



**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>	Critérios de inclusão e exclusão do estudo.....	37
-----------------	---	----

### ARTIGO

<b>Table 1</b>	Baseline characteristics.....	65
<b>Table 2</b>	Physiician-reported maximum acute toxic effects.....	67
<b>Table 3</b>	Physiician-reported 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>	24
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>	34
2.1 Objetivo Geral.....	34
2.2 Objetivos Específicos.....	34
<b>3. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	36
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>	47
4.1 Artigo.....	47
4.2 Referências do Artigo.....	72
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	79
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	81
<b>APÊNDICE.....</b>	88
<b>ANEXOS.....</b>	106

*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
-----------	-------------	---------------------------------	---	---	--

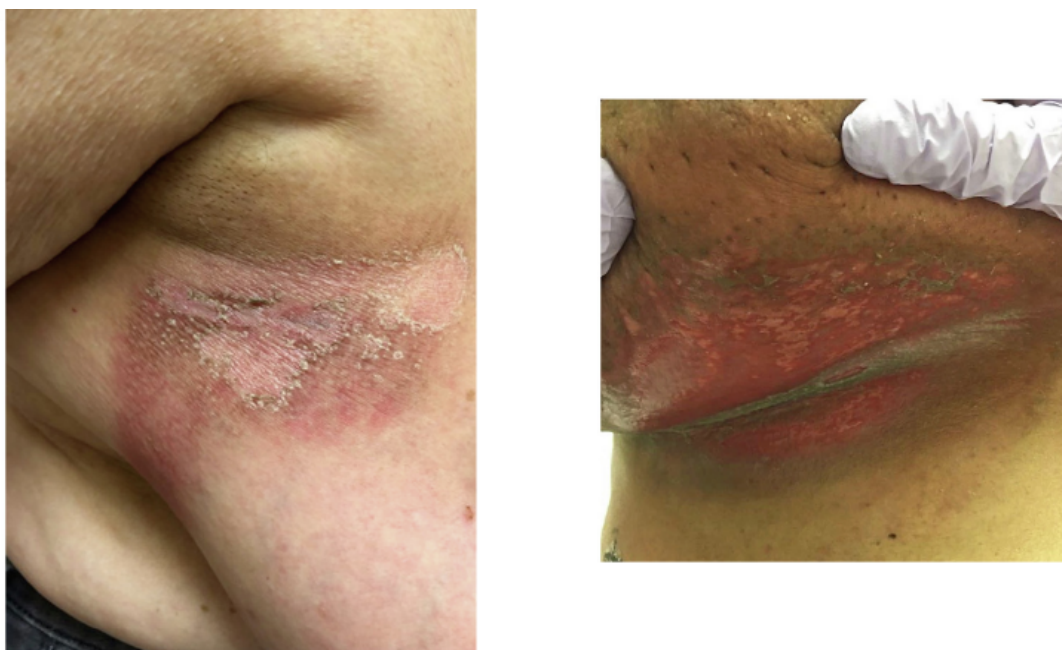


Figura 1. Dermatite aguda da radiação. À esquerda, radiodermite aguda com manifestação de placas eritematosas com descamação seca semanas após a radioterapia. À direita, apresentação grave de radiodermite aguda com descamação úmida (48).

### 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).

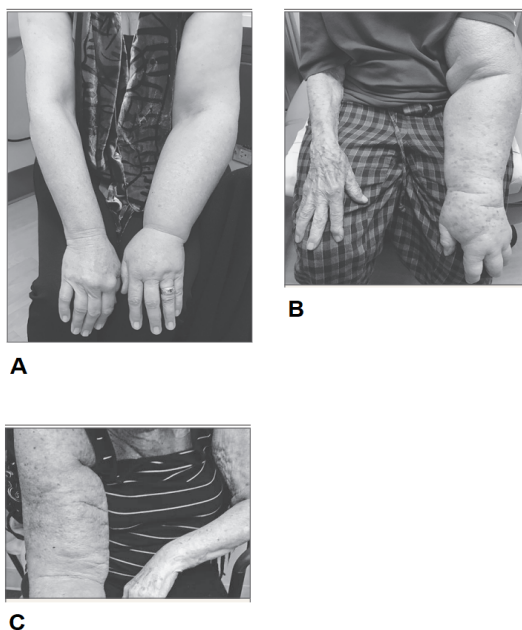


Figura 2. (A) Linfedema associado à neoplasia de mama, estágio II. (B) Linfedema avançado. (C) Peau d'orange (49) (adaptado).

## 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*



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- Comparar a toxicidade aguda e subaguda entre os regimes convencional e hipofracionado para pacientes submetidas à cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação das drenagens nodais.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a frequência dos eventos adversos durante e até 2 meses após a RT, utilizando escala de toxicidade relacionada ao tratamento nos dois braços.
- Estabelecer a frequência dos eventos adversos 6 meses após a RT, utilizando escala de toxicidade nos dois grupos de tratamento.
- Comparar, através da perspectiva das pacientes, o impacto em qualidade de vida dos dois regimes de tratamento.
- Estabelecer, através da perspectiva do médico, as alterações estéticas da mama no braço da HF-RT vs. CF-RT.
- Identificar as taxas de linfedema nos dois grupos.

*Material e Método*



### 3. MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo fase II, randomizado, prospectivo e sem cegamento.

#### 3.2 Local

O estudo foi realizado na unidade de Radioterapia do Hospital da Baleia, localizado na região leste de Belo Horizonte, dedicado fundamentalmente aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 3.3 População e Amostra

As pacientes elegíveis a participar do estudo foram mulheres maiores de 18 anos e com diagnóstico de carcinoma da mama, estadiamento T1-3, com pelo menos 1 linfonodo positivo, conforme estadiamento pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edição (52) (ANEXOS). A cirurgia realizada foi a mastectomia ou cirurgia conservadora com pesquisa do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar. As pacientes recrutadas para a pesquisa deveriam estar aptas para a realização de quimioterapia e/ou hormonioterapia quando indicadas.

Os critérios de exclusão foram: casos com margem comprometida após cirurgia, uso de quimioterapia concomitante, aquelas com metástases para linfonodos supraclaviculares ou mamária interna, mulheres com histórico de radioterapia torácica prévia, além daquelas com doenças do colágeno e câncer de mama bilateral. Não houve restrição quanto à lateralidade da mama, ao grau histológico, ao status dos receptores de estrógeno, progesterona ou o receptor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) à imuno-histoquímica, nem à utilização de terapia hormonal (Tabela 4).

Tabela 4. Critérios de inclusão e exclusão do estudo.

<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b>	
<b>INCLUSÃO</b>	<b>EXCLUSÃO</b>
- Mulheres com idade $\geq$ 18 anos de idade	- Margem comprometida (R1)
- Carcinoma de mama invasor	- Quimioterapia concomitante
- Estadiamento T1-T3 e $\geq$ 1 linfonodo acometido (AJCC 8ª edição) (52)	- Linfonodo acometido na cadeia mamária interna ou fossa supraclavicular
- Mastectomia ou cirurgia conservadora	- Radioterapia torácica prévia
- Biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar	- Doença do colágeno
- Quimioterapia e/ou hormonioterapia	- Câncer de mama bilateral

‡

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*.

‡ = Os critérios de lateralidade da mama, grau histológico, estado do receptor de estrogênio/progesterona e receptor HER2 não constituíram aspectos para exclusão das participantes.

As pacientes foram informadas sobre todos os aspectos da pesquisa: objetivo, metodologia, justificativa, potenciais riscos e benefícios e seguimento oncológico por pelo menos durante 6 meses após o término da radioterapia. Aquelas que manifestaram interesse pelo estudo, foram alocadas aleatoriamente, na primeira consulta de radioterapia no Hospital da Baleia, para um dos grupos de investigação, controle versus experimental, mediante um sistema eletrônico computadorizado na plataforma Medbase® (53), sem a interferência do pesquisador e dos médicos assistentes.

O ensaio clínico foi desenhado para recrutar 80 pacientes. Considerando que as proporções de qualquer toxicidade aguda grau 2 ou maior entre pacientes com câncer de mama tratadas com fracionamento convencional e hipofracionamento seja de 78% e 47%, respectivamente, segundo Shaitelman et al. (54). Foram estipuladas taxas de erros do tipo I em 5%, do tipo II em 20% e de descontinuidade no seguimento de 15%. Foi estimado que seria necessário avaliar, no mínimo, 80 pacientes.

### 3.4 Procedimentos Metodológicos e Coleta de Dados

#### Alocação

A randomização foi planejada e realizada inicialmente seguindo a alocação 1:1 gerada digitalmente por *software* no sistema de registro (Medbase®) (53). A fim de preservar a segurança, os direitos, o bem-estar das participantes do estudo e a integridade da investigação,

durante a crise de saúde pública global relacionada à pandemia COVID-19, foi alterada a proporção de alocação para 2(experimental):1(controle), em meados de 2020 (55,56). Assim, foi garantido maior acesso das pacientes ao tratamento e com menos visitas físicas ao serviço de saúde, diminuindo aglomerações sociais e a transmissão cruzada do vírus.

### Tratamento

As pacientes com diagnóstico de neoplasia de mama do estudo foram tratadas na Radioterapia do Hospital da Baleia com a técnica de radioterapia conformada 3D. Cada paciente foi posicionada em rampa de mama em posição supina. Em seguida, foi realizada uma tomografia computadorizada (TC) para o planejamento conformado tridimensional da RT. Os volumes-alvo foram definidos baseados no consenso de delineamento definido pela *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (58). O delineamento dos volumes de tratamento e o planejamento dosimétrico foram realizados utilizando-se o sistema de planejamento Eclipse® (*Varian Medical Systems*®, Palo Alto, CA, EUA), respeitando-se as doses nos órgãos de risco, os constraints (ANEXOS). Na análise dosimétrica, foi preconizado que 95% do volume-alvo da mama receberia  $\geq 95\%$  da dose de prescrição. A dose máxima do plano de tratamento, não deveria ser superior a  $> 110\%$ .

### Braço controle:

As pacientes que receberam radioterapia adjuvante em parede costal, após mastectomia, ou em mama completa, após cirurgia conservadora, com irradiação das drenagens nodais. A dose foi de 50 Gy em 25 frações de 2 Gy/dia em mama afetada ou parede costal e drenagens nodais (axila níveis I, II e III e fossa supraclavicular (FSC) ou nível IV, quando axila não esvaziada; seguido de reforço de dose (“*boost*”) sequencial de 10 Gy em 5 frações em leito tumoral no caso de cirurgia conservadora. Nas pacientes submetidas ao esvaziamento axilar, a irradiação das drenagens nodais contemplou as cadeias axilares não operadas, especificamente os níveis III e FSC. A irradiação da cadeia mamária interna foi permitida e realizada, segundo a escolha do médico assistente. (Tempo total de tratamento: 5-7 semanas, de segunda à sexta-feira).

### Braço experimental:

Pacientes que receberam radioterapia adjuvante em parede costal, após mastectomia, ou em mama, após cirurgia conservadora, com irradiação das drenagens nodais. A dose foi de 40 Gy em 15 frações de 2,67 Gy/dia em mama afetada ou parede costal e drenagens nodais (axila níveis I, II e III e FSC, quando axila não esvaziada; com boost concomitante de 8 Gy, para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, totalizando 48 Gy em 15 frações de 3,2 Gy no leito tumoral. Nas pacientes submetidas ao esvaziamento axilar, a irradiação das drenagens nodais contemplou as cadeias axilares não esvaziadas, especificamente os níveis III e FSC. A irradiação da cadeia mamária interna foi permitida e realizada, segundo a escolha do médico assistente. (Tempo total de tratamento: 3-4 semanas, de segunda à sexta-feira).

\*Assumindo razão  $\alpha/\beta$  de 4 Gy, 48 Gy em 15 frações de 3,20 Gy representaram dose biológica efetiva de 63-66 Gy em frações de 2 Gy/dia, equivalente ao fracionamento convencional.

#### Delineamento de volumes alvo e órgãos de risco

Para o delineamento da radioterapia tanto do grupo experimental quanto do controle, foram utilizados os atlas do RTOG (58)(59), conforme orientações a seguir:

- *Clinical Target Volume* (volume alvo clínico, CTV): O CTV foi delimitado pela superfície anterior do músculo peitoral maior; e anterolateralmente, de 5 mm, não podendo cruzar a linha média. Em geral, os músculos peitorais e/ou serrátil anteriores foram excluídos do CTV, a menos que clinicamente comprometidos. O CTV da mama e drenagens seguiu as diretrizes consensuais do RTOG *Breast Atlas* (59). A irradiação da mamária interna ocorreu de acordo com a escolha do médico assistente, levando-se em consideração os seguintes fatores: Idade < 50 anos, com tumor maior do que 5,0 cm, tumores em quadrantes mediais, receptores hormonais negativos e com quatro ou mais linfonodos acometidos ( $\geq$  N2) (59).

- *Planning Target Volume* (volume alvo de planejamento, PTV): O PTV foi produzido a partir da expansão do CTV com margens de 7 mm do RTOG 1005 (60), expansão 3D, excluindo-se o coração do volume de tratamento (Figura 3).
- *PTV Eval* (volume alvo de planejamento de avaliação, PTV Eval): Uma vez que parte substancial do PTV frequentemente se estende para fora da paciente, devido às margens, especialmente para cavidades superficiais, o PTV foi então copiado para um PTV Eval, que foi editado. Este PTV Eval foi limitado a excluir a parte externa da mama ipsilateral e os primeiros 5 mm de tecido sob a pele, a fim de remover a maior parte da região de “*buildup*” para análise do *Dose-Volume Histogram* (DVH), um histograma dose-volume que relaciona a dose de radiação ao volume do tecido no planejamento de radioterapia, e a exclusão do PTV além da extensão posterior do tecido mamário (parede torácica, músculos peitorais e pulmão), quando pertinente. (61). O PTV Eval não cruzou a linha média e foi a estrutura utilizada para restrições de DVH e análise. Este PTV Eval não foi usado para abertura de feixe de radioterapia.

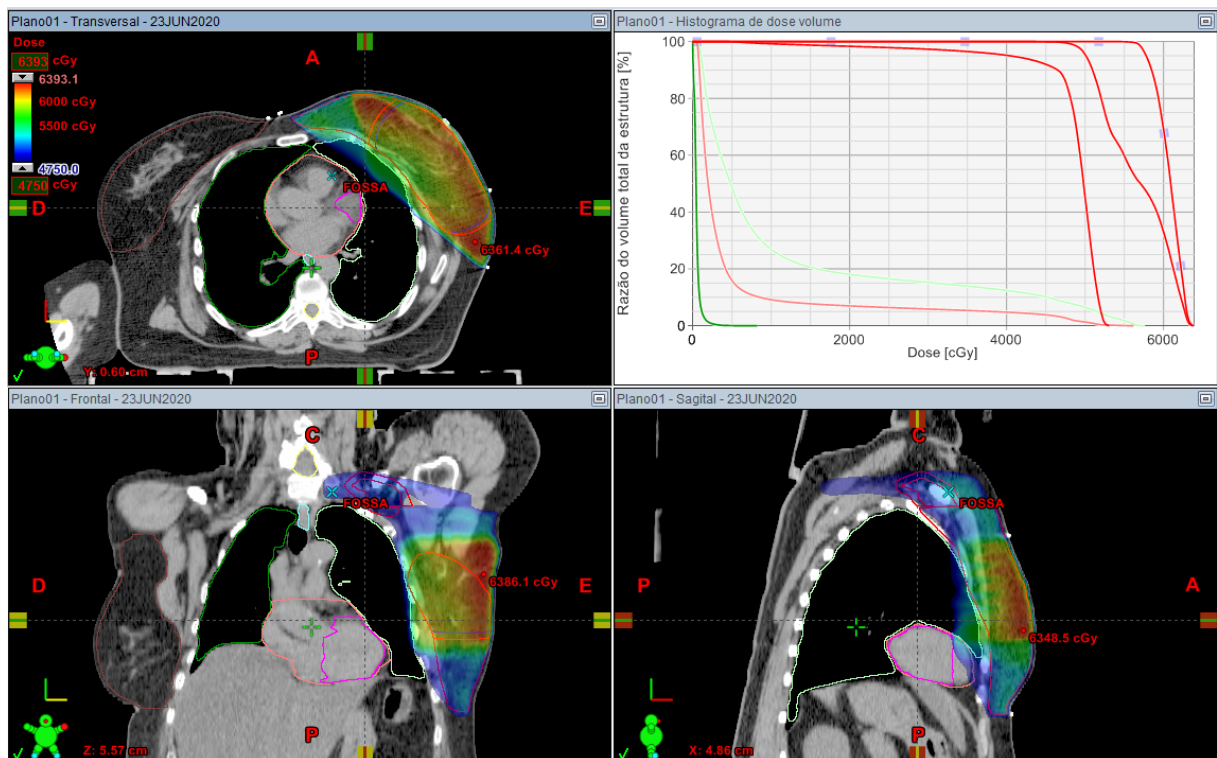


Figura 3. Exemplo de delineamento do PTV com radioterapia conformada 3D, curvas de isodose e histograma de dose e volume (DVH).

### Delineamento dos órgãos de risco:

- 1) Mama contralateral: Incluiu o tecido mamário glandular visualizado por tomografia computadorizada (TC) e definições de bordas anatômicas do Atlas de Mama do RTOG (59). Os limites utilizados foram: Borda posterior, na superfície anterior dos músculos peitoral e serrátil anterior, excluindo a parede torácica, costelas, tórax ósseo e pulmão/coração; borda medial, delimitada pela junção esterno-clavicular; borda lateral, que variou de acordo com as dimensões da mama, mas geralmente foi a linha axilar média e excluiu o músculo latíssimo do dorso ipsilateral; borda cefálica, semelhante à do CTV da mama acometida; borda caudal, delimitada pelo sulco inframamário e foi semelhante a do CTV mamário; borda anterior, pelo menos 5 mm, para minimizar a imprecisão do cálculo de dose na superfície da pele.
- 2) Pulmão ipsilateral e contralateral: Foram contornados com auto-segmentação com ventilação manual.
- 3) Coração: Foi delineado em todos os casos de tratamento de radioterapia, não apenas nos casos de tratamento de mama esquerda. O coração foi contornado começando apenas inferiormente ao nível em que o tronco pulmonar se ramificava nas artérias pulmonares direita e esquerda, uma vez que acima dessa topografia nenhuma das quatro câmaras cardíacas estão presentes. As seguintes estruturas foram excluídas do contorno do coração: esôfago, grandes vasos (aorta ascendente e descendente, veia cava inferior). Não foi preciso incluir gordura pericárdica, se estivesse presente durante delineamento. O contorno ao longo do próprio pericárdio, quando visível, já é apropriado.
- 4) Ventrículo esquerdo: O delineamento do ventrículo esquerdo foi realizado segundo o “*Cardiac Contouring Atlas for Radiotherapy*” (62).
- 5) Tireoide: Facilmente visível pela TC sem contraste, devido à sua absorção preferencial de iodo, tornando-a “mais brilhante” e radiopaca em relação aos tecidos circunjacentes do pescoço. Os lobos esquerdo e direito da tireoide apresentam a forma triangular e muitas vezes não convergem anteriormente na linha média. Todo o tecido tireoidiano “brilhante” foi contornado.

Após o início do tratamento, as pacientes realizaram as avaliações clínicas, semanalmente, durante o tratamento, no dia da alta da RT, na 4ª semana (1 mês), 8ª semana (2 meses) e 24ª semana (6 meses). Na ocasião das revisões nas consultas de seguimento, fotografias (APÊNDICE) foram retiradas, sem a identificação facial, e lançadas na base de dados Medbase® (53), para documentar toxicidade e estética segundo a perspectiva do médico assistente. Todas as toxicidades relacionadas ao tratamento, incluindo dermatite, dor, edema, fadiga, dentre outras, foram graduadas de acordo a “*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*” (CTCAE), versão 4.03 (63). Para avaliação estética, foi utilizada a escala de Havard/NSABP/RTOG, já amplamente reportada como ferramenta de análise e que classifica os resultados em 4 categorias (64). A qualidade de vida, segundo a perspectiva das pacientes foi coletada através da utilização de questionários específicos, aplicado em 4 momentos: no momento da primeira consulta e nas consultas de seguimento 1, 2 e 6 meses após o término da RT. Foram utilizados questionários EORTC QLQ-30 (EORTC QLQ-30 do inglês: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (57) e o questionário complementar específico para câncer de mama QLQ-BR23 (65), que apresentam versão traduzida e validada para o português.

#### Avaliação do linfedema:

O volume do braço afetado versus braço contralateral das pacientes do estudo, tanto do grupo de radioterapia convencional quanto do hipofracionado, foi medido conforme a fórmula do volume dos cones truncados por Casley-Smith (66,67). O método foi baseado nas medidas da circunferência (em milímetros), a partir da mão até o braço, tomadas a intervalos a cada 10 cm da ponta do dedo médio até o braço superior. Em seguida, seis circunferências foram medidas para cada braço – afetado e contralateral – (por exemplo, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 cm a partir da ponta do dedo médio). Estas medidas foram registradas como C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>. Portanto, os valores resultaram em seis segmentos de cada braço. O volume de cada segmento foi estimado pela fórmula do volume dos cones truncados, como exemplificado na fórmula para o cálculo entre os segmentos C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> a seguir:

$$V_2 = \frac{h \times (C_1^2 + (C_1 \times C_2) + C_2^2)}{12 \times \pi}, h = 100 \text{ mm}$$

Considerando h = 100 mm uma constante, o volume de cada braço foi estimado como a soma dos seis cones truncados (67) (Figura 4).

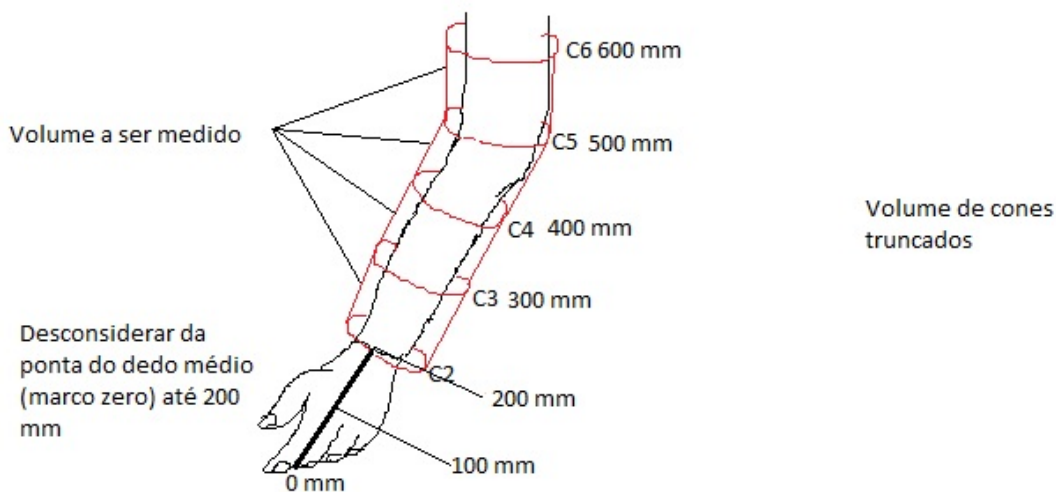


Figura 4. Medida circunferencial dos braços afetados e contralateral para avaliação de linfedema. (Autor).

Conforme a Figura 4, a medida do braço, realizada com fita métrica milimetrada e padronizada, iniciou a partir do dedo médio (marco zero) até a distância de 200 mm em linha reta (geralmente medida coincidente com a altura do punho) (Figura 5).



Figura 5. Medida linear da altura dos seis cones truncados. Avaliação do linfedema com régua rígida milimetrada. Segmentos medidos: C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>. (Foto do autor).

Em seguida, os segmentos C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, separados por uma distância linear de 100 mm de intervalo, foram mensurados com régua flexível (Figuras 6) para a avaliação da circunferência dos cones truncados. Anteriormente às aferições, ficou estabelecido que, durante as medidas, a fita métrica não deveria ser tencionada, evitando-se, assim ao máximo, grandes variações entre as medidas dos pesquisadores.



Figura 6. Medida circunferencial dos seis cones truncados com régua flexível de aferição de circunferência. Segmentos medidos: C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>. (Foto do autor).

Após a medida, os dados foram lançados em planilha do Excel®, já com a fórmula inserida para a realização automática dos cálculos. Para os casos em que a diferença entre o volume do braço afetado e o contralateral foi maior ou igual a 10%, a paciente foi classificada no grupo de linfedema e, para os casos em que a diferença entre os dois braços foi inferior a 10%, a paciente foi classificada como normal. A avaliação do linfedema ocorreu durante a primeira consulta de radioterapia e pós 6 meses após término da RT.

#### Metodologia da Análise Estatística

Para apresentar as variáveis categóricas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Já para as variáveis numéricas do estudo foram calculadas frequência absoluta, média e desvio padrão. Para calcular as medidas das escalas EORTC QLQ-C30 e BR-23 (57), foram computadas as médias dos itens que contribuem para cada escala e depois, foi aplicada uma transformação linear para padronizar as pontuações no intervalo de 0 a 100. Dessa forma, altos escores representam um nível alto (“melhor”) de funcionamento, ou um nível alto (“pior”) de sintomas.

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos CF-RT e HF-RT foram realizados o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. Além disso, para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Com o objetivo de comparar as medidas do EORTC QLQ-C30 e BR-23 entre os grupos de acordo com os períodos de

acompanhamento foi utilizado o método GEEE (*Generalized Equations Estimating*). O software utilizado nas análises foi o R (versão 4.1.2).

### 3.5 Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital da Baleia e aprovado dia 22 de outubro de 2019 pelo CEP do Hospital da Baleia com o parecer consubstanciado N° 51139715.0.0000.5123 (ANEXOS). A pesquisa foi registrada na plataforma *Clinical Trials* com o número NCT04015531 no final do ano de 2019. As pacientes foram informadas sobre todas as características do tratamento e quanto as diferenças em relação ao tratamento convencional e quanto aos possíveis riscos. Foi reservado o direito às pacientes de se recusar a participar da pesquisa, sem prejuízo do seu tratamento oncológico, sendo as mesmas tratadas, conforme o protocolo vigente. Às participantes, foi garantida a possibilidade de deixar de fazer parte do estudo, a qualquer momento, se assim o desejassem.

Anteriormente ao ingresso na pesquisa, as participantes leram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE), durante a primeira consulta, e todas as dúvidas foram respondidas, no mesmo instante, a fim de que todos os pontos fossem devidamente elucidados, junto ao pesquisador e médicos assistentes responsáveis. Somente após a ciência e compreensão de todos os termos do estudo, as pacientes assinaram o TCLE, em conformidade à Resolução N° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Ficou previamente estabelecido que a pesquisa seria interrompida em caso de ocorrência de toxicidade severa ( $\geq$  grau IV), óbito pelo tratamento e/ou taxa de recidiva local superior à reportada na literatura.

*Resultados e Discussão: Artigo*



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Artigo

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

<sup>1</sup>Gabriel Oliveira Bernardes Gil; <sup>2</sup>Farley Soares Cantidio, <sup>3</sup>Izabella Nobre Queiroz; <sup>4</sup>Maria Luísa Braga Vieira Gil, <sup>5</sup>Conceição Aparecida Medeiros Almeida; <sup>6</sup>Paola Palmer Reis Caldeira, <sup>7</sup>Marcos Regalin, <sup>8</sup>Agnaldo Lopes Silva-Filho.

<sup>1</sup>DSc and Radiation-oncologist. at Rede Mater Dei and Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. Gynecology Department, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu (city), São Paulo (state), Brazil. E-mail: [gabrielbgil@gmail.com](mailto:gabrielbgil@gmail.com). Corresponding Author.

<sup>2</sup>Radiation-oncologist at Rede Mater Dei and Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [farcant@gmail.com](mailto:farcant@gmail.com)

<sup>3</sup>MSc and Radiation-oncologist at Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [izabellanobrequeiroz@gmail.com](mailto:izabellanobrequeiroz@gmail.com)

<sup>4</sup>MSc and Breast-surgeon at Rede Mater Dei. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [mluisabragagil@gmail.com](mailto:mluisabragagil@gmail.com)

<sup>5</sup>Physician at Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [ceica.mederio@gmail.com](mailto:ceica.mederio@gmail.com)

<sup>6</sup>Physician at Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [paolapalmer@hotmail.com](mailto:paolapalmer@hotmail.com)

<sup>7</sup>Radiation-oncologist at Rede Mater Dei and Hospital da Baleia. Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil. E-mail: [paolapalmer@hotmail.com](mailto:paolapalmer@hotmail.com)

<sup>8</sup>DSc and Gynecologist at Rede Mater Dei, Belo Horizonte (city), Minas Gerais (state), Brazil Department of Gynecology and Obstetrics of the School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. Gynecology Department, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu (city), São Paulo (state), Brazil. E-mail: [agnaldo.ufmg@gmail.com](mailto:agnaldo.ufmg@gmail.com)

Author Contributions:

Study concept and design: Gil, GOB; Gil, MLBV and Silva-Filho, AL.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Gil, GOB; Cantidio, FS, Queiroz, IN; Almeida, CAM; Caldeira, PPR; Gil, MLBV and Silva-Filho, AL.

Funding/support: None.

Declaration of competing interest: None.

## ABSTRACT

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

**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.

## INTRODUCTION

Hypofractionated radiation therapy (HF-RT) is defined as the technique of administering irradiation in dose fractions greater than 2 Gy/day, while conventional fractionation schemes the radiation is divided into daily radiation doses of 1.8-2 Gy (1). For a long time, the dose of radiotherapy (RT) for irradiating the whole breast was 50 Gy in 25 fractions, 2 Gy per daily fraction, corresponding to conventional fractionated radiation therapy (CF-RT) (2,3). However, with the publication of START A, START B and Canadian studies, the paradigm shifts towards moderate hypofractionation, with daily doses of 265 to 330 cGy in the treatment of early breast cancer, endorsed by the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (4–8). With longer follow-up of published trials, in 2018, ASTRO updated guideline extending HF-RT indications to patients of all ages irrespective of chemotherapy receipt, and removed the treatment plan inhomogeneity stipulation (9,10). Despite the comparable long-term local control, equivalent or modestly improved toxicity outcomes, and added benefits of convenience and reduced costs for the patient and the health care system, HF-RT uptake had been slow and varied outside of the UK and Canada (11)

The arguments against routine adoption of HF-RT for breast cancer were often based on concerns for underrepresentation of certain patient subgroups in the major trials. Additional limiting use include uncertainties regarding adverse effects of higher daily fraction on the heart/lung/brachial plexus, and paucity of data on the effects of hypofractionation in the regional node irradiation (RNI), post-mastectomy and breast reconstruction setting(12). In 2019, addressing the concerns of underrepresented patient populations, Wang and colleagues published a phase 3 trial. There were 810 women with primary T3–4 tumours or at least four positive axillary nodes randomised to 43.5 Gy in 15 fractions or 50 Gy in 25 fractions, both to the chest wall and level 3–4 axillary nodal regions, that showed the non-inferiority of post-mastectomy with RNI hypofractionation over the CF-RT schedule (13). But little is known about the acute toxic effects experienced by patients treated with hypofractionation as compared with conventional fractionation, particularly in underrepresented populations and from the patient's own perspective.

On March 11, 2020, the World Health Organization declared the COVID-19 outbreak a global pandemic. Public health officials had urged communities to minimize transmission by self-isolation and social distancing (14). This scenario catalyzed a hypofractionation implementation broadly (15). In this context, we carried out a randomized phase 2 trial with the

primary objective of comparing, in our population, the acute and subacute toxicity of HF-RT versus CF-RT after breast-conserving surgery (BCS) or mastectomy with RNI, including the internal mammary nodes (IMN), when indicated. Secondly, quality of life, cosmesis and lymphedema rates were also investigated.

## METHODS

This is a prospective phase II, unblinded study, that was approved by the research ethics committee of the Hospital da Baleia, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. The trial was registered under number 51139715.0.0000.5123 of the Certificate of Presentation for Ethical Consideration (CAAE, acronym in Portuguese) and also was listed on the ClinicalTrials.gov (NCT04015531). The written informed consent was obtained from each participant.

### *Enrollment:*

Female patients were enrolled from December 2019 through February 2022 at Hospital da Baleia. Women included for enrollment were 18 years or older and diagnosed with breast carcinoma, staging T1-3, with at least one positive lymph node (American Joint Committee on Cancer – AJCC 8<sup>th</sup>) (16). The surgery performed was mastectomy or breast-conservative surgery with investigation of sentinel lymph node or axillary dissection. The adjuvant treatment included women eligible for either chemotherapy and/or hormone therapy. The neoadjuvant chemotherapy and use of breast implants were allowed in both study groups. Exclusion criteria were compromised margin, concomitant chemotherapy, lymph node involved in the internal mammary chain (IMC) or supraclavicular fossa, previous chest RT, collagen disease and bilateral breast cancer, inflammatory carcinoma or need skin treatment with irradiation, and distant metastasis.

### *Randomization:*

Patients were randomly allocated to control arm, CF-RT (50 Gy/25 fractions +/- sequential boost of 10 Gy/5 fractions, over 25-30 weekdays) or experimental arm, HF-RT (40 Gy/15 fractions +/- concomitant boost of 8 Gy/15 fractions, over 15 weekdays) following breast surgery. The boost was realized in all cases of breast conservation surgery. Randomization was planned and performed initially through a computer-generated 1:1 allocation. In order to preserve the safety, the rights, the wellbeing of trial participants and the integrity of the trial, during the prolonged global public health crisis we decided to change the allocation proportion to 2 (experimental):1(control), in the mid of 2020. Thus, we would have more patients with less physical visits and potentially less COVID-19 cross transmission.

### *Treatment:*

Free-breathing computed tomography (CT) scans, 5 mm slice thickness, in a supine position with arms raised over head and supported by a ramp for immobilization. The organs at risk (OARs) and the target volumes contoured according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) atlas (17–19) The planning target volume (PTV) was delineated with a 7 mm expansion from the clinical target volume (CTV) and 5 mm cropped from the skin, excluding the heart of the treatment volume (20). For women who underwent axillary dissection, the nodal irradiation included the ipsilateral level III axillary and supraclavicular nodes. Patients undergoing sentinel node surgery, nodal RT included the ipsilateral level, I, II, III axillary and supraclavicular nodes, within the portals. Irradiation of the internal mammary nodes (IMN) irradiation was performed based on the physician's discretion, including the 1st to 3rd intercostal space.

Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) was performed using 6 to 10 MV photons. The dose fields were normalized in the same way as the three-field technique photon field. No axilla posterior field was permitted. If any part of the heart was included in the tangential fields, a multileaf collimator was used to shield it from the photon fields. The humeral head, larynx, and trachea were also shielded by the multileaf collimator. Dose constraints followed RTOG 1005 protocol (21). At least 95% of each PTV was expected to receive >95% of the prescribed dose. The recommended maximum dose point was awaited not greater than > 110%.

*Follow-up:*

All patients were evaluated at baseline, weekly during treatment, just at the end, and 1, 2 and 6 months after treatment. The treating physician assessed toxic effects and cosmesis using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 (CTCAE v. 4.03) and the Harvard/NSABP/RTOG scale (22–24) Breast pictures were taken in each moment (22–24). Patients-reported QoL were determined using the Portuguese validated versions of the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the breast cancer-specific supplementary questionnaire (QLQ-BR23) applied questionnaires (25–27), applied at the first medical appointment, 1, 2 and 6 months after the end of RT.

*Lymphedema Evaluation:*

Lymphedema was evaluated by measuring the circumference of the affected and contralateral arm using the Casley-Smith volume formula (28,29). The method was based on circumference measurements (in millimeters) from the hand to the upper arm, taken at 100 mm intervals from the tip of the middle finger to the upper arm. The attending physician measured the circumferences for the affected and contralateral arms (e.g., 100, 200, 300, 400, 500, and 600 mm) (Figure 1). These measurements were recorded as C1, C2, C3, C4, C5, C6 and the values resulted in six segments of each arm. The volume of each segment was estimated by the formula, as exemplified for the calculation between segments C1 and C2 below:

$$V_2 = \frac{h \times (C_1^2 + (C_1 \times C_2) + C_2^2)}{12 \times \pi}, h = 100 \text{ mm}$$

Considering  $h = 100$  mm a constant, the volume of each arm was estimated as the sum of the truncated cones (28).

The arm volume was assessment at the first RT visit and 6 months after the end of irradiation. After the measurement, the data were tabulated in a spreadsheet, with the formula already inserted for automatic calculations. Volume differences (VD) between the affected arm and the contralateral were used to define lymphedema.  $VD > 10\%$  were classified as lymphedema. (30,31).

#### *Statistical Methods:*

The primary endpoint of this randomized phase II trial was the assessment of acute toxicity after RT, comparing CF-RT regimen versus HF-RT. Secondary outcomes were subacute toxicity, assessment of QoL, cosmesis and lymphedema of patients treated with irradiation. The trial was designed to enroll 80 evaluable patients, which yields 80% power with a 1-sided significance level of 0.05 to test the hypothesis that the probability of an adverse cosmetic outcome with HF-WBI is no more than 10% worse than the probability of any grade  $\geq 2$  acute toxic effect with CF-RT, assuming a prevalence of any grade  $\geq 2$  acute toxic outcome of 78% with CF-RT and 47% with HF-RT and a dropout rate of 15% (32).

In the evaluation of the categorical variables, absolute and relative frequencies were determined. For the numerical variables, the absolute frequency, mean, and standard deviation were considered. The variables measured by the EORTC QLQ-C30 and QLQ BR23 were modified by linear transformation with scores from 0 to 100, whose high scores represented a high (better) level of functioning/symptoms, or a low (worse) level. The comparative analysis of categorical variables between the control and experimental groups was performed using the

Chi-square test and Fisher's exact test, while numerical variables were compared using the Mann-Whitney U test. The intergroup comparison of the EORTC QLQ-C30 and QLQ BR23 were performed using the GEEE (Generalized Equations Estimating) method. All analyses used 2-sided  $\alpha = 0.05$  and were performed using the R software version 4.1.2.

## RESULTS

Between November 2019 and February 2022, 128 patients were assessed for eligibility. 86 women were allocated in the CF-RT (n = 53; 62%) or HF-RT arm (n = 33; 38%) (Fig 1). The mean age was 57 years (range, 25-91), patients were self-declared white (30% x 41%), mixed ethnic group (37% x 44%) and black (33% x 15%) in the CF-RT and HF-RT arms respectively. Regarding educational degree, the majority of patients held low schooling level. Most patients underwent breast-conserving surgery (CF-RT 73% vs. HF-RT 72%). Mean breast volume, measured using CTV volume, was greater than 1100 cc (CF-RT 1196 cc vs. HF-RT 1224 cc). Post-mastectomy breast reconstruction accounted for 17% and 12%, respectively in the HF-RT and CF-RT group. Thirty-three (62%) patients in the HF-RT group underwent axillary dissection, while 20 (38%) received sentinel biopsy in this group. In the CF-RT arm there were similar numbers of axillary dissection and sentinel node biopsy: 15 (45%) vs. 18 (55%), respectively. Mean of 10 lymph nodes were removed in the axillary dissection. Mean tumor size in this investigation was 3 cm, with 70% and 30% of staging II and III, respectively. The majority of the women had invasive ductal carcinoma (IDC) and positive hormone receptors. Forty-two (79%) while 27 patients (81%) received endocrine therapy in the HF-RT vs. CF-RT, notably with tamoxifen, followed by anastrozole. More than two thirds of patients received either neoadjuvant or adjuvant chemotherapy (CF-RT 75% vs. HF-RT 76%). Five (15%) vs. 7 (13%) of the women underwent IMC irradiation (Table 1).

There were 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. For specific acute toxicity effects, patients treated with HF-RT vs. CF-RT had lower rate of grade 2 hyperpigmentation (23% vs. 55%;  $p = 0.005$ ). The 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). Most of the irradiated breasts showed no alteration compatible with fibrosis of the skin and subcutaneous tissue. There was no difference in acute grade 1 or higher for fibrosis and hypopigmentation. According to

the esthetics assessment most of the patients had excellent or good grades in both of the arms (CF-RT 40% vs. HF-RT 47%, 27% CF-RT vs. 34% HF-RT;  $p = 0.288$ , respectively) (Table 2).

All physician-assessed 6-month toxic effects were comparable between the 2 treatment arms, as well as the Havard/NSABP/RTOG cosmesis scale (Table 3). There was no statistically significant difference, in the rate of lymphedema after 6 months of treatment, between the two RT fractionation groups (13% vs 12% HF-RT vs. CF-RT;  $p = 1.000$ , respectively) (Figure 2). There was no report of acute or subacute grade 4 toxicity, symptomatic pulmonary toxicity, ischemic cardiac event, capsular contracture, rib fracture, brachial plexopathy, deaths or distant metastases during the analyzed period. There was no statistical difference between the CF-RT versus HF-RT arms from baseline to 6-month after treatment in functional and symptom scales of the QLQ-C30 questionnaire. (Tables 4). As detailed in Table 5, analysis of QLQ-BR23 questionnaire showed no difference in symptom and functional scales between CF-RT versus HF-RT groups.

## DISCUSSION

Based on long-term results from randomized trials, the data support HF-RT for patients with early stage, node-negative, >50 years, and after breast-conservative surgery (BCS). These patients should routinely receive HF-RT regimens of 40-42.6 Gy in 15-16 fractions (8,10,33,34). In fact, the UK Trialists are demonstrating that others even more abbreviated hypofractionated regimens for WBRT (whole breast radiation therapy) can be delivered. FAST trial randomized 915 women aged  $\geq 50$  years with pT1/pT2, pN0, M0 disease post-BCS to the conventional fractionated schema of 50 Gy in 25 fractions to two experimental HF-RT arms: (a) 30 Gy in 5 fractions once per week for 5 weeks and (b) 28.5 Gy also in 5 fractions, once per week for 5 weeks. They found the 28.5 Gy to be comparable to 50 Gy arm, and significantly milder in toxicity than the 30-Gy arm (35). Sequentially, FAST FORWARD trial, in which 4000 patients have been randomized to new standard HF-RT of 40 Gy in 15 fractions compared with 27 Gy and 26 Gy in 5 fractions. Twenty-six Gy in 5 fractions over 1 week was non-inferior to the standard of 40 Gy in 15 fractions for local tumor control and is as safe in terms of normal tissue effects up to 5 years (36).

While breast HF-RT has been extensively studied, the use of HF in the setting of RNI and post-mastectomy remains more controversial (37). In this prospective, randomized trial, we evaluated the acute and subacute toxicity of HF-RT versus CF-RT after breast-conserving

surgery or mastectomy with RNI. A particularly important finding of this study is the acute more favorable toxic outcome with the use of HF-RT in the RNI scenario. Specifically, 32% fewer patients treated with HF-RT than with CF-RT experienced acute grade 2 hyperpigmentation. Besides that, acute skin rash dermatitis grade 2 and grade 3 were significant lower in the HF-RT arm. Both groups showed similar rates of other acute complications such as hypopigmentation and fibrosis of skin or subcutaneous tissue. We observed that HF-RT was similar than CF-RT with respect to adverse physician-reported toxic effects 6 months after RT. Consistent with our findings, 864 women who received locoregional radiotherapy in START trials showed no significant difference in acute toxicity between HF-RT and CF-RT groups (9,38). Also, in the Chinese large-scale randomized trial directly comparing postmastectomy with RNI, the HF-RT had less frequent grade 3 acute skin toxicity than the CF-RT arm, 3% vs 8%  $p < 0.0001$  (39). Furthermore, in the MD Anderson trial maximum physician-reported acute dermatitis was lower in the HF-RT arm (36% vs 69%;  $p < .001$ ).

To our knowledge, this is the first Latin American randomized trial to report acute and subacute breast radiation toxicity between hypofractionation and conventional fractionation. Unlike the majority the published trials, our population consisted predominantly of self-declared black or mixed ethnicity and had low educational levels (5,33,40). We consider that the clinical trials are a crucial step in advancing new treatments and quality of life for the cancer care, especially, for the underrepresented groups. Despite the underpowered design for the main oncology outcomes, we consider that our results are aligned with the previous reported data and can contribute with the diversity, helping to improve our scientific understanding.

As many other trials we face the great challenges of the COVID-19 pandemic. Most of the time, we deal with the toughest moments of the pandemic. As it was impossible to postpone the treatment or to convert the of physical appointment into video visits, we decide to adjust the allocation proportion to allocate a higher number of patients in the HF-RT arm, as reported above (41,42). This shift followed the recommendations at that time, with emerging data suggesting no differences in efficacy or toxicity with HF-RT and CF-RT (43,44).

Regarding the radiation fields, in the Royal Marsden Hospital (RMH) trial, START A and START B, about 21%, 14% and 7% of the patients received, respectively, RNI (45–50). Even though in the Chinese study, all patients received level III and supraclavicular fossa nodal irradiation, there was no target volume for axilla and IMC (39). Most patients included in these trials received 2D (two dimensional) radiation technique. In the last years, great changes occurred in radiation oncology with several new irradiation techniques being employed and

routinely used for breast cancer patients. The establishment of computed tomography (CT)-based treatment planning and more precise irradiation techniques, help to ensure the treatment quality. In our study, all patients underwent 3D-CRT and women with undissected axilla received RT to axilla levels I, II and III and supraclavicular fossa, while in those with axillary dissection, the target volume included the supraclavicular region and axilla level III. Unlike the others main trials we had patients with IMC irradiation. Despite some studies suggesting equivalent levels of acute and late toxicity, we cannot to exclude the possibility of increased pulmonary, costal arch and heart toxicity with hypofractionated radiotherapy due to the short follow-up and small number of patients (51).

Breast reconstruction is performed to restore the breast shape after mastectomy and improves QoL (52). However, post-mastectomy radiation therapy (PMRT) can increase complications of the reconstructed breast (53). There is paucity data about how HF-RT affects breast-related complications after breast reconstruction. Kim and colleagues conducted a retrospective analysis of the impact of PMRT with conventional vs. hypofractionated and detected no difference in the occurrence of any or major breast-related complications between the two fractionation regimens ( $p = 0.064$  and  $0.420$ , respectively) (54). In our trial we had a small number of patients submitted to breast reconstruction, 12% and 17% in the CF-RT and HF-RT, respectively, and no difference was detected between them. There was no implant failure reported. We look forward to longer follow-up could elucidate potential related complications. Current trials are evaluating HF-RT with reconstruction (Alliance221505/NCT03414970; FABREC Trial/ NCT03422003).

The tumor bed boost dose was investigated in the EORTC boost trial. The results showed local control improvement, although there was an increased risk of fibrosis (55,56). The use of a simultaneously integrated boost (SIB) during the whole breast treatment has several theoretical dosimetric advantages and more convenient treatment schedule. The dose can be reduced for the remaining breast as well as for organs at risk (OAR). The hypofractionated boost (HF-boost) has not been extensively investigated, however the emerging data suggested it may be effective and safe. One chinese study with 185 patients evaluated CF-RT with 50 Gy in 25 fractions followed by a sequential boost of 10 Gy in 5 fractions versus HF-RT with 42.56 Gy in 16 fractions with a SIB up to 48 Gy in 16 fractions. After 2 years, no difference in skin toxicity or cosmetic outcomes between two arms was detected. Furthermore, the authors highlighted the possibility of hypofractionation with concomitant boost as a valuable choice to recommend for suitable candidates during the COVID-19 epidemic as we did in our study (57).

These findings were coherent with our study, where all patients undergoing BCS received boost (concurrent in the HF-RT arm versus sequential in the CF-RT arm) and there was no difference in acute toxicity, fibrosis or worsening of cosmesis over the 6-month follow-up.

Axillary lymph node dissection and adjuvant radiotherapy are risk factors for lymphedema related to breast cancer (58,59). The literature has instigated a wide variety of methods for evaluating limb volume when lymphedema is diagnosed. Options include bioelectrical impedance analysis (BIA), tape measurement, perometry and water displacement. In our trial, lymphedema was assessed using the volume of the treated in comparison to contralateral arm (60,61). At median follow-up of 20 months, one Indian study observed lymphedema in 12% of the CF-RT vs. 14% in the HF-RT. A cohort of 1640 of breast cancer patients receiving post-mastectomy radiotherapy found lymphedema in 4 patients in CF-RT (1%) and 4 patients in HF-RT (1%), with no statistically significant difference between the schedules (63). Although the rates of axillary was higher in HF-RT group, we noticed no statistically significant difference between the two treatment schedules. As the lymphedema is considered a late toxicity effect of radiation therapy, longer time of follow-up for our patients will be necessary.

Health related quality of life is considered an important endpoint in cancer clinical trials. There is scarce data available to describe patient-reported outcomes of hypofractionation in comparison to conventional fractionation. Jagsi and colleagues presented a study with academic and community radiation oncology centers showing higher rates of fatigue 30% vs 19%,  $p = 0.02$  and self-reported moderate/severe pain, 41% vs 24%,  $p = 0.003$ , respectively to the CF-RT versus HF-RT (64). MD Anderson trial reported less fatigue in patients randomized to HF-RT (0% vs 6%;  $p = 0.01$ ), and less lack of energy (23% vs 39%;  $p < 0.001$ ) vs CF-RT group (32). The results of the above studies are conflicting with our trial. The QLC-C30 and QLC-BR23 scales were used to assess many factors as: financial difficulties, body image, emotional aspects, sexual, cognitive, and social functioning and symptoms like fatigue, pain, nausea/vomiting, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea. No difference was detected in all quality of life domains between the two arms. Our numbers showed that the worshiped convenience of the hypofractionated regimes did not translate into better quality of life for the patients. We believe that there is a need for further research to investigate this absence of difference in quality of life between these two groups in Brazilians breast cancer patients treated with radiotherapy.

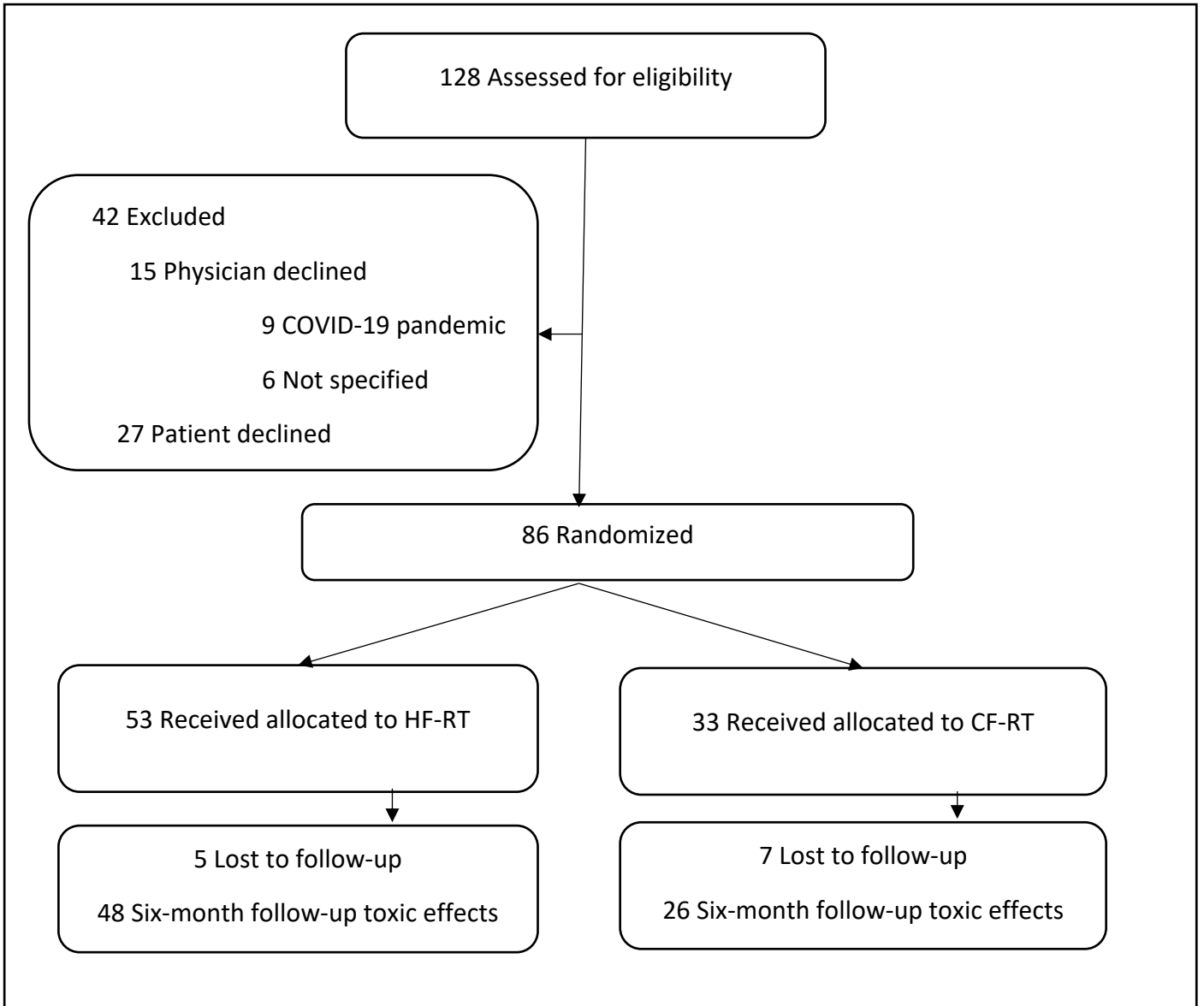
Our trial has several limitations. The patients were not routinely accessed for more than one specialist in the evaluation of the acute and subacute toxicity. In this context, we are planning further blinded analysis of the skin dermatitis by other radiation oncologist using the breast pictures taken. There are risks of bias due to the small number of patients recruited, the single-center trial nature and the shift of the allocation proportion. Long-term toxic effect data, overall survival and local recurrence outcomes from the trial are awaited. Our data is insufficient to address safety and efficacy of hypofractionation of the internal mammary chain and after breast reconstruction.

## **CONCLUSIONS**

We conducted a randomized, unblinded, phase 2 trial with moderate hypofractionation versus conventional fractionation in patients undergoing BCS or mastectomy with breast or chest wall and regional nodal irradiation (RNI). In the HF-RT arm, the treatment was delivered in 3 weeks with standardized concomitant boost, for all cases of BCS. HF-RT showed lower rates acute toxicity than CF-RT. There were no differences in cosmesis or changes in quality of life. In conclusion, this study contributes to the evidence for moderate hypofractionation in our population, specifically in the RNI scenario.

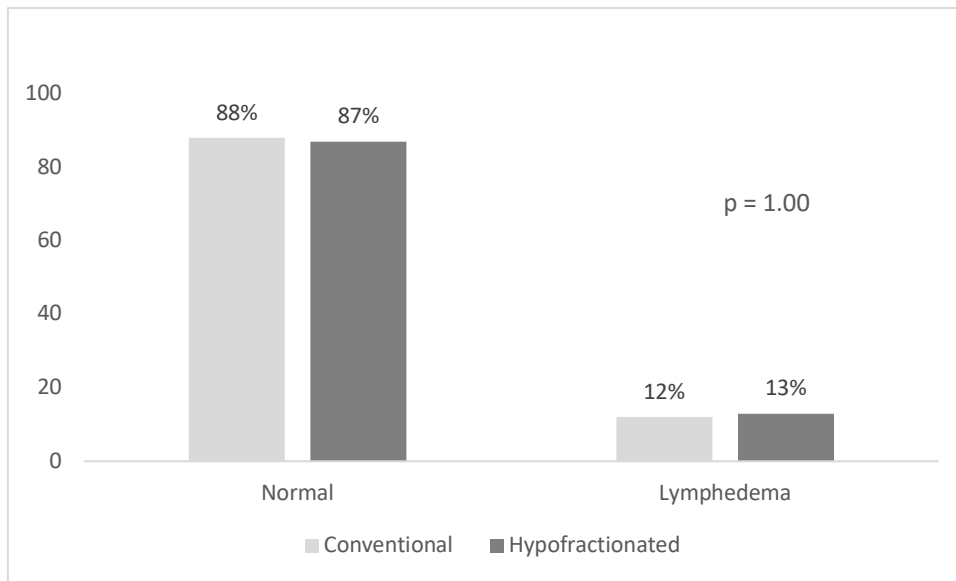
Tables and Figures

Figure 1. Clinical trial flowchart.



HF-RT, hypofractionated radiation therapy; CF-RT, conventional fractionated radiation therapy

Figure 2. Comparison of lymphedema by randomization arm 6-month after treatment.



<sup>1</sup>Fisher's Exact Test.

Table 1. Baseline characteristics

<b>Group</b>	<b>CF-RT (n=33)</b>	<b>HF-RT (n=53)</b>
<b>Age (years)</b>		
Mean	56	58
<b>Ethnicity</b>		
White	10 (30%)	22 (41%)
Mixed ethnic group	12 (37%)	23 (44%)
Black	11 (33%)	8 (15%)
<b>Education degree</b>		
Illiterate	2 (6%)	4 (8%)
Elementary school	17 (52%)	25 (47%)
High school	11 (33%)	18 (34%)
College education	3 (9%)	6 (11%)
<b>Breast laterally</b>		
Right	19 (58%)	21 (40%)
Left	14 (42%)	32 (60%)
<b>AJCC global staging*</b>		
II	21 (64%)	39 (74%)
III	12 (33%)	14 (26%)
<b>Histology</b>		
IDC	28 (85%)	43 (81%)
Others	5 (15%)	10 (19%)
<b>Tumor size (cm)</b>		
T1	12 (36%)	17 (32%)
T2	13 (40%)	26 (49%)
T3	8 (24%)	10 (19%)
<b>Breast Volume (cc)</b>		
Mean	1196 (SD 368)	1224 (SD 260)
<b>Molecular subtype</b>		
HER2/neu+, ER- PR-	1 (3%)	3 (6%)
Luminal A	9 (28%)	15 (28%)
Luminal B	14 (42%)	20 (38%)
HER2/neu+, HR+	5 (15%)	9 (17%)
Basal-like	4 (12%)	6 (11%)
<b>Surgery and reconstruction</b>		
Conservative	24 (73%)	38 (72%)
Mastectomy	9 (27%)	15 (28%)
<b>Breast reconstruction</b>		
Breast implant	3 (9%)	6 (11%)
Autologous tissue	1 (3%)	3 (6%)
No	5 (15%)	6 (11%)
<b>Axillary surgery</b>		
Axillary dissection	15 (45%)	33 (62%)

Sentinel lymph node	18 (55%)	20 (38%)
Number of axillary nodes resected (axillary dissection)		
Mean	11	9
Number of axillary nodes resected (sentinel)		
Mean	2	2
Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy		
Yes	25 (76%)	40 (75%)
Hormone therapy		
Yes	27 (81%)	42 (79%)
Internal mammary chain irradiation		
Yes	5 (15%)	7 (13%)

Abbreviations: IDC: invasive ductal carcinoma; HER2/neu+ : Human Epidermal growth factor Receptor 2 positive; ER-: estrogen receptor negative, PR-: progesterone receptor negative; HR+: hormone receptor positive. HF-RT: hypofractionated radiation therapy; CF-RT: conventional fractionated radiation therapy; SD: standard deviation

\*For patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy, we used pathological stage because it is more accurate than clinical stage. For patients who received neoadjuvant chemotherapy, we used whichever stage was higher (clinical or pathological) to reflect the actual tumor burden.

Table 2. Physician-reported maximum acute toxic effects.

Acute skin toxicity	CF-RT (N = 33)	HF-RT (N = 53)	p
<b>Skin rash (radiotherapy-associated dermatitis)</b>			
Grade 0	1 (3%)	4 (8%)	<b>0.022</b>
Grade 1	13 (39%)	34 (64%)	
Grade 2	17 (52%)	15 (28%)	
Grade 3	2 (6%)	0 (0%)	
<b>Hyperpigmentation</b>			
Grade 0	0 (0%)	4 (8%)	<b>0.005</b>
Grade 1	15 (45%)	37 (70%)	
Grade 2	18 (55%)	12 (23%)	
<b>Hypopigmentation</b>			
Grade 0	21 (64%)	32 (60%)	0.912
Grade 1	11 (33%)	20 (38%)	
Grade 2	1 (3%)	1 (2%)	
<b>Induration/fibrosis of skin or subcutaneous tissue</b>			
Grade 0	21 (64%)	30 (57%)	0.854
Grade 1	11 (33%)	18 (34%)	
Grade 2	1 (3%)	4 (8%)	
Grade 3	0 (0%)	1 (2%)	
<b>Fibrosis/cosmetics</b>			
Grade 0	25 (76%)	34 (64%)	0.499
Grade 1	4 (12%)	10 (19%)	
Grade 2	4 (12%)	6 (11%)	
Grade 3	0 (0%)	3 (6%)	
<b>Deep connective tissue fibrosis</b>			
Grade 0	25 (76%)	34 (64%)	0.456
Grade 1	6 (18%)	11 (21%)	
Grade 2	2 (6%)	8 (15%)	
<b>Any acute toxicity grade 2 or higher</b>			
No	10 (30%)	26 (49%)	0.136
Yes	23 (70%)	27 (51%)	
<b>Any acute toxicity grade 3 or higher</b>			
No	27 (82%)	48 (91%)	0.322
Yes	6 (18%)	5 (9%)	
<b>Havard/NSABP/RTOG breast cosmesis grading scale</b>			
Poor	5 (15%)	2 (4%)	0.288
Fair	6 (18%)	8 (15%)	
Good	13 (40%)	25 (47%)	
Excellent	9 (27%)	18 (34%)	

Abbreviations: HF-RT: hypofractionated radiation therapy; CF-RT: conventional fractionated radiation therapy.

As defined by the Havard/NSABP/RTOG grading scale and CTCAE v4.03. Cosmesis and acute toxic effects were recorded on a weekly basis during radiation therapy using a structured template that specified these toxic effects and their definitions. Any subsequent toxic effect occurring within 60 days of treatment completion was also included in this analysis.

The Fisher exact test used for all values except for any grade 2 or higher toxic effect or and any grade 3 or higher toxic effect ( $\chi^2$ )

Table 3. Physician-Assessed Maximum Toxic Effects at 6 Months

<b>Subacute skin toxicity</b>	<b>CF-RT (N = 26)</b>	<b>HF-RT (N = 48)</b>	<b>P</b>
<b>Skin rash (radiotherapy-associated dermatitis)</b>			
Grade 0	26 (100%)	45 (94%)	0.548
Grade 1	0 (0%)	3 (6%)	
<b>Hyperpigmentation</b>			
Grade 0	7 (27%)	22 (46%)	0.125
Grade 1	15 (58%)	24 (50%)	
Grade 2	4 (15%)	2 (4%)	
<b>Hypopigmentation</b>			
Grade 0	25 (96%)	46 (96%)	1.000
Grade 1	1 (4%)	2 (4%)	
<b>Induration/fibrosis of skin or subcutaneous tissue</b>			
Grade 0	21 (81%)	33 (69%)	0.792
Grade 1	4 (15%)	11 (23%)	
Grade 2	1 (4%)	3 (6%)	
Grade 3	0 (0%)	1 (2%)	
<b>Fibrosis/cosmetics</b>			
Grade 0	22 (84%)	37 (77%)	0.821
Grade 1	2 (8%)	6 (13%)	
Grade 2	2 (8%)	3 (6%)	
Grade 3	0 (0%)	2 (4%)	
<b>Deep connective tissue fibrosis</b>			
Grade 0	23 (88%)	39 (81%)	0.793
Grade 1	2 (8%)	5 (11%)	
Grade 2	1 (4%)	4 (8%)	
<b>Harvard/NSABP/RTOG breast cosmesis grading scale</b>			
Poor	0 (0%)	1 (2%)	0.432
Fair	1 (4%)	5 (10%)	
Good	10 (38%)	11 (23%)	
Excelent	15 (58%)	31 (65%)	

Abbreviations: HF-RT: hypofractionated radiation therapy; CF-RT: conventional fractionated radiation therapy.

As defined by the Harvard/NSABP/RTOG grading scale and CTCAE v 4.03. Cosmesis and acute toxic effects were recorded 6 months after radiation therapy using a structured template that specified these toxic effects and their definitions. Any subsequent toxic effect occurring at 6 months after the treatment completion was also included in this analysis.

The Fisher exact test used for all values except for any grade 2 or higher toxic effect or and any grade 3 or higher toxic effect ( $\chi^2$ )

Table 4. Mean baseline, 1, 2 and 6-month EORTC QLQ-C30 scale by randomization arm.

	<b>CF-RT</b>	<b>HF-RT</b>	
	<b>Mean (SD)</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>p value</b>
<b>Baseline</b>			
Fatigue	16 (26)	13 (19)	0.549
Nausea and vomiting	10 (22)	4 (12)	0.206
Pain	24 (31)	14 (23)	0.111
Dyspnea	12 (26)	8 (23)	0.467
Insomnia	28 (40)	16 (30)	0.117
Loss of appetite	13 (31)	11 (27)	0.706
Constipation	23 (35)	6 (20)	0.070
Diarrhea	3 (13)	3 (11)	0.847
Financial difficulties	23 (35)	16 (30)	0.298
<b>One-Month Follow-up</b>			
Fatigue	20 (29)	13 (20)	0.175
Nausea and vomiting	10 (24)	7 (13)	0.421
Pain	20 (30)	19 (23)	0.746
Dyspnea	18 (31)	9 (19)	0.096
Insomnia	26 (41)	19 (36)	0.394
Loss of appetite	15 (33)	10 (23)	0.392
Constipation	16 (30)	9 (26)	0.217
Diarrhea	6 (21)	3 (9)	0.367
Financial difficulties	23 (39)	21 (35)	0.778
<b>Two-Month Follow-up</b>			
Fatigue	15 (25)	15 (22)	0.976
Nausea and vomiting	3 (9)	5 (14)	0.329
Pain	23 (32)	19 (25)	0.544
Dyspnea	14 (31)	13 (29)	0.924
Insomnia	26 (40)	19 (36)	0.481
Loss of appetite	11 (28)	13 (28)	0.717
Constipation	14 (32)	10 (23)	0.558
Diarrhea	4 (19)	3 (14)	0.813
Financial difficulties	22 (38)	18 (34)	0.680
<b>Six-Month Follow-up</b>			
Fatigue	13 (21)	18 (27)	0.177
Nausea and vomiting	4 (10)	10 (23)	0.061
Pain	21 (31)	23 (30)	0.468
Dyspnea	9 (24)	13 (26)	0.333
Insomnia	26 (36)	30 (40)	0.342
Loss of appetite	18 (32)	12 (25)	0.532
Constipation	15 (34)	16 (32)	0.730
Diarrhea	4 (20)	6 (20)	0.547
Financial difficulties	14 (29)	16 (31)	0.467

Abbreviations: HF-RT: hypofractionated radiation therapy; CF-RT: conventional fractionated radiation therapy; SD: standard deviation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment quality of life questionnaire - core questionnaire / Portuguese (Brazil)

p-value from Mann-Whitney test

Table 5. Mean baseline, 1-, 2- and 6-month EORTC QLQ-BR23 scale by randomization arm.

Index	CF-RT	HF-RT	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)	
<b>Baseline</b>			
<b>Functional Scales</b>			
Body image	76 (26)	77 (27)	0.808
Sexual functioning	74 (31)	79 (29)	0.450
Sexual pleasure	70 (35)	75 (29)	0.417
Future perspective	73 (36)	77 (29)	0.583
<b>Symptom Scales</b>			
Side effects of systemic therapy	26 (22)	24 (16)	0.757
Breast symptoms	30 (29)	19 (26)	0.066
Arm symptoms	24 (26)	17 (21)	0.179
Upset by hair loss	14 (33)	17 (34)	0.699
<b>One-Month Follow-up</b>			
<b>Functional Scales</b>			
Body image	76 (32)	75 (26)	0.941
Sexual functioning	78 (31)	73 (32)	0.526
Sexual pleasure	62 (39)	75 (29)	0.087
Future perspective	76 (30)	76 (29)	0.855
<b>Symptom Scales</b>			
Side effects of systemic therapy	24 (21)	20 (15)	0.343
Breast symptoms	20 (27)	16 (20)	0.399
Arm symptoms	20 (22)	15 (19)	0.307
Upset by hair loss	14 (33)	12 (29)	0.774
<b>Two-Month Follow-up</b>			
<b>Functional Scales</b>			
Body image	73 (35)	76 (28)	0.811
Sexual functioning	78 (36)	80 (32)	0.878
Sexual pleasure	71 (36)	68 (36)	0.762
Future perspective	78 (35)	79 (32)	0.947
<b>Symptom Scales</b>			
Side effects of systemic therapy	23 (21)	22 (19)	0.966
Breast symptoms	15 (21)	12 (20)	0.558
Arm symptoms	18 (24)	18 (24)	0.995
Upset by hair loss	16 (33)	15 (35)	0.855
<b>Six-Month Follow-up</b>			
<b>Functional Scales</b>			
Body image	79 (29)	82 (22)	0.676
Sexual functioning	78 (30)	76 (33)	0.608
Sexual pleasure	69 (39)	70 (35)	0.818
Future perspective	78 (31)	76 (35)	0.578
<b>Symptom Scales</b>			
Side effects of systemic therapy	23 (25)	19 (20)	0.864
Breast symptoms	16 (25)	16 (25)	0.612
Arm symptoms	19 (25)	18 (22)	0.939
Upset by hair loss	12 (33)	3 (10)	0.353

Abbreviations: HF-RT: hypofractionated radiation therapy; CF-RT: conventional fractionated radiation therapy; SD: standard deviation; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment quality of life questionnaire - Breast Module / Portuguese (Brazil)

p-value from Mann-Whitney test

## References:

1. 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/>
2. 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.
3. Margenthaler JA, Dietz JR, Chatterjee A. The Landmark Series: Breast Conservation Trials (including oncoplastic breast surgery). *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jul 29];28(4):2120–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521897/>
4. 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 1;75(1):9–17.
5. Group TST. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 Apr 4 [cited 2022 Jul 30];9(4):331. Available from: </pmc/articles/PMC2323709/>
6. 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.
7. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2022 Jul 30];81(1):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638191/>
8. Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008 Mar 3 [cited 2022 Jul 30];371(9618):1098. Available from: </pmc/articles/PMC2277488/>
9. 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/>
10. 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/>
11. Wang EH, Mougalian SS, Soulos PR, Rutter CE, Evans SB, Haffty BG, et al. Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National Cancer Data Base analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jul 30];90(5):993–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25149661/>
12. Yarnold J. Changes in radiotherapy fractionation—breast cancer. *The British Journal of Radiology*. 2018 Mar 19;20170849.

13. 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.
14. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. [cited 2022 Jul 30]; Available from: <https://doi.org/10.25561/77482>.
15. Al-Rashdan A, Roumeliotis M, Quirk S, Grendarova P, Phan T, Cao J, et al. Adapting Radiation Therapy Treatments for Patients with Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic: Hypo-Fractionation and Accelerated Partial Breast Irradiation to Address World Health Organization Recommendations. *Advances in Radiation Oncology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 29];5(4):575–6. Available from: <http://www.advancesradonc.org/article/S2452109420300622/fulltext>
16. 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.
17. Breast Contouring RADCOMP Consortium. Vol. 3. RADCOMP Breast Atlas Committee; 2016.
18. 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.
19. RADCOMP Breast Atlas v.3 - bigreduced.
20. 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>.
21. Co-Chair E, Hayman J, Freedman GM, Rosenstein B, White JR, Bentzen SM, et al. NRG ONCOLOGY 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.
22. 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). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341–6.
23. 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.
24. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009 [cited 2022 Jul 30]; Available from: <http://www.meddramsso.com>
25. Alessandra F, Michels S, Maria I, Dias De Oliveira R, Li L, Do M, et al. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 May 28];16(2):352–63. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/hcJLPWTbfjJRTzcyj3Vvk9ZYN/?format=html&lang=en>

26. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 30];14(10):2756–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8874337/>
27. M K, M G, D M. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 30];6(1):0–0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9062439/>
28. Casley-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*. 1994 Jun;27(2):56–70.
29. Tewari N, Gill PG, Bochner MA, Kollias J. COMPARISON OF VOLUME DISPLACEMENT VERSUS CIRCUMFERENTIAL ARM MEASUREMENTS FOR LYMPHOEDEMA: IMPLICATIONS FOR THE SNAC TRIAL. *ANZ Journal of Surgery* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2022 Jul 30];78(10):889–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1445-2197.2008.04686.x>
30. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 50(5):292–307; quiz 308–11.
31. National Cancer Institute. Lymphedema (PDQ): health professional version. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq>. 2022.
32. 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.
33. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002.
34. 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. *The Lancet Oncology*. 2013;
35. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-year results of fast: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Oct 1;38(28):3261–72.
36. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. 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* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2022 Aug 9];395(10237):1613–26. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620309326/fulltext>
37. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Verschraegen C. Hypofractionated Nodal Irradiation for Breast Cancer: A Case for Caution. *JAMA Oncology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 7];5(1):13–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2711894>
38. Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast

- cancer: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 29];371(9618):1098–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355913/>
39. 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 28];20(3):352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711522/>
  40. Shaitelman SF, Lei X, Thompson A, Schlembach P, Bloom ES, Arzu IY, et al. Three-Year Outcomes With Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Whole-Breast Irradiation: Results of a Randomized, Noninferiority Clinical Trial. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.03.3495>. 2018 Oct 31;36(35):3495–503.
  41. 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>
  42. Orkin AM, Gill PJ, Ghera 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>
  43. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Aug 9];181(3):487. Available from: </pmc/articles/PMC7181102/>
  44. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Aug 11];23(1):e21–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973228/>
  45. 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\*Biography\*Physics*. 2008 Sep;72(1):S28.
  46. Haffty BG. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Yearbook of Oncology*. 2010 Jan;2010:32–3.
  47. 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.
  48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN, Hanna SA, Hanriot R de M, Borges ABB, et al. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018 Sep;64(9):770–7.
52. Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors. *Ann Surg* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Aug 9];261(6):1198–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25654742/>
53. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Aug 9];110(2):157–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954300/>
54. Kim DY, Park E, Heo CY, Jin US, Kim EK, Han W, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast*. 2021 Feb;55:37–44.
55. 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. *New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1378–87.
56. 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. *The Lancet Oncology*. 2015 Jan;16(1):47–56.
57. 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.
58. Rockson SG. Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2814–6.
59. 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.
60. Sayegh HE, Asdourian MS, Swaroop MN, Brunelle CL, Skolny MN, Salama L, et al. Diagnostic Methods, Risk Factors, Prevention, and Management of Breast Cancer-Related Lymphedema: Past, Present, and Future Directions. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017 Jun;9(2):111–21.
61. Ridner SH, Montgomery LD, Hepworth JT, Stewart BR, Armer JM. Comparison of upper limb volume measurement techniques and arm symptoms between healthy volunteers and individuals with known lymphedema. *Lymphology*. 2007 Mar;40(1):35–46.

62. 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.
63. Chitapanarux I, Klunklin P, Pinitpatcharalert A, Sripan P, Tharavichitkul E, Nobnop W, et al. Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: a report on long-term outcomes and late toxicity. *Radiat Oncol*. 2019 Oct 14;14(1):175.
64. Jagsi R, Griffith KA, Boike TP, Walker E, Nurushev T, Grills IS, et al. Differences in the Acute Toxic Effects of Breast Radiotherapy by Fractionation Schedule: Comparative Analysis of Physician-Assessed and Patient-Reported Outcomes in a Large Multicenter Cohort. *JAMA Oncology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Aug 9];1(7):918–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2422116>

*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\*Biography\*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\*Biography\*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, Zygianni 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*



## APÊNDICE

### Instrumento de Coleta de Dados

#### 1ª Consulta

Número de Prontuário da Paciente

Randomização

Grupo controle

Grupo experimental

Data de nascimento

Cor

Branca

Negra

Parda

Nível de escolaridade

Analfabeta

Ensino Fundamental Incompleto

Ensino Fundamental Completo

Ensino Médio Incompleto

Ensino Médio Completo

Ensino Superior Incompleto

Ensino Superior Completo

Dados do Problema de Saúde

1. Lateralidade da mama:

Direita

Esquerda

2. Tipo de cirurgia:

Conservadora

Mastectomia

3. Abordagem axilar:
  - Sentinela
  - Esvaziamento axilar
  
4. Tratamento radioterápico da axila:
  - Sim
  - Não
  
5. Quimioterapia neoadjuvante:
  - Sim
  - Não
  - Qual?
  
6. Quimioterapia adjuvante:
  - Sim
  - Não
  - Qual?
  
7. Hormonioterapia:
  - Sim
  - Não
  - Qual?
  
8. Número de linfonodos retirados no procedimento cirúrgico:
  - Quantos?
  
9. Número de linfonodos acometidos pela neoplasia:
  - Quantos?
  
10. Tamanho do tumor:
  - Medida em centímetros (cm)
  
11. Perfil imuno-histoquímica:
  - Luminal A
  - Luminal B
  - Luminal híbrido
  - HER puro
  - Triplo negativo

**1ª Consulta - Retornos em 1 mês, 2 meses e 6 meses**

Formulário EORTC QLQ - C30

<b>Questão</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderado</b>	<b>Muito</b>
Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?				
Você tem alguma dificuldade quando faz uma longa caminhada?				
Você tem alguma dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?				
Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?				
Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?				

<b>Durante a última semana</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderado</b>	<b>Muito</b>
Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?				
Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?				
Você teve falta de ar?				
Você tem tido dor?				
Você precisou repousar?				
Você tem tido problemas para dormir?				
Você tem se sentido fraco/a?				
Você tem tido falta de apetite?				
Você tem se sentido enjoado/a?				
Você tem vomitado?				
Você tem tido prisão de ventre?				
Você tem tido diarreia?				
Você esteve cansado/a?				
A dor interferiu em suas atividades diárias?				
Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?				
Você se sentiu nervoso/a?				
Você esteve preocupado/a?				
Você se sentiu irritado/a facilmente?				
Você se sentiu deprimido(a)?				
Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?				
A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?				

A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?				
A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?				

<b>Em uma escala de 1 a 7, responda sendo 1 = Péssimo e 7 = Ótimo</b>	Péssimo						Ótimo
	1	2	3	4	5	6	7
Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?							
Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?							

1ª Consulta - Retornos em 1 mês, 2 meses e 6 meses

Formulário EORTC QLQ - BR23

Questão	Não	Pouco	Moderado	Muito
Sentiu a boca seca?				
O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?				
Sentiu os olhos doridos, irritados ou lacrimejantes?				
Teve queda de cabelo?				
A queda de cabelo perturbou você?				

Durante a última semana	Não	Pouco	Moderado	Muito
Sentiu arrepios de calor?				
Sentiu dor de cabeça?				
Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?				
Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?				
Achou difícil observar-se nua?				
Sentiu-se insatisfeito(a) com seu corpo?				
Sentiu-se preocupado(a) com sua saúde futura?				

Durante as quatro últimas semanas	Não	Pouco	Moderado	Muito
Até que ponto sentiu desejo sexual?				
Com que frequência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais) / (com ou sem relação sexual)				
Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?				

Durante a última semana	Não	Pouco	Moderado	Muito
Sentiu dores no braço ou ombro?				
Sentiu seu braço ou sua mão inchados?				
Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?				
Sentiu dores na área de seu seio doente?				
Sentiu a área de seu seio doente inchada?				
Sentiu a área de seu seio doente demasiado sensível?				
Sentiu problemas de pele no ou na área do seio doente (i.e., comichão, pele seca ou escamosa)?				

**Avaliação de linfedema (medida da circunferência do membro) na 1ª consulta e retorno em 6 meses**

Volume do braço da mama afetada (mm<sup>3</sup>)

Volume do braço contralateral (mm<sup>3</sup>)

Diferença de percentual do volume entre os braços (%)

Maior ou igual a 10%: linfedema

Inferior a 10%: normal

**Foto da mama antes do tratamento, na alta da radioterapia e retornos em 1 mês, 2 meses e 6 meses**

### Consultas de Revisão

As pacientes do grupo controle realizaram pelo menos 5 consultas de revisão, semanalmente.

As pacientes do grupo experimental realizaram pelo menos 3 consultas de revisão, semanalmente.

Formulário CTCAE

#### Rash cutâneo (dermatite associada à radioterapia)

Graus	Descrição
0	nenhum
1	eritema leve ou descamação seca
2	eritema moderado a intenso, descamação úmida em placas confluentes em sua maioria confinada a dobras cutâneas, edema moderado
3	descamação úmida fora de dobras cutâneas, sangramento induzido por traumas pequenos, abrasão (escoriação)

#### Hiperpigmentação

Graus	Descrição
0	nenhum
1	leve ou localizada
2	marcante ou generalizada

#### Hipopigmentação

Graus	Descrição
0	nenhum
1	leve ou localizada
2	marcante ou generalizada

#### Induração/fibrose de pele ou tecido subcutâneo

Graus	Descrição
0	nenhum
1	densidade aumentada à palpação
2	moderado comprometimento da função, não interferindo com a atividade diária cotidiana
3	disfunção interferindo com a atividade diária cotidiana, marcante aumento da densidade palpável, retração ou fixação

#### Fibrose/ cosmética

Graus	Descrição
-------	-----------

0	nenhum
1	visível somente ao exame cuidadoso de perto
2	prontamente visível, mas sem impacto desfigurante
3	significativamente desfigurante, intervenção cirúrgica indicada caso seja a opção da paciente

<b>Fibrose do tecido conectivo profundo</b>	
---	--

Graus	Descrição
0	nenhum
1	aumento da densidade (sensação de palpação esponjosa)
2	aumento da densidade com firmeza
3	aumento da densidade com fixação do tecido, correção cirúrgica indicada, interferência com a atividade diária cotidiana

## Consultas de Revisão

Formulário RTOG

### Avaliação estética segundo RTOG

Excelente	Quando comparada com a mama não tratada, existe apenas mínima diferença em tamanho, forma ou textura da mama tratada. Pode haver espessamento ou cicatriz leve dentro da mama, mas não o suficiente para mudar a aparência
Bom	Pode haver leve a moderada assimetria em tamanho ou forma. O espessamento ou cicatriz causam apenas leve mudança na forma
Regular	Existe diferença óbvia no tamanho e forma da mama tratada. A diferença envolve menos de um quarto da mama
Pobre	Mudança marcante da aparência da mama tratada envolvendo mais de um quarto da mama

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PESQUISA:** Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagem linfonodoais: ensaio clínico randomizado fase II para avaliação de toxicidade aguda.

As informações contidas nesta folha, fornecidas pelo **Dr. Gabriel Oliveira Bernardes Gil ou demais membros da equipe**, têm por objetivo firmar acordo escrito com a voluntária para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ela será submetida.

1. **Natureza da pesquisa:** Esta pesquisa tem como finalidade: Comparar os efeitos da radioterapia complementar no câncer de mama entre os regimes de fracionamento convencional (25-30 sessões) e hipofracionamento (15 sessões) para pacientes submetidas à cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagem linfonodais. A hipótese é de que a eficácia e toxicidade sejam semelhantes nos dois grupos.

2. **Participantes da pesquisa:** Serão selecionadas para participar do estudo 86 mulheres com idade superior a 18 anos, com pelo menos 1 linfonodo positivo. A cirurgia realizada pode ser mastectomia ou cirurgia conservadora com pesquisa do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar. As pacientes terão que estar aptas para realização de quimioterapia e/ou hormonioterapia quando indicado.

3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo a senhora permitirá que o pesquisador Dr. Gabriel Oliveira Bernardes Gil ou equipe utilizem os dados de planejamento da radioterapia do seu tratamento e realize fotografias do local de tratamento a cada semana, além de se comprometer a responder um questionário sobre qualidade de vida. A senhora tem a liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer forma de prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário, através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Baleia.

4. **Sobre a coleta ou entrevistas:** As avaliações clínicas ocorrerão semanalmente durante o tratamento e após radioterapia (RT), na 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas. Todas as toxicidades relacionadas ao tratamento serão graduadas de acordo com a “*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*” (CTCAE), versão 4.0.

Serão realizadas fotografias das mamas no momento do planejamento e, após a RT aos 1, 2 e 6 meses. Será utilizada para avaliação estética a escala do “*Radiation Therapy Oncology Group*” (RTOG). A percepção e a qualidade de vida das pacientes também serão coletadas através dos questionários EORTC QLC-30 e o questionário complementar específico para câncer de mama QLQ-BR23, a ser aplicado em 4 momentos: antes do início da RT, ao término, 1, 2 e 6 meses após a conclusão da RT.

**5. Protocolo experimental:** O braço experimental será submetido à radioterapia adjuvante em parede costal após mastectomia ou em mama após cirurgia conservadora com irradiação das drenagens linfonodais. Dose de 40 Gy em 15 frações de 267 cGy em mama ou parede costal e drenagens linfonodais com “boost” concomitante com dose total de 48 Gy em 15 frações de 320 cGy em leito tumoral no caso de cirurgias conservadoras (tempo total: 3 semanas).

O braço controle será submetido à radioterapia adjuvante em parede costal após mastectomia ou em mama após cirurgia conservadora com irradiação das drenagens linfonodais. Dose de 50 Gy em 25 frações em mama ou parede costal e drenagens linfonodais com “boost” sequencial de 10 Gy em 5 frações de 200 cGy, totalizando 60 Gy em 30 frações em leito tumoral no caso de cirurgia conservadora (tempo total: 5-6 semanas).

**6. Riscos e desconforto:** Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos, conforme resolução Nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. A participante do grupo experimental poderá apresentar vermelhidão da pele, no campo de tratamento inferior, igual ou superior às participantes do grupo controle e estará sujeita ao tratamento radioterápico e não especificamente ao fracionamento, visto que, em estudos prévios (Haviland et al. 2013), não houve aumento das taxas de eventos isquêmicos cardíacos relacionados ao hipofracionamento. Também não houve aumento da incidência de inchaço do braço com o hipofracionamento regional. Os maiores índices de linfedema resultam da dissecação axilar seguida de irradiação de grande parte da axila (Whelan et al. 2011). E com relação à toxicidade pulmonar e o comprometimento da qualidade de vida, os estudos START A e START B mostraram que as taxas de fibrose pulmonar no braço experimental foram inferiores a 2%. Em recente (setembro/2017) trabalho fase 3, apresentado no Congresso Americano de Radioterapia em San Diego nos Estados Unidos, foi constatado que o hipofracionamento não aumentou os efeitos colaterais e teve resultados semelhantes ao fracionamento convencional.

**7. Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados da voluntária serão identificados, com um código, e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

**8. Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes que devem acrescentar elementos à literatura, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.

**9. Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa extra ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

**10. Liberdade de recusar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalidades.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que se seguem:

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_,  
portadora de RG \_\_\_\_\_, após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a minha participação é voluntária, e que eu poderei sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine este termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Belo Horizonte \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Nome da voluntária: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador assistente: \_\_\_\_\_

Contatos: Nome e telefone do pesquisador:

Dr. Gabriel Oliveira Bernardes Gil. Telefone: (31) 339-9009 / 2125-5100 / 2125-5104 / 98446-3767 /

E-mail: [gabrielbgil@yahoo.com.br](mailto:gabrielbgil@yahoo.com.br)

**FOTOGRAFIAS – Braço Experimental**



**1ª Consulta**



**1ª Consulta - Prótese**



**1ª Consulta - Plastrão**



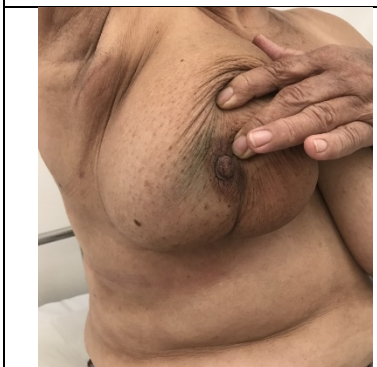
**Alta**



**Alta**



**Alta**



**6 meses**

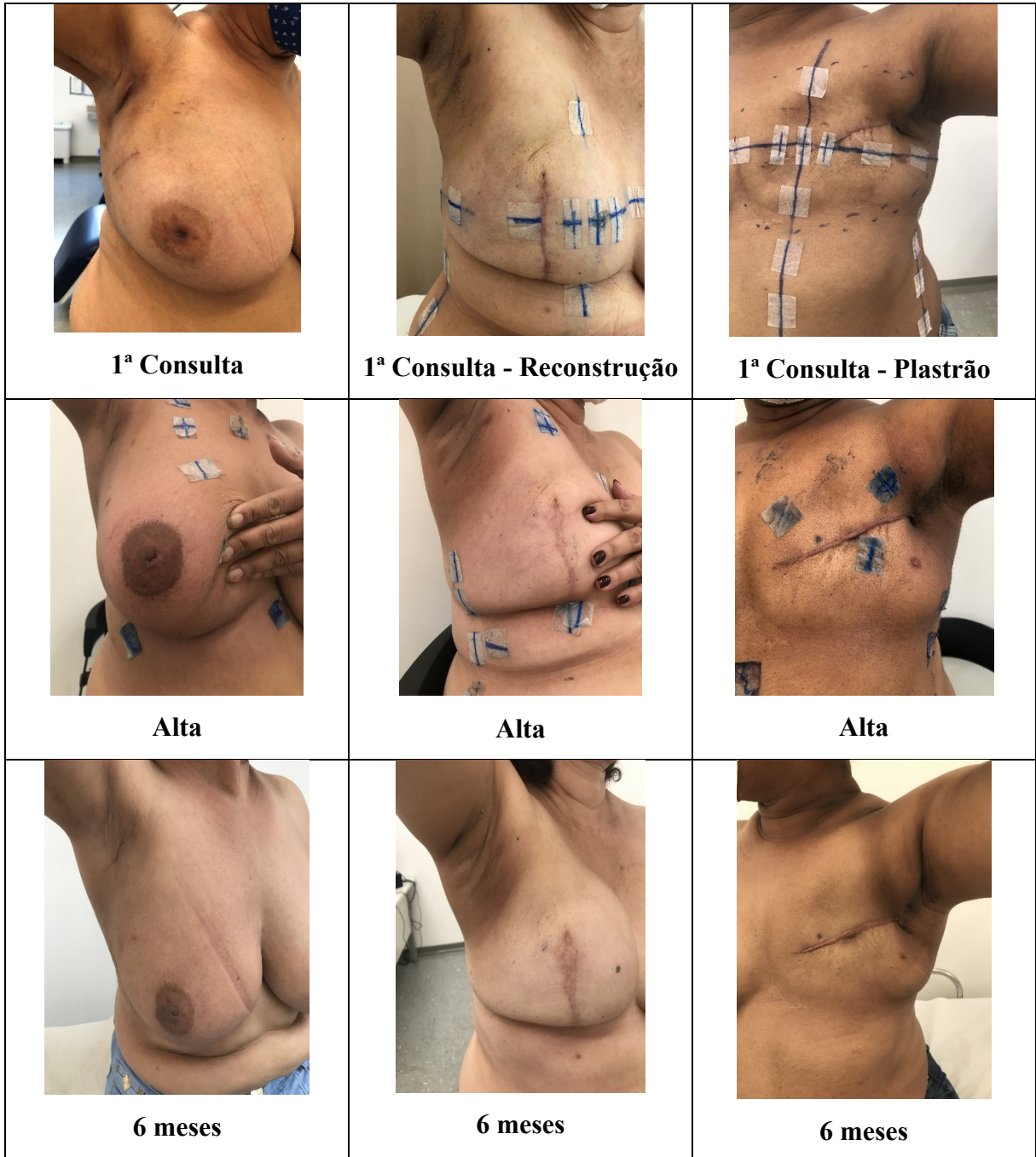


**6 meses**



**6 meses**

**FOTOGRAFIAS – Braço Experimental**



**FOTOGRAFIAS – Braço Controle**

		
<p><b>1ª Consulta</b></p>	<p><b>1ª Consulta - Prótese</b></p>	<p><b>1ª Consulta - Plastrão</b></p>
		
<p><b>Alta</b></p>	<p><b>Alta</b></p>	<p><b>Alta</b></p>
		
<p><b>6 meses</b></p>	<p><b>6 meses</b></p>	<p><b>6 meses</b></p>

**FOTOGRAFIAS – Braço Controle**





*Anexos*



## ANEXOS

Resultados de toxicidade aguda para ensaios clínicos randomizados comparando irradiação de mama e drenagens para tratamento hipofracionado versus o fracionamento convencional.

Estudo	Grupo de estudo – Dose RT			Grupo de estudo – Toxicidade (%)			RT de drenagem (%)	
	CF-RT	HF-RT	HF-RT	CF-RT	HF-RT	Grau	CF-RT	HF-RT
Yadav et al.(68)	50Gy/25	40Gy/15	43,4Gy/16	40%	29%	≥ 3	76%	64%
Wang et al. (2020) (69)	50Gy/25	43,5Gy/15	-	8%	3%	≥ 3	100%	100%
Wang et al. (2019)(32)	50Gy/25	43,5Gy/15	-	8%	3%	≥ 3	100%	100%
Tovanabruta et al. (2020)(70)	48-60Gy/ 24-30	39,7-47,8Gy 15-19	-	42,2%	5,7%	≥ 2	42,2%	5,7%
Rastogi et al. (2017)(71)	50Gy/25	42,72Gy/16	-	40%	48%	≥ 2	84%	86%
Mishra et al. (2016) (72)	50Gy/25	42,4Gy/16	-	32%	20%	≥ 2	97%	
Kouloulis et al. (2016)(73)	50Gy/25	48,3Gy/21	42,53Gy/16	40%	22,45%	≥ 2	100%	100%
Kim et al. (2021)(74)	50,4Gy/28	40Gy/15	-	12%	1,9%	≥ 2	39%	13,9%
Kawaguchi et al. (2019)(75)	50 Gy/25	41,6Gy/16	-	29,4%	14,8%	≥ 2	-	-
Dong et al. (2021)(76)	50-60Gy/ 25-30	42,56- 48Gy/16	-	29,6%	18,3%	≥ 2	-	-
Deantonio et al. (2016)(77)	50-60Gy/ 25-30	45-54Gy/18	-	47%	24%	≥ 2	-	-
De Felice et al. (2017)(78)	50-60Gy/ 25-30	42,56- 52,5Gy/23	-	73,5%	26,4%	≥ 2	-	-
Hou et al. (2015)(79)	45-59Gy/ 25-32	43,2- 50,4Gy/18	-	20%	22,5%	2	100%	100%
Lee et al. (2016)(80)	39-51Gy 13-17	50,4- 64,4Gy/28- 35	-	16,4%	0,2%	3	-	-

**AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition**

<b>Definições para T, N e M – Linfonodos regionais (N), Clínico (cN)</b>	
cNX*	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, previamente removidos)
cN0	Sem metástases linfonodais regionais (por imagem ou exame)
cN1	Metástases para linfonodo(s) axilar móvel ipsilateral de nível I, II
cN1mi**	Micrometástases (aproximadamente 200 células, maiores que 0,2 mm, mas nenhuma maior que 2,0 mm)
cN2	Metástases em linfonodos axilares de nível I e II ipsilaterais que são clinicamente fixos ou emaranhados; ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais na ausência de metástases linfonodais
cN2a	Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais de nível I, II fixos em um outro (emaranhado) ou a outras estruturas
cN2b	Metástases apenas em linfonodos mamários internos ipsilaterais na ausência de metástases linfonodais axilares
cN3	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular ipsilateral (axilar nível III) com ou sem comprometimento linfonodal axilar do nível I, II; ou em linfonodo(s) mamário interno ipsilateral com metástase em linfonodos do nível I, II axilares; ou metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) com ou sem envolvimento de linfonodo axilar ou mamário interno
cN3a	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsilateral(ais)
cN3b	Metástases em linfonodo(s) mamário interno ipsilateral e linfonodo(s) axilar(es)
cN3c	Metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(ais)

\*Nota: O carcinoma lobular in situ (CLIS) é uma entidade benigna e foi removido do estadiamento TNM no AJCC *Cancer Staging Manual*, 8ª Edição.

<b>Definições para T, N e M – Linfonodos regionais (N), Patológico (pN)</b>	
pNX*	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, não removido para estudo patológico ou removido anteriormente)
pN0	Nenhuma metástase linfonodal regional identificada ou apenas células tumorais isoladas (ITCs)
pN0(i+)	Apenas ITCs (agrupamentos de células malignas não maiores que 0,2 mm) no(s) linfonodo(s) regional(ais)
pN0(mol+)	Achados moleculares positivos pela reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR); nenhum ITC detectado
pN1	Micrometástases; ou metástases em 1-3 linfonodos axilares; e/ou em mamária interna clinicamente negativa com micrometástases ou macrometástases por biópsia do linfonodo sentinela

pN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, maiores que 0,2 mm, mas nenhuma maior que 2,0 mm)
pN1a	Metástases em 1–3 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior que 2,0 mm
pN1b	Metástases em linfonodo sentinela da mama interna ipsilateral, excluindo ITCs
pN1c	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástases em 4–9 linfonodos axilares; ou linfonodos positivos na mama interna ipsilaterais por imagem na ausência de metástases linfonodais axilares
pN2a	Metástases em 4–9 linfonodos axilares (pelo menos um depósito tumoral maior que 2,0 mm)
pN2b	Metástases em linfonodo da mama interna clinicamente detectada com ou sem confirmação microscópica; com gânglios axilares patologicamente negativos

Nota: os sufixos (sn) e (f) devem ser adicionados à categoria N para denotar confirmação de metástase por biópsia de linfonodo sentinela ou punção aspirativa por agulha fina/core biópsia por agulha, respectivamente.

\*A categoria cNX é usada com moderação nos casos em que os linfonodos regionais foram previamente removidos cirurgicamente ou onde não há documentação de exame da axila.

\*\*cN1mi raramente é usado, mas pode ser apropriado nos casos em que a biópsia do linfonodo sentinela é realizada antes da ressecção do tumor, mais provável de ocorrer em casos tratados com terapia neoadjuvante.

**AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition**

<b>Definições para T, N e M – Linfonodos regionais (N), Patológico (pN)</b>	
pN3	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares; ou em linfonodos infraclaviculares (axilares nível III); ou linfonodos mamários internos ipsilaterais positivos por imagem na presença de um ou mais níveis positivos I, II linfonodos axilares; ou em mais de três linfonodos axilares e micrometástases ou macrometástases pela biópsia do linfonodo sentinela em linfonodos da mama interna clinicamente negativos; ou em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais
pN3a	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um depósito tumoral maior que 2,0 mm); ou metástases para o infraclavicular (linfonodos no nível III axilar)
pN3b	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (linfonodos positivos na cadeia mamária interna por imagem); ou pN2a na presença de pN1b
pN3c	Metástases em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais

<b>Definições para T, N e M – Metástase (M)</b>	
M0	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases*
cM0(i+)	Nenhuma evidência clínica ou radiográfica de metástases na presença de células tumorais ou depósitos não maiores que 0,2 mm, detectados microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea, ou outro tecido nodal não regional em um paciente sem sintomas ou sinais de metástases
cM1	Metástases à distância detectadas por exames clínicos e meios radiográficos
pM1	Quaisquer metástases histologicamente comprovadas em órgãos distantes; ou se em linfonodos não regionais, metástases maiores que 0,2 milímetros

### AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition

Estadiamento			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Notas:

1. T1 inclui T1mi.
2. Tumores T0 e T1 com micrometástases nodais (N1mi) são estadiados como IB.
3. Tumores T2, T3 e T4 com micrometástases nodais (N1mi) são estadiados usando a categoria N1.
4. M0 inclui M0(i+).
5. A designação pM0 não é válida; qualquer M0 é clínico.
6. Se um paciente apresentar doença M1 antes da terapia sistêmica neoadjuvante, o estágio é considerado IV e permanece no estágio IV, independentemente da resposta à terapia neoadjuvante.
7. A designação do estágio pode ser alterada se os estudos de imagem pós-cirúrgicos revelarem a presença de metástases à distância, desde que os estudos sejam realizados dentro de 4 meses de diagnóstico na ausência de progressão da doença, e desde que o paciente não recebeu terapia neoadjuvante.
8. O estadiamento após a terapia neoadjuvante é designado com o prefixo “yc” ou “yp” para a classificação T e N. Não há grupo de estágio anatómico atribuído se há uma resposta patológica completa (pCR) à terapia neoadjuvante, por exemplo, ypT0ypN0cM0.

Descrição		Volume	Braço convencional 50 Gy em 25 frações, boost sequencial	Braço hipofracionado 40 Gy em 15 frações, boost concomitante
Constraint dose cardíaca 1	Ideal	≤ 5% do coração para a neoplasia da mama esquerda e 0% do coração para neoplasia da mama direita	≥ 20 Gy	≥ 16 Gy
	Aceitável	≤ 5% do coração para a neoplasia da mama esquerda e 0% do coração para neoplasia da mama direita	≥ 25 Gy	≥ 20 Gy
Constraint dose cardíaca 2	Ideal	≤ 30% do coração para a neoplasia da mama esquerda e 10% do coração para neoplasia da mama direita	≥ 10 Gy	≥ 8 Gy
	Aceitável	≤ 35% do coração para a neoplasia da mama esquerda e 15% do coração para neoplasia da mama direita	≥ 10 Gy	≥ 8 Gy
Constraint dose cardíaca 3	Ideal	A dose média é	≤ 4 Gy	≤ 3,2 Gy
	Aceitável	A dose média é	≤ 5 Gy	≤ 4 Gy
Dose no pulmão ipsilateral	Ideal	≤ 15% do pulmão ipsilateral recebe	≥ 20 Gy	≥ 16 Gy
	Aceitável	≤ 20% do pulmão ipsilateral recebe	≥ 20 Gy	≥ 16 Gy
Dose no pulmão ipsilateral Constraint 1	Ideal	≤ 35% do pulmão ipsilateral recebe	≥ 10 Gy	≥ 8 Gy
	Aceitável	≤ 40% do pulmão ipsilateral recebe	≥ 10 Gy	≥ 8 Gy
Dose no pulmão ipsilateral Constraint 2	Ideal	≤ 50% do pulmão ipsilateral recebe	≥ 5 Gy	≥ 4 Gy

	Aceitável	$\leq 50\%$ do pulmão ipsilateral recebe	$\geq 5$ Gy	$\geq 4$ Gy
Pulmão contralateral	Ideal	$\leq 10\%$ do pulmão recebe	5 Gy	4 Gy
	Aceitável	$\leq 15\%$ do pulmão recebe	5 Gy	4 Gy
Mama contralateral	Ideal	Dmax é	$\leq 3$ Gy	$\leq 2,4$ Gy
	Aceitável	Dmax é	$\leq 3,3$ Gy	$\leq 2,64$ Gy

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Radioterapia hipofracionada versus fracionamento convencional após cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação de drenagens linfonodais: ensaio clínico randomizado fase II para avaliação de toxicidade aguda.

**Pesquisador:** Gabriel Oliveira Bernardes Gil

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 51139715.0.0000.5123

**Instituição Proponente:** Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.655.685

#### **Apresentação do Projeto:**

As pacientes elegíveis a participar no estudo são mulheres a partir de 18 anos, portadoras carcinoma da mama, estadio T1-3 com pelo menos 1 linfonodo positivo. A cirurgia pode ser mastectomia ou cirurgia conservadora com pesquisa do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar. As pacientes terão que estar aptas para realização de quimioterapia e/ou hormonioterapia quando indicado. Serão excluídos da seleção os casos com margem comprometida pós-cirurgia, metástases para linfonodos supraclaviculares os de mama interna, radioterapia torácica prévia, além de doenças do colágeno e câncer de mama bilateral. Não haverá restrição quanto à lateralidade da mama, ao grau histológico, ao status dos receptores de estrógeno, progesterona ou HER2 à imunohistoquímica, nem à utilização de terapia hormonal. As pacientes serão informadas sobre todos os aspectos da pesquisa e após

Endereço: Rua Juramento, 1464

Bairro: Saudade

CEP: 30.285-000

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3489-1548

Fax: (31)3461-4840

E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br

Continuação do Parecer: 3.655.685

concordarem em participar, deverão assinar um termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Será realizada técnica de radioterapia conformada 3D. A paciente será posicionada em rampa padrão em posição supina. Em seguida, será realizada uma tomografia computadorizada para planejamento conformacional tridimensional da RT. Os volumes-alvo serão definidos baseados no consenso de delineamento definido pela RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Li 2009). O delineamento dos volumes de tratamento e o planejamento dosimétrico serão realizados utilizando-se sistema de planejamento Eclipse (Varian

Medical Systems, Palo Alto, CA, EUA) ou Focal (Elekta, Stokolm, Sweden). Na análise dosimétrica, pelo menos 95% do volume-alvo da mama deverá receber 95% da dose de prescrição. O ponto de dose máxima não poderá ser > 110%. As avaliações clínicas ocorrerão semanalmente durante o tratamento e após a RT, na 4a e 8a semanas. Todas as toxicidades relacionadas ao tratamento, incluindo dermatite, dor, edema, fadiga serão graduadas de acordo a "Common Toxicity Criteria for Adverse Events" (CTCAE), versão 3.0 (Trotti et al., 2003). Serão realizadas fotografias das mamas no momento do planejamento e após a RT aos 1 e 2 meses, e as alterações na aparência da mama serão graduadas por 2 radiooncologistas. A percepção e a qualidade de vida das pacientes também serão coletadas através da utilização de questionário específico, a ser aplicado em 3 momentos: antes do início da RT, ao término e 1 mês após a RT. Os questionários a serem utilizados serão o EORTC QLQ-30 e o questionário complementar específico para câncer de mama QLQ-BR23, que apresentam versão traduzida e validada para o português. Autorização para a utilização dos referidos questionários à "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) já concedida pelo pesquisador. O estudo foi desenhado para recrutar 112 pacientes o que leva um poder estatístico de 90%

com nível de significância estatística de 0,1

de testar a hipótese que a probabilidade de efeitos cosméticos adversos com hipofracionamento não é 10% pior que a probabilidade de efeitos

adversos cosméticos com fracionamento convencional; assumindo a prevalência de efeitos adversos de 35% com hipofracionamento e 40% com fracionamento convencional e taxa de abandono de 5%. A hipótese é de que a eficácia e toxicidade são semelhantes nos dois grupos de tratamento

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Comparar a toxidade aguda cutânea entre os regimes de hipofracionamento para pacientes

Endereço: Rua Juramento, 1464  
Bairro: Saudade CEP: 30.285-000  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3489-1548 Fax: (31)3461-4840 E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br

Continuação do Parecer: 3.655.685

submetidas cirurgia conservadora ou mastectomia com irradiação das drenagens nodais.

Objetivo Secundário:

- Analisar a toxicidade aguda da RT através da verificação da ocorrência de efeitos adversos agudos, como reação na pele, dor, alterações na consistência ou volume da mama ou fadiga, na radioterapia hipofracionada locorregional versus fracionamento convencional - Avaliar, em Escala EORTV QLQ-C30 e BR23, a qualidade de vida na radioterapia hipofracionada locorregional versus fracionamento convencional - Avaliar a segurança oncológica, determinando taxa de controle local e sobrevida câncer específica da na radioterapia hipofracionada locorregional versus fracionamento convencional - Analisar, através da perspectiva do médico assistente, as possíveis alterações estéticas da mama na radioterapia hipofracionada locorregional versus fracionamento convencional - Avaliar a viabilidade de um esquema hipofracionado em nosso meio, considerando a adesão das pacientes ao tratamento.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Aumento da toxicidade cutânea com redução da qualidade de vida.

Benefícios: Maior aderência das pacientes ao tratamento com a redução do tempo de tratamento e possibilidade de tratar mais pacientes em um mesmo aparelho quando analisado números de pacientes tratadas por um determinado período de tempo.

O pesquisador garante ainda zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações que serão obtidas e utilizadas no desenvolvimento da presente pesquisa;

tornar público os resultados da pesquisa (quer sejam favoráveis ou não) em periódicos científicos e/ou encontros, respeitando sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos de pesquisa, não havendo qualquer acordo restritivo à divulgação.

Comunicar ao CEP o encerramento ou a suspensão da pesquisa, por meio de relatório apresentado semestralmente ou na ocasião da interrupção da pesquisa.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador enviou resposta ao parecer inicial uma carta datada do dia 30/09/2019. Considerações foram feitas em relação às sugestões iniciais do CEP sobre:

- 1) Estratificação dos pacientes nos braços do estudo;
- 2) Adequações no TCLE;

Endereço: Rua Juramento, 1464  
Bairro: Saudade CEP: 30.285-000  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3489-1548 Fax: (31)3461-4840 E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br

Continuação do Parecer: 3.655.685

- 3) Cronograma de estudo;
- 4) Definição dos centros participantes com a exclusão da Fundação de Saúde Dilson de Quadros Godinho.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto e demais declarações foram apresentadas e estão em acordo com a legislação vigente. Foram incluídos o TCLE e o cronograma atualizados de acordo com a solicitação inicial do CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugere-se que a avaliação da resposta/ desfecho do tratamento experimental seja feita por investigadores "cegos" em relação ao tipo de intervenção.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1390195_E4.pdf	01/10/2019 21:24:09		Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.pdf	01/10/2019 21:13:56	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	Carta_de_esclarecimento.pdf	01/10/2019 21:13:32	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BALEIA.pdf	01/10/2019 21:11:55	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	TermodeautorizacaoSantaCasadeMaceio.pdf	02/07/2019 10:02:04	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	Termo_responsab_pesquisador_MaterDei.pdf	18/05/2019 10:14:13	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	Folhaderosto_MaterDei.pdf	18/05/2019 10:11:52	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_Baleia.pdf	18/05/2019 10:10:46	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	TCLE_MaterDei_Coparticipante.pdf	18/05/2019 10:09:35	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	Cronograma.jpeg	18/03/2019 15:03:37	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
Outros	emenda.doc	24/05/2016 18:48:21	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito



**Hospital da Baleia**  
Alta Complexidade com Solidariedade

**HOSPITAL DA BALEIA/  
FUNDAÇÃO BENJAMIN  
GUIMARÃES**



Continuação do Parecer: 3.655.685

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto15fev16.docx	15/02/2016 22:57:01	Gabriel Oliveira Bernardes Gil	Aceito
---	---------------------	------------------------	-----------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 22 de Outubro de 2019

---

**Assinado por:**

**José Antonio Guimarães Ferreira  
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Juramento, 1464

Bairro: Saudade

CEP: 30.285-000

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3489-1548

Fax: (31)3461-4840

E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br