



Parecer Técnico Científico

# RADIOTERAPIA INTRA-OPERATÓRIA COM ELÉTRONS NO CÂNCER DE MAMA INICIAL

Prof. Marcos Santos MD PhD

Universidade de Brasília



## Resumo executivo:

**Título/pergunta:** a técnica de radioterapia intra-operatória apresenta eficácia e segurança comparável à radioterapia externa conformacional em mulheres entre 48 e 75 anos com câncer de mama inicial submetidas a cirurgia conservadora?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** favorável

**Breve justificativa para a recomendação:** trata-se de tecnologia alternativa menos custosa que aquela já incorporada no ROL (sob a perspectiva dos planos de saúde), que apresenta menos efeitos colaterais e, potencialmente, resulta em melhor qualidade de vida para as pacientes portadoras de neoplasia de mama inicial tratadas com cirurgia conservadora, quando o tumor tem até 2,0 cm de diâmetro, graus I ou II, não classificado como triplo negativo e com axila não comprometida pela neoplasia.

**População alvo:** pacientes com idade entre 48 e 75 anos, portadoras de neoplasia de mama inicial (diâmetro do tumor de até 2,0 cm) submetidas a cirurgia conservadora com margens livres, quando o tumor é classificado como graus I ou II, não classificado como triplo negativo e com axila não comprometida pela neoplasia.

**Tecnologia:** radioterapia intraoperatória com elétrons

**Comparador:** radioterapia externa conformacional (sinônimos: radioterapia conformada, radioterapia tridimensional, radioterapia 3D).

**Local de utilização da tecnologia:** acelerador linear (LINAC) regular, fartamente disponível na rede privada de saúde brasileira

**Processo de busca e análise das evidências científicas:** flowchart, anexo I

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:**

Desfecho: controle local – qualidade alta

Desfecho: sobrevida global – qualidade alta

Desfecho efeitos secundários – qualidade moderada

**Síntese das informações econômicas:** Trata-se de tecnologia com eficácia comparada àquela considerada padrão, atualmente, pelo ROL de procedimentos da Agência Nacional de Saúde, mas com menor valor de reembolso, sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. Representa, assim, rara oportunidade de incorporação tecnológica menos custosa e mais confortável para a paciente, podendo resultar em economia de recursos a curto e a longo prazos.

## Autor do documento:

Dr Marcos Santos MD PhD

CRM DF 14301

Médico Radioterapeuta

Professor do Programa de Pós-Graduação em Bioética

Cátedra UNESCO de Bioética, Universidade de Brasília

E-mail: [marcosrxt@gmail.com](mailto:marcosrxt@gmail.com) ou [mrCsantos@unb.br](mailto:mrCsantos@unb.br)

Telefone: 61 983554308

Declaração de potenciais conflitos de interesse:

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Sumário:

<b>Resumo executivo:</b> .....	<b>1</b>
<b>Autor do documento:</b> .....	<b>3</b>
<b>Declaração de potenciais conflitos de interesse:</b> .....	<b>4</b>
<b>Sumário:</b> .....	<b>5</b>
<b>Introdução:</b> .....	<b>6</b>
Opções terapêuticas .....	<b>7</b>
<b>Descrição da tecnologia</b> .....	<b>8</b>
<b>Descrição das tecnologias alternativas</b> .....	<b>9</b>
<b>Porque radioterapia intra-operatória com elétrons?</b> .....	<b>10</b>
<b>Racional do uso da radioterapia intra-operatória no câncer de mama inicial</b> .....	<b>10</b>
<b>Análise da evidência:</b> .....	<b>10</b>
Critérios de inclusão e exclusão de artigos: .....	<b>12</b>
Resultados dos estudos selecionados: .....	<b>12</b>
Interpretação dos resultados:.....	<b>13</b>
Qualidade da evidência .....	<b>14</b>
<b>Avaliação econômica:</b> .....	<b>14</b>
Resultado da análise econômica:.....	<b>15</b>
<b>Considerações éticas:</b> .....	<b>16</b>
<b>Recomendação:</b> .....	<b>16</b>
<b>Considerações finais:</b> .....	<b>17</b>
<b>Referências:</b> .....	<b>18</b>
<b>Anexo I: Flowchart</b> .....	<b>21</b>

## Introdução:

A neoplasia de mama é o tumor maligno mais frequente entre as mulheres brasileiras. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), eram esperados, para o ano de 2018, 59.700 novos casos desta neoplasia, o que resulta em um risco estimado de 56,33 novos casos para cada grupo de 100 mil mulheres/ano(1). Considerando-se a população mundial, o câncer de mama também é o mais frequente na população feminina, com uma estimativa, para o ano de 2012, de 1,67 milhão de casos novos ao redor do mundo, o que corresponde a 1/4 de todos os tumores diagnosticados em mulheres(2).

Apesar dos avanços recentes, a incidência diferente entre as diversas regiões do Brasil é sinal, entre outros fatores, das dificuldades de acesso ao diagnóstico. Por exemplo: a incidência desta neoplasia da cidade de Cuiabá/MT é quase metade daquela observada em Porto Alegre/RS, evidenciando que o acesso ao diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a um tratamento com maiores probabilidades de sucesso, é limitado e desigual entre as várias regiões do Brasil(1).

Vários fatores estão envolvidos na etiologia do câncer de mama: idade à primeira menstruação inferior 12 anos; menopausa após os 55 anos; nuliparidade; primeira gravidez após os 30 anos; uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa, especialmente se por tempo prolongado; exposição à radiação ionizante; consumo de bebidas alcoólicas; dietas hipercalóricas; sedentarismo; e predisposição genética (pelas mutações em determinados genes transmitidos na herança genética familiar – principalmente por dois genes de alto risco, BRCA1 e BRCA2)(3). É importante observar que a neoplasia de mama tem elevado custo social, porque atinge mulheres em idade produtiva e seu tratamento utiliza-se de várias tecnologias de alto custo, com tendência clara de aumento nos últimos anos(4-8).

Não há, no Brasil, estimativas de quantas pacientes são diagnosticadas em estádios iniciais, embora se saiba, a partir de dados publicados a respeito da epidemiologia desta patologia em outros países, que este número está ligado à cobertura de mamografia de screening entre as mulheres e pode chegar, segundo algumas séries, a 70%. Deve, portanto, ser muito variável entre as várias regiões do Brasil(9, 10).

## Opções terapêuticas

O tratamento padrão para a neoplasia de mama inicial é a cirurgia (mastectomia total ou parcial) seguida ou não de tratamento adjuvante com quimio/hormônio e/ou radioterapia. A radioterapia está indicada quando a cirurgia é parcial, ou seja, não remove todo o parênquima da glândula mamária. Após a cirurgia conservadora, a irradiação da mama reduz a incidência de recorrência local em 5 anos de 26 para 7%, aumentando a sobrevida causa específica desta população em 5,4%(11). Normalmente, a radioterapia se dirige à mama toda na dose de 50 Gy em 25 frações e, posteriormente, é aplicado um reforço sobre o quadrante acometido, com dose de 16 Gy em 8 frações(12).

Com o seguimento das pacientes não irradiadas, observou-se que, respeitadas algumas características que definem o subgrupo de baixo risco, as recidivas se concentravam, fundamentalmente, no quadrante inicialmente acometido. As características são as seguintes: idade  $\geq 50$  anos, margens  $\geq 2$  mm, tumor *in situ* ou classificado como T1 (diâmetro  $< 2$  cm). Assim sendo, fazia-se desnecessária a irradiação de todo o parênquima mamário, sendo, teoricamente, suficiente, a irradiação do quadrante acometido, o que ficou conhecido como irradiação parcial da mama (IPM)(13).

Dentre as técnicas disponíveis para a irradiação parcial da mama, há a própria radioterapia conformacional(14-17), a braquiterapia(18-24) e a radioterapia intra-operatória com elétrons (IOeRT)(25). A radioterapia intra-operatória com fótons (IOpRT), também descrita na literatura, é, neste momento, de utilização desaconselhada. Uma vez que o seguimento das pacientes incluídas no estudo pivotal(26) é, ainda, considerado curto, gerando incertezas a respeito da eficácia desta tecnologia a longo prazo. Assim sendo, é consenso que a IOpRT não deva ser, por ora, utilizada fora de um rigoroso protocolo de pesquisa(13). Esta tecnologia (IOpRT) só é aplicável através de acelerador linear específico (TARGIT) e já foi avaliada, anteriormente, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) ([http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Radioterapia\\_TumorMama\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Radioterapia_TumorMama_final.pdf)), com recomendação contrária à incorporação da tecnologia pelo SUS, uma vez que o modelo



econômico apresentado pelo demandante apresentava falhar metodológicas que necessitavam de correções. Ressalta-se, porém, que, conforme incluído na 23ª edição do Manual de Bases Técnicas – Oncologia, do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), o uso de técnica de radioterapia intraoperatória (em dose única e antes do fechamento da ferida operatória) imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora, pode ser autorizada, registrada e faturada conforme explicitado no referido Manual. Não há, no supracitado documento, diferenciação quanto à energia de tratamento (fótons ou elétrons), diferenciação esta que se faz, atualmente, de importância capital. Haja vista as limitações apontadas para o tratamento efetuado com fótons.

Das técnicas supramencionadas e validadas, segundo a literatura internacional, para a irradiação parcial da mama, são de cobertura obrigatória, segundo o ROL de procedimentos da Agência Nacional de Saúde, a radioterapia conformacional e a braquiterapia. Ainda não tem cobertura obrigatória a IOeRT. Este parecer versa sobre esta tecnologia. E apresenta uma vasta revisão bibliográfica, associada a uma valoração econômica a respeito da pertinência da inclusão desta tecnologia no supracitado documento.

## Descrição da tecnologia

A abordagem mais utilizada de aplicação de IOeRT dá-se através do transporte da paciente da sala de cirurgia para o departamento de radioterapia durante o ato cirúrgico, para que lhe seja aplicada a radiação e, posteriormente, a paciente volta ao centro cirúrgico para que o procedimento seja terminado(27). Com a paciente sob anestesia geral, a ressecção segmentar deve obedecer a critérios cirúrgicos oncológicos, com retirada em bloco do foco tumoral com ampla remoção de margem de tecido sadio, fáscia muscular e pele (quando necessário). O material retirado é examinado para avaliar a histologia da lesão, a unicentricidade, as dimensões e a amplitude das margens de ressecção no intraoperatório. O patologista deve avaliar o espécime no intraoperatório para confirmação da presença da lesão de até 2,5 cm de diâmetro e avaliar a localização da mesma em relação às margens da ressecção, que devem ser marcadas com tinta nanquim (tinta-da-china). As margens devem ser “raspadas” para citologia e/ou submetidas a cortes histológicos. O tecido é, então, seccionado a cada 5mm e as seções devem

ser devidamente avaliadas. As margens obrigatoriamente devem estar negativas a princípio ou após ampliação solicitada. A linfadenectomia deve ser realizada por técnica de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar tradicional, como de hábito. A glândula a ser irradiada é, então, preparada com a aproximação dos retalhos glandulares oportunamente separados do plano subcutâneo e suturados; a parede torácica é protegida com disco de chumbo de espessura de 3mm, revestido com material de menor densidade, para minimizar o retroespalhamento. Após a realização da cirurgia conservadora e o preparo local da mama para a radioterapia intraoperatória com elétrons, a paciente, sob anestesia e acompanhada da equipe anestésica e de enfermagem, é transportada para a sala do acelerador linear e devidamente posicionada pela equipe, de forma a alinhar o colimador ao feixe de elétrons, que incide no leito operatório. A pele é afastada do campo de irradiação. O registro fotográfico do campo final é demarcado com tinta especial (caneta para marcação cutânea). A porção da glândula mamária adjacente ao quadrante retirado é irradiada em dose única com radioterapia intraoperatória com elétrons, empregando acelerador linear de partículas (LINAC) com energia de elétrons nas faixas de 6 a 12 MeV, com nível individualizado baseando-se na espessura da glândula a ser irradiada, observada no momento do tratamento. A dose administrada validada em estudo pivotal fase III anterior é de 21 Gy(25). A paciente é, após a irradiação, submetida a fechamento da ferida cirúrgica e a pós-operatório padrão, idêntico àquele da paciente não submetida à radioterapia intra-operatória com elétrons.

É importante observar que não se conhece, após larga experiência mundial na utilização desta tecnologia, nenhuma contraindicação, se respeitados os rígidos critérios de inclusão utilizados no estudo pivotal(25).

## Descrição das tecnologias alternativas

A radioterapia conformacional se inicia através da aquisição de imagens para planejamento através de tomografia computadorizada. Com estas informação disponível, transferida para o sistema de planejamento, médico e físico trabalham na melhor estratégia para aplicação dos feixes de radiação, que devem atingir o mínimo possível tecidos como coração e pulmão. Uma vez finalizado este processo, a paciente é chamada para o procedimento conhecido como simulação, quando as incidências dos raios é checada através dos check-filmes(28, 29).

Confirmada esta etapa do procedimento é, então, agendado o início do tratamento que se prolonga, normalmente, por até 30 dias úteis consecutivos(12).

## Porque radioterapia intra-operatória com elétrons?

Duas vantagens técnicas importantes da IOeRT, em comparação com a radioterapia externa convencional (RT 3D ou conformacional), merecem ser mencionadas. São a visualização direta do volume alvo e, também, a possibilidade de proteger os tecidos saudáveis, afastando-os do caminho do feixe de radiação e diminuindo, potencialmente, os efeitos adversos; e o uso de feixes de elétrons, que permite a administração de uma dose homogênea a uma camada selecionada de tecidos ao redor do tumor removido ou, menos frequentemente, doença grosseira irressecável ou residual (27).

## Racional do uso da radioterapia intra-operatória no câncer de mama inicial

A probabilidade de controle do tumor para uma determinada dose absorvida diminui com um aumento no número inicial de células malignas (assumindo que não há diferenças na radiosensibilidade celular). Portanto, quanto maiores os volumes do tumor, maior a dose necessária para atingir a mesma taxa de controle. Assim sendo, a IOeRT oferece uma importante vantagem teórica em comparação com a radioterapia externa pós-operatória convencional. Neste último caso, o tempo entre a remoção cirúrgica do tumor e o início da radioterapia permite o repovoamento dos clones neoplásicos presentes na doença residual microscópica. De fato, após a cirurgia, pode haver "repopulação acelerada", durante a qual as primeiras fases do crescimento celular neoplásico seguem um curso exponencial. Assim, aplicar a IOeRT imediatamente após a cirurgia (seja como um impulso ou como tratamento único) pode evitar este problema(27).

## Análise da evidência:

Foi realizada uma busca de evidências científicas, conforme Tabela 01:

<b>População</b>	Pacientes com neoplasia de mama inicial (estádios I) submetidas a cirurgia conservadora
<b>Intervenção</b>	Radioterapia intra-operatória com elétrons
<b>Comparadores</b>	Radioterapia externa conformacional sobre toda a mama
<b>Desfechos</b>	Controle local e sobrevida global

### **Perguntas fundamentais a serem discutidas:**

1. A radioterapia intraoperatória com elétrons, em pacientes idade entre 48 e 75 anos com cancer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas tem eficácia comparável à radioterapia conformacional?
2. A radioterapia intraoperatória com elétrons, em pacientes idade entre 48 e 75 anos com cancer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas tem níveis comparáveis de efeitos secundários, quando comparada à radioterapia conformacional?

### **Foram avaliada a base de dados PubMed, com os seguintes termos de busca:**

((“breast cancer”[tw] OR “breast tumor”[tw] OR “breast carcinoma”[tw] OR “breast neoplasms” (30)) AND (radiotherapy (30) OR “radiation therapy”[tw]) AND (“intraoperative radiotherapy”[tw] AND (electron (30))))

Não foi acrescentada nenhuma limitação de idioma no processo de busca

Busca retornou 21 artigos

### **Com filtro para ensaios clínicos:**

((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab])) OR (drug therapy[sh])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Busca retornou 6 artigos.

## Excluídos estudos fase I ou fase II:

Busca retornou 1 artigo

Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. The Lancet Oncology. 2013;14(13):1269-77 (Flowchart – anexo I)

## CrITÉRIOS de inclusÃO e exclusÃO de artigos:

**CrITÉRIOS:** estudo fase III randomizado que compara a estratégia proposta àquela coberta, atualmente, pelo ROL de procedimentos da Agência Nacional de Saúde

**População ou subgrupos de interesse:** pacientes com idade entre 48 e 75 anos, com diagnóstico de neoplasia de mama inicial submetidas a cirurgia conservadora com margens livres, com neoplasia apresentando diâmetro máximo de 2,5 cm e axila clinicamente negativa,

**Intervenção ou tecnologia avaliada:** radioterapia intraoperatória com elétrons

Desfechos: controle local e sobrevida global

## Resultados dos estudos selecionados:

Tabela 02: resultado dos estudos selecionados:

Identificação do estudo	País onde foi realizado	Número de participantes	Tipo de estudo	Intervenção realizada	Alternativas de comparação	Descrição dos desfechos	Resultados obtidos	Vieses e limitações
Veronesi et cols. 2013	Itália	1305	Prospectivo e randomizado	Radioterapia intraoperatória com elétrons	Radioterapia conformacional (3D)	Controle local e sobrevida global	Observou-se aumento pequeno das falhas locais (dentro do limite previamente considerado aceitável) sem nenhuma diferença de sobrevida global ao final do largo seguimento. Observou-se diminuição importante dos efeitos secundários relacionados ao tratamento nas pacientes submetidas a radioterapia intraoperatória	Informações a respeito dos efeitos secundários não estavam disponíveis para todas as pacientes. (somente 876 pacientes foram avaliadas neste quesito)

## Interpretação dos resultados:

Trata-se de estudo prospectivo e randomizado de não inferioridade publicado no prestigioso Lancet Oncology no ano de 2013. Foi executado no Instituto Europeu de Oncologia, sob a liderança de Dr. Veronesi. Foram incluídas 1305 pacientes que foram randomizadas para receberem a radioterapia intraoperatória com elétrons (651 pacientes) ou o tratamento até então considerado padrão (radioterapia externa conformacional ou 3D, 654 pacientes). Os pesquisadores entenderam que um índice de recidivas locais de até 7,5% em 5 anos, no grupo experimental, seria evidencia suficiente de equivalência entre os tratamentos. Para tanto, estimou-se que uma amostra de 824 pacientes seria suficiente para um poder de 90% de demonstração de tal objetivo.

Após um seguimento médio superior a 5 anos, observou-se um ligeiro (porém significativo) aumento das recidivas locais no grupo tratado com radioterapia intra-operatória com elétrons (4,4 vs. 0,4%,  $p=0,0001$ ). Não houve, no entanto, graças ao resgate efetivo neste pequeno grupo de pacientes, nenhuma diferença de sobrevida global (SG 5 anos: 96,8% e 96,9%, respectivamente,  $p=0,59$ ). A pequena diferença no controle local pode ser explicada pelo excelente resultado obtido pelas mulheres tratadas com RT 3D, que reflete a excelência do centro onde foi efetuado o tratamento. Series progressas, com pacientes submetidas a radioterapia conformacional, mostravam índices de falha local superiores a 3% no mesmo período(11, 31-33).

O grupo prosseguiu na investigação e, quando excluídas as pacientes com tumores com diâmetro superior a 2 cm, grau III, com axila comprometida com 4 ou mais linfonodos e tumores triplo negativos, o índice de recorrência local entre as pacientes tratadas com radioterapia intraoperatória com elétrons foi de 1,5%, absolutamente comparável àquele obtido no grupo controle. Trata-se, portanto, de subgrupo de pacientes que podem ser seguramente tratadas com IOeRT.

Com relação aos efeitos secundários, infelizmente nem todas as pacientes tiveram seus resultados avaliados, por questões de deficiência de relato de informações (o que pode ser uma

fonte de *bias*). Mas ainda assim, tendo sido analisadas 876 pacientes, houve uma diminuição importante de efeitos secundários observados na pele (eritema, secura, hiperpigmentação, prurido), em favor das pacientes submetidas a radioterapia intraoperatória com elétrons.

### Qualidade da evidência

- Desfecho: controle local – alta
- Desfecho: sobrevida global – alta
- Desfecho: efeitos secundários - moderada

Obs.: é importante mencionar que o estudo TARGIT(26) não foi incluído na presente revisão bibliográfica porque refere-se à radioterapia intraoperatória com fótons (IOpRT) (e não elétrons), além de demandar equipamento específico para a sua aplicação. A IOpRT é, neste momento, de utilização desaconselhada. Uma vez que o seguimento das pacientes incluídas no estudo pivotal(26) é, ainda, considerado curto, gerando incertezas a respeito da eficácia desta tecnologia a longo prazo. Assim sendo, é consenso que a IOpRT não deva ser, por ora, utilizada fora de um rigoroso protocolo de pesquisa(13).

### Avaliação econômica:

Uma vez que observou-se que a radioterapia intra-operatória com elétrons, no tratamento do câncer de mama inicial, apresenta eficácia comparável à terapêutica padrão atualmente no Brasil, optou-se por uma análise de minimização de custos, considerando valores de reembolso de consultas, exames e procedimentos, de acordo com Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 5ª edição(34).

**População alvo:** mulheres com idade entre 48 e 75 anos com cancer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, graus I ou II, com axila negativa ou comprometida com até 3 linfonodos e tumores não triplo-negativos.

**Horizonte da análise:** o estudo de Veronesi et cols. acompanhou os pacientes durante um período mediano de 5,8 anos(25). Considerou-se, assim, na presente análise econômica, o mesmo período de tempo

**Perspectiva:** a perspectiva adotada foi a das Operadoras do Sistema de Saude Suplementar Brasileiro

**Comparador:** foi utilizado como comparador o tratamento irradiante considerado padrão no tratamento de mulheres com neoplasia inicial da mama: a radioterapia conformacional(12).

**Desfecho:** para a presente análise, considerou-se apenas o custo total dos tratamentos, radioterapia intraoperatória com elétrons e radioterapia conformacional, calculados, conforme discriminado acima, com base na Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos (CBHPM)(34).

**Tabela 03:** preço unitário

Ítem de custo	Preço unitário	Fonte
IOeRT	R\$ 12.189,66	CBHPM 4.12.03.16-0
RT 3D	R\$ 25.158,39	CBHPM 4.12.03.06-2

Resultado da análise econômica:

**Tabela 04:** Custo-minimização

Tratamento	Custo do tratamento	Incremental
IOeRT	R\$ 12.189,66	
RT 3D	R\$ 25.158,39	-R\$ 12.968,73

A IOeRT apresentou redução de custo quando comparada à RT 3D, ocasionando uma redução de R\$ 12.968,73 reais. O resultado indica uma economia direta de 51,5% nos custos do tratamento



com radiação na mulher com neoplasia de mama inicial, cuja idade está compreendida entre 48 e 75 anos, que foram submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, e os tumores tinham diâmetro inferior a 2 cm, graus I ou II, com axila negativa ou comprometida com até 3 linfonodos, sendo os tumores não triplo-negativos.

### Considerações éticas:

Não foram localizados textos discutindo aspectos éticos da IOeRT. Em relação aos estudos de preferências, foram localizados dois estudos: Alvarado entrevistou 81 pacientes, dos quais 52 aceitaram um risco adicional de 2,3%, em média(35). Corica obteve informação de 172 profissionais da saúde envolvidos no cuidado de pacientes com câncer de mama, coletando dados por questionários auto-preenchidos para avaliar o risco aceito para recorrência de câncer de mama para a IOeRT. O valor obtido foi variável, sendo que 18% consideraram a IOeRT aceitável apenas se oferecer um risco equivalente, 56% consideraram a IOeRT aceitável com um aumento máximo do risco de 1% a 3% e 19% concordaram com um aumento máximo aceitável de risco de 4% a 5%(36).

Há um benefício potencial da aplicação da IOeRT em substituição à RT 3D uma vez que o tratamento em apenas uma fração pode melhorar a qualidade de vida das pacientes, através do ato de evitar as múltiplas visitas ao hospital, necessárias para a aplicação da RT 3D. Embora não haja um dado específico a respeito, algumas mulheres não terminam a irradiação conforme prescrita; assim sendo, tratamento em apenas uma fração pode (ao menos, potencialmente) melhorar o acesso ao tratamento, assim como os seus resultados.

### Recomendação:

Recomenda-se, baseado no que vai acima, a incorporação da radioterapia intraoperatória com elétrons no Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde. Uma vez que apresenta eficácia semelhante à tecnologia padrão já incorporada (radioterapia conformacional), com menores custos para os pagadores, sendo que os efeitos benéficos claramente superam aqueles

eventualmente considerados indesejáveis, com boa e fundamentada evidencia científica.

Entende-se que é possível que a maior parte da população-alvo pode ser beneficiada com o uso da tecnologia em investigação.

### Considerações finais:

Uma vez que a neoplasia de mama inicial é uma enfermidade de elevada curabilidade, quando considerado o contexto da oncologia, é de fundamental importância que o resultado do emprego desta tecnologia seja acompanhado em seguimento a larguíssimo prazo. No futuro, deve ser investigada sua empregabilidade em outros cenários clínicos no tratamento do cancer de mama (neoplasia in situ, por exemplo) ou, também, em outros tumores nos quais o controle local seja de fundamental importância para o resultado do tratamento oncológico, como a neoplasia de reto, sarcomas ou tumores ginecológicos, por exemplo.

## Referências:

1. INCA. Estimativas INCA - Incidencia de cancer no Brasil [Interne]. Internet: INCA; 2018 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>].
2. Forman D BF, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012 [Available from: [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)].
3. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*. 2016;7(2):418-9.
4. Greenup RA, Blitzblau RC, Houck KL, Sosa JA, Horton J, Peppercorn JM, et al. Cost Implications of an Evidence-Based Approach to Radiation Treatment After Lumpectomy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2017;13(4):e283-90.
5. Allaire BT, Ekwueme DU, Poehler D, Thomas CC, Guy GP, Subramanian S, et al. Breast cancer treatment costs in younger, privately insured women. *Breast cancer research and treatment*. 2017;164(2):429-36.
6. Blumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service. *American Health & Drug Benefits*. 2016;9(1):23-32.
7. Ekwueme DU. Treatment Costs of Breast Cancer Among Younger Women Aged 19–44 Years Enrolled in Medicaid. 2016;50(2):278-85.
8. Jacobs VR, Bogner G, Schausberger CE, Reitsamer R, Fischer T. Relevance of Health Economics in Breast Cancer Treatment: Integration of Economics in the Management of Breast Cancer at the Clinic Level. *Breast Care*. 2013;8(1):7-14.
9. Deppen SA, Aldrich MC, Hartge P, Berg CD, Colditz GA, Petitti DB, et al. Cancer screening: the journey from epidemiology to policy. *Annals of epidemiology*. 2012;22(6):439-45.
10. Hofvind S, Skaane P. Stage distribution of breast cancer diagnosed before and after implementation of population-based mammographic screening. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2012;184(5):437-42.
11. 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 (London, England)*. 2005;366(9503):2087-106.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
13. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical radiation oncology*. 2017;7(2):73-9.

14. Gatti M, Ponzzone R, Bresciani S, Panaia R, Kubatzki F, Maggiorotto F, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy: toxicity and cosmetic outcome. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(6):1136-41.
15. Goyal S, Daroui P, Khan AJ, Kearney T, Kirstein L, Haffty BG. Three-year outcomes of a once daily fractionation scheme for accelerated partial breast irradiation (APBI) using 3-D conformal radiotherapy (3D-CRT). *Cancer medicine*. 2013;2(6):964-71.
16. Mozsai E, Meszaros N, Major T, Frohlich G, Stelczler G, Sulyok Z, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2014;190(5):444-50.
17. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4038-45.
18. Aristei C, Maranzano E, Lancellotta V, Chirico L, Zucchetti C, Italiani M, et al. Partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. Long-term results of a phase II prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;124(2):208-13.
19. Hepel JT, Hiatt JR, Sha S, Leonard KL, Graves TA, Wiggins DL, et al. The rationale, technique, and feasibility of partial breast irradiation using noninvasive image-guided breast brachytherapy. *Brachytherapy*. 2014;13(5):493-501.
20. Major T, Gutierrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgar C. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;118(1):199-204.
21. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120(1):119-23.
22. Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(2):259-68.
23. Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2018;17(1):154-70.
24. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10015):229-38.

25. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(13):1269-77.
26. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* (London, England). 2014;383(9917):603-13.
27. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Seminars in radiation oncology*. 2005;15(2):76-83.
28. Nagata Y, Nishidai T, Abe M, Takahashi M, Okajima K, Yamaoka N, et al. CT simulator: a new 3-D planning and simulating system for radiotherapy: Part 2. Clinical application. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;18(3):505-13.
29. Nishidai T, Nagata Y, Takahashi M, Abe M, Yamaoka N, Ishihara H, et al. CT simulator: a new 3-D planning and simulating system for radiotherapy: Part 1. Description of system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;18(3):499-504.
30. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
31. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43(1):25-38.
32. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;44(5):1005-15.
33. 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. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
34. CBHPM. Cálculo Básico de Procedimentos Médicos [Internet]. Internet: Associação Médica Brasileira; 2017 [updated September 22nd, 2017. Available from: [http://www.cbhpm.com.br/wiki/index.php?title=C%C3%A1lculo\\_B%C3%A1sico\\_de\\_Procedimentos\\_M%C3%A9dicos](http://www.cbhpm.com.br/wiki/index.php?title=C%C3%A1lculo_B%C3%A1sico_de_Procedimentos_M%C3%A9dicos).
35. Alvarado MD, Conolly J, Park C, Sakata T, Mohan AJ, Harrison BL, et al. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy following breast-conserving surgery. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(1):135-40.
36. Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiation oncology* (London, England). 2014;9:33.

## Anexo I: Flowchart

