

A importância da utilização de clips cirúrgicos na delimitação do volume de tratamento do reforço de dose no planejamento radioterápico

The importance of surgical clips on the treatment volume delineation of the boost

Gustavo Nader Marta¹

Descritores

Câncer de mama
Radioterapia
Cirurgia plástica

Keywords

Breast neoplasms
Radiotherapy
Surgery plastic

RESUMO

As pacientes com diagnóstico de câncer de mama submetidas à cirurgia conservadora devem receber tratamento adjuvante de toda a mama com radioterapia. O benefício do reforço de dose (boost) de radioterapia na região do leito tumoral está relacionado com a diminuição da taxa recidiva local. A cirurgia oncoplástica promove remodelamento do tecido glandular mamário, dificultando a definição do leito cirúrgico. O uso de clips cirúrgicos, colocados no leito operatório, auxilia a orientação da definição do volume do boost e minimiza significativamente a probabilidade de erro em sua localização.

ABSTRACT

Patients with breast cancer who underwent conservative surgery must receive post-operative radiation therapy of the whole breast. Patients who receive boost on the tumor bed have lower risk of local recurrence. The oncoplastic breast surgery promotes breast tissue remodeling. For this reason, define the tumor bed area is a challenge. The use of surgical clips placed in the tumor bed helps to define the boost volumes and minimizes the probability of error in their location.

Introdução

Desconsiderando o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos novos diagnosticados anualmente no mundo^{1,2}. Apresenta altas taxas de mortalidade, sendo a principal causa de óbito nesse grupo de pacientes². Cerca de metade dos casos e 60% da mortalidade pelo câncer ocorrem em países subdesenvolvidos³.

A partir de 1980, observou-se um aumento nas taxas de incidência do câncer de mama, sendo isso atribuído à detecção precoce da doença em estádios iniciais devido às políticas de rastreamento. No entanto, a partir de 1990, observou-se uma redução na mortalidade superior a 30%, como resultados de múltiplos fatores, como a diminuição da utilização da reposição hormonal, detecção precoce da doença e melhorias nos tratamentos⁴⁻⁸.

Foram estimados para 2014, no Brasil, 57.120 novos casos de câncer de mama e a mortalidade relacionada à doença; em 2011, foi estimada em 13.345¹. A neoplasia de mama é mais frequente na região Sudeste com 73 casos/100.000 habitantes, assim como nas regiões Sul (71 casos/100.000),

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Gustavo Nader Marta – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – Avenida Dr. Arnaldo, 251 –

Cerqueira César – CEP: 01246-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: gnmarta@uol.com.br

Conflito de Interesses: nada a declarar.

Recebido em: 01/02/2016. **Aceito em:** 17/08/2016

Centro-Oeste (38 casos/100.000) e Nordeste (27 casos/100.000). Entretanto, na região Norte, passa a ser o segundo câncer mais comum com 15 casos/100.000 habitantes, atrás da neoplasia de colo uterino^{9,10}.

A partir da década de 1970, o impacto da cirurgia conservadora da mama (lumpectomia e quadrantectomia) em pacientes com câncer de mama em estádios iniciais passou a ser estudado^{11,12}. Diversos estudos comprovaram a segurança oncológica da realização de cirurgia conservadora, desde que seguida por radioterapia adjuvante de toda a mama e, desde 1990, essa conduta tornou-se um consenso na comunidade médica¹³.

Na década de 1990, surgiram estudos que avaliaram o benefício do reforço de dose (boost) de radioterapia no leito tumoral uma vez que a maioria das recidivas tumorais ocorria nessa localização.

Evidências para a realização do boost

Existem quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram o papel do boost em pacientes submetidas à cirurgia conservadora com margens cirúrgicas patológicas negativas. As pacientes foram randomizadas para receber radioterapia de toda a mama com ou sem boost. Nenhum estudo demonstrou benefício em sobrevida global com a adição do boost. Houve ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de recorrência local (Tabela 1)¹⁴⁻¹⁹.

Romestaing et al. randomizaram 1.024 pacientes com câncer de mama estágio inicial (<3 cm) tratados com cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante de toda a mama com 50 Gy, em receber ou não boost de 10 Gy com elétrons no leito tumoral. Após cinco anos de seguimento, observou-se menor recorrência local nas pacientes tratadas com boost (4,5% versus 3,6%; p=0,044)¹⁷.

De forma semelhante, o estudo multi-institucional do grupo do European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) confirmou o benefício em controle local. Foram randomizadas 5.318 pacientes entre receber ou não boost após radioterapia de toda a mama¹⁴. Após 20 anos de seguimento,

foi comprovada a menor taxa de recorrência local no grupo que realizou boost (16,4% versus 12,0%; p<0,0001). Na análise de subgrupo, o controle local foi maior em termos absolutos nas pacientes com idade até 40 anos¹⁶.

Aspectos técnicos da radioterapia: boost

Normalmente, o delineamento do volume do boost é baseado em informações clínicas e de exames de imagem (mamografia, ultrassonografia e/ou ressonância magnética) prévios à cirurgia. Procura-se identificar a região anatômica em que o tumor estava localizado para se garantir a prescrição no alvo de interesse: o leito cirúrgico.

A técnica mais utilizada para a realização do boost é a teleterapia (radioterapia conformada) com feixes de elétrons ou fótons, apesar de existirem outras modalidades, como a braquiterapia, a radioterapia intraoperatória e protonterapia²⁰.

Em geral, o boost é realizado ao término da radioterapia de toda a mama com dose que varia entre 10 a 16 Gy²⁰.

Definição do leito cirúrgico e reconstrução mamária: a importância dos clips cirúrgicos

Um desafio cada vez mais comum é a definição do leito cirúrgico em pacientes submetidas à reconstrução mamária. As técnicas de cirurgia plástica promovem rearranjo do tecido mamário de forma que a simples utilização de referências clássicas como a cicatriz cirúrgica, o seroma e a localização inicial do tumor primário são muitas vezes insuficientes. Essa dificuldade se faz mais presente principalmente nas pacientes que receberão o boost com radioterapia externa.

Landis et al. constataram que nos casos em que existe dificuldade na definição do leito cirúrgico, houve sobreposição de apenas 57% entre os volumes alvo de tratamento do boost

Tabela 1. Ensaios clínicos randomizados que avaliaram o papel do boost.

Estudo	N	Grupo 1	Grupo 2	Recorrência local (%)		Seguimento (anos)
				Grupo 1	Grupo 2	
Bartelink et al (EORTC)	5318	50 Gy	50 Gy + Boost	7,3	4,3	5
			(16 Gy elétrons ou 10 Gy braquiterapia)	10,2	6,2	10
				16,4	12	20
Romestaing et al (Lyon)	1024	50 Gy	50 Gy + Boost (10 Gy elétrons)	4,5	3,6	5
Tessier et al (Nice)	664	50 Gy	50 Gy + Boost (10 Gy elétrons)	6,8	4,3	6,1
Polgar et al (Budapeste)	207	50 Gy	50 Gy + Boost (16 Gy elétrons ou 12-14,25 Gy braquiterapia)	15,5	6,7	5,3

delineados por médicos radio-oncologistas diferentes, considerando a mesma tomografia de planejamento²¹.

Dessa forma, a colocação de clips metálicos no leito cirúrgico pode auxiliar sobremaneira a definição da região do boost^{22,23}.

Benda et al. demonstraram que a delimitação da área do boost, usando apenas informações clínicas, não só acarreta em um risco significativo de perder o alvo de tratamento, mas desnecessariamente trata tecido da mama que poderia ser poupado. Ademais, a definição do leito cirúrgico com o clip foi capaz de otimizar a cobertura do volume de tratamento do boost. Os autores concluem que a clipagem do leito cirúrgico teria um potencial de melhorar tanto o controle local quanto os resultados cosméticos²⁴ do tratamento.

De forma semelhante, Pezner et al. observaram que os pacientes que foram marcados com quatro ou mais clips após a ressecção tumoral, o boost foi alterado em 73% dos casos pela necessidade de aumentar o seu volume ou realocá-lo em região diferente da mama. Além disso, em 23% dos casos, o volume do boost foi definido em regiões separadas (duas ou três) dentro da mama²⁵.

Kirova et al. observaram maior acurácia no delineamento do volume do leito cirúrgico com o uso de mais de dois clips. No estudo, foi comparado o volume de interseção entre o tumor existente em tomografia prévia à cirurgia e o volume pós-operatório que envolvia os clips cirúrgicos. O volume de sobreposição foi significativamente maior em paciente com três clips ou mais *versus* dois clips (35,45% *versus* 0,73% $p=0,028$)²⁶. O mesmo grupo corroborou esses achados ao demonstrar que em pacientes submetidas à cirurgia oncoplástica, o uso de mais de três clips permitiu a melhor definição do volume alvo do boost²⁷. Vale ressaltar que em pacientes submetidas à excisão local ampla, talvez exista a necessidade de se utilizar pelo menos cinco clips para a delimitação do leito cirúrgico (quatro radiais e um na profundidade)²⁸.

Assim sendo, pode-se evidenciar a importância do clip cirúrgico na orientação da definição do volume do boost, o que minimiza significativamente as chances de erro na localização do leito cirúrgico.

Caso ilustrativo

AAC, 52 anos, diagnosticada com carcinoma ductal invasivo de mama. Apresentava mamografia que demonstrava lesão espiculada em união dos quadrantes mediais de mama esquerda de aproximadamente 2,4 cm (BI-RADS 5). Ausência de linfonodos regionais palpáveis (estadiamento clínico: cT2cN0). A paciente foi submetida à quadrantectomia com pesquisa do linfonodo sentinela. Estadiamento patológico pT2pN0. Receptores de estrogênio e progesterona positivos; Ki-67 de 25%; graus nuclear e histológico, 3. Margens cirúrgicas negativas para neoplasia. Recebeu tratamento adjuvante com quimioterapia (esquema AC-T) e foi encaminhada para avaliação de radioterapia adjuvante já em uso de tamoxifeno. A radioterapia foi indicada e o esquema de tratamento prescrito

foi: radioterapia de toda a mama com dose total de 50 Gy com boost sequencial de 5x200 cGy em leito cirúrgico.

Para a definição da localização do boost, foram utilizados os três clips metálicos suturados no leito cirúrgico da mama da paciente (Figura 1). Importante ressaltar que a informação trazida pela clipagem da mama modificou sobremaneira a área do boost (Figuras 2A e 2B).

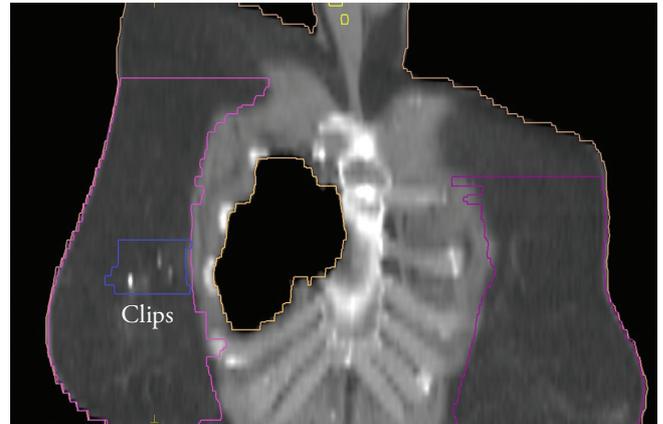
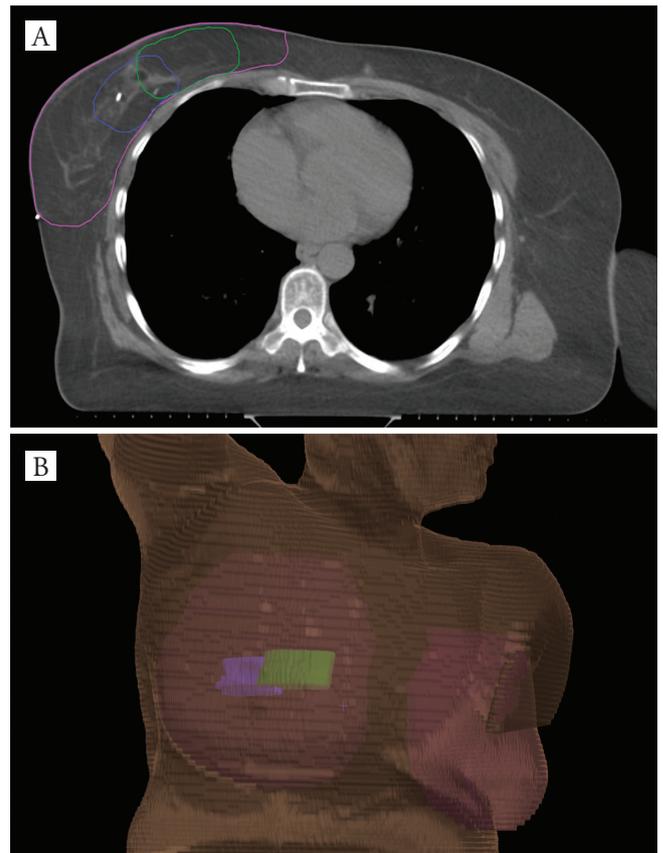


Figura 1. Tomografia de planejamento da radioterapia demonstrando os clips cirúrgicos em leito operatório e a área do boost.



— Boost: informação do clip — Boost: informação pré-cirurgia

Figura 2A e 2B. Definição do boost. Área em que o boost seria executado levando-se em consideração as informações clínicas e de imagem pré-cirurgia (área verde). Área real do boost definida pela clipagem cirúrgica (área azul).

Considerações finais

A realização do boost está associada com ganho em controle local nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama. A magnitude do benefício é de aproximadamente 4%.

Normalmente o boost é realizado após a radioterapia de toda a mama com teleterapia na dose de 10 a 16 Gy.

A cirurgia oncoplástica promove rearranjo do tecido mamário, dificultando a definição do leito cirúrgico.

A utilização de clips cirúrgicos metálicos, colocados e suturados no leito operatório, auxilia a orientação da definição do volume do boost e minimiza significativamente as chances de erro em sua localização.

Apesar de não ser consensual na literatura, recomenda-se a utilização de pelo menos três clips para a marcação do leito cirúrgico²⁹.

Referências

- Instituto Nacional de Câncer (INCA). [cited 2015 Fev 22]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
- World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. [cited 2014 Jan 08]. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- McNeil C. Breast cancer decline mirrors fall in hormone use, spurs both debate and research. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):266-7.
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009;360(6):573-87.
- MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(10):2373-8.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-36.
- Oliveira EX, Melo EC, Pinheiro RS, Noronha CP, Carvalho MS. Access to cancer care: mapping hospital admissions and high-complexity outpatient care flows. The case of breast cancer. *Cad Saude Publica*. 2011;27(2):317-26.
- Gebrim LH. Breast cancer screening and stage at diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):216-8.
- Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL, Carvalho Hde A. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(4):459-64.
- Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL. Radiotherapy and breast reconstruction after surgical treatment of breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):132-3.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1378-87.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259-65.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):963-8.
- Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacs-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(11):615-23.
- E Tessier, M Héry, A Ramaioli, et al. Boost in conservative treatment: 6 years results of randomized trial (Abstr 345). *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:287.
- Bahadur YA, Constantinescu CT. Tumor bed boost radiotherapy in breast cancer. A review of current techniques. *Saudi Med J*. 2012;33(4):353-66.
- Landis DM, Luo W, Song J, Bellon JR, Punglia RS, Wong JS, et al. Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1299-308.
- Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois V, Laki F, Pollet GA, Salmon R, et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):494-500.
- Goldberg H, Prosnitz RG, Olson JA, Marks LB. Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):209-13.
- Benda RK, Yasuda G, Sethi A, Gabram SG, Hinerman RW, Mendenhall NP. Breast boost: are we missing the target? *Cancer*. 2003;97(4):905-9.
- Pezner RD, Tan MC, Clancy SL, Chen YJ, Joseph T, Vora NL. Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery: localization of the tumor bed for the local boost. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(6):535-9.
- Kirova YM, Castro Pena P, Hijal T, Fournier-Bidoz N, Laki F, Sigal-Zafrani B, et al. Improving the definition of tumor bed boost with the use of surgical clips and image registration in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(5):1352-5.
- Furet E, Peuriere D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyat F, Fourquet A, et al. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):830-4.
- Kirby AN, Jena R, Harris EJ, Evans PM, Crowley C, Gregory DL, et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? *Radiother Oncol*. 2013;106(2):231-5.
- Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourcier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):91-102.