

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Programa de Residência Médica em Radioterapia

ANA CLARA NUNES SARTORI
Orientadora: MARTA NASSIF PEREIRA LIMA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

RADIOTERAPIA ADJUVANTE HIPOFRACIONADA NO CÂNCER DE MAMA: uso do
Protocolo FAST-Forward no contexto da pandemia do COVID-19

PORTO ALEGRE
DEZEMBRO DE 2021

CIP - Catalogação na Publicação

NUNES SARTORI, ANA CLARA
RADIOTERAPIA ADJUVANTE HIPOFRACIONADA NO CÂNCER DE
MAMA: uso do Protocolo FAST-Forward no contexto da
pandemia do COVID-19 / ANA CLARA NUNES SARTORI. --
2021.
13 f.
Orientadora: MARTA NASSIF PEREIRA LIMA.

Trabalho de conclusão de curso
(Especialização) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, RESIDENCIA
MEDICA EM RADIOTERAPIA, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. CANCER DE MAMA. 2. RADIOTERAPIA. 3. ONCOLOGIA.
4. COVID-19. I. NASSIF PEREIRA LIMA, MARTA, orient.
II. Título.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo descrever e analisar os casos de doze pacientes com diagnóstico de neoplasia de mama em estágio inicial, a doença maligna mais comumente tratada com Radioterapia no mundo, cujos tratamentos foram realizados no setor de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de julho/2020 à abril/2021. As pacientes tiveram seus casos elegíveis para radioterapia adjuvante no esquema de ultra hipofracionamento da dose de radiação, baseado no protocolo do estudo inglês FAST-Forward, e foram acompanhadas desde a primeira consulta com o médico radio-oncologista. Sabendo-se que na radioterapia com hipofracionamento, a quantidade de frações é diminuída, o paciente pode ser favorecido em diversos aspectos, como a diminuição do período de tratamento, menor exposição à radiação ionizante, vantagem em relação aos efeitos colaterais e, principalmente, no contexto da pandemia de COVID-19, o hipofracionamento pode beneficiar muitos pacientes com menos idas ao ambiente hospitalar, reduzindo custos e circulação viral.

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Sua incidência e mortalidade vêm aumentando e, segundo uma estimativa mundial de 2018, ocorreram cerca de 18 milhões de novos casos naquele ano. Diversos são os fatores de risco de desenvolver um câncer, sendo alguns associados ao desenvolvimento socioeconômico de uma população e também a fatores genéticos (SUNG et al., 2021).

No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022, segundo o Instituto Nacional do Câncer, foi de 625 mil novos casos de câncer. Primeiramente, está o câncer de pele não melanoma com 177 mil novos casos. Em seguida, os tipos de câncer com maior incidência são o de mama para as mulheres e o de próstata para os homens (INCA, 2020).

O câncer de mama é a doença maligna mais comumente tratada com radioterapia no mundo, e a irradiação total da mama (WBI, do inglês *whole breast irradiation*) é a abordagem radioterapêutica mais comum. Historicamente, o padrão de tratamento para WBI tem sido o fracionamento convencional, definido como doses diárias de 1,8Gy a 2Gy totalizando 45 a 50 Gy, com ou sem um reforço (*boost*) no leito tumoral (FREITAS et al., 2018). Reconhecendo as limitações do fracionamento convencional por conveniência e custo, ensaios clínicos randomizados nas décadas de 1990 e 2000 investigaram se o hipofracionamento para o tratamento da mama poderia produzir resultados oncológicos, cosméticos e funcionais semelhantes.

A técnica do hipofracionamento pode ser dividida em dois tipos: hipofracionamento moderado (2 Gy a 3,5 Gy por fração) ou ultra hipofracionamento (5,0 Gy ou mais por fração) (FREITAS et al, 2018).

O artigo inglês FAST-Forward descreve um estudo randomizado multicêntrico fase III, realizado no Reino Unido, que analisou 4096 pacientes com câncer de mama, que foram submetidas a cirurgia conservadora ou mastectomia. As pacientes foram divididas em três esquemas de radioterapia: 40 Gy em 15 frações, 26 Gy em 5 frações e 27 Gy em 5 frações, em dias consecutivos. Os resultados mostraram que a dose de 26 Gy entregue em uma semana foi satisfatória quando comparada com a dose de 40 Gy ao longo de 3 semanas, sendo tão seguro quanto esse em termos de efeitos nos tecidos normais em até 5 anos para pacientes com radioterapia local adjuvante, prescrita após cirurgia primária para câncer de mama em estágio inicial (BRUNT et al., 2020).

Diante destes resultados positivos e no contexto atual da Pandemia do COVID-19, a Unidade de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre decidiu implementar este protocolo de ultra hipofracionamento na prática clínica para pacientes com câncer de mama em estágio inicial, após cirurgia primária conservadora, com o intuito de oferecer um tratamento seguro, eficaz, e que gera menos exposição do paciente oncológico ao ambiente social e hospitalar, reduzindo custos e circulação viral.

OBJETIVOS

Analisar o perfil de um grupo de pacientes selecionadas que foram candidatas a tratamento ultra hipofracionado adjuvante com Radioterapia para neoplasia de mama em estágio inicial da doença, bem como as reações adversas visualizadas nesse período;

Analisar a implantação de protocolo assistencial de tratamento hipofracionado para câncer de mama em estágio inicial do setor de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

Revisar a literatura disponível sobre o câncer de mama e tratamento hipofracionado em Radioterapia no contexto da Pandemia do COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Acompanhamento das pacientes desde a primeira consulta com o médico radio-oncologista; análise dos critérios de elegibilidade de acordo com o protocolo a ser utilizado para planejamento: idade maior ou igual 18 anos; carcinoma invasivo da mama ou in situ (qualquer tipo/subtipo histológico); estadiamento clínico/patológico pT1-3pN0-1M0; ressecção microscópica completa do tumor primário com margens livres (nanquim livre); abordagem axilar obrigatória (linfonodo sentinela e/ou esvaziamento axilar); cirurgia conservadora ou radical; terapia endócrina ou Trastuzumabe concomitante permitida, além de reforço sequencial sobre leito tumoral.

Acompanhamento junto à equipe de enfermagem das reações de pele mais comumente visualizadas neste tipo de tratamento através de registro fotográfico, anamnese e exame físico.

RESULTADOS

Doze pacientes do sexo feminino foram incluídas nessa análise descritiva. A idade média delas foi de 57 anos (43 - 73 anos). Todas as pacientes foram diagnosticadas com uma neoplasia de mama e estadiadas baseado no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), de acordo com o tamanho da lesão inicial, envolvimento de linfonodos regionais e presença de metástase à distância (tabela 1).

Tabela 1

T Stage		N Stage	Clinical	Pathologic			
Tis	Ductal carcinoma in situ	N0	No regional LN(s) involved	pN0: None pN0(i+): ITCs only pN0(mol+): Positive by RT-PCR only			
T1mi	Tumor size (TS) ≤ 1 mm	N1mi	Micromets (~200 cells, >0.2 mm but ≤2 mm)				
T1a	TS > 1 mm but ≤5 mm	N1	Mobile ipsilateral level I-II axillary LN(s)	pN1a: 1-3 axilla LN(s) pN1b: ipsi IM LN(s) pN1c: pN1a + pN1b			
T1b	TS > 5 mm but ≤10 mm	N2a	Matted/fixed ipsi level I-II axillary LN(s)	4-9 axillary LN(s)			
T1c	TS > 10 mm but ≤20 mm	N2b	Only ipsi IM LN(s) involved				
T2	TS > 20 mm but ≤50 mm	N3a	Ipsi infraclavicular LN(s)	≥ 10 axillary LN(s) or infraclavicular LN(s)			
T3	TS > 50 mm	N3b	Ipsi IM and axillary LN(s)				
T4a	Extension to chest wall (invasion of pectoralis in the absence of chest wall invasion does not qualify)	N3c	Ipsi supraclavicular LN(s)				
T4b	Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema without meeting criteria for T4b	M Stage					
T4c	Both T4a and T4b present	M0	No distant metastases cM0(+): tumor cell deposits ≤2 cm detected only by microscopic or molecular techniques				
T4d	Inflammatory carcinoma (see IBC chapter)	M1	Distant metastases present				
Summative Stage: Prognostic Stage Groups should now be used in countries that routinely test for receptors and grade, See AJCC 8th edition							
		N0	N1mi	N1	N2	N3	M1
T0	0						
T1	IA	IB	IIA				
T2	IIA	IIB		IIIA		IIIC	IV
T3	IIB						
T4		IIIB					

Fonte: American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed.

De acordo com os critérios de inclusão para o esquema ultra hipofracionado, somente pacientes com doença em estágio inicial foram selecionadas. Sete pacientes (58,3%) foram estadiadas como T1c; três pacientes (25%) foram estadiadas como T1b; uma paciente (8,3%)

foi estadiada como T2; uma paciente (8,3%) foi estadiada como Tis. Todas as paciente foram submetidas à cirurgia conservadora da mama (setorectomia) e abordagem axilar, com biópsia de linfonodo sentinela em 91,6% dos casos. Uma paciente foi submetida a esvaziamento axilar completo, e nenhuma das pacientes selecionadas apresentou comprometimento linfonodal e nem metástase à distância.

As pacientes incluídas na análise realizaram seu tratamento no esquema ultra hipofracionado, de acordo com o protocolo FAST-Forward, no período de julho de 2020 à abril de 2021. 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 (75%) realizaram o reforço de dose no leito tumoral de forma sequencial. Sete pacientes trataram a mama esquerda (58,3%) e cinco trataram a mama direita (41,7%).

A definição do regime de fracionamento para cada caso foi realizada pelo médico radio-oncologista utilizando critérios clínicos estabelecidos pela rotina assistencial, de acordo com a literatura.

Juntamente com a equipe de Enfermagem, as pacientes foram acompanhadas desde o início do tratamento até 15 dias após o término, a fim de se analisar possíveis reações agudas e tardias. Todas as pacientes elegíveis e analisadas completaram seus tratamentos de maneira satisfatória, sem intercorrências durante o período e com toxicidade zero ou mínima.

DISCUSSÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres (sem considerar tumores de pele não melanoma). De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, foram estimados 49.240 casos novos para o ano de 2010, o que corresponde a um risco estimado de 65 novos casos por 100.000 mulheres. O diagnóstico precoce é um dos principais fatores prognósticos, e a escolha terapêutica vai depender do estágio clínico da doença, das características anatomopatológicas, condições clínicas, idade e desejo da paciente. São considerados como tumores iniciais de mama os estadiados como 0 (in situ) a IIB, de acordo com a classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (tabela 1). Durante muitos anos, a mastectomia radical foi o tratamento padrão para o câncer de mama, independentemente de qualquer fator associado. Entretanto, a partir da década de 1980, observou-se mudança na abordagem terapêutica, seguindo a tendência de tratamentos mais conservadores sem, contudo, haver comprometimento da segurança oncológica (INCA, 2015). A conservação da mama, que se fundamenta na exérese cirúrgica do tumor (setorectomia ou quadrantectomia) e no manejo axilar (linfonodo-sentinela com ou sem dissecação axilar), seguida de Radioterapia, é hoje o tratamento local padrão para a doença em estádios iniciais (INCA, 2020).

Diversos ensaios clínicos randomizados de longo prazo demonstraram que o tratamento com Radioterapia com técnica de 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 resumidos na tabela 2. A ASTRO salienta que essas diretrizes são recomendações que auxiliam na tomada de decisão, mas não substituem o que for julgado adequado pelo médico, uma vez que a decisão da melhor escolha terapêutica deve ser centrada no paciente. (SMITH, 2018).

Tabela 2.

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

O FAST-Forward 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. A indicação de *boost* ainda é algo controverso, mas basicamente é recomendado para todas as pacientes com menos de 40 anos, para pacientes com idade entre 40 e 49 anos com tumores de grau três e/ou com invasão linfovascular, sendo também sugerido para pacientes com idade entre 50 e 59 anos com um ou mais fatores prognósticos adversos. (WHEATLEY, 2018).

Krug e colaboradores (2021) apresentam um resumo de dados dos últimos 10 anos para o hipofracionamento moderado e os resultados do estudo FAST e FAST-Forward sobre ultra hipofracionamento, realizados na Alemanha. Os autores concluíram que o hipofracionamento moderado com 40-42,5 Gy com 15-16 frações continua sendo o padrão de tratamento para a maioria das pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia após cirurgia conservadora, mantendo a toxicidade semelhante à radioterapia convencional.

Em dezembro de 2019, na China, foram observados casos recorrentes de pneumonia severa na população, o que alertou as autoridades para uma possível propagação de um microrganismo, identificado como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), o vírus causador da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), o qual foi transmitido comunitariamente, com disseminação mundial, alcançando o status de pandemia (CARICO, SHEPPARD, THOMAS, 2020). A Organização Mundial de Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) divulgou recomendações globais de saúde a fim de evitar ao máximo a circulação do vírus, orientando a população sobre etiqueta respiratória e sobre ponderar a realização de atividades fora do ambiente domiciliar. Porém, os pacientes oncológicos mantiveram a necessidade de visitas periódicas ao ambiente hospitalar, visando a manutenção de seus tratamentos. Isso exigiu que os profissionais de saúde dedicados ao tratamento do câncer redesenhassem os cuidados oncológicos, para mitigar os potenciais efeitos negativos da infecção pela COVID-19 em pacientes submetidos a tratamento (THE LANCET ONCOLOGY, 2020). Em resumo, essas ações incluíram painéis e consultas virtuais sobre tumores, terceirização de exames laboratoriais e de imagem, triagem de pacientes pré-hospitalar e na chegada, fluxos exclusivos de pacientes para casos suspeitos ou confirmados de COVID-19, ajustes terapêuticos visando a um número reduzido de visitas hospitalares e adiamento do tratamento cirúrgico.

A implementação de tratamentos hipofracionados com Radioterapia possibilitou de maneira satisfatória minimizar a exposição dos pacientes imunossuprimidos ao vírus

causador da COVID-19, mas também gerou menor custo e tempo de tratamento, com uma eficácia semelhante comprovada. No caso das pacientes com diagnóstico de câncer de mama em estágio inicial, o uso do protocolo de ultra hipofracionamento assegurou a continuidade dos tratamentos oncológicos adjuvantes, sendo essa uma prioridade e um desafio para os centros oncológicos, especialmente aqueles localizados em epicentros da pandemia.

O setor de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) atendeu 156 pacientes com diagnóstico de câncer de mama no ano de 2019. A implementação do uso do protocolo FAST-Forward para as pacientes selecionadas foi um processo multidisciplinar, que envolveu os profissionais das equipes médicas, de enfermagem, da física médica e também dos técnicos em radioterapia.

As 12 pacientes selecionadas completaram seus tratamentos ultra hipofracionados totalizando 105 frações. Comparativamente, se as mesmas pacientes tivessem sido submetidas a esquemas de tratamento com fracionamento convencional, o número de frações totais aumentaria cerca de três vezes, chegando a 345 frações. Dessa maneira, a diferença de 240 frações gerou um aumento na oferta no setor de Radioterapia, proporcionando a outros pacientes oncológicos a possibilidade de tratamento, além de colaborar com a otimização de recursos e auxiliar na redução da fila de espera no Sistema Único de Saúde.

CONCLUSÕES

A partir dos estudos analisados neste trabalho, é possível afirmar que o hipofracionamento tem sido recomendado para vários tipos de câncer, com eficácia no tratamento e na sobrevivência de pacientes, principalmente para o câncer de mama, que caminha para um consenso na recomendação como padrão-ouro para a redução de frações na radioterapia. Sob o ponto de vista da radiobiologia, o hipofracionamento é vantajoso em relação a efeitos colaterais.

No caso do hipofracionamento aplicado ao câncer de mama, têm sido observado benefícios extras na saúde das pacientes, como redução do endurecimento da mama pós radioterapia, diminuição da toxicidade cutânea, menos doses de radiação ao coração e melhoria na qualidade de vida dessas mulheres.

A redução do tempo de tratamento com o hipofracionamento e sua indicação com maior frequência nos serviços de radioterapia do Brasil podem promover uma diminuição na fila de espera de pacientes, por otimizar o uso dos equipamentos empregados e reduzir as possíveis interrupções durante a terapia. Entretanto, para isso se tornar realidade no Brasil, é necessário vencer alguns desafios, com investimento na tecnologia necessária, para que seja aplicada de forma eficiente e segura para o paciente. Com a atual pandemia do Novo Coronavírus, é de suma importância diminuir tempo de radioterapia para pacientes, de forma que a utilização do hipofracionamento merece destaque e tem sido relevante em muitos aspectos.

A implementação do uso do protocolo FAST-Forward foi bem executada na nossa prática clínica, trazendo benefícios sócio-econômicos tanto para o serviço e o Sistema Único de Saúde quanto para os pacientes. Concluiu-se que uma dose de 26 Gy em cinco frações ao longo de 1 semana não é inferior ao padrão de 40 Gy em 15 frações ao longo de 3 semanas para o controle local do tumor, e é tão seguro em termos de efeitos nos tecidos normais em até 5 anos para pacientes tratadas com radioterapia local adjuvante após cirurgia primária para câncer de mama em estágio inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, S. E. A, LEAL, A., CENTRONE, A. F. Y., TEICH, V. D., MALHEIRO, D. T., CYPRIANO, A. S., CENDOROGLO NETO, M., & KLAJNER, S. (2021). **Impacto da COVID-19 sobre o atendimento de pacientes oncológicos: experiência de um centro oncológico localizado em um epicentro Latino-Americano da pandemia.** Hospital Albert Einstein (São Paulo). Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ao6282. Acesso em: 11/11/21.

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.

CARICO RR Jr, SHEPPARD J, THOMAS CB. **Community pharmacists and communication in the time of COVID-19: Applying the health belief model.** Res Social Adm Pharm. 2021;17(1):1984-1987. Publicado em 26 de março de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118622/>. Acesso em: 15/11/2021

FREITAS, N. M. A., ROSA, A. A., MARTA, G. N., et al. (2018). **Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation.** Revista da Associação Médica Brasileira. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/cRTpWLcKkpGvvMN6LYFPsSx/?lang=en>. Acesso em: 27/10/2021.

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

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: **Câncer de mama.** Ministério da Saúde: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 29/10/2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER: **Encontro Internacional sobre Rastreamento do Câncer de Mama: resumo das apresentações.** Caderno resumo, Rio de Janeiro, INCA, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 29/10/2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: **Estatísticas do câncer.** Ministério da Saúde: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 14/11/2021.

KRUG, D., BAUMANN, R., COMBS, S. E., DUMA, M. N., DUNST, J., FEYER, P., FIETKAU, R., HaHAASE, W., HARMS, W., HEHR, T., PIROTH, M. D., SEDLMAYER, F., SOUCHON, R., STRNAD, V., & BUDACH, W. (2021). **Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: considerations regarding FAST and FAST-Forward.** *Strahlentherapie und Onkologie*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01744-3>. Acesso em: 25/11/21.

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.

SALVAJOLI, J., SOUHAMI, L., FARIA, S. **Radioterapia em Oncologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2011

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.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., et al. (2021). **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 25/11/21.

THE LANCET ONCOLOGY. **COVID-19: Global consequences for oncology.** *Lancet Oncology* 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520301753?via%3Dihub>. Acesso em: 20/11/21

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.

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/>. Acesso em: 18/11/2021.

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

WHO, World Health Organization (2020). **Conselhos sobre doença coronavírus (COVID-19) para o público.** Disponível em: <https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.

Acesso em: 15/11/21.