grau 2 resolveram-se até a sexta semana após o tratamento. Não houve diferença entre o resultado estético pré e pós-radioterapia (relatado pelo médico ou pela paciente). Os autores concluem que o esquema é reprodutível e a toxicidade aceitável, semelhantemente ao obtido com o tratamento radioterápico usual, tornando-o um esquema alternativo ao esquema tradicional ou ao esquema muito radical de radioterapia parcial de mama em uma semana. Não houve grupo-controle.

Foi realizado estudo prospectivo do *Instituto Nazionale per La Ricerca sul Cancro*, Gênova, Itália, com 65 pacientes que receberam 39 Gy em 13 frações no decorrer de três semanas e um reforço semanal de 3 Gy, totalizando 9 Gy<sup>36</sup>. Ao final da radioterapia, apenas 9% tinham algum efeito grau 2. Após seis meses, 6% mantinham algum efeito grau 2 e aos 12 meses 3% mantinham efeito grau 2. Não houve grupo-controle. Os resultados foram consonantes com os esperados para pacientes submetidas ao tratamento convencional.

Autores do *Tata Memorial Hospital*, Índia, publicaram seu estudo prospectivo, que avaliou o fracionamento de 50 Gy em 25 frações sobre toda a

mama, cinco vezes por semana por cinco semanas, associado a um reforço de 12,5 Gy sobre o leito operatório (sendo cinco frações de 2,5 Gy aplicadas aos sábados)<sup>68</sup>. Nessa pesquisa as pacientes tinham tumores localmente avançados e o *boost* foi aplicado com elétrons. Foram tratadas 30 pacientes nesse esquema e comparadas a 32 outras com as mesmas características submetidas ao fracionamento convencional. Ao término da radioterapia, apenas uma paciente no grupo que recebeu o *boost* concomitante relatou efeito colateral grau 3 (descamação confluyente) sobre o leito do *boost*, comparado a três outras no grupo-controle (3,3 vs 9,4%). Os efeitos colaterais totais foram: 93% efeitos grau 2 no grupo do *boost* concomitante e 69% no grupo da radioterapia convencional. Não se apurou diferença em termos de efeito cosmético. Não houve grupo-controle e os resultados também foram considerados semelhantes àqueles esperados para pacientes tratadas de forma convencional.

Pesquisa retrospectiva da *Universidade de Emory*, Atlanta, EUA, salientou 354 pacientes que receberam 45 Gy em 25 frações sobre a mama total e um adicional diário de 0,34 Gy diário sobre o leito tumoral, além de um adicional de três frações de 2,14 Gy, ao término do tratamento (totalizando 59,92 Gy sobre o leito tumoral em 28 frações)<sup>59</sup>. Efeitos colaterais grau 2 foram detectados em 43% e grau 3 em apenas 1%. Resultado cosmético global foi considerado excelente ou bom em 96,5% das pacientes. Não houve grupo-controle e os achados convergiram com os esperados para pacientes tratadas de forma convencional.

Existe ainda um estudo alemão fase III, prospectivo, multicêntrico e randomizado aberto: o IMRT/MC2<sup>41</sup>. Este está randomizando pacientes entre dois grupos: o primeiro irá receber radioterapia com intensidade modulada do feixe (IMRT) e o reforço concomitante ao tratamento da mama total; e o segundo irá receber radioterapia com fracionamento convencional (reforço sequencial). Os objetivos principais são o resultado cosmético e o controle local. Os resultados são aguardados.

### **2.3 Importância da duração do tratamento e da distância da residência da paciente ao centro de radioterapia**

O protocolo de fracionamento proposto por nosso grupo tem por objetivo reduzir o tempo total de tratamento em 15%. Sabidamente, o longo tempo de duração da radioterapia associado à distância entre a residência da paciente até o centro de tratamento, além de fatores socioeconômicos desfavoráveis, é fator de risco para a não realização do tratamento conservador do câncer de mama e para o aumento do risco de descontinuidade do tratamento radioterápico.

Diversos autores<sup>69-75</sup> verificaram que, em diferentes partes dos EUA, a distância até o centro de tratamento radioterápico é inversamente proporcional à probabilidade de recebimento de tratamento conservador de mama.

O serviço de registro de câncer do estado de Nova Iorque informou que mulheres com necessidade de deslocamento por distância acima de 75 km até o centro de radioterapia tinham 1,4 vez mais chance de serem tratadas com mastectomia em vez de cirurgia conservadora do que aquelas residentes a menos de 1,5 km, independentemente do estágio da doença<sup>76</sup>.

Por meio do registro nacional de câncer nos EUA para estudar pacientes tratadas com mastectomia e com indicação de radioterapia adjuvante, obteve-se que a distância até o centro de tratamento é um fator independente para prever a não realização da radioterapia. E quanto maior a idade do grupo de pacientes, mais pronunciado é esse efeito<sup>40</sup>.

Foram avaliados o efeito da distância ao centro de tratamento entre 6.014 pacientes residentes no norte da Inglaterra e a escolha do tipo de cirurgia (conservadora *versus* mastectomia). Não houve associação com o tempo do percurso de carro até o centro de tratamento, mas registrou-se associação entre a falta de serviço de transporte por ônibus regular e o tipo de cirurgia escolhido pela paciente. Concluiu-se que problemas de transporte poderiam ser decisivos na escolha do tipo de tratamento<sup>77</sup>.

Na Austrália, mulheres de grupos socioeconômicos mais baixos, mulheres residentes em áreas rurais e mulheres não portadoras de planos de saúde privados têm mais chance de receber tratamento não conservador da mama<sup>78</sup>.

Estudo retrospectivo constatou que, entre pacientes submetidas à cirurgia conservadora pelo sistema público de saúde dos EUA, apenas 65% receberam

radioterapia adjuvante. A mortalidade foi de 16% entre as pacientes que receberam radioterapia e de 51% entre as que não a receberam<sup>79</sup>.

## 2.4 Esquemas alternativos de fracionamento em radioterapia

Os esquemas alternativos de fracionamento têm por objetivo reduzir o tempo total de tratamento. Eles variam entre aqueles que não irradiam totalmente a mama e aqueles que a irradiam totalmente. Aos que não irradiam totalmente a mama dá-se o nome conjunto de radioterapia parcial de mama. Esse tipo de fracionamento não é, portanto, comparável ao estudo atual. Os esquemas alternativos de irradiação que incluem a mama total são aqueles que aplicam altas frações por dia, mas com baixa dose final (esquemas chamados de hipofracionamento), e aqueles que aplicam o *boost* concomitante ao tratamento da mama total (vide tópico 2.2). Os esquemas de hipofracionamento mais utilizados e conhecidos serão descritos a seguir.

No esquema canadense, 622 mulheres foram randomizadas para um braço com hipofracionamento (16 frações de 2,66 Gy) e 612 foram para o fracionamento convencional (25 frações de 2 Gy). Nesse estudo, nenhum dos braços recebeu o reforço. A sobrevida livre de recidiva local foi de 97,2% no braço teste e 96,2% no braço-controle. Não houve diferenças significativas em sobrevida global, câncer-específico e em resultado estético final<sup>80</sup>.

Corvo *et al.* (2010)<sup>45</sup> da Universidade de Gênova, Itália, publicaram estudo em novembro de 2010, no qual realizaram tratamento da mama total hipofracionado em 377 pacientes. Nesse trabalho empregaram 46 Gy sobre a mama total em 20 frações de 2,3 Gy, quatro vezes por semana, e um *boost* concomitante de 6 Gy, uma vez por semana em cinco frações de 1,2 Gy. Ao término do tratamento, apenas 12% das pacientes apresentava reações colaterais grau 2 pela escala do RTOG e somente 3% apresentavam efeitos grau 3. O resultado estético foi considerado excelente ou bom em 95% das pacientes. Até a data da publicação, com seguimento de 33 meses, não haviam sido observadas recidivas locais. Este estudo não contou com grupo-controle.

Do mesmo grupo, outros autores acompanharam 65 pacientes que receberam esquema de hipofracionamento com 39 Gy em 13 frações de 3 Gy distribuídas em três semanas, com um *boost* concomitante de 9 Gy em duas frações de 3 Gy, uma vez por semana. Ao final do tratamento, 39% das pacientes descreveram efeito colateral RTOG grau 1 e apenas 9% tinham efeito colateral grau 2<sup>36</sup>.

Estudo prospectivo com 75 pacientes foi realizado no *Fox Chase Cancer Center*. Elas receberam 45 Gy em 20 frações de 2,25 Gy sobre a mama total e *boost* diário de 0,55 Gy. Ao final do tratamento, 65% apresentavam toxicidade de pele RTOG grau 1 e 23%, toxicidade grau 2. Após seis semanas não havia diferenças significativas em efeito cosmético comparando-se ao efeito pré-tratamento<sup>37</sup>.

O total de 443 pacientes do Instituto do Câncer da Fundação Japonesa de Pesquisa em Câncer foi submetido a estudo retrospectivo. Elas escolheram entre o tratamento convencional com 50 Gy em 25 frações seguido de *boost* sobre o leito operatório ou o tratamento hipofracionado com 40 Gy em 16 frações, seguido do *boost*. A toxicidade foi graduada pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v 3.0. Das 443 pacientes, 377 receberam o tratamento convencional, enquanto 66 receberam o tratamento hipofracionado. Dermatite grau 1 foi observada em 74% das pacientes no grupo convencional e em 74% das pacientes no grupo hipofracionado. Dermatite grau 2: 20% no grupo convencional e 8% no grupo hipofracionado. Dermatite grau 3: 2% no grupo convencional e 1% no grupo hipofracionamento<sup>81</sup>.

Resultados do estudo inglês *United Kingdom Standardisation of Breast Radiotherapy* (UK START) *Trial A* randomizado consideraram 2.236 mulheres em três braços: 749 receberam 50 Gy em 25 frações, 750 receberam 41,6 Gy em 13 frações e 737 receberam 39 Gy em 13 frações. Não houve utilização do *boost*. A recidiva local em cinco anos foi de 3,6% no braço que recebeu 50 Gy, 3,5% no que recebeu 41,6 Gy e 5,2% no que recebeu 39 Gy<sup>44</sup>.

No mesmo ano, foi publicado outro estudo randomizado, o UK START *Trial B*<sup>43</sup>, que randomizou 2.215 mulheres entre 50 Gy em 25 frações e 40 Gy em 15 frações. A incidência de recidiva local foi de 3,3% no grupo que recebeu 50 Gy e 2,2% no grupo que recebeu 40 Gy, sem diferença estatisticamente significativa. Não houve reforço de dose no estudo.

Fehlauer *et al* (2005)<sup>82</sup> publicaram estudo prospectivo com 179 pacientes que receberam 55 Gy em 22 frações de 2,5 Gy, quatro vezes por semana; ou 55 Gy em 28 frações de 2 Gy. As incidências de fibrose, teleangiectasia e atrofia da pele foram mais expressivas no grupo que recebeu o tratamento hipofracionado, com p significativo.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a reprodutibilidade técnica da aplicação da dose de reforço (*boost*) de radioterapia, visando à redução do tempo total de tratamento, utilizando técnica de planejamento bidimensional.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar a toxicidade aguda e subaguda da aplicação da dose de reforço sobre o leito cirúrgico, avaliando as alterações sobre a pele e o tecido subcutâneo.
- Citar se houve prejuízo estético da mama tratada em relação à mama contralateral após a radioterapia.

## 4 PACIENTES E MÉTODO

### 4.1 Pacientes

As pacientes deste estudo foram selecionadas entre a população de mulheres com câncer de mama atendidas no Serviço de Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, no período compreendido entre abril e dezembro de 2010, segundo critérios de inclusão e exclusão.

Foram também requisitos fundamentais a participação voluntária e a concordância verbal e escrita com os termos do consentimento informado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, apresentado no APÊNDICE B. Receberam também instruções sobre os possíveis efeitos adversos e sobre os locais para receber tratamento em caso de efeitos colaterais.

#### 4.1.1 Critérios de inclusão

O grupo de pacientes foi constituído por mulheres com câncer de mama estádios 0, I ou II submetidas ao tratamento conservador de mama.

- Carcinoma ductal (invasor ou *in situ*), estágio patogênico 0 a II;
- tumores unifocais com margens cirúrgicas acima de 2 mm;
- apresentar um resultado estético pré radioterapia no mínimo regular segundo escala do RTOG (vide descrição no item 4.2.3), na avaliação do médico radioterapeuta e na opinião da paciente.

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com linfonodos positivos, porém com menos de seis linfonodos dissecados;
- com diâmetro máximo da mama maior que 25 cm;

- em quimioterapia concomitante à radioterapia ou com qualquer contraindicação à radioterapia.

#### **4.1.3 Perfil das pacientes acompanhadas na unidade de tratamento**

Os casos estudados incluíram pacientes com câncer de mama estádios 0, I ou II submetidas ao tratamento conservador de mama, admitidas para tratamento na Unidade de Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Foram também considerados outros dados, pela sua relevância quanto à gravidade do caso, melhor caracterização do grupo estudado ou, ainda, pela possibilidade de interferência no estado geral da paciente:

- Raça categorizada pelo médico em leucoderma, faioderma e melanoderma;
- Idade da paciente no início da radioterapia;
- estado menopausal;
- tamanho do tumor;
- comprometimento axilar;
- receptores hormonais;
- tipo histológico;
- realização de quimioterapia;
- hormonioterapia com tamoxifeno;
- utilização ou não de transporte coletivo público;
- ocorrência de dificuldades para comparecer ao tratamento diário;
- avaliação pela paciente da importância de redução de cinco frações do tratamento radioterápico;
- média de tempo gasto por dia com o tratamento;
- distância média da residência até o centro de tratamento;
- utilização ou não de outras fontes pagadoras para ajudar durante o tratamento.

## 4.2 Método

### 4.2.1 Avaliação da reprodutibilidade

Os técnicos que aplicaram o tratamento receberam treinamento sobre o novo fracionamento e em relação à forma de proceder na aplicação da radioterapia nesses casos.

Após o treinamento do corpo de técnicos, qualquer falha na aplicação do reforço no dia preestabelecido (seja por esquecimento do técnico, por não observação da indicação na ficha técnica, por não compreensão sobre a técnica proposta ou por dúvidas em relação à marcação do *boost* na mama da paciente) seria pontuada como uma falha de reprodutibilidade.

### 4.2.2 Descrição da radioterapia

Todas as pacientes receberam simulação bidimensional em simulador digital marca *Heuestis*. Os contornos da mama e do volume do reforço foram coletados no plano central do volume a ser tratado, com um molde plástico. Um plano foi gerado no sistema de planejamento computadorizado. Filtros para homogeneização da dose foram selecionados. O campo de tratamento da mama total foi marcado na pele após a simulação. O campo para a dose de reforço também foi determinado a partir de anotações clínicas sobre a localização tumoral, mamografias prévias, cicatriz cirúrgica, palpação do leito operatório e cliques cirúrgicos. Margem mínima de 2 cm foi adicionada.

Foi utilizada técnica de planejamento isocêntrico para ambos os volumes (FIG. 1). O isocentro para o tratamento da mama total foi marcado com tinta vermelha e o isocentro para o tratamento do volume de reforço foi marcado com tinta azul. Uma vez que o acelerador linear utilizado possui colimadores assimétricos, em algumas situações (tumores localizados na junção dos quadrantes superiores, retroareolares ou na junção dos quadrantes inferiores) foi utilizado apenas um centro para o tratamento da mama total e do volume de reforço.

Todos os técnicos foram treinados para reconhecer o isocentro apropriado e sobre as orientações do protocolo. Foram ainda treinados a reportar quaisquer dúvidas sobre qualquer aspecto do tratamento e as dúvidas foram registradas para avaliação de reprodutibilidade do tratamento.

Campos tangentes bilaterais com energia de 6 MeV foram usados para o tratamento da mama total e para a dose de reforço. Todas as pacientes foram tratadas em acelerador linear marca Varian, modelo 2.100.

A mama total recebeu 50,4 Gy em 28 frações de 1,8 Gy cinco vezes por semana. A dose de reforço foi calculada para equivalência de dose de 9 Gy em cinco frações<sup>34,83,84</sup>. A dose de reforço foi aplicada uma vez por semana, durante as sete semanas de tratamento da mama total (dose de reforço em seis frações de 1,12 Gy, nos D1, D6, D11, D16, D21, D26). Foram utilizados os mesmos critérios de gradiente de dose (tolerância de 95 a 107% da dose sobre o volume planejado) que aqueles usados no planejamento do tratamento convencionalmente usado na instituição.

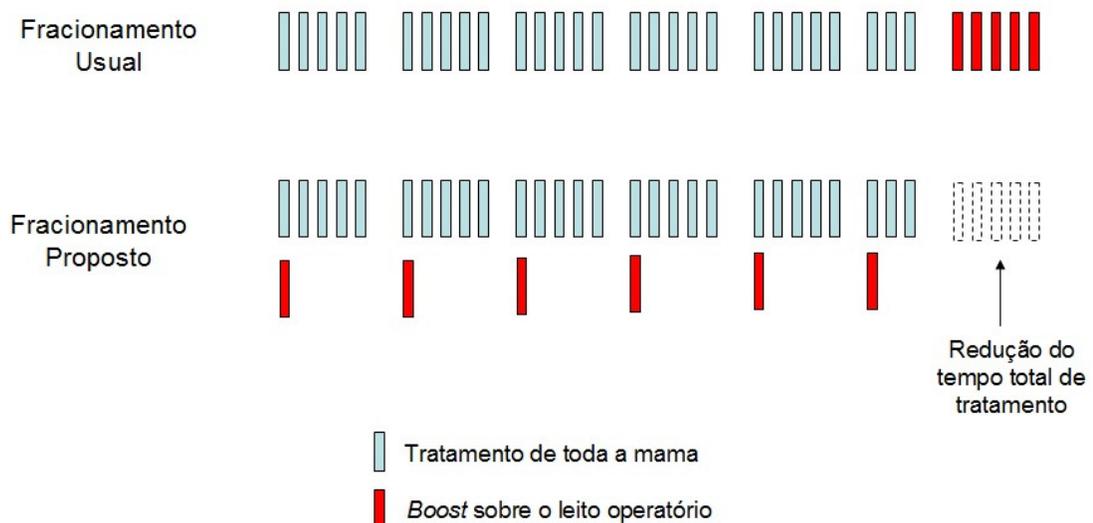
Uma vez que o tratamento foi encurtado de 33 sessões de tratamento para 28 sessões de tratamento e uma vez por semana, o leito cirúrgico recebeu mais de 1,8 Gy por dia, sendo a dose efetiva biológica calculada utilizando-se a fórmula linear-quadrática e estatística de Poisson. Por essa razão, a dose de reforço foi calculada em 6,72 Gy em seis frações de 1,12 Gy, uma vez por semana, nas primeiras seis semanas de tratamento (FIG. 2).

FIGURA 1 - Simulação e planejamento isocêntrico – o isocentro para o tratamento da mama total foi marcado com tinta vermelha, e o isocentro para o tratamento do volume de reforço foi marcado com tinta azul



Fonte: Arquivos fotográficos do projeto.

FIGURA 2 – Comparação entre o esquema de tratamento usual e o esquema alternativo proposto de aplicação da dose de reforço de radioterapia (*boost*). Redução do tempo total de tratamento



### 4.2.3 Coleta dos dados

Todas as pacientes foram entrevistadas e fotografadas antes da radioterapia, no dia do planejamento, no dia do término da radioterapia, três meses após o término e seis meses após o término.

Foram preenchidos os dados dos exames anatomopatológicos, dados sociodemográficos das pacientes, opiniões sobre a importância do tempo de tratamento e sobre o resultado estético final.

Os efeitos colaterais foram graduados segundo escala do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE V3.0<sup>85</sup>. Essa escala leva em consideração vários tipos de efeitos colaterais possíveis e possui diferentes graduações para cada tipo. Os tipos incluídos na coleta de dados foram:

Avaliação da pele no sítio de radiação:

- *Rash* cutâneo (dermatite associada à radioterapia): grau 1- eritema leve ou descamação seca; grau 2- eritema moderado a intenso, descamação úmida em placas confluentes em sua maioria confinada a dobras cutâneas, edema moderado; grau 3- descamação úmida fora de dobras cutâneas, sangramento induzido por traumas pequenos, abrasão (escoriação); grau 4- necrose cutânea ou ulceração de todas as camadas da derme, sangramento espontâneo.
- Hiperpigmentação: grau 1- leve ou localizada; grau 2- marcante ou generalizada.
- Hipopigmentação: grau 1- leve ou localizada; grau 2- marcante ou generalizada.
- Induração/fibrose de pele ou tecido subcutâneo: grau 1- densidade aumentada à palpação; grau 2- moderado comprometimento da função, não interferindo com a atividade diária cotidiana; grau 2- disfunção interferindo com a atividade diária cotidiana, marcante aumento da densidade palpável, retração ou fixação.
- Fibrose/ cosmética: grau 1- visível somente ao exame cuidadoso de perto; grau 2- prontamente visível, mas sem impacto desfigurante; grau 3- significativamente desfigurante, intervenção cirúrgica indicada caso seja a opção da paciente.

- Fibrose do tecido conectivo profundo: grau 1- aumento da densidade (sensação de palpação esponjosa); grau 2- aumento da densidade com firmeza; grau 3- aumento da densidade com fixação do tecido, correção cirúrgica indicada, interferência com a atividade diária cotidiana.

Pausas no tratamento por efeitos colaterais ou por defeitos no aparelho também foram registradas.

Para avaliar se houve prejuízo estético da mama tratada, registramos a opinião do médico radioterapeuta e a opinião da paciente. A aparência foi classificada de acordo com a escala de graduação de efeito estético utilizada por *Vicini et al. (2010)*<sup>87</sup>.

A seguir, a descrição da graduação da escala de efeito estético do *Radiation Therapy Oncology Group* RTOG<sup>87</sup>:

- Excelente – quando comparada com a mama não tratada, existe apenas mínima diferença em tamanho, forma ou textura da mama tratada. Pode haver espessamento ou cicatriz leve dentro da mama, mas não o suficiente para mudar a aparência.
- Bom – pode haver leve a moderada assimetria em tamanho ou forma. O espessamento ou cicatriz causam apenas leve mudança na forma.
- Regular – existe diferença óbvia no tamanho e forma da mama tratada. A diferença envolve menos de um quarto da mama.
- Pobre – mudança marcante da aparência da mama tratada envolvendo mais de um quarto da mama.

A opinião do médico radioterapeuta investigador principal sobre o efeito final esperado/ efeito final observado também foi coletada. Foi considerada como:

- Reação colateral igual àquela esperada para tratamento com fracionamento convencional.
- Reação diferente da esperada.

O resultado estético final (após seis meses da radioterapia) na opinião do médico radioterapeuta investigador principal foi referido como: a) imperceptível ou pouco perceptível; b) moderadamente perceptível; c) muito perceptível.

As pacientes foram seguidas prospectivamente, tendo acesso até mesmo diário aos médicos envolvidos, caso apresentassem quaisquer dúvidas ou efeitos colaterais.

Os dados foram distribuídos em planilha do SPSS® constituindo o banco de dados que foi analisado.

#### 4.3 Metodologia estatística

O tipo deste estudo é longitudinal, prospectivo e intervencionista.

Quanto à estimativa amostral, o tamanho da amostra foi estimado em 42 pacientes, baseado no objetivo principal: a avaliação da reprodutibilidade do tratamento no centro de radioterapia, usando o desenho de dois estágios de Simon *et al.* (1989)<sup>35</sup>. Análise preliminar foi planejada após o recrutamento da 19ª paciente.

Para testar a hipótese de que a técnica de radioterapia é reprodutível, realizou-se um teste de dois estágios. Sendo  $p$  a probabilidade real que o fracionamento é reprodutível, um  $p$  próximo de 1 significa que o fracionamento é reprodutível. Se o  $p$  for menor que 0,8, a meta é ter pelo menos 5% de probabilidade de concluir que a técnica é reprodutível. Por outro lado, se  $p$  for superior a 0,95, o nível desejado, a meta é ter pelo menos 10% de probabilidade de concluir que a técnica é não reprodutível. Com essas especificações, 19 pacientes são necessárias no primeiro estágio. Se três ou mais aplicações do reforço não forem realizadas, então o fechamento do protocolo será realizado. Se não acontecerem três falhas, o estudo continuará até atingir 42 pacientes. Se cinco ou mais falhas na aplicação ocorrerem entre as 42 pacientes, a técnica será considerada não reprodutível. Considerando uma hipótese nula de 80% de reprodutibilidade, esse teste de dois estágios tem amostra estimada em 25 pacientes. Quando o  $p=0,8$ , esse desenho minimiza o tamanho esperado da amostra em todos os desenhos que satisfazem a mesma especificação.

Para estimativas  $p_0=0,80$ ;  $p_1=0,95$ ;  $r_1=16$ ;  $n_1=19$ ;  $EN=24,4$ ;  $PET=0,76$ .

- $P_0$  = proporção de sucesso abaixo da qual o tratamento é abandonado.
- $P_1$  = proporção de sucesso acima da qual o tratamento será considerado aceito.

- $n_1$  = tamanho máximo da amostra para o estágio 1.
- $r_1$  = número de sucessos acima do qual o estágio 2 pode ser iniciado, e abaixo do qual quando  $n_1$  casos forem atingidos o estudo termina e o tratamento é abandonado.
- $n_{Tot}$  = amostra total dos 2 estágios combinados.
- $r_{Tot}$  = número total de sucessos acima do qual o estudo pode ser terminado e o tratamento aceito ou abaixo do qual quando  $n_{Tot}$  é atingido o tratamento é abandonado.
- $EN$  = tamanho esperado da amostra, uma média estimada do tamanho da amostra que será usada antes do estudo terminar. É uma medida de eficácia em detectar tratamentos úteis.
- $PET$  = probabilidade de terminação precoce (quando o tratamento é abandonado), uma medida de eficiência em rejeitar tratamentos ineficientes.

Vide ANEXO B (tabela 2 de Simon *et al.* <sup>35</sup>)

Após o treinamento do corpo de técnicos que aplicam o tratamento, qualquer falha na aplicação do reforço no dia preestabelecido (seja por esquecimento do técnico, por não observação da indicação na ficha técnica, por não compreensão sobre a técnica proposta ou por dúvidas em relação à marcação do *boost* na mama da paciente) foi contabilizada como uma falha de reprodutibilidade.

#### 4.4 Parecer ético

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte em 12 de março de 2010, sob o protocolo número 017/2010 (ANEXO A).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Descrição da população estudada

Um total de 43 pacientes recebeu esquema de fracionamento com 50,4 Gy em 28 frações sobre toda a mama acometida, e reforço semanal de 1,12 Gy sobre o leito tumoral, em 6 semanas de tratamento.

Uma paciente não realizou o retorno de três e seis meses e foi excluída da análise dos dados destes períodos.

A idade no momento da radioterapia variou de 36 a 84 anos e a média foi de 55 anos.

A maioria das pacientes atendidas nessa instituição foi referenciada pela Comissão Municipal de Oncologia de Belo Horizonte. No período do estudo, todas as pacientes com câncer de mama inicial vistas no serviço receberam a opção de participação. Todas aceitaram e, portanto, representam uma população consecutivamente atendida nessa instituição.

A amostra foi representada apenas por tumores em estádios iniciais.

Uma vez que 74% eram pós-menopausadas, e considerando que 88% tinham linfonodos negativos, apenas 35% receberam algum tipo de quimioterapia adjuvante antes da radioterapia.

A maioria das pacientes da população estudada foi considerada pelo médico como leucoderma (53%), seguida de fiodermas (40%) e de melanodermas (7%).

Vinte e quatro pacientes (56%) tinham tumores com diâmetro máximo de 2 cm; 88% tinham axila sem comprometimento metastático linfonodal; todas tinham receptores hormonais positivos; a maioria não possuía estudo de receptores epidérmis; 51% relatavam carcinoma ductal *in situ* associado ou apenas tumores ductal *in situ* puros; 65% não receberam quimioterapia; e 74% estavam em hormonioterapia com tamoxifeno. As características da população estudada estão sumarizadas nas TAB. 1 e 2.

TABELA 1 - Características da população estudada segundo a raça, estado menopausal, estágio do câncer de mama, presença de receptores hormonais no tumor, receptores HER2, presença de carcinoma ductal *in situ* (CDis), realização de quimioterapia e de hormonioterapia. N= 43

<b>Características</b>	<b>Categoria</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>Raça</b>	Leucoderma	23	53
	Melanoderma	3	7
	Faioderma	17	40
<b>Estado menopausal</b>	Pós-menopausa	32	74
	Pré-menopausa	11	26
<b>Estádio T</b>	0	8	19
	1	24	56
	2	11	26
<b>Estádio N</b>	0	38	88
	1	4	9
	2A	1	3
<b>Receptores hormonais</b>	Positivos	24	56
	Negativos	0	0
	Desconhecido	19	44
<b>HER2</b>	Positivo	1	3
	Negativo	16	37
	Desconhecido	26	60
<b>CDis</b>	Positivo	22	51
	Negativo	21	49
<b>QT</b>	Sim	15	35
	Não	28	65
<b>HT</b>	Sim	32	74
	Não	11	26

T = tumoral; N = linfonodal; HER2 = receptor HER2; CDIs = carcinoma ductal *in situ*; QT = quimioterapia; HT = hormonioterapia.

TABELA 2 - Características da população estudada segundo o modo de transporte ao centro de tratamento, problemas referidos pela paciente, importância da redução do tempo de tratamento

<b>Variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Modo de transporte</b>	Veículo próprio	8	19
	Veículo do governo	7	16
	Transporte público rodoviário não subsidiado	28	65
<b>Problema principal referido pela paciente</b>			
	Nenhum problema	2	5
	Afastamento do trabalho informal	7	16
	Afastamento do acompanhante	1	2
	Gasto financeiro diário	13	30
	Afastamento da residência	6	14
	Deixar crianças sozinhas	6	14
	Dificuldade de deambulação	2	5
	Interrupção do trabalho formal	2	5
	Cansaço da viagem	2	5
	Risco de acidentes em estrada	1	2
<b>Importância referida pela paciente, da redução do tempo da RT</b>			
	Muito importante	27	63
	Importante	12	28
	Pouco importante	4	9
	Não importa	0	0

RT = radioterapia; (h) = horas.

A maioria (74%) utilizava transporte público não subsidiado, para comparecer ao centro de radioterapia.

Apenas duas (5%) pacientes não referiam nenhum tipo de problema para comparecer ao tratamento diário. O gasto financeiro diário para deslocamento até o centro de radioterapia foi a principal queixa, seguida por afastamento do trabalho informal, afastamento da residência por período prolongado, além de problemas relacionados à necessidade de deixar crianças desacompanhadas em casa, ou com outros cuidadores.

O gasto financeiro médio por dia de tratamento foi de R\$13,00 (0-R\$60,00). Vinte e oito por cento referiram ainda utilizar de verba disponibilizada por outra fonte pagadora para custear parte destas despesas (transporte pela prefeitura encaminhante, pernoite em casa de familiares ou casa de apoio de pacientes oncológicos).

O tempo médio gasto por dia de tratamento foi de 4,9 horas (1-16h).

A distância média da moradia ao centro de tratamento foi de 81 Km (0-900 Km). A distância mediana da moradia ao centro de tratamento para as pacientes que não moravam em Belo Horizonte foi de 90 Km. Vinte e duas das quarenta e três pacientes morava em Belo Horizonte.

A redução de cinco frações do tratamento radioterápico foi considerada “muito importante” ou apenas “importante” por 91% das pacientes.

## 5.2 Reprodutibilidade da técnica de tratamento

De acordo com a tabela para estimativa amostral de Simon *et al.*<sup>35</sup> (ANEXO B), na primeira etapa do teste seriam necessárias 16 pacientes tratadas com sucesso em um total de dezenove. Na segunda etapa do teste, seriam necessárias 37 pacientes tratadas com sucesso em um total de 42.

Desta forma a probabilidade de erro  $\alpha$  foi restrita a 0,05 e a probabilidade de erro  $\beta$  foi restrita a 0,10, para um  $p_0$  (proporção de sucesso abaixo da qual o tratamento é abandonado) de 0,8 e um  $p_1$  (proporção de sucesso acima da qual o tratamento sera considerado aceito) de 0,95 (última linha da tabela).

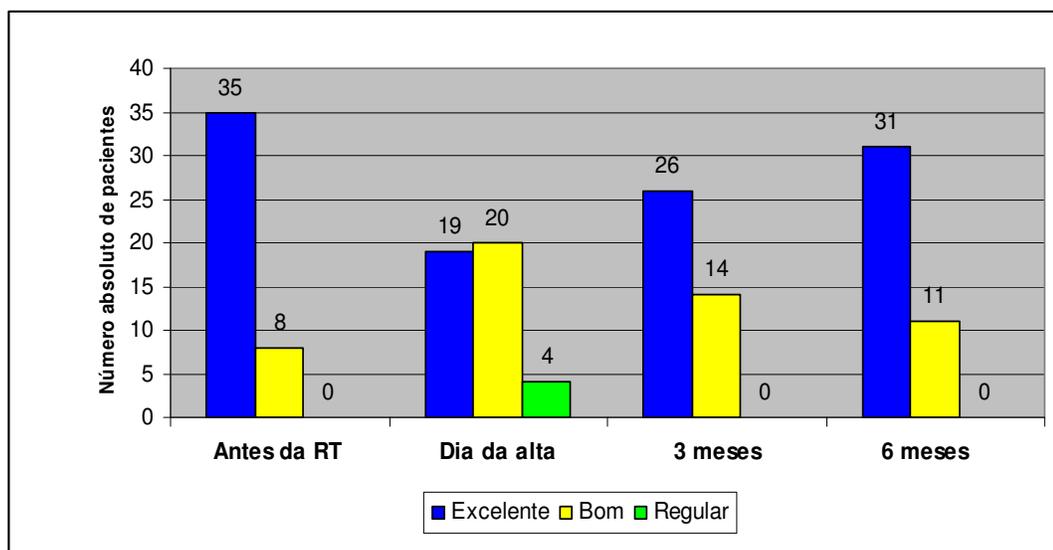
Não aconteceram falhas na aplicação da dose de reforço em qualquer das 258 doses de reforço aplicadas (43 pacientes, seis doses de reforço em cada paciente).

Os técnicos de radioterapia solicitaram a presença do físico na primeira dose de reforço da primeira paciente tratada. O motivo foi a falta de familiaridade dos técnicos do serviço de radioterapia em questão com o planejamento isocêntrico da mama. A presença do físico também foi solicitada na primeira dose de reforço da quinta paciente tratada, por apresentar centro único para os campos de mama total e para o campo de *boost*. Não houve outras solicitações durante as aplicações. Houve um novo treinamento sobre a técnica após a primeira aplicação do *boost* da quinta paciente tratada. O tratamento com essa técnica foi considerado reprodutível nos dois estágios do teste de Simon. De acordo com o desenho do estudo, a técnica de tratamento foi considerada reprodutível.

### 5.3 Resultado estético

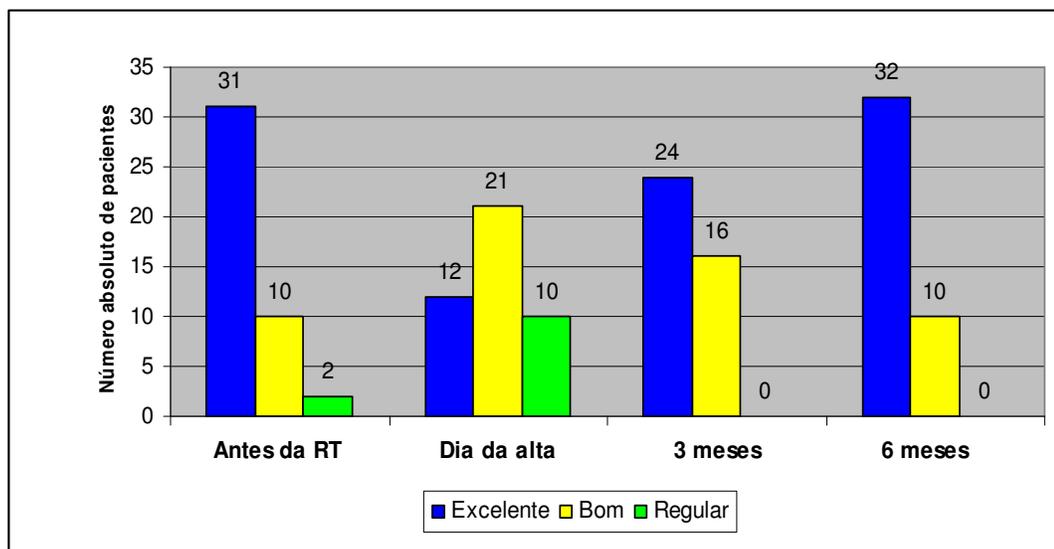
Na avaliação dos resultados estéticos pós operatórios realizada pelo médico assistente, antes da RT, todas as pacientes apresentavam avaliação estética considerada boa ou excelente. Logo após o término da radioterapia, 91% mantiveram resultados excelentes ou bons. Três meses após a RT, todas as pacientes já apresentavam resultados excelentes ou bons. Houve piora dos resultados imediatamente após a RT, com recuperação ao longo dos meses subsequentes (Gráficos 1 e 2, e Tabela 3).

GRÁFICO 1 - Avaliação e graduação dos resultados estéticos, através observação clínica da aparência da mama, através da escala do Radiation Therapy Oncology Group<sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento, graduado pelo médico avaliador



RT= Radioterapia.

GRÁFICO 2 - Avaliação e graduação dos resultados estéticos através observação clínica da aparência da mama, através da escala do Radiation Therapy Oncology Group<sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento, graduado pela paciente



RT= Radioterapia.

TABELA 3 – Avaliação e graduação dos resultados estéticos através observação clínica da aparência da mama através da escala do *Radiation Therapy Oncology Group*<sup>87</sup> em momentos diversos do tratamento. N=43

<b>Graduação pelo médico</b>				
<b>Variável</b>	<b>Período</b>			
	<b>Pré-RT</b>	<b>Ao término da RT</b>	<b>3 meses após RT</b>	<b>6 meses após RT</b>
<b>Mama total</b>				
Excelente	35 (81%)	19 (44%)	26 (62%)	31 (74%)
Bom	8 (19%)	20 (47%)	14 (33%)	11 (26%)
Regular		4 (9%)		
Ruim				
<b>Leito do boost</b>				
Excelente	30 (70%)	17 (40%)	24 (57%)	29 (69%)
Bom	10 (23%)	20 (47%)	16 (38%)	13 (31%)
Regular	3 (7%)	6 (14%)		
Ruim				
<b>Graduação pela paciente</b>				
<b>Mama total</b>				
Excelente	31 (72%)	13 (30%)	30 (71%)	33 (79%)
Bom	10 (23%)	20 (47%)	10 (24%)	9 (21%)
Regular	2 (5%)	10 (23%)		
Ruim				
<b>Leito do boost</b>				
Excelente	31 (72%)	12 (28%)	24 (57%)	32 (76%)
Bom	10 (23%)	21 (49%)	16 (38%)	10 (24%)
Regular	2 (5%)	10 (23%)		
Ruim				

Análise de concordância inter-observador de Kappa (Médico vs Paciente): Mama total 0,541 ; Leito do boost 0,467 ; Total Mama e Boost 0,502.

RTOG = *Radiation Therapy Oncology Group*; RT = radioterapia.

O resultado estético na opinião das pacientes foi classificado como excelente ou bom em 100% dos casos. Houve piora do aspecto estético da mama nos primeiros meses após a RT em aproximadamente metade das pacientes, com melhora progressiva e retorno ao aspecto pré radioterapia após 6 meses de recuperação em todos os casos (na avaliação feita pelas pacientes). A avaliação e graduação dos resultados estéticos, através da observação clínica da aparência da mama e classificação segundo escada do RTOG<sup>87</sup> foi muito parecida com a avaliação feita pelas pacientes (índice de concordância de Kappa 0,502).

Todas as 42 pacientes foram registradas como apresentando reação colateral igual àquela esperada para o tratamento com fracionamento convencional.

O resultado estético final seis meses após a RT na opinião do médico assistente também foi obtido. Sete de 42 pacientes (17%) manifestaram efeitos colaterais residuais moderadamente perceptíveis. As demais – 35 pacientes (83%) – tiveram a mama com efeito residual imperceptível ou pouco perceptível. A análise inter-observador de Kappa mostrou concordância entre a paciente e o médico de 0,541 com relação à mama total, de 0,467 com relação ao leito do boost e de 0,502 de um modo geral. Estes números mostram um grau de concordância moderado.

#### **5.4 Efeitos colaterais agudos e subagudos**

A incidência de efeitos colaterais em cada período avaliado foi graduada segundo escada do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE V3.0 e é apresentada nos Gráficos de 3 à 6, e na TAB. 4 no APÊNDICE C (PG. 68).

Antes de iniciar a radioterapia, aproximadamente metade das pacientes já apresentava algum grau de efeito colateral relacionado à fibrose de pele, subcutâneo, tecido profundo ou cicatrização exacerbada devidos à cirurgia.

Ao término da radioterapia, cerca de 80% das pacientes apresentaram algum grau de *rash* cutâneo e hiperpigmentação da pele. Nenhuma delas tinha *rash* cutâneo grau 3 e apenas 20% apresentavam hiperpigmentação grau 2. Hipopigmentação foi um efeito raramente observado (apenas 5% ao término da RT). As duas pacientes que exibiram hipopigmentação relataram esse efeito de forma localizada, na região periareolar. A prevalência de fibrose de pele, subcutâneo ou tecido profundo permaneceu praticamente inalterada.

Três meses após a RT, houve forte regressão do *rash* cutâneo, sendo que após mais três meses a prevalência do *rash* voltou ao nível pré-RT.

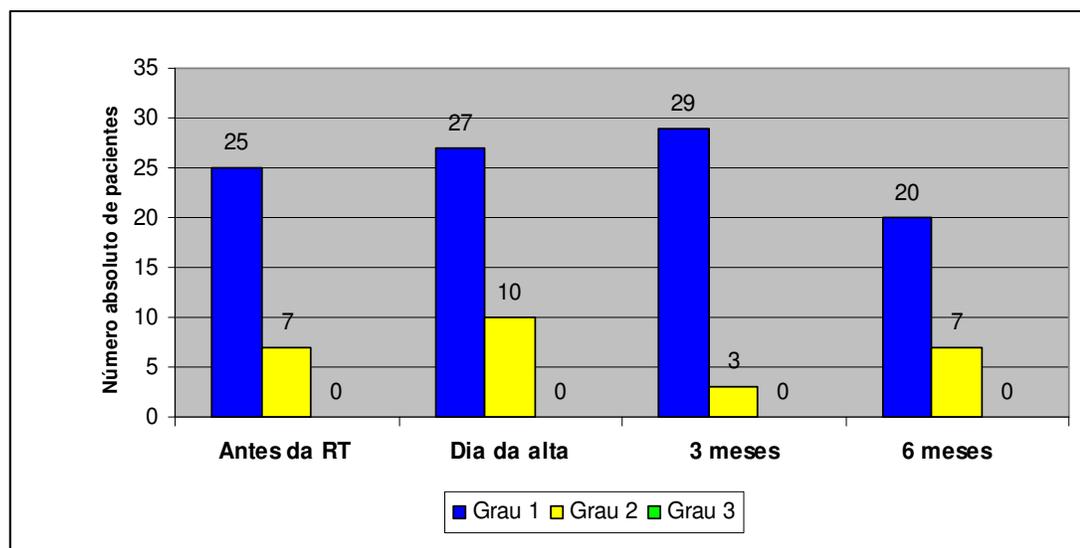
Aos três meses, a prevalência de hiperpigmentação se manteve inalterada em relação à prevalência ao término da RT. O pesquisador observou e documentou melhora da gravidade da hiperpigmentação, porém a graduação utilizada

para reportar o resultado não teve boa sensibilidade para detectar a melhora parcial.

Após seis meses algumas pacientes ainda possuíam algum grau leve de hiperpigmentação. Nenhuma manteve hiperpigmentação em grau moderado a alto após seis meses.

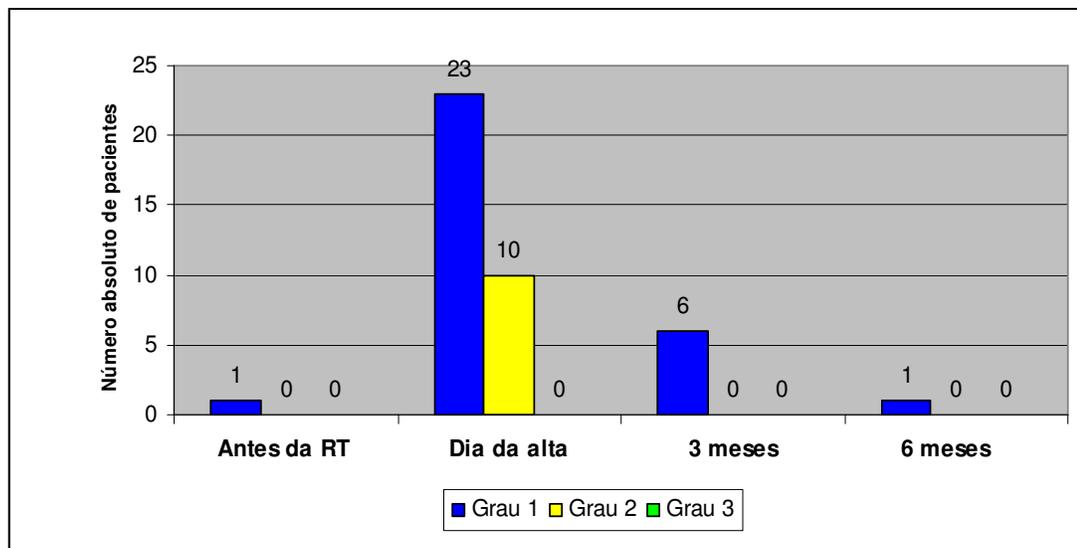
As duas pacientes que tiveram hipopigmentação da região perimamilar recuperaram-se após três meses.

GRÁFICO 3 - Incidência acumulada de efeitos colaterais agudos e subagudos de pele e subcutâneo em 42 pacientes submetidas à realização do boost concomitante ao tratamento radioterápico da mama total por câncer de mama. N= 42



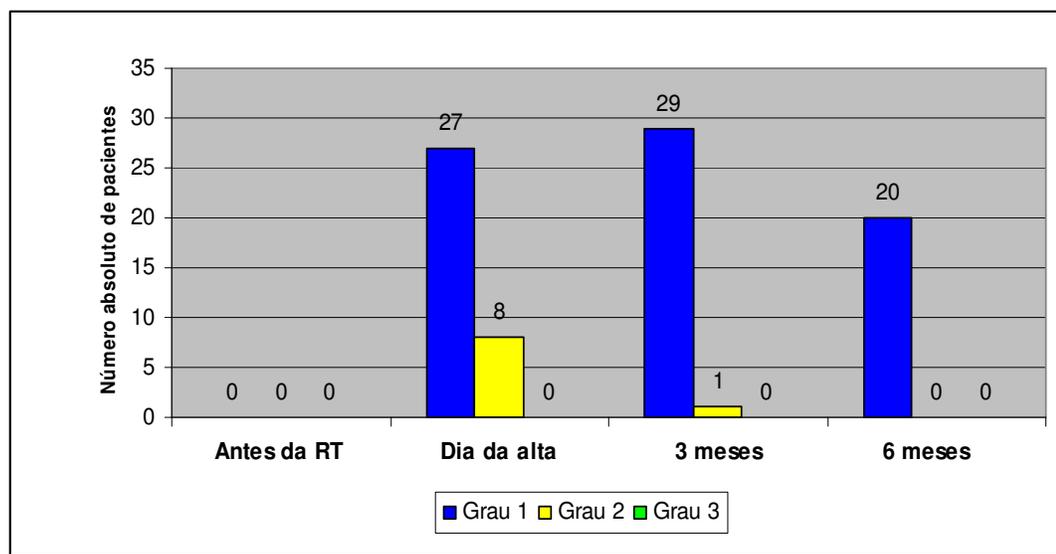
Segundo escala do CTCAE v3.0, RT= Radioterapia.

GRÁFICO 4 – Incidência acumulada de *rash* cutâneo, antes e após a radioterapia com a dose de reforço aplicada concomitante ao tratamento da mama total. N= 42



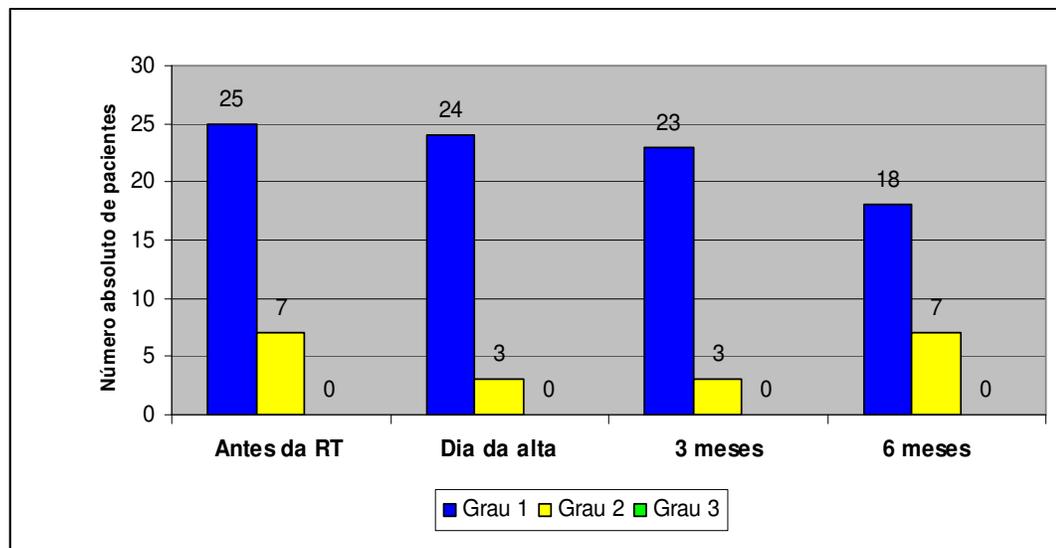
Escala de efeitos colaterais do CTCAE v3.0. RT= Radioterapia.

GRÁFICO 5 – Incidência de hipercromia no momento da avaliação antes e após a radioterapia com a dose de reforço aplicada concomitante ao tratamento da mama total. N=42



Escala de efeitos colaterais do CTCAE v3.0<sup>85</sup>. RT= Radioterapia.

GRÁFICO 6 – Incidência acumulada de fibrose de qualquer tipo no momento da avaliação, antes e após a radioterapia com dose de reforço concomitante ao tratamento da mama total. N= 42



Escala de efeitos colaterais do CTCAE v3.0<sup>85</sup>. RT= Radioterapia.

## DISCUSSÃO

O desenho do estudo permite a conclusão de que o tratamento é reprodutível. O número de dúvidas dos técnicos de radioterapia sobre o tratamento a ser aplicado foi considerado extremamente baixo. Nenhuma das frações programadas do reforço deixou de ser realizada. O pesquisador principal detectou que o planejamento da radioterapia para aplicação do *boost* concomitante foi mais trabalhoso, mas tornou desnecessário o replanejamento após o término da radioterapia da mama total, tornando o tempo despendido para o planejamento total inalterado. É um tipo de tratamento que pode, portanto, ser aplicado em outras instituições brasileiras e tem o potencial de reduzir 15% do tempo total de tratamento e, por consequência, reduzir nessa mesma magnitude o número de vezes que as pacientes têm de se deslocar até o centro de tratamento.

A avaliação de toxicidade aguda e subaguda é difícil de ser realizada com exatidão, devido ao fato de os diferentes estudos terem utilizado escalas variáveis de codificação dos efeitos. De modo geral, as escalas variam entre: efeitos grau 1 ou leves, efeitos grau 2 ou moderados, efeitos grau 3 ou mais graves e relevantes. Nosso grupo utilizou a escala do CTCAE<sup>85</sup>, por ser a mais completa. Ela não agrupa os efeitos em categorias de pele e subcutâneo, e sim por tipo de efeito apresentado em pele: *rash* cutâneo, hiper ou hipopigmentação; ou em subcutâneo: induração, fibrose notada visualmente ou à palpação.

Outro fator complicador é o tempo de corte utilizado para reportar o efeito, uma vez que eles tendem a diminuir após o término da radioterapia e que apenas uma minoria das mulheres apresenta efeitos persistentes. Aqui se reportam os resultados ao término da radioterapia, aos três e seis meses. Por não ser possível comparar com a literatura nesses períodos determinados, considera-se incidência cumulativa aos seis meses.

A TAB. 4 mostra o comparativo entre diferentes estudos publicados sobre a toxicidade aguda do tratamento radioterápico da mama. Os estudos não definem qual o tipo exato de toxicidade que foi codificada, somente a graduação de acordo com a escala de toxicidade mais usada, a do RTOG<sup>87</sup> e do CTCAE<sup>85</sup>. O maior efeito colateral apresentado nas avaliações decorrentes destes

acompanhamentos durante os seis meses foi considerado. Os índices de toxicidade apresentados nos nossos casos são comparáveis àqueles referidos nos diversos estudos. Índices de toxicidade grau 1 apresentados variam de 56 a 65%. O grupo avaliado no presente estudo mostrou 67% de incidência de efeitos grau 1 (leve), ligeiramente maior que nas outras séries, mas em relação à toxicidade grau 2 (moderada) a incidência acumulada encontrada foi de apenas 23% enquanto que nas outras séries variou de 23 a 43%. Nos nossos casos não houve a ocorrência de toxicidade grau 3.

TABELA 4 - Comparativo da toxicidade aguda e do efeito estético final entre o estudo atual e a literatura

Autor	N	Técnica	Fracionamento mama total	Fracionamento <i>boost</i>	Toxicidade Aguda			Efeito cosmético final	
					G1 %	G2 %	G3 %	Excelente/ Bom %	Regular %
McDonald <i>et al.</i>	319	IMRT Bcc	25 x 1,8 Gy	28 x 2,14 Gy					
	25	IMRT Bcc	28 x 1,8 Gy	28 x 2,14 Gy	56	43	1	97	4
	12	IMRT Bcc	25 x 1,8 Gy	25 x 2,4 Gy	56	43	1	97	4
Freedman <i>et al.</i>	75	IMRT Bcc	20 X 2,25 Gy	20 x 2,8 Gy	65	23	0		
van der Laan <i>et al.</i>	90	IMRT Bcc	28 x 1,81 Gy	28 x 2,3 Gy	60	31	1		
Morganti <i>et al.</i>	99	IMRT Bcc	16 x 2,5 Gy	16 x 2,75 Gy		13	1		
	102	IMRT Bcc	25 x 2 Gy	20 x 2,4 Gy		45	2		
	131	C3D sequencial	28 x 1,8 Gy	28 x 1,8 Gy + 4 x 2,5 Gy		34	3		
Vicini <i>et al.</i>	281	IMRT sequencial	25 x 1,8 Gy	25 x 1,8 Gy + 8 x 2 Gy	56	43	1	99	1
Murphy <i>et al.</i>	2174	2D Sequencial						94	6
	393	IMRT						99	1
Jalali <i>et al.</i>	30	2D Bcc	25 x 2 Gy	25 x 2 Gy + 5 x 2,5 Gy 1x/semana		93	13		
	32	2D Sequencial	25 x 2 Gy	25 x 2 Gy + 5 x 2,5 Gy		69	9		
Castilho <i>et al.</i>	43	2D Bcc 1x/ semana	28 x 1,8 Gy	22 x 1,8 Gy + 6 x 2,92 Gy	67	23	0	97	0

IMRT = radioterapia com intensidade modulada do feixe; Bcc = *Boost* concomitante; C3D = conformacional 3ª. dimensão; 2D = bidimensional; Gy = Gray.

O estudo se aplica melhor à realidade brasileira levando-se em conta as nossas dificuldades logísticas e financeiras, parece ser o estudo de hipofracionamento canadense<sup>80</sup>. Nele, 1.234 mulheres foram randomizadas para receberem 50 Gy em 25 frações ou 42,5 Gy em 16 frações. Não houve aplicação do reforço sobre o leito tumoral e pacientes com mamas grandes foram excluídas. Os dois braços produziram resultados semelhantes em sobrevida livre de recorrência (97%). A toxicidade também foi similar em ambos os grupos com toxicidade de pele grau 1 após cinco anos de 10% no fracionamento curto e 15% no fracionamento longo, toxicidade de pele grau 2 ou 3 de 3% em cada grupo. Para o tecido subcutâneo, as incidências foram de 29 e 33% (grau 1) e de 5% e 7% (grau 2 e 3).

Das pacientes do presente estudo, 54% apresentaram toxicidade de pele grau 1 na forma de *rash* cutâneo e após seis meses apenas 2% ainda manifestavam tal toxicidade. Toxicidade de pele grau 2 ou 3 apareceram em 23% dos casos e após seis meses nenhuma paciente tinha mais o *rash* cutâneo. A hiperpigmentação é um efeito residual que tem uma cinética diferente daquela do *rash* cutâneo. A recuperação é mais lenta. Nosso grupo utilizou critério muito conservador para contabilizar o número de pacientes com discromia (hiper ou hipocromia) grau 1: qualquer mínimo sinal visível de alteração da cor no leito da radioterapia foi contabilizado como efeito colateral presente. Isso explica o fato de ao término de seis meses 47% ainda exibirem grau mínimo de hiperpigmentação. Ainda, ao final dos seis meses de acompanhamento, o efeito estético final em 98% das pacientes era excelente ou bom pela graduação do médico e da paciente, sendo que uma paciente (2%) foi perdida de seguimento.

Das 43 pacientes consecutivamente recrutadas, 22 moravam em Belo Horizonte e 21 moravam em outras cidades. De acordo com a estatística do Instituto Nacional do Câncer, são previstos para o estado de Minas Gerais 4.700 casos novos de câncer de mama em mulheres<sup>88</sup>. Destes, 1.000 casos acontecerão em pacientes provenientes de Belo Horizonte. Nossos dados mostram que percentual mais alto que o esperado entre mulheres atendidas é proveniente de outras cidades. Esse fato é resultante do baixo número de serviços de radioterapia nas diversas regionais de saúde do estado. Atualmente existem 24 serviços de radioterapia em Minas Gerais, dos quais oito estão em Belo Horizonte<sup>39</sup>.

O estudo que se aplica melhor à realidade Brasileira, levando em conta as nossas dificuldades logísticas

A população foi estudada em um dos centros de referência oncológica do Sistema Único de Saúde de Belo Horizonte. Belo Horizonte é uma das quatro maiores redes de referência para o câncer de mama do Brasil<sup>89</sup>. Melo *et al.* (INCA, 2012) avaliaram o sistema de redes de referência no tratamento do câncer de mama do Brasil. Verificaram que a rede de Belo Horizonte não obedece aos limites do estado de Minas Gerais, drenando pacientes de outros estados, além de pacientes de municípios que vão além da periferia imediata da cidade. Essa observação tem importância, pois comprova que significativo número de pacientes viaja longas distâncias para serem atendidas nos centros de radioterapia da cidade.

A distância das pacientes até o centro de radioterapia é um fator a ser levado em consideração ao se avaliar a adesão ao tratamento e até mesmo na escolha do tratamento adequado (tratamento conservador ou mastectomia). Estudos publicados mostram que a distância da moradia das pacientes até o centro de tratamento tem impacto na escolha do tratamento e na adesão ao mesmo<sup>40,69,70,72-76,78,88,90-102</sup>.

Nos registros de tratamento de câncer dos EUA, 35% das pacientes com câncer de mama atendidas pelo sistema público não recebem a radioterapia indicada<sup>79</sup>. Os principais motivos identificados pelos autores são o custo do tratamento para a paciente, a dificuldade logística de transporte, a distância do centro de radioterapia e a idade.

No estado do Novo México, EUA, foi utilizado o sistema de informação geográfica para estimar a distância das pacientes ao centro de tratamento por dois anos consecutivos<sup>69</sup>. Na época existiam 12 centros de radioterapia naquele estado. Como resultado, 533 pacientes receberam cirurgia conservadora nesse período e apenas 77% receberam radioterapia após a cirurgia conservadora. A idade foi o principal fator que influenciou negativamente o recebimento de radioterapia adjuvante. Ao se ajustar por distância do centro de radioterapia, o principal fator de influência sobre o recebimento de radioterapia foi a idade. Após se ajustar por idade, o principal fator para o não recebimento de radioterapia foi o aumento da distância. A partir de distâncias de 10 milhas, a probabilidade de não realização da radioterapia aumentou significativamente comparando-se intervalos

de 10-24, 25-49, 50-74, 75-99 e acima de 100 milhas. Somente 51% das mulheres que moravam a mais de 74 milhas do centro de tratamento receberam o tratamento adequado.

Chegou-se à conclusão semelhante em relação à população da Flórida, EUA, ao analisar-se base de dados com 18.903 pacientes<sup>70</sup>. A chance de receber tratamento conservador decresceu 3% para cada aumento de cinco milhas na distância do centro de radioterapia.

Estudo americano muito semelhante, em caráter nacional, também investigou o banco de dados dos EUA (SEER- *Surveillance Epidemiology End Results*) e identificou 21.135 pacientes maiores de 30 anos com tumores de mama estágio I ou II diagnosticadas em dois anos consecutivos. Foram excluídas 3.406 por falta de informação geográfica. Na época do estudo existiam 1,257 hospitais que ofereciam serviços de radioterapia nos EUA, sendo que 7.384 pacientes receberam cirurgia conservadora. Destas, 75% submeteram-se à radioterapia. A distância média da residência até o hospital foi de 4,1 milhas (6,6 km) e 89% das pacientes moravam à distância de até 15 milhas. Entre todas as 17.729 pacientes, os resultados mostraram, novamente, que mulheres que residiam a mais de 15 milhas do centro de radioterapia tinham menos probabilidade de receber o tratamento conservador e mais probabilidade de serem submetidas a mastectomia, apesar de potencialmente candidatas ao tratamento conservador) (*odds ratio* [OR] 0,52; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,46-0,58). Nesse estudo, o resultado não teve dependência da idade. Entre as 7.187 pacientes que receberam tratamento conservador, a probabilidade de receber o tratamento corretamente (com adição de RT adjuvante) foi mais baixa entre mulheres que moravam a mais de 40 milhas do centro de tratamento (64 km) (OR = 0,55; 95% IC - 0,37-0,82)<sup>71,103</sup>.

Em nossa casuística, 22 pacientes moravam em Belo Horizonte - 19 (44%) moravam a mais de 10 milhas do centro de tratamento; 5% moravam entre 10 e 24 milhas; 12% entre 25 e 49 milhas; 14% entre 50 e 74 milhas; menos de 1% entre 75 e 100 milhas; e 12% acima de 100 milhas de distância.

A análise do efeito da distância ao centro de tratamento em 6.014 pacientes residentes no norte da Inglaterra e da escolha do tipo de cirurgia (conservadora *versus* mastectomia) apurou associação entre a falta de serviço de transporte por ônibus regular e o tipo de cirurgia escolhido pela paciente<sup>77</sup>.

Concluíram que problemas de transporte poderiam ser decisivos na escolha do tipo de tratamento.

Em nossa pesquisa, 65% das pacientes utilizavam transporte rodoviário não subsidiado para se deslocarem ao centro de radioterapia e 30% consideraram o gasto com transporte o principal problema que enfrentavam para realizar a radioterapia. Ainda, a média de tempo gasto por dia em transporte foi de aproximadamente cinco horas.

O maior problema relatado por 44% das pacientes foi o fato de deixarem crianças sozinhas em casa. Outros problemas citados foram deixar a residência por longo tempo ou o tempo de afastamento do trabalho informal. A redução do número de vezes que teriam de se deslocar ao centro de radioterapia foi considerada “importante” ou “muito importante” por 91% delas.

Esta casuística sugere que, caso a distância do centro de tratamento, as dificuldades de transporte e os problemas sociais enfrentados pelo afastamento da residência se confirmem fatores importantes para a possibilidade de realização do tratamento conservador da mama, a redução do tempo de radioterapia provavelmente terá impacto positivo sobre a adesão ao tratamento e sobre a possibilidade de realização do tratamento conservador de mama em pacientes que tratam em Minas Gerais. Possivelmente esse benefício se aplica ao restante do Brasil.

Os esquemas alternativos de fracionamento têm por objetivo reduzir o tempo total de tratamento. Eles envolvem frequentemente a utilização de mais recursos tecnológicos, pois devem, a princípio, manter a toxicidade do tratamento tão baixa quanto aquela do tratamento convencional.

Entretanto, o benefício no uso dessas técnicas mais modernas é questionável. Não existe melhora nos índices de controle local (pois não é este o objetivo da técnica) e seu objetivo principal é melhorar a distribuição de dose e possivelmente diminuir levemente os efeitos colaterais do tratamento<sup>13,18-24,37,41,42,49,57-60</sup>. Ainda - mas não menos importante -: nos países em desenvolvimento, essas técnicas são raramente disponíveis e, quando o são, somente se aplicam em grandes centros.

Esquemas hipofracionados sem dose de reforço enfrentam resistências pela comunidade médica, pois já é largamente sabido que o *boost* reduz a incidência de falha local no leito operatório. Na literatura<sup>37</sup> sugere-se que o

fracionamento canadense<sup>80</sup> que despertou interesse pela comunidade médica por reduzir o tempo de tratamento não se tornou largamente utilizado nos EUA devido à ausência da realização do *boost*.

Algumas instituições tentaram adicionar a dose de reforço ao esquema de radioterapia total de mama a partir de planejamento convencional, sem técnicas especiais de entrega da dose. Na Índia, foi utilizado esquema para tumores localmente avançados com tratamento seis vezes por semana (tratando pacientes aos sábados)<sup>68</sup>. Esse esquema nunca foi adotado no Brasil, pois exige importante mudança na logística do serviço de radioterapia (seria necessário que toda a estrutura, que inclui secretárias, enfermeiras, físicos, médicos e técnicos de radioterapia, funcionasse aos sábados para tratar somente as pacientes com tumores de mama), além de mudança no serviço de transporte de pacientes (que teria também de funcionar aos sábados).

Na Itália, foi empregado esquema de hipofracionamento sobre a mama total com apenas quatro frações aplicadas por semana, adicionado em um dos dias a *boost* sobre o leito<sup>67</sup>. Também é um esquema que nunca foi utilizado no Brasil, já que levaria à ocupação de uma vaga para radioterapia que seria desperdiçada por um dia na semana. Como não existe algum esquema que trata pacientes uma vez por semana, durante o dia de folga do esquema citado, não seria possível colocar qualquer paciente no horário vago.

Deste modo esquemas alternativos de fracionamento com reforço concomitante podem reduzir o tempo total de tratamento e assim facilitarem a aderência ao tratamento, e portanto melhorarem sua eficácia.

## 7 CONCLUSÕES

Concluiu-se, com base nos dados apresentados, que o tratamento radioterápico proposto, com dose de reforço incorporada uma vez por semana ao tratamento da mama total (*boost* concomitante), é reprodutível em um centro de radioterapia brasileiro que conta com acelerador linear com colimadores assimétricos, sistema de gerenciamento de radioterapia e simulador bidimensional.

A toxicidade do esquema proposto foi considerada muito baixa e é comparável à da literatura.

Os resultados estéticos do fracionamento estudado foram considerados excelentes ou bons.

## REFERÊNCIAS

1. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. CMAJ 1998; 158 Suppl 3:S35-42.:S35-S42.
2. Buchholz TA, Haffty BG, Harris JR. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? Yes. Radiation therapy, an important component of breast conserving treatment for patients with ductal carcinoma in situ of the breast. J Surg Oncol 2007; 95(8):610-613.
3. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. N Engl J Med 2009; 360(1):63-70.
4. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM, *et al.* Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. Cancer 2005; 104(1):20-29.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, *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. N Engl J Med 2002; 347(16):1233-1241.
6. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. Am J Clin Oncol 2005; 28(3):289-294.
7. Lichter AS, Lippman ME, Danforth Jr. DN, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, *et al.* Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. J Clin Oncol 1992; 10(6):976-983.
8. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, *et al.* Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. Cancer J Sci Am 1997; 3(1):6-12.
9. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, *et al.* Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer 2003; 98(4):697-702.
10. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 19;92(14):1143-1150.

11. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1220-1229.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi 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):1227-1232.
13. Fung KW, Lau Y, Fielding R, Or A, Yip AW. The impact of mastectomy, breast-conserving treatment and immediate breast reconstruction on the quality of life of Chinese women. *ANZ J Surg* 2001; 71(4):202-206.
14. Jahkola T. Self-perceptions of women after early breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(1):9-14.
15. Chang JT, Chen CJ, Lin YC, Chen YC, Lin CY, Cheng AJ. Health-related quality of life and patient satisfaction after treatment for breast cancer in northern Taiwan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(1):49-53.
16. Dian D, Schwenn K, Mylonas I, Janni W, Jaenicke F, Friese K. Aesthetic result among breast cancer patients undergoing autologous breast reconstruction versus breast conserving therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(6):445-450.
17. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15(7):579-594.
18. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, *et al.* Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):753-764.
19. Nano MT, Gill PG, Kollias J, Bochner MA, Malycha P, Winefield HR. Psychological impact and cosmetic outcome of surgical breast cancer strategies. *ANZ J Surg* 2005; 75(11):940-947.
20. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004; 10(3):223-231.
21. Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, Kiebert G, Fentiman IS, Mignolet F, *et al.* Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer* 1998; 34(3):307-314.
22. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134(12):1311-1318.

23. Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(1):75-82.
24. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992; 69(7):1729-1738.
25. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den BW, Fourquet A, *et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-3265.
26. Jalali R, Singh S, Budrukkar A. Techniques of tumour bed boost irradiation in breast conserving therapy: current evidence and suggested guidelines. *Acta Oncol* 2007; 46(7):879-892.
27. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, *et al.* Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5):1410-1415.
28. Livi L, Borghesi S, Saieva C, Fambrini M, Iannalfi A, Greto D, *et al.* Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4):1029-1034.
29. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den BW, Fourquet A, *et al.* The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72(1):25-33.
30. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, *et al.* The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008; 12(6-7):565-570.
31. Ptaszynski A, Van den BW, Van Glabbeke M, Pierart M, Bartelink H, Horiot JC, *et al.* Patient population analysis in EORTC trial 22881/10882 on the role of a booster dose in breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A(14):2073-2081.
32. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):963-968.

33. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, *et al.* The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3):677-685.
34. Guerrero M, Li XA. Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning. *Phys Med Biol* 2003; 48(20):3307-3326.
35. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10(1):1-10.
36. Guenzi M, Vagge S, Azinwi NC, D'Alonzo A, Belgioia L, Garelli S, *et al.* A biologically competitive 21 days hypofractionation scheme with weekly concomitant boost in breast cancer radiotherapy feasibility acute sub-acute and short term late effects. *Radiat Oncol* 2010; 5:111:111.
37. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma CM, Li J, Swaby RF, *et al.* Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2):347-353.
38. Buchholz TA, Theriault RL, Niland JC, Hughes ME, Ottesen R, Edge SB, *et al.* The use of radiation as a component of breast conservation therapy in National Comprehensive Cancer Network Centers. *J Clin Oncol* 2006; 20;24(3):361-369.
39. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Radioterapia baseada em evidências: Recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2011. São Paulo (Brasil): Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2011.
40. Punglia RS, Weeks JC, Neville BA, Earle CC. Effect of distance to radiation treatment facility on use of radiation therapy after mastectomy in elderly women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1):56-63.
41. Askoxylakis V, Jensen AD, Hafner MF, Fetzner L, Sterzing F, Heil J, *et al.* Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer: intensity modulated vs. conventional radiotherapy: the IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer* 2011; 11:249:249.
42. Bantema-Joppe EJ, van der Laan HP, de Bock GH, Wijsman R, Dolsma WV, Busz DM, *et al.* Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: Results on local control and survival. *Radiother Oncol* 2011; 100(2):215-220.
43. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, *et al.* 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):1098-1107.

44. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(4):331-341.
45. Corvo R, Ricchetti F, Doino D, Torielli P, Agostinelli S, Cavagnetto F, *et al.* Adjuvant hypofractionated radiotherapy with weekly concomitant boost for women with early breast cancer: the clinical experience at Genoa university. *Anticancer Res* 2010; 30(11):4749-4753.
46. Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, *et al.* Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5):1480-1491.
47. Manning MA, Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, Arnfield MR, Amir C, Zwicker RD. Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1301-1306.
48. Morganti AG, Cilla S, Valentini V, Digesu' C, Macchia G, Deodato F, *et al.* Phase I-II studies on accelerated IMRT in breast carcinoma: technical comparison and acute toxicity in 332 patients. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):86-92.
49. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, Vanetti E, Cozzi L. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. *Radiat Oncol* 2009; 4:27:27.
50. Nozaki M, Kawashima M. Short-course radiotherapy for the whole breast after breast conserving surgery. *Breast Cancer* 2008; 15(1):80-85.
51. Pinnaro P, Soriani A, Landoni V, Giordano C, Papale M, Marsella A, *et al.* Accelerated hypofractionated radiotherapy as adjuvant regimen after conserving surgery for early breast cancer: interim report of toxicity after a minimum follow up of 3 years. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:9.
52. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5):1219-1228.
53. Taher AN, El Baradie MM, Essa H, Zaki O, Ezzat S. Hypofractionation versus conventional fractionation radiotherapy after conservative treatment of breast cancer: early skin reactions and cosmetic results. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004; 16(3):178-187.
54. Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C, *et al.* Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(3):220-228.

55. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1018-1023.
56. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin M, *et al.* Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5):1309-1314.
57. Guerrero M, Li XA, Earl MA, Sarfaraz M, Kiggundu E. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(5):1513-1522.
58. Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim* 2006; 31(3):190-196.
59. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PA. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(2):523-530.
60. Hijal T, Fournier-Bidoz N, Castro-Pena P, Kirova YM, Zefkili S, Bollet MA, *et al.* Simultaneous integrated boost in breast conserving treatment of breast cancer: a dosimetric comparison of helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 94(3):300-306.
61. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, *et al.* Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):254-264.
62. van der Laan HP, Dolsma WV, Schilstra C, Korevaar EW, de Bock GH, Maduro JH, *et al.* Limited benefit of inversely optimised intensity modulation in breast conserving radiotherapy with simultaneously integrated boost. *Radiother Oncol* 2010; 94(3):307-312.
63. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, 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):1378-1387.
64. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, *et al.* Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):265-271.

65. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3):619-630.
66. Guerrero M, Li XA, Ma L, Linder J, Deyoung C, Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):933-939.
67. Corvo R, Giudici S, Maggio F, Bevegani M, Sampietro C, Lucido MR, *et al.* Weekly concomitant boost in adjuvant radiotherapy for patients with early breast cancer: preliminary results on feasibility. *Tumori* 2008; 94(5):706-711.
68. Jalali R, Malde R, Bhutani R, Budrukkar A, Badwe R, Sarin R. Prospective evaluation of concomitant tumour bed boost with whole breast irradiation in patients with locally advanced breast cancer undergoing breast-conserving therapy. *Breast* 2008; 17(1):64-70.
69. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):269-271.
70. Voti L, Richardson LC, Reis IM, Fleming LE, Mackinnon J, Coebergh JW. Treatment of local breast carcinoma in Florida: the role of the distance to radiation therapy facilities. *Cancer* 2006; 106(1):201-207.
71. Nattinger AB, Kneusel RT, Hoffmann RG, Gilligan MA. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17):1344-1346.
72. Baldwin LM, Taplin SH, Friedman H, Moe R. Access to multidisciplinary cancer care: is it linked to the use of breast-conserving surgery with radiation for early-stage breast carcinoma? *Cancer* 2004; 100(4):701-709.
73. Schroen AT, Brenin DR, Kelly MD, Knaus WA, Slingluff Jr. CL. Impact of patient distance to radiation therapy on mastectomy use in early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7074-7080.
74. Meden T, John-Larkin C, Hermes D, Sommerschild S. *MSJAMA*. Relationship between travel distance and utilization of breast cancer treatment in rural northern Michigan. *JAMA* 2002; 287(1):111.
75. Celaya MO, Rees JR, Gibson JJ, Riddle BL, Greenberg ER. Travel distance and season of diagnosis affect treatment choices for women with early-stage breast cancer in a predominantly rural population (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17(6):851-856.

76. Boscoe FP, Johnson CJ, Henry KA, Goldberg DW, Shahabi K, Elkin EB, *et al.* Geographic proximity to treatment for early stage breast cancer and likelihood of mastectomy. *Breast* 2011; 20(4):324-328.
77. Sauerzapf VA, Jones AP, Haynes R, Crawford SM, Forman D. Travel time to radiotherapy and uptake of breast-conserving surgery for early stage cancer in Northern England. *Health Place* 2008; 14(3):424-433.
78. Hall SE, Holman CD, Hendrie DV, Spilsbury K. Unequal access to breast-conserving surgery in Western Australia 1982-2000. *ANZ J Surg* 2004; 74(6):413-419.
79. Foley KL, Kimmick G, Camacho F, Levine EA, Balkrishnan R, Anderson R. Survival disadvantage among Medicaid-insured breast cancer patients treated with breast conserving surgery without radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(2):207-214.
80. 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):1143-1150.
81. Osako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(5):334-338.
82. Fehlaue F, Tribius S, Alberti W, Rades D. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(10):625-631.
83. Plataniotis GA, Dale RG. Biologically effective dose-response relationship for breast cancer treated by conservative surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2):512-517.
84. Wheldon TE, Deehan C, Wheldon EG, Barrett A. The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46(3):285-295.
85. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3):176-181.
86. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346.

87. Vicini F, Winter K, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, Chafe S, *et al.* Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/ II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(4):1120-1127.
88. Inca.gov.br [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva.; c1996-2007 [updated 2011 Nov 24; cited 2012 May 1]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html/>.
89. Melo EP, Noronha CP, Oliveira EXG, Ferreira JMO, Oliveira JFP, Valencia LIO, editors. Access to oncological healthcare: place of residence and place of hospitalization of breast cancer patients in Brazil. [monograph on the Internet]. Rio de Janeiro: National Cancer Institute, Brasil; 2012 [cited 2012 may 1]. Available from: [http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs/ICCC%20II%202007/Access%20to%20oncological%20healthcare\\_place%20of%20residence%20and%20place%20of%20hospitalization%20of%20breast%20cancer%20patients%20in%20Brazil.pdf](http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs/ICCC%20II%202007/Access%20to%20oncological%20healthcare_place%20of%20residence%20and%20place%20of%20hospitalization%20of%20breast%20cancer%20patients%20in%20Brazil.pdf)
90. Anderson RT, Kimmick GG, Camacho F, Whitmire JT, Dickinson C, Levine EA, *et al.* Health system correlates of receipt of radiation therapy after breast-conserving surgery: a study of low-income Medicaid-enrolled women. *Am J Manag Care* 2008; 14(10):644-652.
91. Beaulieu J, Galland J, Fleming S, Chen K, Peng X. Geographic variation in breast-conserving surgery in Kentucky's Medicare population. *J Ky Med Assoc* 2002; 100(3):99-103.
92. Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(7):490-496.
93. Du X, Freeman JL, Freeman DH, Syblik DA, Goodwin JS. Temporal and regional variation in the use of breast-conserving surgery and radiotherapy for older women with early-stage breast cancer from 1983 to 1995. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(9):M474-M478.
94. Gomez SL, France AM, Lee MM. Socioeconomic status, immigration/acculturation, and ethnic variations in breast conserving surgery, San Francisco Bay area. *Ethn Dis* 2004; 14(1):134-140.
95. Hershman DL, Buono D, McBride RB, Tsai WY, Joseph KA, Grann VR, *et al.* Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(3):199-206.
96. Jackson LC, Camacho F, Levine EA, Anderson RT, Stewart JH. Patterns of care analysis among women with ductal carcinoma in situ in North Carolina. *Am J Surg* 2008; 195(2):164-169.

97. Mastaglia B, Kristjanson LJ. Factors influencing women's decisions for choice of surgery for Stage I and Stage II breast cancer in Western Australia. *J Adv Nurs* 2001; 35(6):836-847.
98. Miller N, Bushhouse S. Treatment patterns for female breast cancer in Minnesota, 1995-1996. *Minn Med* 2003; 86(12):26-31.
99. Nagel G, Rohrig B, Hoyer H, Fuller J, Katenkamp D. A population-based study on variations in the use of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(11):589-596.
100. Ramsey SD, Zeliadt SB, Richardson LC, Pollack LA, Linden H, Blough DK, *et al.* Discontinuation of radiation treatment among medicaid-enrolled women with local and regional stage breast cancer. *Breast J* 2010; 16(1):20-27.
101. Samet JM, Hunt WC, Farrow DC. Determinants of receiving breast-conserving surgery. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1983-1986. *Cancer* 1994; 73(9):2344-2351.
102. Scoggins JF, Fedorenko CR, Donahue SM, Buchwald D, Blough DK, Ramsey SD. Is distance to provider a barrier to care for medicaid patients with breast, colorectal, or lung cancer? *J Rural Health* 2012; 28(1):54-62.
103. Nattinger AB, Gottlieb MS, Veum J, Yahnke D, Goodwin JS. Geographic variation in the use of breast-conserving treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(17):1102-1107.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – FIGURAS

FIGURAS 3 a 8 - Exemplos de planejamento de radioterapia de mama total com reforço concomitante sobre o leito cirúrgico

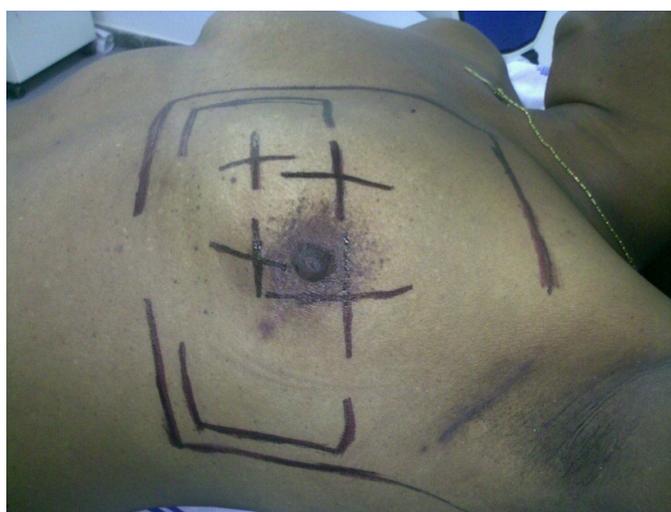
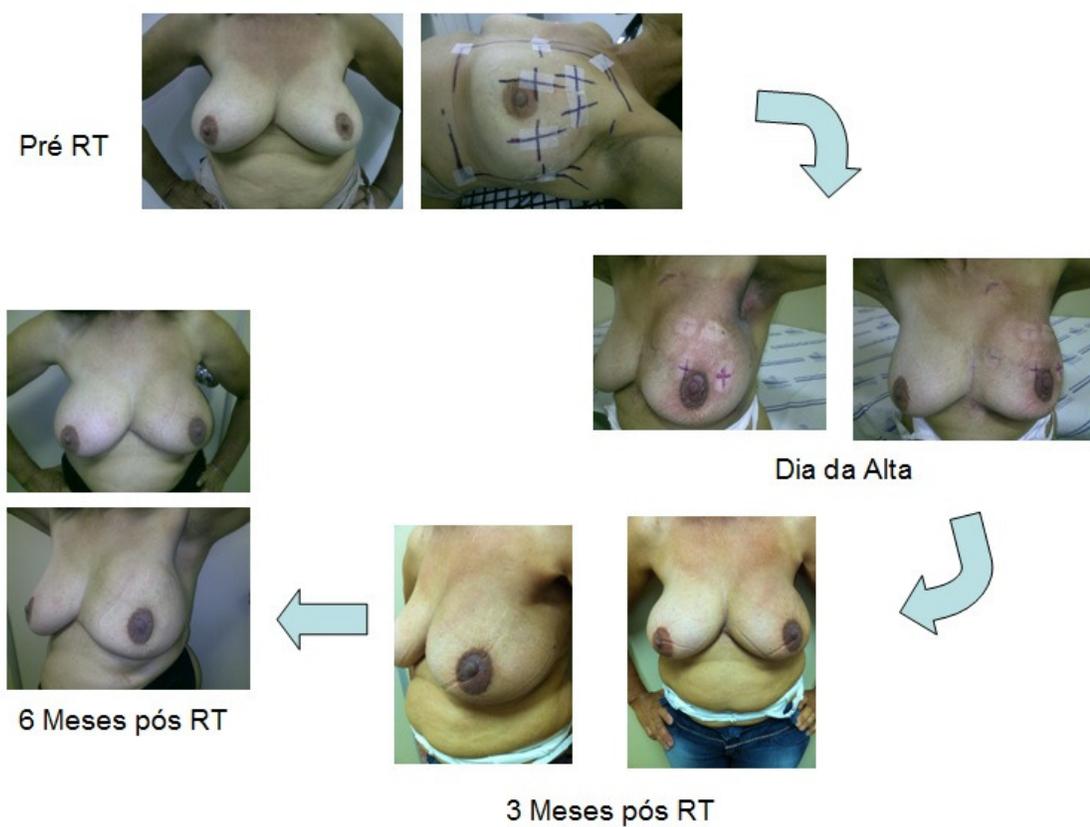






FIGURA 9 – Exemplo de um tratamento completo



**APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

- 1) Este estudo tem por objetivo avaliar a exequibilidade, reprodutibilidade e toxicidade aguda de um novo protocolo de fracionamento de radioterapia.
- 2) A vantagem é a redução do tempo total de tratamento radioterápico.
- 3) Durante o tratamento, que tem duração de 28 dias úteis, será utilizado em cinco desses dias uma dose mais alta sobre o local onde se encontrava o tumor. Essa dose elevada já seria realizada ao final do tratamento, que teria então duração de 33 dias úteis.
- 4) Não se espera aumento da toxicidade ou piora do resultado estético, uma vez que a dose é calculada para que tenha o mesmo efeito biológico do tratamento “convencional”.
- 5) Entretanto, como esse fracionamento ainda não foi testado, é necessária a autorização para entrar no estudo.
- 6) Os riscos envolvem INESPERADO aumento da toxicidade cutânea ou piora INESPERDA do resultado estético. Salientamos que, em vista de outros estudos publicados em literatura terem utilizado doses por dia mais altas do que as previstas em nosso estudo, esses efeitos de aumento de toxicidade e piora da estética REALMENTE não são esperados.
- 7) Em caso de quaisquer efeitos colaterais ou dúvidas por parte da paciente, o pesquisador principal pode ser acionado por contato com o Departamento de Radioterapia do Hospital onde está sendo realizado o tratamento.
- 8) Responsável pela pesquisa: Dr. Marcus Simões Castilho, CRM-MG 39.025, médico rádio-oncologista. Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Telefones: (31) 3238-8188. Celular: (31)88075987.
- 9) São garantidos ao participante da pesquisa privacidade, confidencialidade e sigilo das informações coletadas.
- 10) É garantida ao participante da pesquisa liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa ou do tratamento, sem punição e sem prejuízo ao seu tratamento.

**Autorização:**

Declaro que fui informado sobre os benefícios e riscos de minha participação no estudo e autorizo minha inclusão no presente estudo, de forma livre e por vontade própria.

Autorizo a utilização dos dados coletados na produção de artigos técnicos e científicos, tendo sido garantido o sigilo dos meus dados pessoais.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Nome: \_\_\_\_\_ . Pesquisador: \_\_\_\_\_ .  
Identidade: \_\_\_\_\_ . Assinatura:

Testemunha: \_\_\_\_\_ .  
Identidade: \_\_\_\_\_ .  
Assinatura:

## APÊNDICE C – TABELA 5

TABELA 5 - Incidência de efeitos colaterais pelo CTCAE v3.0

Efeito colateral	Período			
	Pré-RT	Ao término da RT	3 meses após RT	6 meses após RT
<b>Rash cutâneo</b>				
Ausente	42 (98)	10 (23)	34 (79)	41 (95)
Grau 1	1 (2)	23 (54)	6 (14)	1 (2)
Grau 2	0	10 (23)	0	0
Grau 3	0	0	0	0
<b>Hiperpigmentação</b>				
Ausente	43 (100)	8 (19)	10 (23)	22 (51)
Grau 1	0	27 (62)	29 (67)	20 (47)
Grau 2	0	8 (19)	1 (2)	0
<b>Hipopigmentação</b>				
Ausente	43 (100)	41 (95)	40 (93)	42 (98)
Grau 1	0	2 (5)	0	0
Grau 2	0	0	0	0
<b>Induração/ fibrose de pele ou subcutâneo</b>				
Ausente	18 (42)	19 (44)	19 (44)	18 (42)
Grau 1	25 (58)	24 (56)	23 (54)	18 (42)
Grau 2	0	0	0	7 (16)
Grau 3	0	0	0	0
<b>Fibrose/ cosmética</b>				
Ausente	18 (42)	19 (44)	18 (42)	22 (51)
Grau 1	18 (42)	21 (49)	19 (44)	16 (37)
Grau 2	7 (16)	3 (7)	3 (7)	4 (9)
Grau 3	0	0	0	0
<b>Fibrose do tecido conectivo profundo</b>				
Ausente	22 (51)	23 (54)	22 (51)	24 (56)
Grau 1	18 (42)	18 (42)	17 (40)	16 (37)
Grau 2	3 (7)	2 (4)	1 (2)	2 (4)
Grau 3	0	0	0	0

CTCAE V3.0 = Common Terminology Criteria Adverse Effects, versão 3.0; RT = radioterapia.

## ANEXO A – Parecer ético



**Registro CEP: 017/2010** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 15 de março de 2010.

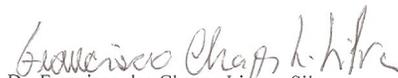
Ilmo. Sr.  
Dr. Marcus Simões Castilho  
Pesquisador Responsável

### Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 12 de março 2010 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa “**Estudo prospectivo sobre a viabilidade de execução e toxicidade aguda do boost de radioterapia durante a fase de irradiação de toda a mama em pacientes submetidas ao tratamento conservador de câncer de mama**” registrado neste CEP sob número 017/2010, no qual V. Sa. figura como pesquisador responsável.

### OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP

## ANEXO B – TABELA DE TESTE DE DOIS ESTÁGIOS DE SIMON.

Table 2 Designs for  $p_1 - p_0 = 0.15^a$ 

$p_0$	$p_1$	Optimal Design				Minimax Design			
		Reject Drug if Response Rate		EN( $p_0$ )	PET( $p_0$ )	Reject Drug if Response Rate		EN( $p_0$ )	PET( $p_0$ )
$\leq r_1/n_1$	$\leq r/n$	$\leq r_1/n_1$	$\leq r/n$						
0.05	0.20	0/12	3/37	23.5	0.54	0/18	3/32	26.4	0.40
		0/10	3/29	17.6	0.60	0/13	3/27	19.8	0.51
		1/21	4/41	26.7	0.72	1/29	4/38	32.9	0.57
0.10	0.25	2/21	7/50	31.2	0.65	2/27	6/40	33.7	0.48
		2/18	7/43	24.7	0.73	2/22	7/40	28.8	0.62
		2/21	10/66	36.8	0.65	3/31	9/55	40.0	0.62
0.20	0.35	5/27	16/63	43.6	0.54	6/33	15/58	45.5	0.50
		5/22	19/72	35.4	0.73	6/31	15/53	40.4	0.57
		8/37	22/83	51.4	0.69	8/42	21/77	58.4	0.53
0.30	0.45	9/30	29/82	51.4	0.59	16/50	25/69	56.0	0.68
		9/27	30/81	41.7	0.73	16/46	25/65	49.6	0.81
		13/40	40/110	60.8	0.70	27/77	33/88	78.5	0.86
0.40	0.55	16/38	40/88	54.5	0.67	18/45	34/73	57.2	0.56
		11/26	40/84	44.9	0.67	28/59	34/70	60.1	0.90
		19/45	49/104	64.0	0.68	24/62	45/94	78.9	0.47
0.50	0.65	18/35	47/84	53.0	0.63	19/40	41/72	58.0	0.44
		15/28	48/83	43.7	0.71	39/66	40/68	66.1	0.95
		22/42	60/105	62.3	0.68	28/57	54/93	75.0	0.50
0.60	0.75	21/34	47/71	47.1	0.65	25/43	43/64	54.4	0.46
		17/27	46/67	39.4	0.69	18/30	43/62	43.8	0.57
		21/34	64/95	55.6	0.65	48/72	57/84	73.2	0.90
0.70	0.85	14/20	45/59	36.2	0.58	15/22	40/52	36.8	0.51
		14/19	46/59	30.3	0.72	16/23	39/49	34.4	0.56
		18/25	61/79	43.4	0.66	33/44	53/68	48.5	0.81
0.80	0.95	5/7	27/31	20.8	0.42	5/7	27/31	20.8	0.42
		7/9	26/29	17.7	0.56	7/9	26/29	17.7	0.56
		16/19	37/42	24.4	0.76	31/35	35/40	35.3	0.94

<sup>a</sup>For each value of ( $p_0, p_1$ ), designs are given for three sets of error probabilities ( $\alpha, \beta$ ). The first, second, and third rows correspond to error probability limits (0.10, 0.10), (0.05, 0.20), and (0.05, 0.10) respectively. For each design, EN( $p_0$ ) and PET( $p_0$ ) denote the expected sample size and the probability of early termination when the true response probability is  $p_0$ .

Fonte: Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials 1989; 10(1):1-10.