

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Residência em Área Profissional da Saúde

Física Médica em Radioterapia

Bruna Santana da Costa

Radioterapia adjuvante de mama em esquema ultra
hipofracionado: Avaliação de parâmetros de planejamento
em fase de implementação de protocolo assistencial

PORTO ALEGRE

2021

Bruna Santana da Costa

Radioterapia adjuvante de mama em esquema ultra
hipofracionado: Avaliação de parâmetros de planejamento
em fase de implementação de protocolo assistencial

Trabalho de Conclusão de Residência
em Área Profissional da Saúde - Física
Médica: Radioterapia.
Orientadora: Marta Nassif Pereira Lima
Colaborador: Telpo Martins Dias

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Santana da Costa, Bruna

Radioterapia adjuvante de mama em esquema ultra hipofracionado: Avaliação de parâmetros de planejamento em fase de implementação de protocolo assistencial / Bruna Santana da Costa. -- 2021.

27 f.

Orientadora: Marta Nassif Pereira Lima.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência em Área Profissional da Saúde - Física Médica em Radioterapia , Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Física Médica. 2. Radioterapia. 3. Câncer de Mama. I. Nassif Pereira Lima, Marta, orient. II. Título.

LISTA DE SIGLAS

ALARA- *As Low As Reasonably Achievable*

ASTRO - *American Society of Radiation Oncology*

BED - *Biologically Effective Dose*

cGy - Centigray

CTV - *Clinical Target Volume*

DVH - *Dose Volume Histogram*

EPID - *Electronic Portal Imaging Device*

GTV – *Gross Target Volume*

Gy – Gray

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MLC - *Multileaf Collimator*

OARs - *Organs at Risk*

OBI - *On-Board Imaging*

PTV - *Planning Target Volume*

RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	4
2	JUSTIFICATIVA.....	5
2.1	QUESTÕES NORTEADORAS.....	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1	A RADIOTERAPIA.....	6
3.2	RADIOBIOLOGIA E FRACIONAMENTO.....	7
3.3	PLANEJAMENTOS EM RADIOTERAPIA DE MAMA.....	9
3.3.1	Radioterapia 3D conformal.....	10
3.4	RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA NO CÂNCER DE MAMA.....	11
3.5	O PROTOCOLO <i>FAST-FOWARD</i>	12
4	OBJETIVOS.....	14
4.1	OBJETIVO GERAL.....	14
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	14
5	METODOLOGIA.....	15
5.1	MATERIAIS.....	15
5.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	15
5.3	COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	15
6	RESULTADOS.....	16
7	DISCUSSÃO.....	19
8	CONCLUSÃO.....	21
9	REFERÊNCIAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo que mais acomete e mata mulheres no Brasil, exceto pelo câncer de pele não melanoma. São estimados 66 mil casos novos de câncer de mama feminina no Brasil por ano durante o triênio 2020-2022 segundo a Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil (INCA 2019). Nas capitais, esse número corresponde a 19.820 casos novos a cada ano do triênio 2020-2022. Para o estado do Rio Grande Sul são estimados 4050 casos, sendo 660 em Porto Alegre (INCA, 2019).

A revisão sistemática do grupo *The Early Breast Cancer Trialists Collaborative* confirmou que a radioterapia após cirurgia primária em mulheres com câncer de mama inicial reduz a recorrência local e mortes relacionadas a esta neoplasia, incluindo as pacientes com linfonodos positivos tratadas por mastectomia e esvaziamento axilar. (EBCTCG, 2011; EBCTCG, 2014).

Historicamente, através do fracionamento convencional a radioterapia após cirurgia primária para câncer de mama era inicialmente entregue 28 frações diárias de 1,8 Gy, totalizando 50,4 Gy ou em 25 frações de 2 Gy, totalizando 50 Gy em cinco dias por semana durante pelo menos cinco semanas. Diversos ensaios clínicos randomizados com seguimento de longo prazo confirmaram que esquemas com menor número de frações, maior dose por fração e menor dose total são pelo menos tão seguros e efetivos quando comparados ao fracionamento padrão. (WHELAN, 2010; START, 2008; HAVILAND, 2013; OFFERSEN, 2018; WANG, 2019). Esses dados confirmam a segurança e não-inferioridade do hipofracionamento moderado que consiste de 15 ou 16 frações de aproximadamente 2,7 Gy por dia até doses totais de 40,0 Gy ou 42,5 Gy sendo que este é o esquema padrão de radioterapia locorregional adotado pela Inglaterra há mais de dez anos e atualmente também padrão internacional (SMITH, 2018).

A partir deste conhecimento, outros investigadores questionaram se 15 frações representavam os limites inferiores dessa abordagem hipofracionada e

acelerada. Recentemente, foram publicados os resultados do ensaio clínico randomizado fase três, denominado *FAST-Forward* (BRUNT, 2020) que testou dois níveis de dose em um esquema de cinco frações entregues em uma semana, versus 40 Gy em 15 frações durante três semanas em pacientes com prescrição de radioterapia após cirurgia conservadora ou mastectomia para câncer de mama inicial. Os resultados desse estudo confirmaram que 26 Gy em cinco frações é tão efetivo e seguro quanto o padrão internacional de 15 frações (BRUNT, 2020). Adicionalmente, o esquema de uma semana traz benefícios importantes quando comparado aos de três ou cinco semanas no que diz respeito à conveniência e custo para os pacientes bem como para os serviços de saúde.

Diante destes resultados, para pacientes com câncer de mama após cirurgia primária e tumores iniciais, a Unidade de Radioterapia do HCPA decidiu implementar este protocolo de fracionamento na prática clínica. Outro fator que motivou a implementação deste e de outros protocolos de hipofracionamento foi a pandemia de COVID-19, pois com menos sessões de tratamento o risco de potencial exposição ao vírus diminui.

2. JUSTIFICATIVA

O protocolo *FAST-Foward* determina objetivos mínimos de cobertura do volume alvo, limitações do gradiente de dose e limites de dose para o coração e pulmão ipsilateral. Durante o planejamento, minimiza-se a dose nos órgãos em risco utilizando o princípio da radioproteção denominado *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA) que estabelece que a dose deve se manter tão baixa quanto razoavelmente exequível. Entendemos ser de boa prática analisar os primeiros casos que serão tratados com este novo esquema de fracionamento, verificando a adequação destes planejamentos com o protocolo *FAST-Foward* para identificar dificuldades e encontrar melhores soluções.

2.1 QUESTÕES NORTEADORAS

Como estão os parâmetros físicos e dosimétricos dos tratamentos de mama em estágio inicial que seguem o fracionamento de 26 Gy em cinco dias? Quão bem eles se adaptam ao protocolo *FAST-Foward*? O que podemos melhorar em nossos planejamentos? Qual a dose nos órgãos de risco próximos à região de tratamento mas que não são limitados por este protocolo (mama contralateral e pulmão contralateral)?

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A RADIOTERAPIA

O objetivo da radioterapia é induzir a morte celular no tecido, especificamente no tumor através do uso de radiações ionizantes. O propósito do tratamento é maximizar a quantidade de dose de radiação no volume tumoral com o mínimo de irradiação nos tecidos sadios ao redor. As células tumorais são mais sensíveis à radiação do que as células saudáveis, no entanto, como as doses necessárias para erradicar o tumor são muito elevadas nem sempre é possível poupar adequadamente os tecidos adjacentes e algumas vezes os pacientes podem apresentar efeitos colaterais (OKUNO, 2010).

Com o avanço tecnológico das técnicas de imagem, tornou-se possível realizar planejamentos tridimensionais a partir de tomografias computadorizadas que possibilitam a análise tanto qualitativa quanto quantitativa da distribuição de dose. A análise quantitativa se dá através da transformação dos dados relativos às distribuições de dose em histogramas de dose volume - *Dose Volume Histogram* (DVH), o que permite a análise gráfica da distribuição de radiação em todo o volume alvo e as estruturas anatômicas de interesse. (DRYZMALA, 1991). Com essa ferramenta é possível verificar se os órgãos próximos à região de tratamento estão obedecendo as limitações de dose, de forma a minimizar os efeitos adversos dos tratamentos.

3.2 RADIOBIOLOGIA E FRACIONAMENTO

Os efeitos adversos radioinduzidos nos tecidos sadios dependem, entre outras coisas, do fracionamento utilizado e existem modelos que os quantificam (MARKS, 2010). O modelo mais utilizado é o linear-quadrático, que assume que há dois componentes redutores no número de células de uma amostra irradiada. Um deles é a constante α que descreve a inclinação inicial da curva de sobrevivência, e β é a constante que descreve o componente quadrático da função (O' ROURKE, 2009) (Ver figura 3.1).

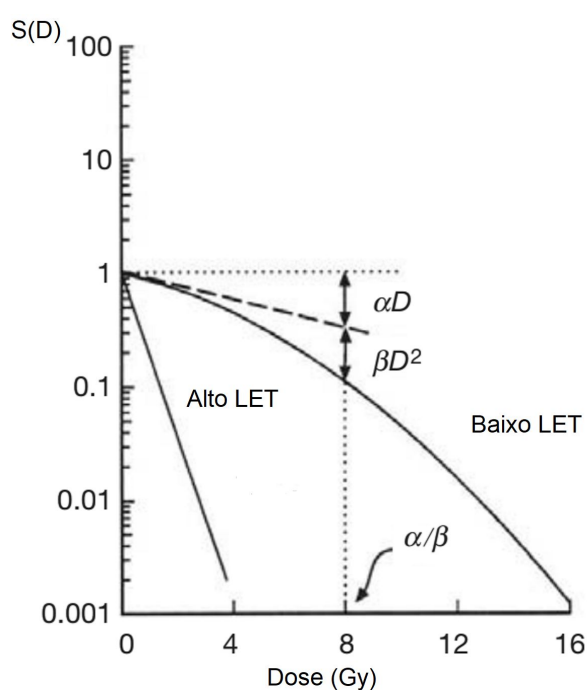


Figura 3.1: Curva de sobrevivência celular no modelo linear quadrático
Fonte: Adaptado de PODGORSKAK, 2005.

A equação 3.1 ilustra a formulação deste modelo

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (3.1)$$

Onde $S(D)$ é a fração de células que sobrevivem a dose D . A relação α/β indica a dose na qual as contribuições de α e de β para a morte celular são iguais (PODGORSKAK, 2005).

Para uma dose única, o efeito biológico é dado por:

$$E = \alpha D + \beta D^2 \quad (3.2)$$

Para a radioterapia fracionada, a dose D é dividida em n frações, onde cada fração deposita uma dose diária d .

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (3.3)$$

Que pode ser reescrita como:

$$E = nd(\alpha + \beta d) \quad (3.4)$$

$$E = \alpha nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (3.5)$$

Dividindo por α :

$$\frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (3.6)$$

A grandeza E/α é conhecida como dose biológica efetiva, do inglês, *Biologically Effective Dose* (BED). Através dessa grandeza é possível comparar o efeito biológico tanto no tumor quanto nos tecidos sadios entre diferentes regimes de fracionamentos. (HALL, 2012). Portanto, a equação (3.6) pode ser reescrita como:

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (3.7)$$

Esquemas de hipofracionamento fornecem dose diária superior a dois grays (Gy) com dose total menor do que os fracionamentos convencionais (BARENDSSEN, 1982). Utilizando BED é possível determinar uma dose equivalente à dose padrão prescrita para um novo esquema, resultando no mesmo efeito biológico no tumor ou nos tecidos normais. (RAY, 2015)

Tipicamente para tumores de mama, a relação α/β é 4 Gy (WHELAN, 2008), sendo esse um valor considerado baixo. Isso reflete em uma menor taxa de proliferação das células cancerígenas para os tumores de mama em relação a tumores com α/β mais alto. Desta forma, esses tumores respondem de forma mais próxima aos tecidos de resposta lenta, o que é favorável aos esquemas de hipofracionamento (RAY, 2015).

3.3 PLANEJAMENTOS EM RADIOTERAPIA DE MAMA

Os planejamentos analisados neste trabalho são tridimensionais, baseados em tomografias computadorizadas. A simulação e tratamento foram realizados na posição supino e para garantir a imobilização e reprodutibilidade foi utilizada a rampa de mama, conforme a figura 3.2.



Figura 3.2: Simulação do tratamento de mama.

Fonte: A autora.

Em alguns casos, é necessário realizar um *boost* no leito tumoral, que pode ocorrer concomitantemente ao tratamento total da mama ou de maneira sequencial. Para o planejamento é utilizado a mesma tomografia e mesmo isocentro do tratamento de mama total.

3.3.1 RADIOTERAPIA 3D CONFORMAL

A partir das imagens tomográficas obtidas na simulação é possível determinar com exatidão o volume alvo a ser irradiado bem como os órgãos adjacentes em risco. Desta forma, após o planejamento obtém-se o DVH que relaciona a distribuição de dose nas regiões de interesse (DRYZMALA, 1991).

Para irradiação total da mama, utilizam-se campos tangenciais, opostos e hemibloqueados no pulmão, com o objetivo de entregar toda a dose prescrita no volume da mama e irradiando minimamente o coração, pulmões e mama contralateral.

O feixe de radiação que atinge uma superfície irregular do paciente gera distribuições de dose que se diferenciam das obtidas em incidências sobre superfícies planas e regulares. Esse efeito fica bem visível nos planejamentos de mama em que a dose se acumula nas menores espessuras de tecido. Existem diversas técnicas para compensar essa variação e homogeneizar as isodoses, como por exemplo, a utilização de filtros físicos ou dinâmicos, ou a técnica *field-in-field* que utiliza subcampos para obter uma distribuição de dose mais homogênea. Esses subcampos são desenhados com os colimadores de multilâminas - *Multileaf Collimator* (MLC), e podem ser mesclados aos campos principais para otimizar o tempo de tratamento.

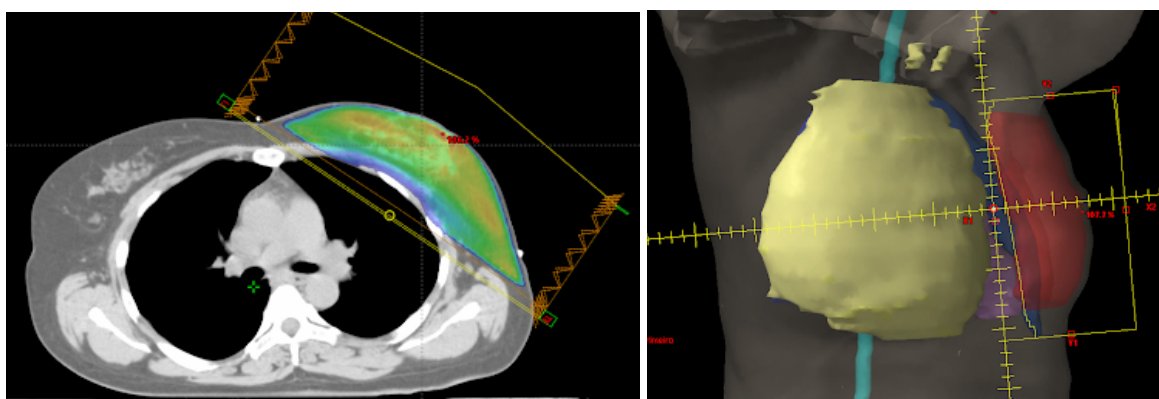


Figura 3.3: Esquerda: Distribuição de dose na mama com os campos tangenciais com *field-in-field*. Direita: Visão do campo tangencial interno na reconstrução da tomografia.

Fonte: A autora

3.4 RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA NO CÂNCER DE MAMA

Diversos ensaios clínicos randomizados de longo prazo demonstraram que o hipofracionamento moderado não é inferior ao fracionamento convencional no controle local para pacientes submetidas previamente à cirurgia conservadora (WHELAN TJ, 2010; START B, 2008; START A, 2013-14). Uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou a equivalência entre fracionamentos no controle local e menos toxicidades agudas no hipofracionamento (VALLE, 2017).

A Sociedade Americana de Radioterapia - *American Society of Radiation Oncology* - (ASTRO) publicou um *guideline* em 2011 (SMITH, 2011) e outro em 2018 (SMITH, 2018) alterando os critérios recomendados de elegibilidade para a radioterapia hipofracionada. Esses critérios se encontram na tabela 3.1.

A ASTRO salienta que essas diretrizes são recomendações que auxiliam na tomada de decisão, mas não substituem o que for julgado adequado pelo médico e paciente, lembrando que a decisão da melhor escolha terapêutica deve ser centrada no paciente. (SMITH, 2018).

Tabela 3.1 - Comparação entre as diretrizes de 2011 e 2018 da ASTRO para elegibilidade de pacientes para o hipofracionamento moderado.

Fator	Diretriz ASTRO 2011	Diretriz ASTRO 2018
Idade	Maior ou igual a 50 anos	Qualquer
Estadiamento	T1-2 N0	Qualquer estágio se a intenção for irradiar toda a mama sem campos adicionais para cobrir linfonodos.
Quimioterapia	Não	Qualquer
Gradiente de Dose	± 7% no eixo central	O volume que recebe mais do que 105% da dose deve ser minimizado para qualquer fracionamento.

Fonte: SMITH, 2018

Um ensaio clínico randomizado realizado no Reino Unido, denominado *FAST-Foward* teve por objetivo analisar os tratamentos radioterápicos de mama em estágio inicial realizados em cinco frações. O grupo controle realizou o hipofracionamento moderado, em 15 frações e os grupos teste realizaram o tratamento em cinco dias. No *follow up* de cinco anos concluiu-se que não há inferioridade no grupo teste em relação ao controle em termos de recorrência local, efeitos nos tecidos normais e satisfação cosmética (BRUNT, 2020). Os pesquisadores do referido estudo recomendam, pela consistência dos resultados obtidos, que o regime de cinco frações se torne um novo padrão no câncer de mama operável que necessita radioterapia adjuvante.

3.5 O PROTOCOLO FAST-FOWARD

O *FAST-Foward* foi um estudo fase três, multicêntrico e randomizado que teve por objetivo demonstrar a não inferioridade entre o fracionamento de cinco frações com relação ao esquema de 15 frações após cirurgia primária para tumores em estágio inicial. Ao todo, 1368 pacientes do grupo controle receberam 40 Gy em 15 frações, 1370 pacientes do primeiro grupo teste receberam 27 Gy em cinco frações e 1372 pacientes do segundo grupo teste receberam 26 Gy em cinco frações (WHEATLEY, 2018). Encontrou-se maior toxicidade em pacientes que estavam alocadas no braço de 27 Gy. Concluiu-se que 26 Gy em 5 frações não é inferior ao padrão de 40 Gy em 15 frações em termos de controle local e é equivalente em termos de efeito nos tecidos normais em até cinco anos. (BRUNT, 2020).

Em algumas pacientes pode ser indicado realizar um reforço de dose no leito tumoral (*boost*) que pode ser de 10 Gy em cinco frações, 16 Gy em oito frações ou outra dose que seja radiobiologicamente equivalente. O *boost* é recomendado para todas as pacientes com menos de 40 anos, para pacientes com idade entre (40 - 49) anos com tumores de grau três e/ou com invasão linfovascular, sendo também sugerido para pacientes com idade entre (50 - 59) anos com um ou mais fatores prognósticos adversos. (WHEATLEY, 2018).

Anexo ao estudo, foi disponibilizado um guia de planejamento que fornece orientações básicas sobre localização, delineamento, planejamento e verificação do tratamento, salientando que cada centro pode desenvolver suas próprias técnicas de modo a cumprir os objetivos do tratamento (WHEATLEY, 2013).

Como volumes-alvo de tratamento, temos o *Clinical Target Volume* (CTV) e o *Planning Target Volume* (PTV) que devem ser delineados de acordo com as instruções que constam na tabela 3.2.

Tabela 3.2 - Volumes-alvo de tratamento para o protocolo *FAST-Foward*.

	CTV	PTV
Mama	Tecido mole de toda a mama, com margem de 5 mm abaixo da pele	CTV + 10 mm de margem
Boost	Leito tumoral	CTV + 10 mm de margem

Fonte: WHEATLEY, 2013.

O planejamento deve atender os critérios de cobertura para os volumes alvo especificados na tabela 3.3, bem como as limitações para os órgãos de risco determinadas na tabela 3.4.

Tabela 3.3 - Objetivos de cobertura para os volumes alvo.

	Mandatário	Ótimo
Limite Inferior	$95\% \geq 90\%$	$V95\% \geq 95\%$
Limite Superior	$V105\% \leq 7\%$	$V105\% \leq 5\%$
	$V107\% \leq 2\%$	
	$D_{MAX} \leq 110\%$	

Fonte: WHEATLEY, 2013.

Tabela 3.5 - Objetivos de limitação de dose para os órgãos de risco.

	Mandatário	Ótimo
Pulmão Ipsilateral	$V30\% \leq 17\%$	$V30\% \leq 15\%$
Coração	$V25\% \leq 5\%$	
	$V5\% \leq 25\%$	

Fonte: WHEATLEY, 2013.

Embora seja essencialmente uma decisão clínica, as restrições de dose para os órgãos de risco são geralmente priorizadas em relação às restrições de cobertura alvo.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os planejamentos radioterápicos de mama com o fracionamento *FAST-Foward* realizados na Unidade de Radioterapia do HCPA comparando com os objetivos do protocolo, que são: cobertura do volume alvo, gradiente de dose e a limitação da dose no pulmão ipsilateral e coração.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Verificar a dose nos demais órgãos de risco que constam no protocolo de hipofracionamento moderado - RTOG 1005 (VICINI, 2014) - mas que não são limitados pelo protocolo *FAST-Foward*. Sendo eles: mama contralateral e pulmão contralateral, que serão comparados a dose biologicamente equivalente, através do cálculo de BED às limitações que constam no protocolo RTOG 1005.

5. METODOLOGIA

5.1 MATERIAIS

- Acelerador Linear Clinac 23EX - *Varian Medical Systems* com MLC de 0,5 cm e sistema de imagens OBI e EPID.
- Sistema Eclipse versão 15.6
- Google *Sheets*.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de um estudo que analisará parâmetros obtidos dos planejamentos computacionais e não fará nenhum teste em humanos ou animais, esta pesquisa envolve risco mínimo aos pacientes, sendo essa a potencial quebra de confidencialidade. Para minimizar esse risco, os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes do estudo cujas informações serão coletadas em base de dados. Concordam igualmente, que esses dados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do presente projeto e que os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes.

5.3 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

A definição do regime de fracionamento para cada caso é realizada pelo médico radio-oncologista utilizando de critérios clínicos estabelecidos pela rotina assistencial, de acordo com a literatura. Foram analisadas as pacientes que realizaram seu tratamento no esquema hipofracionado, de acordo com o protocolo *FAST-Foward* no período de julho a dezembro de 2020.

Foi prescrita a dose de 26 Gy em cinco frações para toda a mama e quando necessário realizar o boost a dose prescrita foi de 10 Gy em cinco frações. Nove pacientes do sexo feminino foram incluídas nessa análise descritiva. A idade média delas foi de 57 anos (43 - 73) anos. Sete pacientes

realizaram o reforço de dose no leito tumoral de forma sequencial. Seis pacientes trataram a mama esquerda e três trataram a mama direita.

Os planejamentos foram realizados com a técnica *field-in-field*, com campos paralelos e opostos e colimador hemibloqueado no pulmão. Utilizou-se o sistema Eclipse® versão 15.6 e o cálculo de dose foi realizado com o algoritmo *AcurosXB*. O objetivo foi cumprir os critérios de dose mínima e máxima nos volumes alvos, respeitando as limitações de dose dos órgãos de risco - *Organs At Risk* (OARs) disponíveis no protocolo.

Para a localização do isocentro foram realizadas imagens diárias ortogonais com o dispositivo OBI® (*On-Board Imaging*). Além disso, no primeiro dia de tratamento, utilizando o EPID (*Electronic Portal Imaging Device*) foi verificada a projeção do campo da tangente interna.

6. RESULTADOS

Utilizando a ferramenta de DVH disponível no sistema de planejamento Eclipse® versão 15.6, foi possível determinar as doses máximas e mínimas recebidas pelos volumes-alvos, bem como as recebidas pelos OARs. Para as pacientes que receberam o reforço de dose, essa avaliação foi efetuada na soma do plano da mama com o do *boost*. Os planejamentos não foram realizados por uma só pessoa, o que gera uma dependência do planejador nos resultados obtidos.

O volume de PTV coberto pela isodose de 95% da dose de prescrição, que corresponde a dose absoluta de 24,7 Gy cobriu em média 91,6% (90,0 - 95,8)% do PTV, onde 90,0% é o limite inferior e 95,8% corresponde ao limite superior para os casos analisados. O volume coberto pela isodose de 105% que corresponde a 27,3 Gy ficou restrita ao volume de 2,8% (1,2 - 6,3)% enquanto que a de 107%, que em valor absoluto é de 27,8 Gy cobriu em média o volume de $3,3 \times 10^{-4}$ % (0 - 0,6)% do PTV e a dose pontual máxima foi de 107,5% (106,8 - 108,4)%.

Para as sete pacientes que realizaram o reforço de dose, a dose de prescrição cobriu 98,8% (83 - 100)% do CTV do *boost*, enquanto que para o PTV do *boost* a dose de prescrição cobriu 82% (58 - 98)% do volume.

Para os OARs, o protocolo apresenta *constraints* para coração e pulmão ipsilateral com relação ao volume-alvo. O volume de pulmão ipsilateral que recebe 30% da dose prescrita, equivalendo a 7,8 Gy, ficou em 14,8% (13 - 18,9)%.

Já para realizar a análise da dose cardíaca é importante considerar a lateralidade da mama tratada. Considerando as seis pacientes que realizaram tratamento de mama esquerda, o volume relativo do coração que recebe 5% da isodose de prescrição, que corresponde a 1,3 Gy ficou em 13,7% (6,5 - 16,5)% e 25% da dose de prescrição ficou em 2,2% (0,5 - 4,9)%.

Três pacientes trataram a mama direita, para essas a dose de 5% ficou em 5,4% (0 - 16)% e em nenhum dos planos a dose de 25% atingiu o coração.

De maneira sintetizada, podemos analisar os dados médios relativos ao PTV e compará-los ao protocolo, com um desvio equivalente a três sigmas, de acordo com a tabela 6.1.

Tabela 6.1 - Comparação entre os valores obtidos com as recomendações do protocolo *FAST-Forward* para o PTV.

	Volume do PTV recebendo 95% da dose prescrita (%)	Volume do PTV recebendo mais de 105% da dose prescrita (%)	Volume do PTV recebendo mais de 107% da dose prescrita (%)	Dose máxima do PTV (%)
Valor recomendado	V95% > 95	V105% > 5	V107 < 2%	D _{max} < 110 %
Variação aceitável	V95% > 90	V105% > 7	N/A	N/A
Valores obtidos	V95% = 91,6± 7,2	V105% = 2,8±5,2	V107 = 0±0,06	D _{max} <107,5±1,6

Fonte: *FAST-Foward Planning Pack* (WHEATLEY, 2013) e a autora.

Já para os órgãos em risco, considerando a dose cardíaca apenas para as paciente que trataram mama esquerda, temos.

Tabela 6.2 - Comparação entre os valores obtidos com as recomendações do protocolo *Fast-Forward* para os órgãos em risco. Para o pulmão consideramos todas as pacientes e na dose cardíaca apenas as de mama esquerda.

	Volume do pulmão recebendo 30% da dose prescrita (%)	Volume do coração recebendo 25% da dose prescrita (%)	Volume do coração recebendo 5% da dose prescrita (%)
Valor recomendado	15	5	25
Variação aceitável	17	N/A	N/A
Valores obtidos	14,8 ± 5	2,2 ± 4,9	13,7 ± 4,9

Fonte: *FAST-Foward Planning Pack* (WHEATLEY, 2013) e a autora.

Além dos *constraints* do protocolo *FAST-Foward*, como objetivo específico deste trabalho, analisou-se a dose para alguns outros órgãos de risco que estão próximos à região de tratamento, sendo eles: Mama contralateral e pulmão contralateral.

Para minimizar a dose na mama contralateral, durante o planejamento foi evitada a utilização de entradas e saídas que passassem diretamente por essa estrutura. A dose pontual máxima na mama foi de 2,3 (0,98 - 3,9) Gy. A dose recebida por 10% do pulmão contralateral foi de 0,23 (0,16 - 2,4) Gy e, sintetizados na tabela 6.3.

Para comparar esses valores com alguma referência, utilizamos o protocolo do hipofracionamento moderado (VICINI, 2014) e realizamos uma comparação para obter *constraints* que fossem biologicamente equivalentes ao ultra hipofracionamento através do cálculo do BED, utilizando a relação $\alpha/\beta = 3$ para os OARs que são tecidos de resposta tardia (KEHWAR, 2005).

Tabela 6.3 - Valores para a dose nos órgãos próximos à região de tratamento que não possuem limitação de dose pelo protocolo FAST-Foward. Comparação entre os valores obtidos com doses biologicamente equivalentes aos *constraints* do protocolo RTOG-1005 (VICINI, 2014).

	Dose recebida por 10% do pulmão contralateral (Gy)	Dose máxima na mama contralateral (Gy)
Constraint para 15 frações	5	3,1
Constraint para 5 frações obtido pelo cálculo do BED	4,3	2,8
Valores obtidos	0,23 ±2,2	2,3 ± 3,1

Fonte: Adaptado de (VICINI, 2014) e a autora.

7. DISCUSSÃO

O volume de PTV coberto por V95% ficou dentro do limite considerado aceitável para todas as pacientes, sendo que para três delas ficou dentro do valor recomendável. O protocolo diz que 90% do PTV do *boost* deve receber a dose de prescrição e o valor médio obtido nesse trabalho ficou abaixo dessa recomendação. Em alguns casos aceitou perder cobertura de regiões que não fossem consideradas clinicamente relevantes para garantir os *constraints* dos OARs e a limitação de dose máxima. Essa foi uma decisão clínica obtida pelo radio-oncologista, esse tipo de intervenção é permitida pelo protocolo.

Os valores dos gradientes de dose estão de acordo com os recomendados pelo protocolo, estando inclusive bem abaixo desses limites. Durante o planejamento, foi possível notar que ao atingir o objetivo de V105%, V107% e D_{MAX} eram atingidos.

Todas as pacientes analisadas neste estudo atingiram os valores

recomendados para a dose cardíaca, que ficaram abaixo do preconizado.

Para o pulmão ipsilateral, considerando todo o grupo de pacientes, o valor médio obtido ficou dentro do recomendado pelo protocolo. Para uma paciente ficou no limite aceitável, para uma ficou acima da limitação aceitável. Esse caso foi discutido entre a equipe responsável que, avaliando aspectos clínicos e sociais, em conjunto com a paciente, decidiu-se manter esse fracionamento.

Três pacientes não atingiram as limitações de dose (duas devido a dose no pulmão e uma devido a dose cardíaca) e para estas pacientes optou-se por realizar o tratamento com o hipofracionamento moderado, uma vez que para este fracionamento todos os *constraints* foram atingidos.

Para ter uma estimativa da dose nos órgãos que não possuem limitação pelo protocolo *FAST-Foward*, foi realizado o cálculo da dose biologicamente equivalente aos *constraints* do protocolo RTOG 1005 para realizar a comparação entre os diferentes fracionamentos. Para todos os casos, a dose recebida por 10% do pulmão contralateral ficou dentro dos limites estabelecidos pelo cálculo do BED. Já para a mama contralateral, o valor médio ficou dentro do estabelecido, porém para três pacientes o valor ficou acima do recomendado, sendo que a maior diferença foi de 1,1 Gy acima do limite.

O tratamento com o ultra-hipofracionamento para as nove pacientes totalizou 80 aplicações. Se essas mesmas pacientes tivessem sido tratadas com o hipofracionamento moderado, esse total seria de 170 aplicações. Com essa redução, houve um ganho de 90 sessões na nossa unidade que gerou um aumento na oferta, pois puderam ser aplicadas a outros pacientes, com inclusive outras neoplasias, colaborando com a otimização de recursos e auxiliando na redução da fila de espera no Sistema Único de Saúde.

8. CONCLUSÃO

O protocolo *FAST-Foward* foi bem executado na nossa na prática clínica, trazendo benefícios sócio-econômicos tanto para o serviço e o Sistema Único de Saúde quanto para os pacientes. Em sua maioria, os valores ficaram entre as recomendações, eventualmente entre os valores aceitáveis e em um único caso ficou fora do estabelecido pelo protocolo. Este caso foi conversado entre a equipe e o fracionamento foi mantido, o que corrobora o fato de que a decisão clínica é um aspecto de extrema importância no tratamento radioterápico dos pacientes.

9. REFERÊNCIAS

BARENSEN G.W. (1982). **Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8: 1981-1997.

BRUNT A.M., HAVILAND J.S., WHEATLEY D.A., *et al.* (2020). **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.** *The Lancet*, vol. 395, no. 10237, 2020, pp. 1613–1626.

DRZYMALA R.E., MOHAN R., BREWSTER L., *et al.* (1991). **Dose-volume histograms.** *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 21(1): p.71-78.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). (2011). **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.** *The Lancet*, v. 378, n. 9804, p. 1707–1716.

_____. (2014). **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.** *The Lancet*, v. 383, n. 9935, p. 2127–2135.

HALL E.Y., GIACCIA A.J. (2012). **Radiobiology for the Radiologist.** 7^o Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.

HAVILAND JS, OERN JR, DEWAR JA, *et al.* (2013). **The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.** *Lancet. Oncol.* 14: 1086–94.9

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). (2019) **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidenciade-cancer-no-brasil>> Acesso em: 03 mai. 2020.

KEHWAR T.S. (2005). **Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model**. *J Cancer Res Ther. Jul-Sep*;1(3):168-79.

MARKS L.B., YORKE E.D., JACKSON A., (2010). **Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic**. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys. 2010*;76 (3 Suppl): S10-S19.

PODGORSAK E.B. *et al* (2005). **Radiation Oncology Physics: A Handbook for teachers and students**. Viena, International Atomic Energy Agency.

OFFERSEN B., NIELSEN H.M., JACOBSEN E.H. *et al*. (2018). **Hypo vs normofractionated radiation of early breast cancer in the randomized DBCG HYPO trial**. *Radiother Oncol*; 127: S312.10.

OKUNO E., YOSHIMURA E.M., (2010). **Física das Radiações**. São Paulo: Oficina de Textos.

O' ROURKE S.F., McANENEY H., *et al*. (2009). **Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy**. *J. Math Biol*, v. 58, n.4-5, p. 799-817.

RAY, K.J., SIBSON, N.R., KILTIE, A.E. (2015). **Treatment of Breast and Prostate Cancer by Hypofractionated Radiotherapy: Potential Risks and Benefits**. *Clinical Oncology*, 27(7), 420–426.

SMITH B.D., BENTZEN S.M., CORREA C.R., *et al*. (2011). **Fractionation for whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* ;81:59-68.

SMITH, B.D., BELLON, J.R, BLITZBLAU, R., *et al.* (2018). ***Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline.*** *Practical Radiation Oncology*, 8(3), 145–152.

START TRIALISTS GROUP (START). (2008). ***The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.*** *Lancet Oncol.*;371:1098-1107.

_____. (2013). ***The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of Radiotherapy hypofractionation for treatments of early breast cancer: 10-years follow up results of two randomised controlled trials.*** *Lancet Oncol.*;14 (11) 1086-1094.

VALLE, L.F.; SURBHI A.; BICKEL K.E., *et al.* (2017). ***Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.*** *Breast Cancer Res. Treat.* 162:409-417.

VICINI F.A., *et al.* (2014). ***Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation With Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost for Early Stage Breast Cancer.*** *Radiat. Ther. Oncol. Gr.* RTOG 1005.

WANG S.L., FANG H., SONG Y.W., *et al* (2019). ***Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial.*** *Lancet Oncol.*; 20:352–60.

WHEATLEY D., BRUNT A.M., *et al* (2013). ***Planning Pack for the FAST-Foward Trial: A guide to outline, planning & verifying FAST-Foward patients .*** *ICR Clinical Trials & Statistics Unit (ICR-CTSU).* version 3. Disponível em <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit/clinical-trials/fast_forward_page>. Acesso em 08 de novembro de 2020.

WHEATLEY D., BRUNT A.M., et al (2018). **Randomised clinical trial testing a 1-week course of curative whole breast radiotherapy against a standard 3-week schedule in terms of local cancer control and late adverse effects in patients with early breast cancer.** ICR Clinical Trials & Statistics Unit (ICR-CTSU). version 5.1. Disponível em <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit/clinical-trials/fast_forward_page>. Acesso em 08 de novembro de 2020.

WHELAN T.J, KIM D.H. SUSSMAN J. (2008). **Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer.** *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18:257-264

WHELAN T.J., PIGNOL J.P., LEVINE M.N., et al (2010). **Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.** *The New England Journal of Medicine.* 2010 Feb; 362(6):513-520.