



Princípios básicos de radioterapia mamária



Arthur Accioly Rosa

Líder nacional de Radio-Oncologia da Oncoclinicas &Co



Pedro Zanuncio

Radio-oncologista da Oncoclinicas & Co em São Paulo



1. Introdução

O tratamento do câncer de mama é um modelo de cuidado multidisciplinar que inclui a radioterapia como um dos principais pilares da assistência oncológica. O tratamento com radiação ionizante está presente em grande parte dos cenários adjuvantes de pacientes submetidos à cirurgia conservadora ou à mastectomia, estratégias ablativas no controle de oligometástases ou de oligoprogressão e na palição de casos avançados e metastáticos.

2. Princípios de Radiobiologia

O efeito biológico desejado na radioterapia é a perda da capacidade reprodutiva da célula neoplásica, por meio da transferência de energia para o tecido com o uso das radiações ionizantes. A célula lesada pode evoluir para morte ou eventualmente se recuperar de um dano subletal. A unidade de medida utilizada na prática clínica para a dose absorvida é o Gray (Gy).

Todas as células possuem a habilidade de reparar parte do dano ao DNA causado pela radiação. O tratamento com radioterapia se baseia na capacidade de recuperação das células normais ao dano subletal ao DNA de maneira muito mais efetiva do que as células tumorais. Nessas últimas, observamos o comprometimento dos mecanismos de reparo. Como a habilidade de reparo celular ao DNA superior das células normais pode ser perdida com o aumento de dose por fração (maior quantidade de danos letais, por meio de duplas quebras nas fitas do DNA), entra em cena o conceito do fracionamento. Doses de radiação menores por fração de 1,8Gy a 3Gy por dia exploram justamente esse limiar entre as falhas nos mecanismos de reparo das células tumorais e a capacidade de regeneração das células normais.

O fracionamento da dose de radiação se baseia nos seguintes princípios radiobiológicos:

Reparo do dano subletal: permite que as células normais reparem o dano causado pela radiação;

Repopulação: permite que as células se repopulem para recompor o tecido, com maior capacidade por parte dos tecidos normais em comparação aos tumorais;

Reoxigenação: permite que tecidos hipóxicos, normalmente mais profundos, sejam reoxigenados no decorrer das frações à medida que camadas superficiais sofram seu dano;

Redistribuição no ciclo celular: a radiosensibilidade celular é maior durante a fase de mitose do que durante a interfase. Ao eliminar clones em fases mais sensíveis (M e G2), ocorre um recrutamento de células que se encontram em fases resistentes à radiação (S e G1). Na redistribuição do ciclo, as células recrutadas novamente à mitose estarão, então, mais sensíveis ao tratamento durante a próxima fração.

O efeito da radioterapia é cumulativo, ou seja, as células demoram a demonstrar o efeito biológico da radiação e, a cada sessão aplicada, mais células demonstrarão os efeitos nas próximas horas ou dias. De modo geral, os tumores com proliferação rápida demonstrarão o efeito mais rapidamente, em horas ou dias, e os tumores com proliferação lenta demonstrarão o efeito após tempo prolongado, em semanas, meses ou até anos.

Os órgãos e tecidos saudáveis adjacentes possuem doses e volumes de tolerância ao dano tardio pela radiação que devem ser respeitados para evitar toxicidade tardia permanente. A dose total e a técnica de irradiação, então, levam em consideração o risco de o tecido desenvolver complicações tardias relacionadas ao tratamento.

3. Indicações de radioterapia no câncer de mama

Cenários e apresentações clínicas

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Não há indicação para radioterapia adjuvante. Não há indicação formal de ampliação de margens, se as margens estiverem comprometidas. Discutir radioterapia adjuvante em variante pleomórfica (histologia desfavorável), dependendo de outros fatores associados.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Considerar reforço de dose (*boost*) se: margens positivas; idade ≤ 50 anos; ou componente de alto grau (GN3) associado¹. Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral, se tecnicamente viável) ou presença de multifocalidade ou doença extensa em mastectomia contemporâneas.



Mesmo para as pacientes consideradas de baixo risco (GN1-2, tumores $\leq 2,5\text{cm}$ e $> 2\text{mm}$ de margens), a radioterapia diminui a recorrência local em cerca de 64%, sendo quase metade das recidivas na forma invasiva (RTOG 9804)². OncoType DCIS Score pode ser utilizado em casos selecionados para estratificar o risco de recidiva local e auxiliar na decisão terapêutica (Low DCIS Score 0-38).

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2 pN0 ou pN1mic

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Nesse contexto, somente a mama deverá ser contemplada no volume de tratamento (inclusive em casos de pN1mic). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivo sem possibilidade de ampliação), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) associado ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral se tecnicamente viável) ou margens exíguas ($< 2\text{mm}$) para componente *in situ* em casos selecionados. Considerar radioterapia pós-mastectomia se presença de fatores de mau prognóstico, como: idade ≤ 50 anos; alto grau (GH3); tumor $\geq 4\text{cm}$; ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia após cirurgia conservadora diminui em 48% a recidiva local e em 18% o risco de morte por câncer de mama. Há diminuição de uma morte a cada quatro recorrências evitadas³. Em pacientes com mais de 65 anos, RH positivos, com tumores de até 3cm de tamanho e margens negativas, a radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora não impacta em sobrevida global (SG), mas diminui a recidiva local de 9,8% para 0,9% em dez anos⁴. Nesse contexto, considerando uma paciente com expectativa de vida abaixo de dez anos, pode-se discutir a omissão da radioterapia após cirurgia conservadora.

O estudo prospectivo de braço único LUMINA reportou recidiva local de apenas 2,3% em cinco anos para mulheres com mais de 55 anos, pT1pN0, GH1-2, luminais A ($\text{Ki-67} \leq 13,25\%$) e margens livres que recebiam apenas hormonioterapia após cirurgia conservadora. O *follow-up* curto e o desenho do estudo limitam suas conclusões, mas podem ser discutidas em casos individualizados.

Por último, inúmeros estudos em andamento têm utilizado ferramentas genômicas para selecionar as pacientes com menor risco de recidiva e omitir a radioterapia com mais segurança, tais como DEBRA (OncoType DX RS ≤ 18) e EXPERT (PAM50 ≤ 60). Apesar das tentativas de omissão de radioterapia nesse cenário, os novos regimes de hipofracionamento e ultra-hipofracionamento trazem conveniência e praticidade, mantendo elevados níveis de controle local e baixos índices de morbidade.

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2pN1 (um a três linfonodos positivos)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora. A inclusão de drenagens linfáticas deve ser personalizada como, por exemplo, incluir todas as drenagens axilares e de fossa supraclavicular em casos de esvaziamento cirúrgico não realizado⁵. Considerar incluir níveis axilares II-III, de fossa supraclavicular ± mamária interna, se houver a combinação de fatores de risco adversos, tais como: idade ≤ 50 anos, tumor ≥ 4 cm, grau histológico 3, invasão linfática positiva, dois linfonodos positivos, presença de extensão extracapsular ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivos, sem possibilidade de ampliação), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia adjuvante exclusivamente em parede torácica ou em mama reconstruída após a mastectomia, nesse cenário, será mais bem definida após a publicação do estudo SUPREMO e o benefício da radioterapia em drenagens eletivas, pelo TAILOR RT. Com os dados disponíveis atualmente, a estratégia do tratamento adjuvante após mastectomia pode ocorrer se: margens positivas ou doença residual após quimioterapia neoadjuvante; perfil molecular desfavorável (triplo-negativo); escore de Cambridge intermediário ou alto⁶.

A adição da radioterapia após a mastectomia no cenário pN1 (um a três linfonodos comprometidos) diminui a recorrência locorregional de 20% para 3,8% em dez anos e a mortalidade por câncer de mama em 7,9% em 20 anos⁷.

Carcinoma invasor avançado pT3-pT4N0-3 e pT1-pT2pN2-3

Indicada radioterapia adjuvante em mama e todas as drenagens após cirurgia conservadora. Considerar incluir mamária interna em casos de tumores de quadrantes mediais com grande envolvimento axilar, evidência de comprometimento de cadeia mamária interna ou em casos de alto risco (segundo estudo MA20)⁸. Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivo, sem possibilidade de ampliação) ou margens não avaliadas, idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) associado ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

Radioterapia adjuvante é indicada após mastectomia em parede torácica ou em mama reconstruída e drenagens para os casos de pT3pN1 ou de pT4 (independentemente do status axilar). Para os casos de pT3pN0, considerar radioterapia em parede torácica ou em mama reconstruída se houver a presença de fatores combinados, como: margens positivas (considerar *boost*, se tecnicamente viável), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3), invasão linfática presente ou perfil molecular desfavorável (triplo-negativo).



A adição da radioterapia após mastectomia no cenário de pN2-3 (quatro ou mais linfonodos comprometidos) diminui a recorrência locorregional de 32,1% para 13% em dez anos e a mortalidade por câncer de mama em 9,3% em 20 anos⁷. Existe evidência robusta disponível qualificando ganho de sobrevida livre de doença (SLD) e diminuição em mortalidade por câncer de mama com a inclusão de mamária interna eletiva em pacientes com linfonodos positivos e tumores em localização medial⁹.

Tumores mamários presentes não ressecáveis ou doenças metastáticas

A radioterapia, habitualmente, pode ser indicada para o controle local e para a palição de sintomas, como necessidade de citorredução, estabilização do crescimento tumoral e controle da dor e do sangramento. Outra indicação crescente é a radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT ou SABR), um tratamento local ablativo que tem ganhado espaço no auxílio à manutenção de linhas de tratamento sistêmico, seja em contexto de oligometástases, oligoprogressões ou ainda em doença oligorresidual, com expectativa de benefício em SG e em sobrevida livre de progressão (SLP)¹⁰.

Destaques

Omissão da radioterapia

Em pacientes com mais de 70 anos, a omissão de radioterapia adjuvante pode ser uma estratégia a ser conduzida às custas de risco aumentado de recidiva local. Fatores como a redução da aderência ao bloqueio hormonal com o decorrer do tempo¹¹ e a disponibilidade de tratamentos mais rápidos, como o ultra-hipofracionamento em até cinco sessões¹², devem ser considerados nesse contexto.

Tempo para início da radioterapia

Nas pacientes submetidas à cirurgia sem quimioterapia, a radioterapia deve ser idealmente iniciada em um período de quatro a oito semanas pós-operatórias, tão logo a recuperação da cicatriz cirúrgica e a mobilidade para elevação dos braços permitam. Nos casos de quimioterapia adjuvante, a radioterapia deve iniciar de três a quatro semanas após o último ciclo de quimioterapia baseada em antraciclina ou uma a duas semanas após término da quimioterapia baseada em taxano. Cabe ressaltar que, como o volume de tratamento é endereçado no planejamento, quando houver presença de próteses com expansor, todas as expansões de volume devem ser feitas antes do planejamento do tratamento, pois se faz necessária a reprodutibilidade da anatomia no decorrer das sessões.

Após quimioterapia neoadjuvante

A radioterapia estará indicada em mama, quase sempre associada a *boost* no leito tumoral nos casos de cirurgia conservadora e após a mastectomia em casos de doença avançada local ou regional, não metastática. As drenagens linfáticas devem ser incluídas sempre em casos de doença residual axilar (ypN+). Em casos de axila inicialmente negativa (cNO) e manutenção do status linfonodal (ypNO), a irradiação de drenagens não é necessária. No cenário de axila positiva (cN+) com resposta axilar completa (ypNO), a omissão de radioterapia em drenagens pode ser considerada pelos dados apresentados e ainda não publicados do NSABP B-51.

A qualificação de volumes de radioterapia bem como a sua indicação, salvo situações especiais, deve ainda ser baseada nos elementos de risco definidos na apresentação inicial da doença¹³. No entanto, a melhor estratificação de risco de tratamento de drenagem linfática, principalmente considerando o status de resposta patológica, vem sendo refinada com a apresentação do resultado do NSABP B-51, ainda aguardando sua publicação final, e a expectativa dos resultados do estudo ALLIANCE 011202.

4. Fracionamentos

Tipicamente, as frações de radiação são entregues diariamente, em dias úteis consecutivos, com doses por fração estabelecidas no fracionamento convencional entre 1,8Gy a 2Gy. O hipofracionamento se refere à entrega de doses maiores por fração (> 2,4Gy), levando a um efeito biológico equivalente com uma menor quantidade de sessões.

Para a definição das doses em novos fracionamentos, é fundamental respeitar o princípio ALARA, que vem da expressão em Inglês *as low as reasonably achievable*, que diz respeito à busca da menor exposição à radiação o mais razoavelmente possível para manter o efeito esperado, minimizando a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais. A validação de eficácia equivalente é necessária por meio de ensaios clínicos randomizados.

Fracionamento convencional (1,8Gy a 2Gy ao dia)

Os fracionamentos convencionais têm tido uma indicação em cenários adjuvantes em mama cada vez menos frequentemente nos últimos tempos. Hoje em dia, são ainda utilizados em equipamentos com restrição na capacidade de otimização de doses, como técnicas convencionais 2D e algumas técnicas conformadas 3D. Algumas apresentações clínicas, como lesões recidivadas, amplo



comprometimento linfonodal, irradiação de plastrão com elétrons ou presença de próteses e expansores, por vezes, são ainda prescritas com essa opção.

Exemplos de esquemas para tratamento convencional de mama e de parede torácica e drenagens incluem: 50Gy (25 sessões de 2Gy); 50,4Gy (28 sessões de 1,8Gy) e 45Gy (25 sessões de 1,8Gy). As fases de *boost* e de reforço de dose, nesse fracionamento, são normalmente realizadas de forma sequencial após o término das sessões primárias. São exemplos: *boost* de 10Gy (mais cinco sessões de 2Gy ao dia em cenários de margens livres) ou *boost* de 16Gy (mais oito sessões de 2Gy ao dia nos casos de margens comprometidas)¹⁴.

Hipofracionamento moderado (2,5Gy a 3,2Gy ao dia)

Opção que ganhou muito espaço pela equivalência oncológica, pela facilidade e pela tendência a menores efeitos colaterais. Tem sido amplamente utilizada como padrão em grande parte dos serviços de radioterapia. Exemplos de prescrições frequentes incluem: 40,05Gy (15 sessões de 2,67Gy) e 42,40Gy (16 sessões de 2,65Gy)¹⁵. Em áreas de leito cirúrgico, pode-se integrar doses maiores dentro do mesmo planejamento (*boost* concomitante integrado – SIB), chegando a 45Gy (15 sessões de 3Gy) ou 48Gy (15 sessões de 3,2Gy).

Ultra-hipofracionamento (5,2Gy a 6Gy ao dia)

Prescrição baseada no FAST Trial em cinco frações semanais e no UK Fast Forward Trial, com 26Gy em cinco frações diárias consecutivas (definido como padrão para hipofracionamento)¹².

Fracionamentos ablativos (≥ 6 Gy do dia)

Opções utilizadas para tratamentos locais com objetivo de controle local máximo. Exemplos são os casos de metástases em sistema nervoso central (radiocirurgia craniana)¹⁶ ou os tratamentos de lesões extracranianas (linfonodos, ossos, pulmões, fígado etc.) com SBRT¹⁰.

5. Rotina da radioterapia

Simulação

Após a indicação da necessidade de tratamento radioterápico, em consulta com o especialista, a próxima atividade é o planejamento de radioterapia. Nesse momento, também chamado de simulação ou de ensaio, a paciente é alinhada na posição de tratamento, habitualmente com os braços acima da cabeça, em

acessórios padronizados de imobilização. Serão realizadas marcações na pele para referência de posicionamento e posterior garantia de reprodutibilidade diária do alinhamento.

O objetivo é determinar uma posição adequada e relaxada para a paciente e, ao mesmo tempo, garantir uma limitação da movimentação. Assim, deve-se ter atenção para o agendamento da simulação após a liberação do mastologista para a movimentação dos braços, assim como para uma avaliação conjunta da equipe de fisioterapia para orientações prévias de exercícios para garantir uma boa amplitude de abdução do braço, caso necessário. Em seguida, são realizadas aquisições de imagens radiológicas no simulador (planejamento tomográfico) para registro e seguimento da próxima etapa de planejamento e de cálculos.

Definição dos volumes de tratamento

Para os planejamentos com técnicas a partir da conformacional 3D, é realizada a construção dos volumes-alvo e dos órgãos em risco adjacente. Os termos abaixo são padronizados e seguem as recomendações da International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU).

GTV

Sigla da expressão em Inglês *gross tumor volume*. É o volume tumoral grosseiro ou visível. No caso da radioterapia para mama, identifica achados macroscópicos suspeitos, como lesão primária não ressecada, linfonodomegalias ou outras lesões metastáticas.

CTV

Sigla da expressão em Inglês *clinical target volume*. Inclui-se nesse volume as áreas de risco para doença subclínica, como o volume de mama remanescente, plastrão e os níveis de drenagem (axilas níveis I, II e III, mamária interna e fossa supraclavicular, cada uma inclusa a depender do caso).

PTV

Sigla da expressão em Inglês *planning target volume* (volume-alvo planejado). Inclui todos os CTVs adicionados às margens de segurança para abranger as movimentações de respiração e as variações diárias de posicionamento.

OAR

Sigla da expressão em Inglês *organs at risk* (órgãos em risco). Etapa em que são identificados os tecidos saudáveis adjacentes. Aqui, podemos citar exemplos como pulmões, coração, artéria coronária descendente anterior, mama



contralateral, esôfago, traqueia e, dependendo da anatomia da paciente, tireoide, fígado e alças intestinais.

Técnicas de planejamento e entrega de dose

O objetivo da programação da dose é otimizar a entrega da radiação com a melhor cobertura nos PTVs. Ao buscar uma distribuição homogênea, evita-se a formação de “áreas quentes”, ao mesmo tempo em que se minimiza a dose em OARs. Com o avanço da tecnologia, essas metas estão cada vez mais rigorosas.

Convencional 2D

Nos casos de técnicas convencionais 2D, a simulação e os cálculos de planejamento são radiografias.

Conformada 3D

Utiliza-se da simulação em tomografia para a reconstrução tridimensional dos alvos e dos OARs. As aberturas de campo de radiação e as incidências são determinadas pela equipe de física médica.

IMRT (radioterapia de intensidade modulada)

Faz uso de algoritmos de cálculo e de planejamento inverso, em que múltiplas aberturas de campo e movimentação de lâminas são definidas pelo *software* de planejamento e integradas para uma entrega de dose ainda mais homogênea e precisa nas adjacências dos OARs. Esse mecanismo cria o efeito de fluência na distribuição das doses.

VMAT (radioterapia modulada em arco volumétrico)

É uma modalidade de IMRT, em que a modulação do feixe se soma ao movimento circular do acelerador linear. Na maioria dos casos, permite maior homogeneidade e mais velocidade para o tratamento da fração.

Equipamentos disponíveis utilizados na prática

Cobaltoterapia

Utiliza-se tradicionalmente na simulação 2D e faz-se o uso de uma fonte contendo radioisótopo que produz radiação gama (energia aproximada de 1,25MV).

Acelerador linear de partículas

Equipamento mais utilizado para o tratamento da radioterapia de mama. Não possui fontes radioativas e utiliza a eletricidade para gerar ondas eletromagnéticas

de megavoltagem na forma de fótons (raios-X de alta energia) ou elétrons. A escolha da energia varia para cada caso, sendo os fótons os mais frequentemente utilizados. O uso de elétrons, por ser uma energia com capacidade de tratamento mais superficial, também é muito frequente para a irradiação de parede torácica após mastectomias e para a realização de *boost* em leitos operatórios de cirurgias conservadoras.

Intraoperatória

São utilizados feixes de elétrons ou de fótons de baixa energia durante o ato operatório. Permite o depósito de uma única dose diretamente no leito cirúrgico. É uma opção para casos iniciais e, recentemente, o procedimento foi incorporado no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A indicação deve ser criteriosa, ponderando benefícios (tratamento adjuvante imediato e menor reação de pele) e riscos (maior tempo cirúrgico e necessidade de radioterapia externa em caso de *upstaging* patológico).

Outros recursos adicionais para o melhor posicionamento também podem ser utilizados na rotina

IGRT (radioterapia guiada por imagem)

Sistemas de localização que permitem maior precisão na reprodutibilidade diária. Essa modalidade permite a redução das margens nos volumes irradiados para compensar as variações de posicionamento.

Controle de respiração

Por exemplo: o tratamento utilizando técnica de *gating* respiratório ou tratamento *breath-hold* em fase inspiratória.

6. Toxicidades

O tratamento de radioterapia na mama é, de modo geral, bem tolerado e com rápida recuperação. Atualmente, nos planejamentos modernos, a dose recebida nos tecidos sadios é monitorada e mantida abaixo dos limites de tolerância pré-estabelecidos, sendo estes cada vez mais rigorosos com o avanço da tecnologia. Observamos no decorrer da prática clínica uma redução expressiva dos sintomas, da necessidade de interrupções no fracionamento e das morbidades relacionadas.



A radiodermite é a toxicidade aguda mais comum observada na radioterapia mamária. Cuidados profiláticos com hidratantes tópicos ou corticoides de baixa potência são frequentemente utilizados no manejo de desconfortos locais, como sensação de calor, ardor, prurido, aumento da sensibilidade e descamação úmida em dobras.

A intensidade da apresentação está associada a fatores como heterogeneidade de dose em mamas volumosas ou irregulares, tabagismo, usos de agentes sistêmicos, fatores intrínsecos (síndrome de ataxia-telangiectasia), técnicas e energia de tratamento (cobaltoterapia) e uso de acessórios de superficialização de dose (por exemplo: *bolus* em casos de irradiação de parede torácica).

Na sua essência, são reações autolimitadas com resposta a tratamentos tópicos. A toxicidade tardia habitualmente está associada à intensidade da toxicidade aguda e se traduz por telangiectasias, fibrose cutânea e hiperemia residual. Outras toxicidades agudas possíveis incluem: fadiga, edema e aumento da sensibilidade local, além de odinofagia nos casos de irradiação de fossa supraclavicular.

Quanto às toxicidades tardias

Linfedema

Condição clínica com maior risco de ocorrência quando houver a realização de esvaziamentos axilares mais extensos. Com a evolução da abordagem do linfonodo sentinela e os esvaziamentos axilares mais seletivos, é uma situação cada vez menos prevalente na prática atual¹⁷. No estudo AMAROS, o braço de esvaziamento axilar apresentou 23% de linfedema *versus* 11% no braço sentinela, com radioterapia axilar e fossa supraclavicular em cinco anos⁵.

Risco cardiovascular

A irradiação em casos de câncer na mama esquerda está historicamente associada a uma percepção de maior risco cardiovascular¹⁸. Com a evolução das técnicas de radioterapia e a entrega de dose nas últimas décadas, esse risco tem caído substancialmente. Dados atuais sugerem, inclusive, uma possível equivalência no risco cardiovascular independentemente da lateralidade da mama tratada¹⁹.

Outras toxicidades tardias potenciais

Incluem perda da capacidade de lactação, fibrose pulmonar, retração cutânea e contratura capsular. O desenvolvimento de tumores induzidos pela radioterapia é uma manifestação rara e tardia²⁰, podendo estar associado em maior risco à mutação de TP53.

FICA A DICA!

- O hipofracionamento moderado é a abordagem padrão para a radioterapia de mama com ou sem drenagens linfáticas e o uso de tecnologia é fundamental para a qualidade da entrega dessa dose.
- O ultra-hipofracionamento está consolidado para pacientes com doença inicial acima de 50 anos não submetidas à quimioterapia neoadjuvante.
- A omissão de radioterapia é uma possibilidade para pacientes luminais com mais de 70 anos em terapia endócrina, às custas de um maior risco de recidiva local. O uso de ultra-hipofracionamento nesses casos é uma alternativa segura, conveniente e custo-efetiva que deve ser considerada.

Referências

1. Moran MS, Zhao Y, Ma S et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1060-8.
2. McCormick B, Winter K, Hudis C et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709-15.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
4. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73.
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
6. Mukesh MB, Duke S, Parashar D et al. The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: a practical tool for patient selection. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):461-6.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.
8. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
9. Kim YB, Byun HK, Kim DY et al. Effect of elective internal mammary node irradiation on disease-free survival in women with node-positive breast cancer: a randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):96-105.
10. Palma DA, Olson R, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-8.
11. Owusu C, Buist DSM, Field TS et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):549-55.



12. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613-26.
13. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.
14. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(3):145-52.
15. Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN et al. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(9):770-7.
16. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210-25.
17. Allam O, Park KE, Chandler L et al. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. *Gland Surg*. 2020;9(2):596-602.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98.
19. Milo MLH, Thorsen LBJ, Johnsen SP et al. Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: a population-based Danish Breast Cancer Group study. *Radiother Oncol*. 2021;157:106-13.
20. Buatti JM, Harari PM, Leigh BR et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: case report and review of the literature. *J Clin Oncol*. 1994;17(5):444-7.