

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
tese será disponibilizado  
somente a partir de 26/08/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**Gabriel Oliveira Bernardes Gil**

**Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagens linfonodais: ensaio clínico randomizado fase II.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita  
Filho", Campus de Botucatu, para  
obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia.**

**Orientador: Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho**

**BOTUCATU**

**2022**

**Gabriel Oliveira Bernardes Gil**

**Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagens linfonodais: ensaio clínico randomizado fase II.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita  
Filho", Campus de Botucatu, para  
obtenção do Título de Doutor em Ginecologia  
Obstetrícia e Mastologia**

**Orientador: Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho**

**BOTUCATU**

**2022**

G463r

Gil, Gabriel Oliveira Bernardes

Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagens linfonodais: ensaio clínico randomizado fase II / Gabriel Oliveira Bernardes Gil. -- Botucatu, 2022

110 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho

1. Radioterapia. 2. Câncer de mama. 3. Hipofracionamento. 4. Toxicidade. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

*Dedicatória*



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus filhos, Luísa Braga Gil e Henrique Braga Gil, os amores da minha vida. A razão da minha existência.

À minha esposa, Maria Luísa Braga Vieira Gil, meu verdadeiro amor, esteio da nossa família.

Aos meus pais, Paulo Sérgio Bernardes Gil e Maria Conceição Oliveira Gil, e minha, Juliana Oliveira Bernardes Gil. Incentivaram-me e apoiaram-me, incondicionalmente, ao longo de toda minha vida. A eles, minha gratidão e amor eterno.

Às minhas adoradas avós, Maria de Jesus Oliveira e Edi Bernardes Gil, cujos amor, carinho e dedicação emocionam-me e inspiram-me.

*Agradecimientos*



## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Agnaldo Lopes da Silva Filho, por abrir as portas da pós-graduação.

Aos colegas Dr. Marcos Regalin, Dra. Izabella Nobre Queiroz, Dra. Conceição Medeiro e Dra. Paola Palmer, pela parceria e pela colaboração neste projeto.

Ao colega Dr. Farley Soares Cantidio, muito obrigado por toda contribuição especial neste trabalho.

Aos amigos e Doutores Warne Pedro de Andrade e Paulo Henrique Costa Diniz, pelo suporte, amizade e companheirismo de sempre.

Ao amigo Gabriel Moura Quintela Ribeiro, amigo do coração que mesmo à distância está sempre tão presente em minha vida.

Ao Hospital da Baleia, colegas do corpo clínico e colaboradores que contribuíram para a realização dessa pesquisa.

Aos Professores Doutores Gustavo Nader Marta, Dr. Daniel de Araújo Brito Bruttos, Dr. Lievin Matos Rebouças, Dr. Marcel Davi Loureiro de Melo, Dra. Débora Cristina Damasceno e Dr. Eduardo Carvalho Pessoa, muito obrigado pela generosidade e pelas valorosas contribuições.

Aos Doutores Dr. Eduardo Batista Cândido, Dra. Raquel Virgínia Rocha Vilela, Dra. Bertha Andrade Coelho, Dr. Geraldo Felício da Cunha Júnior, Dra. Mariana Seabra Leite Praça e, Dra. Luciana Salomé e Dra. Aline Santiago Evangelista, obrigado pelo apoio.

Aos colegas da Mastologia e da Oncologia Clínica da Rede Mater Dei, obrigado pelo impulso.

Ao Dr. Henrique Morais Salvador Silva, muito obrigado pela confiança. Sua grandeza me motiva seguir em frente.

Ao Dr. José Salvador Silva, pela inspiração e fomento de meus sonhos.

À toda Diretoria da Rede Mater Dei de Saúde, pela oportunidade.

Ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da UNESP, aos docentes e à toda equipe da UNESP. Obrigado pelos ensinamentos.

À toda minha família e aos meus amigos, agradeço por acreditarem em mim.

Aos pacientes, que colaboraram para o desenvolvimento desta pesquisa e que são a razão de tudo isso.

Agradeço a Deus pela saúde e por todas as bênçãos.

*Epígrafe*



## Epígrafe

"A mudança não acontecerá se nós esperarmos por outra pessoa ou se esperarmos por algum outro momento. Nós somos as pessoas pelas quais esperávamos. Nós somos a mudança que buscamos."

Barack Obama

*Resumo*



## RESUMO

GIL GOB. Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagens linfonodais: ensaio clínico randomizado fase II [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2022.

**Introdução:** A radioterapia hipofracionada (HF-RT do inglês, *hyporactionated adiation therapy*) em 15 ou 16 frações diárias está bem estabelecida como padrão de tratamento para o câncer de mama inicial, embora o uso do hipofracionamento no cenário de irradiação nodal regional e após mastectomia ainda não é consenso.

**Objetivo:** O objetivo principal do estudo foi comparar a toxicidade aguda entre a radioterapia fracionada convencional (CF-RT do inglês, *conventional crationated cadiation therapy*) e a HF-RT para pacientes submetidas à cirurgia conservadora da mama ou mastectomia com irradiação da mama ou parede torácica e drenagem nodal regional (RNI do inglês, *regional node irradiation*). Secundariamente, a toxicidade subaguda, a estética, a qualidade de vida (QoL) e a ocorrência de linfedema foram avaliadas.

**Materiais e métodos:** Ensaio clínico randomizado, não-cego, comparando CF-RT (n = 33; 50 Gy/25 frações ± reforço de dose sequencial [10 Gy/5 frações]) versus HF-RT (n = 53; 40 Gy/15 frações ± reforço de dose concomitante [8 Gy/15 frações]). Os toxicidade e a estética foram avaliados a partir da escala do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.03 (CTCAE v. 4.03) e da escala de Harvard/NSABP/RTOG, respectivamente. A qualidade de vida relatada pelas pacientes foi mensurada pelo questionário QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e o questionário complementar específico para câncer de mama QLQ-BR23. O linfedema foi avaliado pelas diferenças de volume entre o braço afetado e o contralateral. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para analisar as variáveis categóricas, enquanto o teste U de Mann-Whitney foi aplicado para os resultados numéricos. As comparações intergrupos do EORTC QLQ-30 e BR23 foram analisadas a partir das Equações de Estimativa Generalizada.

**Resultados:** A dermatite cutânea associada à radioterapia graus 2 e 3 foi menor no braço HF-RT do que no braço CF-RT (28% versus 52%, 0% versus 6%; p = 0,022, respectivamente). A HF-RT versus CF-RT apresentou menor taxa de hiperpigmentação grau 2 (23% versus 55%; p = 0,005). Não houve diferenças significativas nas taxas gerais de qualquer toxicidade aguda de grau maior ou igual a 2 e grau maior ou igual 3 entre os grupos de HF-RT vs. CF-RT. Em

relação à estética, a maioria das pacientes foi classificada como excelente ou boa em ambos os braços (CF-RT 40% versus HF-RT 47%, 27% CF-RT versus 34% CF-RT;  $p = 0,288$ , respectivamente). Um total de 74 pacientes foram avaliadas quanto aos efeitos de toxicidade após seis meses de tratamento e os resultados foram equivalentes entre os grupos, assim como avaliação cosmética através de Harvard/NSABP/RTOG. Não houve diferença estatisticamente significativa, na taxa de linfedema (13% versus 12% HF-RT versus CF-RT;  $p = 1.000$ , respectivamente). Não houve diferença estatística detectada nas escalas de qualidade de vida entre a CF-RT e a HF-RT durante a irradiação e após 6 meses de tratamento.

**Conclusões:** A HF-RT apresentou menor toxicidade aguda que CF-RT. Não houve diferenças nas taxas de linfedema ou alterações nas escalas de qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, hipofracionamento de dose de radiação, toxicidade, linfedema de câncer de mama, qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Title:** Hypofractionated Versus Conventional Fractionation Radiotherapy After Breast-conserving Surgery or Mastectomy with Regional Nodal Irradiation: Phase II Randomized Clinical Trial. 2022.

**Introduction:** Hypofractionated radiation therapy (HF-RT) in 15 or 16 daily fractions is well established as the standard of care for early breast cancer. The use of hypofractionation in regional nodal irradiation and post-mastectomy scenario remains a matter of debate.

**Purpose:** The primary aim was to compare acute toxicity between conventional fractionated radiation therapy (CF-RT) and HF-RT for patients undergoing breast-conserving surgery or mastectomy with breast or chest wall and regional nodal irradiation (RNI). Secondly, subacute toxicity, cosmesis, quality of life (QoL) and lymphedema were assessed.

**Methods and materials:** Unblinded randomized trial of CF-RT (n = 33; 50 Gy/25 fractions ± sequential boost [10 Gy/5 fractions]) vs HF-RT (n = 53; 40 Gy/15 fractions ± concomitant boost [8 Gy/15 fractions]). Toxic effects and cosmesis were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 (CTCAE v. 4.03) and the Harvard/NSABP/RTOG scale, respectively. Patients-reported QoL was determined using European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the breast cancer-specific supplementary questionnaire (QLQ-BR23). Lymphedema was evaluated by the volume differences between the affected and contralateral arm. Chi-square test and Fisher's exact test were used to analyze categorical variables, while Mann-Whitney U test was applied to numerical outcomes. Intergroup comparisons of EORTC QLQ-30 and BR23 were analyzed using Generalized Estimating Equations.

**Results:** Skin rash dermatitis grade 2 and grade 3 were lower with HF-RT than with CF-RT (28% vs. 52%, 0% vs. 6%; p = 0.022, respectively). HF-RT vs. CF-RT had lower rate of grade 2 hyperpigmentation (23% vs. 55%; p = 0.005). No differences in overall rates of any physician-assessed grade 2 or higher and grade 3 or higher acute toxicity between HF-RT vs. CF-RT. Most patients had excellent or good grades of cosmesis in both of the arms (CF-RT 40% vs. HF-RT 47%, 27% CF-RT vs. 34% CF-RT; p = 0.288, respectively). A total of 74 patients were evaluated 6 months after the end of radiation therapy (RT), all physician assessed 6-month toxic effects were similar between the 2 treatment groups, as well as the Harvard/NSABP/RTOG cosmesis scale. There was no statistically significant difference, in the rate of lymphedema,

between the two RT fractionation groups (13% vs 12% HF-RT vs. CF-RT;  $p = 1.000$ , respectively). There was no statistical difference detected in the quality of life scales between CF-RT and HF-RT during irradiation and after 6 months of treatment.

**Conclusions:** HF-RT showed lower rates acute toxicity than CF-RT. There were no differences in lymphedema rates or changes in quality of life scales.

**Keywords:** Breast cancer, radiation dose hypofractionation, toxicity, breast cancer lymphedema, quality of life.

## *Lista de siglas e abreviações*



## Lista de Siglas e Abreviações

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BED	<i>Biologically effective dose</i> - Dose Biologicamente Efetiva
BCS	<i>Breast-conservative surgery</i> - Cirurgia Conservadora da Mama
CF-RT	<i>Conventional fractionated radiotherapy</i> - Radioterapia fracionada convencional
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> - Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DVH	<i>Dose-Volume Histogram</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> - Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
5-FU	Fluorouracil
GEEE	<i>Generalized Equations Estimating</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HIC	<i>High Income Country</i> - Países de Alta Renda
HF-RT	<i>Hypofractionated radiotherapy</i> - Radioterapia hipofracionada
LIC	<i>Low Income Country</i> - Países de Baixa Renda
MLC	<i>Multileaf collimator</i> - Colimador multifolhas
MTX	Metotrexato

MV	Megavoltagem
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
N+	Linfonodos positivos
PMRT	<i>Post-mastectomy radiation therapy</i> – Radioterapia após mastectomia
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
QoL	<i>Quality of Life</i> – Qualidade de Vida
RNI	<i>Regional nodal irradiation</i> - Irradiação nodal regional
RMH/GOC	<i>Royal Marsden Hospital/Gloucestershire Oncology Centre</i>
RT	Radioterapia
SCV	Supraclavicular
START A	<i>Standardisation of Breast Radiotherapy Trial A</i>
START B	<i>Standardisation of Breast Radiotherapy Trial B</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## *Lista de figuras*



## Lista de Figuras

### INTRODUÇÃO

<b>Figura 1</b>	Dermatite aguda da radiação.....	31
<b>Figura 2</b>	Linfedema associado à neoplasia de mama.....	32

### MATERIAL E MÉTODO

<b>Figura 3</b>	Delineamento do PTV e histograma.....	41
<b>Figura 4</b>	Medida circunferencial dos braços afetados e contralateral.....	43
<b>Figura 5</b>	Medida linear da altura dos seis cones truncados.....	44
<b>Figura 6</b>	Medida circunferencial dos seis cones truncados.....	44

### ARTIGO

<b>Figure 1</b>	Clinical Trial Flowchart.....	63
<b>Figure 2</b>	Comparison of lymphedema by randomization arm 6-month after treatment.	64

*Lista de quadros e tabelas*



## Lista de Quadros e Tabelas

### INTRODUÇÃO

<b>Tabela 1</b>	Características dos pacientes envolvidos nos principais estudos de radioterapia adjuvante da mama com fracionamento convencional versus hipofracionado.....	26
<b>Tabela 2</b>	Parâmetros de radioterapia para ensaios clínicos randomizados comparando a irradiação de mama inteira hipofracionada com a convencional.....	27
<b>Tabela 3</b>	Avaliação de Toxicidade Aguda e Correspondências entre os Graus do RTOG e CTCAE.....	30

### MATERIAL E MÉTODO

<b>Tabela 4</b>	Crítérios de inclusão e exclusão do estudo.....	37
-----------------	---	----

### ARTIGO

<b>Table 1</b>	Baseline characteristics.....	65
<b>Table 2</b>	Physiician-reptorted maximum acute toxic effects.....	67
<b>Table 3</b>	Physiician-reptorted maximum toxic effects at 6 months.....	68
<b>Table 4</b>	Mean baseline, 1-, 2- and 6-month EORTC QLQ-C30 scale by randomization arm.....	69
<b>Table 5</b>	Mean baseline, 1-, 2- and 6-month EORTC BR23 scale by randomization arm.....	70

## *Sumário*



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>24</b>
1.1 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	24
1.2 Radioterapia após Cirurgia Conservadora.....	24
1.3 Radioterapia após Mastectomia.....	25
1.4 Radioterapia Hipfracionada.....	26
1.5 Considerações Radiobiológicas.....	29
1.6 Toxicidade Aguda.....	30
1.7 Linfedema.....	31
1.8 Justificativa.....	32
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
2.1 Objetivo Geral.....	34
2.2 Objetivos Específicos.....	34
<b>3. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>36</b>
3.1 Delineamento.....	36
3.2 Local.....	36
3.3 População e Amostra.....	36
3.4 Procedimentos Metodológicos e Coleta de Dados.....	38
3.5 Aspectos Éticos.....	45
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO.....</b>	<b>47</b>
4.1 Artigo.....	47
4.2 Referências do Artigo.....	72
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>79</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>106</b>

*Introdução*



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia do câncer de mama

O câncer de mama é a principal neoplasia entre as mulheres, excetuando-se os tumores de pele não-melanoma. As estimativas para o ano de 2020 do número de novos casos no mundo foi de 2,3 milhões, o que representa 11,7% de todos os novos casos de câncer diagnosticados nesse mesmo ano. É também a causa mais frequente de morte por câncer nessa população, com 684.996 óbitos estimados para esse ano (15,5% dos óbitos por câncer em mulheres) (1). No Brasil, o câncer de mama é também o câncer com maior incidência, após o câncer de pele não melanoma. Em 2022, estima-se que ocorrerão 66.280 casos novos da doença (2). Nos Estados Unidos, os avanços no tratamento do câncer de mama e a detecção precoce permitiram uma redução da mortalidade da doença em cerca de 30% nas últimas duas décadas. A taxa de sobrevivência em 5 anos para mulheres com câncer de mama passou de 75,1% para 90% entre 1975 e 2019 (3).

Múltiplos fatores estão associados a um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama. A idade é um desses fatores mais bem documentados. Fatores de estilo de vida e hormonais/reprodutivos tais como ingestão de bebidas alcoólicas, obesidade, menarca precoce, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal também estão associados com o aumento do risco. Além desses, história familiar e a presença de determinadas mutações como as nos genes BRCA1 e BRCA2 são outros fatores de risco, fortemente, associados à doença (4).

### 1.2 Radioterapia após Cirurgia Conservadora

O tratamento é, na maioria das vezes, multidisciplinar, incluindo cirurgia, terapia sistêmica e radioterapia (RT). Observou-se mudança significativa na abordagem cirúrgica do câncer de mama nas últimas décadas. A mastectomia radical deixou de ser o padrão nos estadiamentos iniciais com o advento dos tratamentos mais conservadores, tanto na abordagem mamária, quanto linfonodal. Essas mudanças se alinharam com a teoria de Fisher, que defendia ser o câncer de mama uma doença sistêmica na qual o prognóstico estava condicionado à capacidade do tumor de disseminação hematogênica, portanto cirurgias mais agressivas não implicariam, necessariamente, no melhor prognóstico (5).

A cirurgia conservadora foi um dos grandes avanços no tratamento do câncer de mama no final do século passado. Vários ensaios clínicos randomizados documentaram, de forma consistente, que a ressecção segmentar do tumor primário com margens adequadas seguida de RT adjuvante mostrou resultados semelhantes à mastectomia. (6–10). No estudo de Milão, por exemplo, pacientes com tumores menores que 2 cm foram randomizadas para mastectomia radical versus cirurgia conservadora seguida de radioterapia. Com mais de 20 anos de seguimento mediano, os resultados não apontaram diferença em relação à sobrevida global e mortalidade câncer específica, apesar do aumento na recorrência local nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora versus mastectomia (8). O ensaio randomizado, realizado pelo *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 10801, foi um dos maiores estudos comparativos entre cirurgia conservadora seguida de radioterapia e mastectomia radical modificada (7). O estudo diferiu dos antecessores Milão I (11) e NSABP (5), por admitir pacientes com tumores avançados (2,1-5,0 cm) (7). Nesse contexto, a cirurgia conservadora seguida de radioterapia é considerada o tratamento padrão em pacientes com tumores em estágios iniciais, em que a relação tamanho do tumor/volume da mama permita um resultado satisfatório e que não possuam contraindicação para a radioterapia, nem indícios de doença multicêntrica (12)

### 1.3 Radioterapia após Mastectomia

A radioterapia após a mastectomia é, historicamente, recomendada para pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos (13,14). Em meta-análise publicada em 2014, o *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) demonstrou benefício da radioterapia adjuvante após a mastectomia em pacientes com um a três linfonodos positivos. As taxas de mortalidade por câncer de mama em 20 anos foram de 49,4% e 41,5% ( $p = 0,01$ ), para as pacientes que não receberam versus as que receberam radioterapia complementar após a mastectomia (15). Nesse contexto, além da indicação categoria 1 para as pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos, o painel de especialistas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda considerar fortemente a irradiação após a mastectomia para pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos (16). No cenário da quimioterapia neoadjuvante, as recomendações atuais para radioterapia pós-mastectomia ainda são baseadas no estágio clínico antes do início do tratamento sistêmico (17).

## 1.4 Radioterapia Hipofracionada

A radioterapia hipofracionada é definida como a técnica de administração de irradiação em doses maiores do que 2 Gy por dia, enquanto o tratamento do tipo convencional é aquele cuja dose diária não ultrapassa o limite de 2 Gy por dia (18). Durante muito tempo, a dose de radioterapia classicamente utilizada para irradiação de toda a mama foi de 50 Gy em 25 frações, 2 Gy por fração diária (9). Todavia, com a publicação dos estudos: Royal Marsden Hospital/Gloucestershire Oncology Centre (RMH/GOC) (19), Standardisation of Breast Radiotherapy Trial A (START A) (20), Standardisation of Breast Radiotherapy Trial B (START B) (21) e canadense (22), houve uma mudança de paradigma em direção ao hipofracionamento no tratamento do câncer de mama (Tabelas 1-2).

Tabela 1. Características dos pacientes envolvidos nos principais estudos de radioterapia adjuvante da mama com fracionamento convencional versus hipofracionado (23).

	Canadense		RMH/GOC		START A		START B	
	(24)	(25)(26)	(27)	(28)	(20)		(21)	
	N = 1234		N = 1410		N = 2236		N = 2215	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pacientes tratadas com BCS	1234	100%	1410	100%	1900	85%	2038	92%
Idade ≥ 50 anos	929	75%	987	70%	1727	77%	1758	79%
pT1-T2	1234	100%	1234	94%	Maioria		Maioria	
pN0	1234	100%	564	40%	1547	69%	1635	74%
QT não usada	1098	89%	1214	86%	1443	65%	1724	78%
Heterogeneidade -7% a +7%	1234	100%	1410	100%	2236	100%	2215	100%
Tumor de alto grau	233	19%			629	28%	509	23%

RMH/GOC = *Royal Marsden Hospital/Gloucester Oncology Center*; START = *standardization of breast radiotherapy*.

O estudo START A, incluiu 2.236 mulheres diagnosticadas com câncer de mama inicial (pT1-3a pN0-1 M0) em 17 centros no Reino Unido e randomizou as pacientes para radioterapia após a cirurgia para receber 50 Gy em 25 frações de 2,0 Gy versus 41,6 Gy ou 39 Gy em 13 frações de 3,2 Gy ou 3,0 Gy. As taxas de controle do tumor e efeito em tecido normal foram semelhantes nos diferentes regimes terapêuticos (20). Na sequência do START A, o grupo do Reino Unido conduziu o START B com 2.215 mulheres com câncer de mama inicial (pT1-3a pN0-1 M0) em 23 centros, divididas aleatoriamente para receber radioterapia adjuvante com dose de 50 Gy em 25 frações vs. 40 Gy em 15 frações de 2,67 Gy. Os autores demonstraram que a HF-RT oferecia taxas de recidiva loco-regional e efeitos adversos tardios pelo menos tão favoráveis quanto o esquema padrão de 50 Gy em 25 frações (21) (Tabelas 1-2).

Tabela 2. Parâmetros de radioterapia para ensaios clínicos randomizados comparando a irradiação de mama inteira hipofracionada com a convencional (23).

	Canadense (24)(25)(26)	RMH/GOC (27)(28)	START A (20)	START B (21)
Energia	Co-60, 4 MV ou 6 MV	6 MV*	6 MV*	6 MV*
Filtros	Sim	Sim	Sim	Sim
Correções de heterogeneidade	–	GOC apenas	Variável	Variável
Planejamento	2D	2D – RMH 3D – GOC	2D ou 3D	2D ou 3D
Dose central de homogeneidade	-7% a +7%	-5% a +7%	-5% a +5%	-5% a +5%
Separação	≤ 25 cm	–	–	–
Percentual recebendo boost	0%	75%†	61%	39%
Dose do boost	–	14 Gy em 7 frações	10 Gy em 5 frações	10 Gy em 5 frações

Modalidade do boost	–	Elétrons	Elétrons	Elétrons
Percentual com irradiação nodal	0%	21%	14%	7%
Volume nodal	–	SCV ± Axila	SCV ± Axila	SCV ± Axila
Dose da drenagem	–	Mesma da mama	Mesma da mama	Mesma da mama

2D = bidimensional; 3D = tridimensional; MV = megavoltagem; RMH/GOC: *Royal Marsden Hospital/Gloucester Oncology Center*; SCV = linfonodos supraclaviculares; START = *standardization of breast radiotherapy*. \* Energias variando de Co-60 ou 10 MV foram utilizadas para a minoria das pacientes dependendo do tamanho da mama.

Na estudo canadense, mulheres portadoras de neoplasia invasora da mama, estadio T1-T2 N0, foram randomizadas para RT da mama completa, com dose de 50,0 Gy em 25 frações vs. 42,5 Gy em 16 frações. Após seguimento mediano de mais de 10 anos, o regime de hipofracionamento mostrou-se não inferior em relação ao fracionamento convencional (29). Diante dessas evidências científicas, em 2011, a Sociedade Americana de Radio-Oncologia (ASTRO do inglês, American Society for Radiation Oncology) elaborou um painel de recomendações para a HF-RT. Nesse documento, o hipofracionamento moderado, foi considerado apropriado e equivalente ao tratamento convencional nas pacientes com 50 anos ou mais, com estádio T1-2N0, submetidas à cirurgia conservadora e que não realizaram quimioterapia. Pacientes com carcinoma ductal “in situ” ou com idade inferior a 50 anos foram incluídas, raramente, nos ensaios clínicos, portanto não houve consenso sobre a utilização da RT-HF nesses grupos de pacientes (23).

Com maior seguimento dos principais estudos (ANEXOS), a diretriz atualizada da ASTRO estendeu as indicações de HF-RT para pacientes de todas as idades, independentemente da realização de quimioterapia, e removeu a restrição quanto à homogeneidade do plano de tratamento (30,31). Apesar do controle local de longo prazo equivalente, resultados de toxicidade similares ou melhores e além de benefícios adicionais de conveniência e custos reduzidos para a paciente e o sistema de saúde, a implementação do HF-RT foi lenta e variada fora do Reino Unido e Canadá.

Os argumentos contra a adoção rotineira de HF-RT para câncer de mama foram muitas vezes baseados em preocupações com a sub-representação de certos grupos de pacientes nos

principais estudos. Em 2019, Wang e colaboradores publicaram um estudo de fase 3, com 810 mulheres com tumores T3-4 primários ou pelo menos quatro linfonodos axilares positivos, randomizadas para 43,5 Gy em 15 frações ou 50 Gy em 25 frações, tanto na parede torácica quanto nas drenagens linfáticas no nível III da axila e FSC (fossa supra-clavicular), que mostraram a não inferioridade da HF-RT em relação à CF-RT (32).

### 1.5 Considerações Radiobiológicas

Modelos radiobiológicos matemáticos foram desenvolvidos para avaliar a radiosensibilidade inerente das células e permitir a comparação de diferentes regimes de tratamento. O mais amplamente adotado é o modelo linear-quadrático, que descreve a sensibilidade do tecido normal e do tumor às mudanças de fracionamento da radioterapia (33). Do ponto de vista radiobiológico, para realizar a conversão entre diferentes fracionamentos, utiliza-se a fórmula da dose biologicamente efetiva (*BED*) (34).

$$BED = D \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Nesta equação, o *D* é a dose total prescrita, e o *d* é a dose por fração, permitindo a determinação da dose equivalente ao regime de fracionamento padrão, resultando em um efeito biológico semelhante nos tecidos normais e no tumor. Nesse modelo, a razão  $\alpha/\beta$  avalia a sensibilidade, medida a partir do grau de dano tecidual para os tecidos normais e a taxa de recorrência tumoral para neoplasias malignas, por meio de uma razão de duas constantes  $\alpha$  e  $\beta$  (35). Quanto menor a razão de  $\alpha/\beta$  (expresso em Gy), maior será o efeito nos tecidos normais e malignos com a mudança no fracionamento em direção a dose mais altas por dia. Considerando que os tecidos mamários são mais sensíveis às mudanças na dose por fração, com valores de  $\alpha/\beta \leq 5$ , é possível deduzir que variações no regime de tratamento com o aumento da dose/dia podem produzir mudanças significativas nos efeitos da radioterapia nesses tecidos (36). No START B (40 Gy em 15 frações) e o no estudo canadense (42,5 Gy em 16 frações) foi utilizada uma relação  $\alpha/\beta$  de 2,0 a 11,0 para estimar a sensibilidade aguda e tardia dos tecidos normais irradiados e uma relação  $\alpha/\beta$  de 4,0 para o tumor. Nesse contexto, algumas análises encontraram razões  $\alpha/\beta$  variando de 0,75-5,01 Gy, sugerindo que o câncer de mama tem uma baixa razão  $\alpha/\beta$ , cujo valor reduzido sugere que regimes de radioterapia hipofracionados podem ser vantajosos do ponto de vista oncológico para controle de doença. (37–42).

## 1.6 Toxicidade Aguda

A dermatite é uma manifestação frequente nas pacientes submetidas à radioterapia, variando desde a sua forma leve ao eritema intenso, com possibilidade de descamação úmida ou úlcera (Figura 1). A gravidade da toxicidade cutânea depende da energia do feixe, do volume do tecido tratado, da dose diária e dose total, da distribuição e a heterogeneidade da dose, da associação com outros tratamentos e de certos fatores individuais. A toxicidade cutânea é um efeito colateral abordado diariamente na prática clínica da oncologia mamária (43). Os efeitos agudos da dermatite por radiação são geralmente definidos como as alterações observadas no período de 60 dias após a radioterapia.

Existem algumas formas de classificar os efeitos colaterais induzidos pela radioterapia, as escalas mais utilizadas são a aquelas do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (RT (44) e do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (45) (Tabela 3). O eritema leve e transitório costuma aparecer dentro de horas de RT, a partir vasodilatação capilar, após a exposição à RT. Os folículos pilosos e glândulas sebáceas podem ser acometidos, levando à pele seca e à perda de pelos. À medida que o eritema se estabelece, pode haver edema associado, prurido e sensação de queimação. A descamação seca (Figura 1), que se manifesta como prurido e descamação da pele, podem ser observados de 2 a 6 semanas no regime de RT, em doses acumulativas acima de 20 Gy, no contexto do fracionamento convencional (46). Com doses crescentes de radiação acima de 30 a 40 Gy, as pacientes podem apresentar descamação úmida - caracterizada por pele sensível e vermelha associada a exsudato seroso, crostas hemorrágicas e potencial para desenvolvimento de bolhas. Por conta da solução de continuidade, esta fase é geralmente dolorosa, particularmente em áreas de dobras cutâneas. Em casos de descamação extrema, pode ser necessária a interrupção temporária da RT, para permitir a reepitelização suficiente antes que a paciente retome o tratamento (47) .

Tabela 3. Avaliação de Toxicidade Aguda e Correspondências entre os Graus do RTOG (44) e CTCAE (45).

<b>Sistema de Pontuação para Avaliação da Dermatite Aguda por Radiação</b>					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
RTOG(44)	Sem mudança	Eritema leve Descamação seca Perda dos pelos Sudorese reduzida	Eritema doloroso ou brilhante Edema moderado Descamação úmida compacta	Descamação úmida além das áreas de dobras cutâneas Edema depressível	Ulceração Hemorragia Necrose

CTCAE(45)	Sem mudança	Eritema leve Descamação seca	Eritema moderado Edema moderado Descamação úmida compacta	Descamação úmida além das áreas de dobras cutâneas Sangramento induzido por trauma menor	Necrose de pele Ulceração Sangramento espontâneo
-----------	-------------	---------------------------------	---	---	--

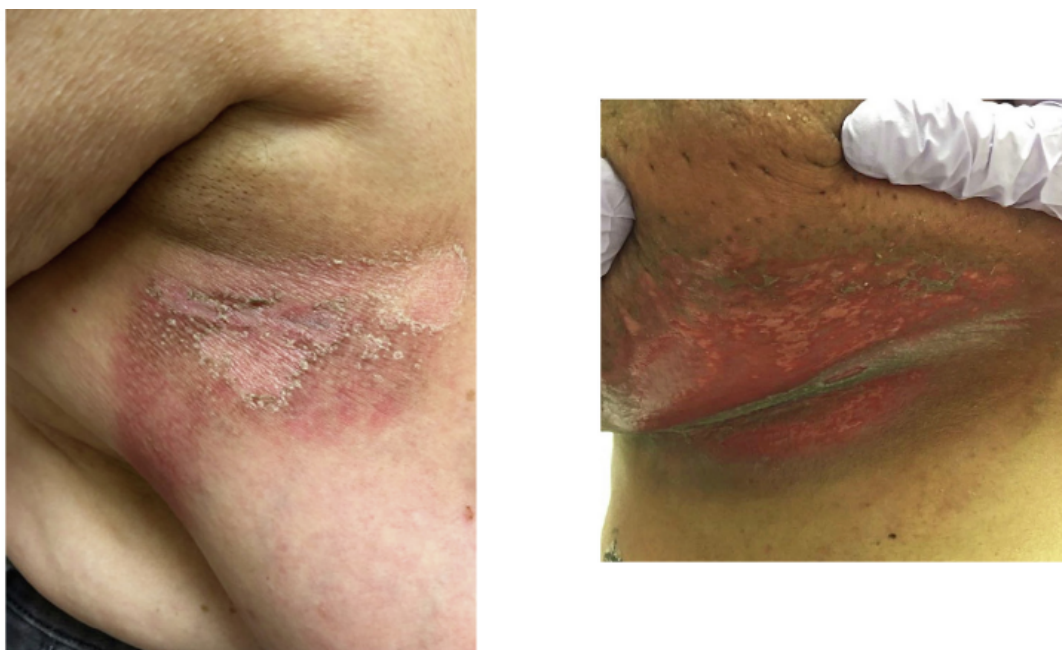


Figura 1. Dermatite aguda da radiação. À esquerda, radiodermite aguda com manifestação de placas eritematosas com descamação seca semanas após a radioterapia. À direita, apresentação grave de radiodermite aguda com descamação úmida (48).

### 1.7 Linfedema

O linfedema é uma manifestação clínica do comprometimento da drenagem linfática, que pode ocorrer por trauma, infecção, neoplasia, dano induzido pela RT ou intervenções cirúrgicas, especialmente a linfadenectomia (49). O linfedema de membro superior tem comumente associado à dissecção axilar linfonodal e a radioterapia (50,51). Nos estágios iniciais do linfedema, a paciente pode se queixar de alterações leves sobre a superfície do braço ou da mão ou pode ter sensações de peso nos membros, desconforto ou ambos. Os sinais clínicos modificam com a duração e gravidade do linfedema. A lesão mais precoce é tipicamente macia (Figura 2-A) e deslocada com facilidade pelo uso de medidas compressivas

(conhecido como edema depressível). O antebraço, frequentemente, é o local mais comum de edema nesse contexto. Ademais, pode haver edema na axila, região escapular e mama. Eventualmente, observa-se um braço com característica de textura lenhosa, à medida que a pele e a subderme tornam-se endurecidas e fibróticas (Figura 2-B). Em situações avançadas, a elevação do membro e a compressão externa não reduzem mais efetivamente o volume do membro, tornando-o grosseiramente ampliado e com aspecto de casca de laranja” (Figura 2-C) (49).

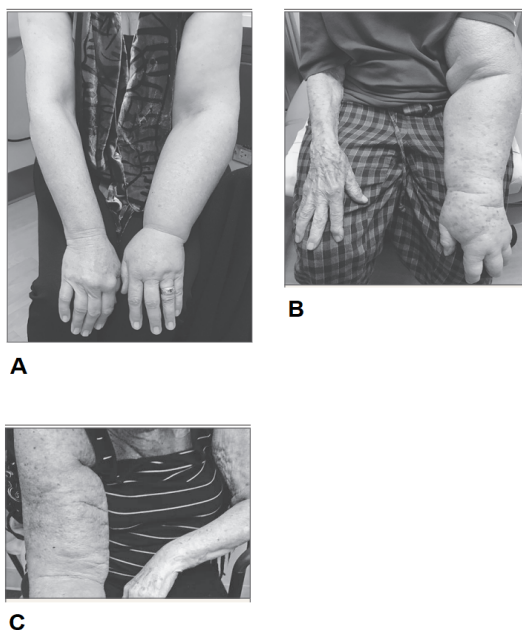


Figura 2. (A) Linfedema associado à neoplasia de mama, estágio II. (B) Linfedema avançado. (C) Peau d'orange (49) (adaptado).

## 1.8 Justificativa

Apesar de haver estudos prospectivos randomizados com longo seguimento que suportam o uso do hipofracionamento no tratamento do câncer de mama. O uso da HF-RT com a inclusão das drenagens nodais e após a mastectomia, com ou sem reconstrução mamária, não foi extensivamente estudado, principalmente na população latino-americana. Além disso, existem poucos dados sobre qualidade de vida relatada pelas pacientes, nesse contexto.

*Objetivos*



*Conclusões*



## **6. CONCLUSÕES**

Neste estudo randomizado, fase 2, a radioterapia hipofracionada após a cirurgia conservadora ou mastectomia com a irradiação das drenagens linfáticas apresentou menores taxas de hiperpigmentação e dermatite aguda em relação à radioterapia com fracionamento convencional. Não houve diferenças significativas na avaliações estéticas ou mudanças na qualidade de vida entre os dois regimes. Em conclusão, este estudo contribui para a evidência de hipofracionamento moderado em nossa população, especificamente no cenário do RNI. Nossos dados são insuficientes para avaliar a segurança e eficácia da hipofracionamento com a inclusão da cadeia mamária interna nos volumes de tratamento e após a reconstrução mamária.

*Referências*



## 7. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2019.
3. Zhao XB, Ren GS. Analysis of radiotherapy optimization regimens after modified radical mastectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4705–9.
4. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474–82.
5. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1985 Mar 14;312(11):665–73.
6. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Aug;17(8):2326–2326.
7. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):15–8.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1227–32.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
10. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, Huhtala H, Hakama M, Joensuu H. Radiotherapy After Segmental Resection of Breast Cancer With Favorable Prognostic Features: 12-Year Follow-Up Results of a Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Feb 20;27(6):927–32.
11. Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, de Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *New England Journal of Medicine*. 1981 Jul 2;305(1):6–11.
12. Tiezzi DG. Cirurgia conservadora no câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2007 Aug;29(8):428–34.
13. Frasier LL, Holden S, Holden T, Schumacher JR, Levenson G, Anderson B, et al. Temporal Trends in Postmastectomy Radiation Therapy and Breast Reconstruction Associated With Changes in National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *JAMA Oncol*. 2016 Jan;2(1):95–101.

14. Tseng YD, Uno H, Hughes ME, Niland JC, Wong YN, Theriault R, et al. Biological Subtype Predicts Risk of Locoregional Recurrence After Mastectomy and Impact of Postmastectomy Radiation in a Large National Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 1;93(3):622–30.
15. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
16. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org>.
17. Mak KS, Harris JR. Radiotherapy Issues After Neoadjuvant Chemotherapy. *JNCI Monographs*. 2015 May 1;2015(51):87–9.
18. Yarnold J. Changes in radiotherapy fractionation—breast cancer. *The British Journal of Radiology*. 2018 Mar 19;20170849.
19. Yarnold J. Changes in radiotherapy fractionation-breast cancer. *Br J Radiol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 29];92(1093). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345152/>
20. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331–41.
21. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098–107.
22. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 11;362(6):513–20.
23. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2011 Sep;81(1):59–68.
24. Whelan T. Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules After Lumpectomy for Women With Lymph Node-Negative Breast Cancer. *CancerSpectrum Knowledge Environment*. 2002 Aug 7;94(15):1143–50.
25. Whelan TJ, Pignol J, Julian J, Grimard L, Bowen J, Perera F, et al. Long-term Results of a Randomized Trial of Accelerated Hypofractionated Whole Breast Irradiation Following Breast Conserving Surgery in Women with Node-Negative Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2008 Sep;72(1):S28.
26. Haffty BG. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Yearbook of Oncology*. 2010 Jan;2010:32–3.
27. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2006 Jun;7(6):467–71.

28. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 Apr;75(1):9–17.
29. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 11;362(6):513–20.
30. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. 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* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jul 30];14(11):1086–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24055415/>
31. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jul 30];8(3):145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545124/>
32. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Mar;20(3):352–60.
33. Moran MS, Truong PT. Hypofractionated radiation treatment for breast cancer: The time is now. *The Breast Journal*. 2020 Jan 15;26(1):47–54.
34. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989 Aug;62(740):679–94.
35. Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DA. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(2):71–81.
36. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1999 Dec;53(3):219–26.
37. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098–107.
38. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):467–71.
39. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331–41.
40. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 15;47(5):1219–28.

41. Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Oct;11(10):1751–7.
42. Qi XS, White J, Li XA. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):282–8.
43. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, et al. Randomized phase III study comparing best supportive care to biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation therapy oncology group (RTOG) 97-13. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2000 Dec;48(5):1307–10.
44. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 1995 Mar;31(5):1341–6.
45. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae\\_4.03\\_2010-06-14\\_quickreference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf). 2010. p. 1–196.
46. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. *Seminars in Oncology Nursing*. 2011 May;27(2):e1–17.
47. Zenda S, Ota Y, Tachibana H, Ogawa H, Ishii S, Hashiguchi C, et al. A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *Journal of Radiation Research*. 2016 Jun 1;57(3):301–6.
48. Ramseier JY, Ferreira MN, Leventhal JS. Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women with breast cancer. *International Journal of Women’s Dermatology*. 2020 Dec;6(5):349–56.
49. Rockson SG. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 15;379(20):1937–44.
50. Rockson SG. Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2814–6.
51. McLaughlin SA, Staley AC, Vicini F, Thiruchelvam P, Hutchison NA, Mendez J, et al. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel. *Annals of Surgical Oncology*. 2017 Oct 1;24(10):2818–26.
52. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Jul 18;25(7):1783–5.
53. Costa A. Medbase. <http://medbase.dsaas.com.br/>. 2019.
54. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation. *JAMA Oncology*. 2015 Oct 1;1(7):931.

55. Park JJH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, et al. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Aug 9];9(5):e711–20. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X20305428/fulltext>
56. Orkin AM, Gill PJ, Ghersi D, Campbell L, Sugarman J, Emsley R, et al. Guidelines for Reporting Trial Protocols and Completed Trials Modified Due to the COVID-19 Pandemic and Other Extenuating Circumstances: The CONSERVE 2021 Statement. *JAMA* [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2022 Aug 9];326(3):257–65. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781397>
57. EORTC quality of life questionnaire (QLQ). 3 ed. Belgium: EORTC, Brussels.; 2001.
58. Li XA, Tai A, Arthur DW, Buchholz TA, Macdonald S, Marks LB, et al. Variability of Target and Normal Structure Delineation for Breast Cancer Radiotherapy: An RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2009 Mar;73(3):944–51.
59. Breast Contouring RADCOMP Consortium. Vol. 3. RADCOMP Breast Atlas Committee; 2016.
60. Freedman GM, White JR, Rosenstein B, Bentzen SM, Li A, Co-Chair S, et al. RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP RTOG 1005 A 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 Study Chairs Doc [Internet]. 2011. Available from: <https://www.ctsu.org>.
61. Khan F. *The physics of radiation therapy*. 4 ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Williams; 2010.
62. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;122(3):416–22.
63. TROTTI A, COLEVAS A, SETSER A, RUSCH V, JAQUES D, BUDACH V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*. 2003 Jul;13(3):176–81.
64. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 1979 Feb;5(2):257–61.
65. EORTC QLQ-BR23. 1994.
66. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*. 1994 Jun;27(2):56–70.
67. Tewari N, Gill PG, Bochner MA, Kollias J. Comparison of volume displacement versus circumferential arm measurements for lymphoedema: implications for the SNAC trial. *ANZ J Surg*. 2008 Oct;78(10):889–93.
68. Yadav R, Lal P, Agarwal S, Misra S, Verma M, Das KM, et al. Comparative retrospective analysis of locoregional recurrence in unselected breast cancer patients treated with conventional versus hypofractionated radiotherapy at a tertiary cancer center? *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020;0(0):0.

69. Wang D, Yang X, He J, Lin J, Henry S, Brown G, et al. Impact of Regional Nodal Irradiation and Hypofractionated Whole-Breast Radiation on Long-Term Breast Retraction and Poor Cosmetic Outcome in Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(1):e75–81.
70. Tovanabutra C, Katanyoo K, Uber P, Chomprasert K, Sukauichai S. Comparison of Treatment Outcome between Hypofractionated Radiotherapy and Conventional Radiotherapy in Postmastectomy Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jan 1;21(1):119–25.
71. Rastogi K, Jain S, Bhatnagar AR, Bhaskar S, Gupta S, Sharma N. A Comparative Study of Hypofractionated and Conventional Radiotherapy in Postmastectomy Breast Cancer Patients. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 5(1):107–13.
72. Smith NL, Jethwa KR, Viehman JK, Harmsen WS, Gonuguntla K, Elswick SM, et al. Post-mastectomy intensity modulated proton therapy after immediate breast reconstruction: Initial report of reconstruction outcomes and predictors of complications. *Radiother Oncol*. 2019;140:76–83.
73. Kouloulis V, Mosa E, Zygogianni A, Kypraiou E, Georgakopoulos J, Platoni K, et al. A Retrospective Analysis of Toxicity and Efficacy for 2 Hypofractionated Irradiation Schedules Versus a Conventional One for Post-Mastectomy Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer. *Breast Care*. 2016;11(5):328–32.
74. Kim N, Chang JS, Shah C, Shin H, Keum KC, Suh C, et al. Hypofractionated volumetric-modulated arc therapy for breast cancer: A propensity-score-weighted comparison of radiation-related toxicity. *International Journal of Cancer*. 2021 Jul 8;149(1):149–57.
75. Kawaguchi H, Tsujino K, Miki M, Matsumoto Y, Ota Y, Hirokaga K, et al. Patient preference study comparing hypofractionated versus conventionally fractionated whole-breast irradiation after breast-conserving surgery. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jun 1;49(6):545–53.
76. Dong J, Yang Y, Han D, Zhao Q, Liu C, Sun H, et al. Hypofractionated Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy Versus Conventional Fractionation Radiotherapy of Early Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery: Clinical Observation and Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2021 Jan 13;20:153303382110647.
77. Deantonio L, Cozzi S, Tunesi S, Brambilla M, Masini L, Pisani C, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer: Long-Term Results in a Series of 85 Patients. *Tumori Journal*. 2016 Jul 26;102(4):398–403.
78. de Felice F, Ranalli T, Musio D, Lisi R, Rea F, Caiazzo R, et al. Relation between Hypofractionated Radiotherapy, Toxicity and Outcome in Early Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2017 Sep;23(5):563–8.
79. Hou HL, Song YC, Li RY, Zhu L, Zhao LJ, Yuan ZY, et al. Similar Outcomes of Standard Radiotherapy and Hypofractionated Radiotherapy Following Breast-Conserving Surgery. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 3;21:2251–6.
80. Lee SW, Kim YJ, Shin KH, Kim K, Chie EK, Han W, et al. A Comparative Study of Daily 3-Gy Hypofractionated and 1.8-Gy Conventional Breast Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *Medicine*. 2016 May;95(19):e3320.

*Apêndice*

