

RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL EM CÂNCER DE MAMA BILATERAL

[\[ver artigo online\]](#)

Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos¹
Luiza Zeraik Lima Del Debbio Zaroni²
Amanda Bazzanelli Leitão³
Carlos Eduardo De Albuquerque Baía⁴
Paulo Cezar De Godoy Junior⁵
Tiago Rezende Savian⁶
Lucas Traldi Jubran⁷
Viviane Suzuke⁸
Carolina Cândida de Resende Fraga⁹

RESUMO

A radioterapia conformada tridimensional é um dos métodos mais eficazes no tratamento adjuvante do câncer de mama bilateral sincrônico, com poucas alterações entre o planejamento e a execução. O estudo caracteriza-se como qualitativo, do tipo estudo de caso, de paciente internada no Hospital Vitória, onde foram extraídos os dados de história clínica, exames subsidiários solicitados e terapêutica empregada. A paciente, do sexo feminino, 57 anos, foi diagnosticada com neoplasia de mama bilateral em novembro de 2015 com associado ao esvaziamento axilar linfático e histerectomia, e foi acompanhada entre junho de 2016 até dezembro de 2016. O objetivo inicial era obter a menor quantidade de radiação ionizante nos órgãos adjacentes, sendo que essa porcentagem deve estar abaixo da indicada. Foi concluído que a radioterapia conformada tridimensional é um dos métodos mais eficazes no tratamento adjuvante do câncer de mama bilateral sincrônico, com poucas alterações entre o planejamento e a execução.

Palavras-chave: Radioterapia. Radioterapia Assistida por Computador. Radioterapia adjuvante; Neoplasias da Mama.

¹ Ocupação/formação: médico radioterapeuta do Hospital Vitoria - cidade de santos/SP e Professor assistente da UNIMES do curso de medicina cidade de santos /SP. Endereço Eletrônico: novaespe@uol.com.br

² Discente do 6º ano do curso de medicina da Faculdade São Leopoldo Mandic na cidade de Campinas/SP. Endereço eletrônico: zeraikluiza@gmail.com.

³ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: amandableitao@gmail.com

⁴ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: carlosbaia11@hotmail.com.

⁵ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: pcgjr@hotmail.com.

⁶ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: tiagoguzzi@gmail.com

⁷ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: lucas.jubran@gmail.com.

⁸ Discente do 6º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: vivisuzuke@hotmail.com.

⁹ Discente do 5º ano do curso de medicina da UNIMES – Universidade Metropolitana de Santos, cidade de Santos/SP. Endereço Eletrônico: carolinacandidaresende@gmail.com.



ABSTRACT

Three-dimensional conformal radiotherapy is one of the most effective methods for adjunctive treatment of synchronous bilateral breast cancer, with few changes between planning and execution. The study is characterized as a qualitative documentary, case study type, performed in a medical record of a patient hospitalized at Hospital Vitória, where we extracted the data of clinical history, requested subsidiary exams and employed therapy. The female patient, 57 years old, was diagnosed with bilateral breast cancer in November 2015 with associated lymph axillary dissection and hysterectomy. The initial objective was to obtain the smallest amount of ionizing radiation in the adjacent organs, and this percentage should be below the indicated. It has been concluded that three-dimensional conformal radiotherapy is one of the most effective methods for adjunctive treatment of synchronous bilateral breast cancer, with few changes between planning and execution.

Keywords: Radiotherapy. Computer Aided Radiotherapy. Adjuvant radiotherapy; Breast Neoplasms.

INTRODUÇÃO

A etiologia do câncer de mama não é totalmente compreendida, sendo que uma variedade de fatores inter-relacionados, como genética, hormônios, o ambiente, a socio biologia e a fisiologia podem influenciar o seu desenvolvimento. Outros fatores de risco como doenças proliferativas também estão associados com o desenvolvimento do CA de mama, especialmente se a biópsia mostra uma hiperplasia típica (FENG et al., 2018).

No entanto, em 70% dos pacientes com CA de mama, a ausência de fatores de risco pode ser identificada. Uma história familiar positiva aumenta o risco de câncer de mama em parentes de primeira linha (Mãe, irmã ou filha). O risco depende se o câncer era bilateral e se ela ocorreu no período pré ou pós-menopausa. Estudos têm demonstrado que se o câncer original ocorreu durante o período pré-menopausa, o risco de câncer de mama em parentes imediatos é aproximadamente três vezes maior do que naqueles que não têm história familiar de câncer de mama (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2017).

Naqueles com história familiar de câncer de mama, de 5% - 10% dos casos são atribuídos a herança de genes autossômicos. A probabilidade de herança genética aumenta se existem vários familiares afetados e que o câncer ocorre em uma idade mais jovem. Dois genes, BRCA 1 e BRCA grupo 2 e p53, são relacionados com a maioria dos cânceres de mama hereditários (WAGNER; SHULMAN; DUNGAN, 2019).

A ataxia telangiectasia (gene ATM) é responsável para a maioria dos casos raros de cânceres autossômicos herdados (SHILOH, 2017). O câncer de mama é uma doença heterogênea tanto em sua biologia quanto em manifestações clínicas. Os avanços no conhecimento e o progresso na terapia do câncer de mama têm sido baseados em uma abordagem multidisciplinar, que é necessária para o desenvolvimento de detecção precoce e orientações de diagnóstico, bem como o tratamento adequado e o seguimento dele pelo paciente (KUHL, 2015).

O câncer é um fator relevante na carga global de doenças. O número estimado de casos novos a cada ano deverá subir de 10 milhões em 2002 para 15 milhões em 2025, com

60% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. Embora a etiologia do câncer de mama seja desconhecida, vários fatores de risco podem influenciar o desenvolvimento desta doença, incluindo fator genético, hormonal, ambiental, fatores sociobiológicos e fisiológicos. Ao longo das últimas décadas, enquanto o risco de desenvolver câncer de mama tem aumentado tanto em países industrializados e em desenvolvimento em 1% - 2% ao ano, a taxa de mortalidade por câncer de mama tem caído um pouco (BRAY et al., 2018).

Pesquisadores acreditam que as mudanças de estilo de vida e os avanços tecnológicos, especialmente na detecção e as medidas terapêuticas, são em parte responsáveis por esta queda. O câncer de mama não atinge um indivíduo sozinho, mas a unidade de toda a família. Apesar de consideráveis mudanças sociais, as mulheres continuam a ser o foco da vida familiar. O impacto de câncer de mama é, portanto, profundo, tanto na mulher diagnosticada com a doença, como em sua família. Seu medo e ansiedade sobre o resultado da doença pode se manifestar através de mudanças comportamentais (BIFFI; MAMEDE, 2010).

A incidência elevada e as taxas de mortalidade do CA de mama, bem como o elevado custo do tratamento e os recursos limitados disponíveis, exigem que ele deva continuar a ser um foco de atenção para as autoridades de saúde pública e os decisores políticos. Os custos e benefícios da luta contra o CA de mama, incluindo o impacto positivo que a detecção precoce e diagnóstico podem ter, precisam ser cuidadosamente ponderados em relação a outras necessidades de saúde concorrentes (TORRE et al., 2016).

Representa 10% de todos os cânceres diagnosticados anualmente em todo o mundo e constituíam 22% de todos os novos cânceres em mulheres em 2000, tornando-o de longe o câncer mais comum em mulheres. A incidência de câncer de mama em mulheres em países de alta renda em 2000 era pelo menos duas vezes maior que de qualquer outro câncer, semelhante à incidência de câncer do colo do útero em países de baixa renda (TORRE et al., 2016).

A taxa de sobrevivência de câncer de mama nos países em desenvolvimento é geralmente mais pobre do que em países desenvolvidos, principalmente como resultado do diagnóstico tardio dos casos. Conforme a OMS, Relatório Mundial da Saúde de 2000

(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000), as doenças não transmissíveis, incluindo câncer, são responsáveis por 75% de todas as mortes nas Américas, Europa e Regiões do Pacífico Ocidental, incluindo a China.

O estadiamento descreve a gravidade do câncer de um indivíduo com base na magnitude do tumor primário, bem como na extensão em que o câncer se espalhou pelo corpo. Conhecer em que estágio do câncer o indivíduo se encontra, auxilia o profissional da saúde no planejamento terapêutico, no real prognóstico evolutivo da doença e na avaliação dos resultados do tratamento (AJCC, 2018).

Atualmente, o câncer de mama é estadiado baseado no Sistema TNM, recomendado pelo *American Joint Committee on Cancer and International Union for Cancer Control* (AJCC- UICC). O sistema de classificação TNM foi desenvolvido como uma ferramenta para os médicos classificarem os diferentes tipos de câncer com base em certos critérios padronizados. O sistema TNM classifica os tumores segundo os atributos histológicos que influenciam diretamente no prognóstico: tamanho do tumor (T), presença e extensão do acometimento linfonodal locorregional (N) e presença ou ausência de metástases (M) (EDGE; COMPTON, 2010). Dessa forma tem-se a seguinte definição geral:

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
TIS	Carcinoma in situ (câncer precoce que não se espalhou para o tecido vizinho)
T1-T4	tamanho e / ou extensão do tumor primário
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhum envolvimento linfonodal regional
N1-N3	Envolvimento de linfonodos regionais
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0	Nenhuma metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 1 - Sistema TNM na classificação de tumores

Fonte: Edge e Compton, 2010.

O estabelecimento do estadiamento é um procedimento que tem implicações na complementação terapêutica necessária, e principalmente, na avaliação prognóstica do caso. A revisão periódica do estadiamento é de suma importância para verificar a eficácia dos programas de detecção precoce, terapêutica e mortalidade, além de ser um preditor de sobrevida da paciente (FELDMAN; KIM, 2017).

O aumento geral das taxas de incidência de câncer de mama, a melhoria das modalidades de diagnóstico e manejo e a melhor expectativa de vida resultaram em um número crescente de mulheres em risco de câncer de mama primário bilateral (KRISHNAPPA et al., 2014).

A ocorrência de câncer de mama bilateral sincrônico primário (PSBBC) também demonstra ser um evento incomum. A incidência relatada varia entre 0,3% e 12% (KRISHNAPPA et al., 2014). O carcinoma de mama bilateral é uma apresentação incomum com incidência de 2-5% de todas as malignidades da mama (KAPPIKERI; KRIPLANI, 2015). Esta gama ampla é, em parte, devido às muitas definições utilizadas para descrever a entidade de câncer de mama bilateral. Alguns médicos consideram um câncer contralateral diagnosticado dentro de 1 ano como um câncer de mama bilateral sincrônico. Outros limitam a definição para aqueles cânceres que são diagnosticados dentro de 3 meses um do outro (KRISHNAPPA et al., 2014).

As características histopatológicas e o comportamento biológico do PSBBC ainda não são bem definidos, bem como não há consenso se o PSBBC deve ser considerado como um evento sequencial de um tumor primário ou como um segundo tumor primário independente (KRISHNAPPA et al., 2014; PADMANABHAN; SUBRAMANYAN;

RADHAKRISHNA,2015).

Não há diretrizes claras de tratamento para o PSBBC, como existem para o câncer de mama unilateral. Várias questões controversas cercam o PSBBC em relação a critérios de diagnóstico e políticas de tratamento. A radioterapia é uma parte importante do tratamento em muitas pacientes com câncer de mama e tem um papel definido na redução da recorrência locorregional, levando a uma melhor sobrevida livre de recorrência.

A aplicação da radioterapia no PSBBC é tecnicamente difícil devido à proximidade de órgãos como coração, pulmões e esôfago. Técnicas modernas de radioterapia, como a tomoterapia usando radioterapia guiada por imagem (IGRT) e IMRT, podem melhorar a precisão e reduzir a irradiação para os tecidos normais.

O uso da tomoterapia helicoidal, com um pórtico rotativo ao redor do paciente, fornecendo radiação de vários ângulos, não é ideal para a irradiação da mama, porque, comparada às tangentes padrão, apenas doses baixas são administradas em áreas do corpo que receberiam apenas uma amostra dispersa. dose por radioterapia convencional.

Assim, ao contrário do câncer de mama unilateral, não há tratamento claro nas diretrizes para PSBBC (KRISHNAPPA et al., 2014; KAPPIKERI; KRIPLANI, 2015). As pacientes são frequentemente tratados com mastectomia bilateral, com cirurgia conservativa da mama tendo importância obscura (KAPPIKERI; KRIPLANI, 2015). Estes pacientes necessitam de tratamento individualizado, baseado nos fatores do tumor do índice da lesão (KRISHNAPPA et al., 2014).

O tratamento convencional de radioterapia para o câncer de mama inicial e avançado tem sido baseado em princípios de tratamento de radiação de amplo campo datadas várias décadas atrás. Embora estas estratégias têm sido bem-sucedidas, as técnicas mais recentes oferecem a capacidade de incorporar melhoria de imagem alvo, plano de dosimetria e a distribuição de tratamento dentro do planejado. A radioterapia de feixe externo tridimensional conformada tem a habilidade de distribuir uma dose similar para o alvo com uma abordagem não-invasiva que é atrativo para médico e paciente (ARTHUR; MORRIS; VICINI, 2004).

O relato de caso aqui apresentado destaca as particularidades do tratamento com

radioterapia conformada tridimensional do carcinoma bilateral sincrônico de mama, evidenciando a importância do tratamento radioterápico e a possibilidade de fazer radioterapia simultânea dos dois lados do tórax, com distribuição correta de dose nos órgãos críticos: pulmão e coração.

2. MÉTODO

O estudo caracteriza-se como qualitativo, do tipo estudo de caso, o caso ocorreu no Hospital particular Vitória, na cidade Santos, Estado de São Paulo. A paciente foi acompanhada entre junho de 2016 até dezembro de 2016, onde foram extraídos os dados de história clínica, exames subsidiários solicitados e terapêutica empregada no caso da paciente selecionada.

3. RELATO DO CASO

Paciente J.R.S., sexo feminino, 57 anos, diagnosticada com neoplasia de mama bilateral foi submetida a quadrantectomia de quadrante superior e inferior medial a esquerda e a quadrantectomia de quadrante superior lateral a direita em novembro de 2015 associado ao esvaziamento axilar linfático e histerectomia.

O anatomopatológico da mama esquerda apresentou carcinoma ductal in situ a esquerda grau II, medindo 0,3mm, margens livres, 0/1 In, sendo solicitado revisão da lâmina com resultado de carcinoma ductal invasivo grau II, com margem livre, com extensão da lesão 1,5x1,0cm. A imunohistoquímica da mama esquerda revelou receptor de estrógeno positivo 90% e receptor de progesterona positivo 5%, ki-67 em 1% das células neoplásicas e ausência de imunexpressão da proteína her-2. Na mama esquerda, também foi detectado invasão perineural e invasão sanguínea linfática não detectada. Sem sinal de células neoplásicas em linfonodo sentinela. O índice de proliferação foi considerado de baixo grau.

À direita, o anatomopatológico revelou carcinoma ductal in situ grau III com

extensão de 2,0x1,2cm, 0/1In, com margens livres. A imunohistoquímica apresentou receptor de estrógeno e receptor de progesterona negativo e imunexpressão da proteína her-2 3/3+, sem sinal de células neoplásicas em linfonodo sentinela, com índice de proliferação de alto grau.

Recebeu quimioterapia com adriamicina, ciclofosfamida e docetaxel (AC + T) de fevereiro a agosto de 2016 e foi encaminhada para avaliação de radioterapia que definiu tratamento com radioterapia conformacional tridimensional com dose de 50Gy na mama direita e 50Gy mais boost de 10Gy na mama esquerda com frações 2Gy/dia.

Paciente retornou após o término do tratamento, com resultado de cintilografia e ultrassonografia de mamas sem lesões. Segue em uso de Anastrozol. A hipótese diagnóstica foi de Tumor de mama bilateral operado, estágio T1N0M0 a esquerda e TisNoMo a direita, submetida a quimioterapia adjuvante e a radioterapia conformada tridimensional.

4. DISCUSSÃO

A radioterapia da mama tem sido sempre um desafio em termos da gama de tamanhos e formas de volumes de mama, bem como a proximidade do volume de toda a mama para os órgãos críticos circundante. Outro desafio inerente ao planejar a radioterapia da mama é a realidade que, o tratamento é um pouco limitado ao que é essencialmente uma técnica paralela-oposição, a fim de evitar esses órgãos críticos circundantes (SMALL et al., 2013).

A radioterapia é um dos métodos utilizados no tratamento de câncer de mama por ter a capacidade de destruir células, através de radiação ionizante. O andar respiratório de fundo e terapia de prótons ambos foram propostas para reduzir a carga cardiopulmonar na radioterapia do câncer da mama. Uma descarga de próton local tem alto potencial para reduzir a irradiação de órgãos de risco e outros tecidos normais para a maioria dos pacientes (FLEJMER et al., 2016).

De acordo com Wadasawala et al. (2015) são feitos planos convencionais para

cada lado respeitando os princípios do planejamento do tratamento bitangencial convencional consiste em dois feixes tangenciais opostas de 6 ou energias de 10 mV para mama unilateral RT com pelo menos 0,7 a 1,0 cm de diferença medial entre portais tangenciais de ambos os lados.

O uso adjuvante de radioterapia para o tratamento do câncer de mama geralmente inclui a irradiação da mama inteira após mastectomia ou parede torácica, a irradiação após a mastectomia com ou sem irradiação nodal regional. Isto é conseguido utilizando portais bitangenciais convencionais que incluem parte da parede torácica (LU et al., 2016).

Pacientes com câncer de mama em fase inicial, que recebem a terapia de radiação como adjuvante da cirurgia conservadora da mama, quimioterapia e terapia hormonal, tem aumentado as taxas de controle local comparáveis com os que receberam a cirurgia radical, com radioterapia conformada estabelecida (CRT) da mama que consiste em tratamento do tecido de toda a mama utilizando vigas tangenciais prescritos para 45-50,4 Gray (Gy) em 25 frações (LU et al., 2016).

Um aumento sequencial para o local do tumor original usando fótons ou elétrons, prescrito para 10-16 Gy em 5-8 frações, segue a irradiação de 5-8 em toda a mama. Ao invés de tratar toda a mama e da cavidade excisão volumes impulso como entidades separadas, é possível integrar simultaneamente o volume determinado no processo de planejamento, 9-11 e, portanto, tratar o volume de toda a mama concomitantemente com CRT (LU et al., 2016).

Conforme Rezaeejam et al. (2015), a compreensão das respostas celulares à radiação ionizante (RI) é essencial para o desenvolvimento de marcadores preditivos úteis para avaliar a exposição humana. Marcadores biológicos de exposição a radiação ionizante em populações humanas são de grande interesse para avaliar a lesão do tecido normal em oncologia de radiação e para biodimetria em incidentes nucleares e exposição à radiação acidentais. Biomarcadores de exposição à radiação tradicionais baseados em ensaios citogenéticos (biodimetria), são demorados e não fornecem resultados rápidos o suficiente e requer profissionais altamente qualificado para a pontuação. A exposição das células à RI ativa múltiplas vias de transdução de sinal, os quais resultam em alterações complexas no gene-expressão.

Por isso, é muito importante a verificação da dose para o planejamento do tratamento de braquiterapia intersticial com alta taxa de dose na irradiação parcial da mama. A análise de dose-volume do histograma é a garantia de qualidade da dose. Critérios como a harmonia no número de conformação (NC), a homogeneidade no índice de homogeneidade (IH)]. Esses parâmetros foram implementadas no software para avaliar e comparação entre as doses estimadas pelos dois algoritmos, e extraiu-se uma dose a partir de um sistema de planejamento de tratamento externo (TPS). Os algoritmos foram avaliados e validados através da comparação da dose em diferentes pontos anatômicos com os seus pontos de dose correspondentes fornecidos a partir de TPS (MARQA; CAUDRELIER; BETROUNI, 2012).

Um plano de tratamento de radioterapia é esperado irradiar um volume de destino de planejamento selecionado (PTV) uniformemente, enquanto ao mesmo tempo minimiza os danos da radiação induzida para órgãos de risco (OARs) e o volume remanescente em órgãos de risco (RVR). Para este fim, uma dose de prescrição (Dp) a ser entregue no PTV deve ser definido, enquanto doses de radiação aos OARs e RVR devem ser mantidos os mais baixos possíveis. Para abordar essa questão, o sistemas de planejamento de tratamento (TPS) computadorizados são usados para simular uma série de planos preliminares. Para tal plano, o TPS proporciona histogramas de dose e volume (DVHs) para o PTV e cada OAR delineado, bem como curvas de isodoses ao longo de todo o domínio do tratamento (ALFONSO; HERRERO; NUNEZ, 2015).

A taxa de incidência de câncer de mama bilateral (BBC) na literatura estudada varia, conforme se observa. Em seu estudo Manea e Munteanu (2016) indicam que este ocorre entre 0,3% e 12% dos casos, sendo seus fatores determinantes a carga hereditária associada à instabilidade cromossômica – somada ainda aos fatores ambientais.

Um estudo realizado no período entre 2000 e 2009 no estado de São Paulo foi capaz de analisar 12.689 casos, dos quais a incidência de BBC foi de apenas 1,2% do grupo de mulheres com faixa etária inferior a 40 anos (PINHEIRO et al., 2013).

Outra pesquisa com ampla amostra foi a de Kheirelseid et al. (2011), onde os autores observaram casos registrados entre 1988 e 2008 na Irlanda, totalizando 2.524 mulheres com idade média entre 54 e 58 anos, das quais apenas 4,4% apresentaram câncer de mama

bilateral. Da amostragem geral 2,1% eram de câncer de mama bilateral sincrônico (SBBC) e 2,3% de câncer de mama bilateral metacrônico (MBBC), demonstrando assim como sua ocorrência é incomum dentre os casos analisados.

Deste modo, a maioria dos casos de BBC apresenta tumores metacrônicos e foi diagnosticada durante os dados coletados a longo prazo. Os tumores síncronos são menos frequentes, embora sua incidência possa estar aumentando com as técnicas de imagem mais modernas (KHEIRELSEID et al., 2011).

Sincronicidade e metacronicidade são geralmente associadas à disseminação local e linfática e com disseminação transmitidas pelo sangue para pulmões, ossos e fígado. Compreender os diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento de tumor contralateral é importante para melhorar a seu curso clínico alterado, curso de tratamento exagerado e custos, prognóstico agravado comparado com tumor unilateral (KAPPIKERI; KRIPLANI, 2015).

Iyer et al. (2017) encontram em sua pesquisa –com uma amostragem de 10.848 pacientes com idade entre 21 e 74 anos – 55 (0,5%) casos de SBBC na Índia, considerando – para este estudo - os casos em que há a ocorrência de câncer na mama contralateral dentro de seis meses após o diagnóstico de câncer de mama primário.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama primário contralateral foram investigados comparando os parâmetros histopatológicos do câncer de mama unilateral e o primeiro tumor dos cânceres bilaterais, enquanto as características bilaterais da doença foram determinadas comparando o câncer unilateral com o segundo tumor da doença bilateral e analisando ainda mais os sinais síncronos e tumores metacrônicos (IYER et al., 2017).

Os autores (IYER et al., 2017) encontraram dificuldade em quantificar a taxa de sobrevivência dos pacientes com SBBC, considerando que um terço dos pacientes com este diagnóstico morreram de causas diversas do câncer, enquanto estudos correlacionados indicaram taxas semelhantes e outros inferiores em relação ao câncer de mama unilateral.

Assim, concluíram que o câncer de mama bilateral e unilateral possuem prognósticos semelhantes, sendo o estágio da enfermidade fator decisivo para a sobrevivência do paciente.

Foi em busca de traçar uma relação entre o câncer de mama bilateral e unilateral que Nichol et al (2011) analisaram dados coletados na Columbia Britânica – Canadá do período entre 1989 e 2000, totalizando 21.209 pacientes. Em seu trabalho trataram de avaliar se os tratamentos de SBBC devem considerar resultados com base tão somente no câncer de maior risco ou se ambos devem ser considerados para escolha do tratamento. Esse questionamento foi levantado com o intuito de evitar um possíveis sub/supertratamentos. Como conclusão os autores entenderam que não há grandes diferenças na estimativa de sobrevivência – de dez anos após o tratamento – entre o SBCC e os demais casos de câncer de mama de alto risco.

Em sentido semelhante foi a pesquisa realizada por Newman et al. (2001), onde se cruzaram dados de 70 pacientes com BBC e 70 pacientes com câncer de mama unilateral, ambos grupos do sexo feminino com idade média de 53 anos. Os dados coletados foram obtidos pela *University of Texas M. D. Anderson Cancer Center* entre 1983 e 1994, dos quais os autores analisaram a taxa de sobrevivência dos grupos e seus históricos médicos.

Pacientes diagnosticados com BBC apresentaram uma maior probabilidade de serem acometidos pela doença de Castleman, bem como demonstrar maior chance de ter um histórico familiar positivo para câncer de mama, isto quando comparado ao grupo com câncer unilateral. Além disto, concluírem que a taxa de sobrevivência foi semelhante entre os dois grupos, sugerindo apenas que os profissionais da saúde consideram uma intervenção para redução de riscos no grupo bilateral (NEWMAN et al., 2001).

Em estudo recente, Cho et al. (2019), avaliaram o plano ideal de radioterapia (RT) para câncer de mama bilateral síncrono (SBBC), especialmente planos de tratamento, incluindo a área de linfonodo regional (LN).

O estudo foi realizado em 15 pacientes com SBBC (5 com mamas pequenas, 5 com mamas grandes e 5 que foram submetidas a mastectomia total esquerda). O volume alvo clínico (CTV) foi definido como o volume que envolve a mama / parede torácica bilateral total e a área regional esquerda do LN. Foram estabelecidos os seguintes planos: 1) terapia

de arco volumétrico-modulado (VMAT) - o único plano usando dois pares de arcos parciais para todo o volume-alvo; 2) VMAT usando um arco parcial para a CTV esquerda seguida por uma técnica tangencial 3D para mama direita (plano híbrido primário) e 3) VMAT para a TVC esquerda, seguida de uma técnica tangencial usando uma dose prescrita calculada automaticamente para a mama direita, considerando a dose de base do plano VMAT da mama esquerda (plano híbrido modificado). O teste de Tukey e a análise de variância unidirecional foram utilizados para comparar a cobertura-alvo e as doses aos órgãos de risco (OARs) das três técnicas (CHO et al., 2019).

Como resultado, para cobertura alvo, os planos híbridos somente VMAT e modificados mostraram cobertura alvo comparável em termos de Dmean (50,33 Gy vs. 50,53 Gy, $p = 0,106$). O plano híbrido primário apresentou a maior distribuição do volume de altas doses, com V105% de 25,69% e V110% de 6,37% para o volume alvo de planejamento (PTV) ($p < 0,001$). Para OARs, incluindo pulmões, coração e artéria descendente anterior esquerda, as porcentagens de volume em várias doses (V5Gy, V10Gy, V20Gy, V30Gy) e Dmean foram significativamente mais baixas nos planos híbridos primário e modificado em comparação com os do VMAT- único plano. Esses resultados foram consistentes nas análises de subgrupos do tamanho da mama e variação morfológica (CHO et al., 2019).

Os autores concluíram que o plano híbrido modificado, usando uma dose prescrita calculada automaticamente para a mama direita e levando em consideração a dose de base do plano VMAT da mama esquerda, mostrou uma cobertura alvo comparável à do plano exclusivo da VMAT e foi superior para economizar OARs. No entanto, considerando que o VMAT pode ser ajustado de acordo com a intenção do médico, é necessária uma avaliação adicional para desenvolver um protocolo melhor (CHO et al., 2019).

Em trabalho semelhante, Kim, Lee e Youn (2018) realizaram um estudo para estabelecer planos de tratamento e comparar esses planos com os planos de tratamento anteriores usando terapia de radiação conformada 3D (3DCRT). Os planos de tratamento envolveram terapia de radiação modulada por intensidade (IMRT) e terapia modulada com arco volumétrico (VMAT) no câncer de mama bilateral síncrono (SBBC).

Os autores (KIM; LEE; YOUN, 2018) compararam estatisticamente quanto à distribuição dosimétrica e eficiência do tratamento. O protocolo foi realizado em 10 pacientes com SBBC; com planos de tratamento IMRT (12 campos com um único isocentro) e VMAT (2 arcos parciais com um único isocentro) para pacientes com SBBC e, em seguida, compararam esses planos com o 3DCRT (8 campos com vários isocentros).

Os planos foram avaliados com base em uma análise histograma dose-volume. Para o planejamento de volumes-alvo (PTVs), foram relatadas as doses médias e os valores de V95%, V105%, índice de conformidade e índice de homogeneidade. Para os órgãos de risco, a análise incluiu a dose média, dose máxima e VXGy. Para avaliar objetivamente a eficiência dos planos de tratamento, foram comparados os tempos de feixe de cada plano, os tempos de tratamento (incluindo o tempo de preparação) e as unidades de monitoração (KIM; LEE; YOUN, 2018).

Foram utilizados para comparar os valores de PTV e órgãos em risco das três técnicas - o teste de Tukey e a análise de variância unidirecional. Além disso, o teste t de amostras independentes foi usado para comparar as duas técnicas (IMRT e VMAT) com base nos valores de Rt. PTV e Lt. PTV ($p < 0,05$). Para a distribuição da dose de PTV, o IMRT mostrou aumentos de aproximadamente 1,2% em Dmean e de aproximadamente 5,7% na distribuição de doses de V95% em comparação com o 3DCRT.

Em comparação com o VMAT, o 3DCRT mostrou uma distribuição de dose 3,0% maior em Dmean e V95%. O IMRT foi o melhor em termos de índice de conformidade e índice de homogeneidade ($p < 0,05$), enquanto 3DCRT e VMAT não mostraram diferenças significantes um do outro. Em termos de distribuição de doses nos pulmões, coração e fígado, a porcentagem de volume em doses altas, como V30Gy e V40Gy, foi aproximadamente 70% menor para IMRT e aproximadamente 40% menor para VMAT do que para 3DCRT. Para volumes de distribuição de doses baixas, como V5% e V10%, o 3DCRT foi aproximadamente 60% menor que o IMRT e aproximadamente 70% menor que o VMAT. A comparação entre IMRT e VMAT mostrou que o IMRT foi superior em todos os fatores de distribuição. O VMAT mostrou melhor eficiência do tratamento do que 3DCRT ou IMRT. Entre os planos de tratamento com radioterapia SBBC, o IMRT foi superior ao 3DCRT e VMAT em termos

de distribuição da dose de PTV, enquanto o VMAT mostrou a eficiência de tratamento mais destacada (KIM; LEE; YOUN, 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioterapia é consagrada com um dos métodos mais aplicados na abordagem terapêutica empregada no câncer de mama pois apresenta uma grande capacidade na eliminação de células cancerígenas mediante as características apresentadas quando se utiliza a radiação ionizante. Cabe ressaltar que a utilização da terapia de prótons é utilizada com intuito de amenizar efeitos deletérios na região cardiopulmonar quando se faz uso da radioterapia do câncer da mama.

Esse tipo de tratamento empregado na mama vem ganhando espaço no meio médico porém continua desafiando os meios científicos mediante o grande espectro de individualidades entre tamanho, forma e volume presentes no tecido mamário, principalmente no que tange a este último citado, pela sua vizinhança a órgãos nobres no corpo humano. Ultrapassado este primeiro desafio surge a dificuldade de planejamento inerente a uma radioterapia numa região com elevada sensibilidade como o tórax.

Os desenvolvimentos tecnológicos têm desempenhado um papel importante no aumento da precisão e na melhoria dos resultados do controle de doenças e da toxicidade na história da radioterapia. Os desafios atuais incluem a redução da exposição à radiação em tecidos normais e não direcionados, especialmente coração e pulmão, enquanto melhora a cobertura de alvos críticos para o câncer de mama, como nódulos regionais. A técnica de radiação ideal para tratar o câncer de mama pode variar de acordo com a anatomia do paciente e a lateralidade do câncer de mama.

Técnicas avançadas de radiação podem aumentar a proporção terapêutica, melhorando a cobertura do alvo e ou reduzindo a exposição de órgãos críticos. Essas técnicas também permitem o aumento da dose, intensificação ou hipofracionamento para melhorar ainda mais os resultados. São esperadas melhorias significativas nos resultados dos pacientes com essas novas técnicas, mas serão necessários novos estudos com um mínimo de 10 anos

de acompanhamento para confirmar as expectativas.

A radioterapia conformada 3D é um tratamento contra o câncer que modela os feixes de radiação para corresponder à forma do tumor – alvo. No passado, os feixes de radiação correspondiam apenas à altura e largura do tumor - expondo tecidos saudáveis à radiação, hoje, os avanços na tecnologia de imagem tornaram possível localizar e tratar o tumor com precisão; utilizando as informações de direcionamento para aplicar o feixe, evitando o tecido saudável circundante.

Esse direcionamento exato torna possível o uso de níveis mais altos de radiação no tratamento - mais radiação é mais eficaz em retrair e eliminar tumores. Portanto, mostra-se que a radioterapia conformada 3D é um método adjuvante do tratamento do câncer de mama, visto que se propõe a minimizar o dano ocasionado aos órgãos adjacentes.

REFERÊNCIAS

ALFONSO, Juan Carlos Lopez.; HERRERO, Miguel A.; NUNEZ, Lucía. A dose-volume histogram-based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. **Radiation Oncology**, v. 10, n. 1, p. 263, 2015.

ARTHUR, Douglas W.; MORRIS, Monica M.; VICINI, Frank A. Breast cancer: new radiation treatment options. **Oncology (Williston Park, NY)**, v. 18, n. 13, p. 1621-9; discussion 1629-30, 1636-38, 2004.

BIFFI, Raquel Gabrielli; MAMEDE, Marli Vilela. Perception of family functioning among relatives of women who survived breast cancer: gender differences. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 269-277, 2010.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CHO, Yeona et al. Evaluation of optimal treatment planning for radiotherapy of synchronous bilateral breast cancer including regional lymph node irradiation. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, p. 56, 2019.

EDGE, Stephen B.; COMPTON, Carolyn C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of surgical oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471-1474, 2010.

FELDMAN, Rebecca; KIM, Edward S. Prognostic and predictive biomarkers post curative intent therapy. **Annals of translational medicine**, v. 5, n. 18, 2017.

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

FLEJMER, Anna M. et al. Respiratory gating for proton beam scanning versus photon 3D-CRT for breast cancer radiotherapy. **Acta Oncologica**, v. 55, n. 5, p. 577-583, 2016.

IYER, Priya et al. Synchronous Bilateral Breast Cancer: Clinical Features, Pathology and Survival Outcomes from a Tertiary Cancer Center. **Indian Journal of Gynecologic Oncology**, v. 15, n. 2, p. 35, 2017.

KAPPIKERI, Vijay Kumar Shankarrao; KRIPLANI, Akshay Mahesh. Bilateral synchronous carcinoma breast-a rare case presentation. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 193, 2015.

KHEIRELSEID, Elrasheid AH et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. **Breast cancer research and treatment**, v. 126, n. 1, p. 131-140, 2011.

KIM, Sung Jin; LEE, Mi Jo; YOUN, Seon Min. Radiation therapy of synchronous bilateral breast carcinoma (SBBC) using multiple techniques. **Medical Dosimetry**, v. 43, n. 1, p. 55-68, 2018.

KRISHNAPPA, R. et al. Primary synchronous bilateral breast cancer. **Indian journal of cancer**, v. 51, n. 3, p. 256, 2014.

KUHL, Christiane K. The changing world of breast cancer: a radiologist's perspective. **Investigative radiology**, v. 50, n. 9, p. 615, 2015.

LU, Yueh-Feng et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for refractory bilateral breast cancer in a patient with extensive cutaneous metastasis in the chest and abdominal walls. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 3025, 2016.

MANEA, Elena; MUNTEANU, Anca. Evolution of synchronous bilateral breast carcinoma in a young patient. **Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi**, v. 120, n. 1, p. 192-196, 2016.

MARQA, Mohamad Feras; CAUDRELIER, Jean-Michel; BETROUNI, Nacim. A dose verification tool for high-dose-rate interstitial brachytherapy treatment planning in accelerated partial breast irradiation. **Brachytherapy**, v. 11, n. 5, p. 359-368, 2012.

NEWMAN, Lisa A. et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 91, n. 10, p. 1845-1853, 2001.

NICHOL, Alan M. et al. A case-match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 36, p. 4763-4768, 2011.

PADMANABHAN, Naveen; SUBRAMANYAN, Annapurneswari; RADHAKRISHNA, Selvi. Synchronous bilateral breast cancers. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 9, p. XC05, 2015.

PINHEIRO, Aline Barros et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. **Revista Brasileira de cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

SHILOH, Yossi. ATM (ataxia telangiectasia mutated). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology**, 2017.

SMALL, Katherine et al. Whole breast and excision cavity radiotherapy plan comparison: Conformal radiotherapy with sequential boost versus intensity-modulated radiation therapy

with a simultaneously integrated boost. **Journal of medical radiation sciences**, v. 60, n. 1, p. 16-24, 2013.

TORRE, Lindsey A. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 25, n. 1, p. 16-27, 2016.

WADASADAWALA, T. et al. Use of tomotherapy in treatment of synchronous bilateral breast cancer: dosimetric comparison study. **The British journal of radiology**, v. 88, n. 1048, p. 20140612, 2015.

WAGNER, Andrew F.; SHULMAN, Lee P.; DUNGAN, Jeffrey S. Cancer Genetics: Risks and Mechanisms of Cancer in Women with Hereditary Predisposition to Epithelial Ovarian Cancer. In: **Textbook of Oncofertility Research and Practice**. Springer, Cham, 2019. p. 29-43.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. **Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer**. 2017. Disponível em: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2017-Report.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world health report 2000: health systems: improving performance**. World Health Organization, 2000.