

Radioterapia intraoperatória com elétrons no tratamento do câncer de mama inicial – revisão bibliográfica e análise econômica

Intraoperative electron beam radiation-therapy for early breast cancer – bibliographic review and economic analysis

Marcos Santos¹

DOI: 10.21115/JBES.v11.n1.p96-102

Palavras-chave:

câncer de mama, radioterapia intraoperatória, análise econômica, operadoras de saúde

Keywords:

breast cancer, intraoperative radiotherapy, economic analysis, health care private payers

RESUMO

Objetivos: Comparar os resultados de controle local e sobrevida global e fazer uma análise econômica comparativa da radioterapia intraoperatória com elétrons (IOeRT) para o tratamento da neoplasia de mama inicial, em comparação à radioterapia conformacional de toda a mama (RT 3D). **Métodos:** Foi feita revisão sistemática da literatura e, posteriormente, considerando-se os resultados comparáveis de eficácia, análise de minimização de custos, comparando as técnicas mencionadas anteriormente. **Resultados:** Foi incluído um estudo randomizado. Observou-se pequeno aumento do número de falhas locais em cinco anos (4,4 vs. 0,4%), sem alteração, porém, na sobrevida global. Quando se restringiu o estudo às mulheres com tumores de até 2,0 cm de diâmetro, grau I ou II, com axila negativa ou com até três linfonodos comprometidos e com tumores não classificados como triplos-negativos, chegou-se a um nível comparável de controle local (1,5% de recidivas em cinco anos), sem diferenças significativas no tocante aos efeitos secundários ao tratamento. Em análise econômica posterior, optou-se, então, pelo estudo de minimização de custos, sob a perspectiva das operadoras de saúde do sistema de saúde privado brasileiro, tendo como base os custos dos procedimentos descritos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição. Nesta análise, observou-se que a aplicação da IOeRT implica uma economia de recursos da ordem de 51,5% por tratamento. **Conclusão:** Conclui-se que a IOeRT é opção que leva à economia de recursos quando utilizada no tratamento de mulheres com câncer de mama inicial, sob a perspectiva das operadoras de saúde do Brasil, quando observados os critérios de inclusão descritos previamente.

ABSTRACT

Objectives: To compare local control and overall survival and perform an economic analysis between intraoperative electron beam radiation therapy (IOeRT) and conformal radiotherapy, directed to the whole breast (RT 3D), for the treatment of early breast cancer. **Methods:** A systematic review of the literature was performed, with the inclusion of 1 controlled randomized study, comparing IOeRT with standard treatment – RT 3D, in early breast cancer. Posteriorly, due to comparable results between the studied techniques, a cost-minimization analysis was executed. **Results:** There was a small increase in the number of local failures, in 5 years (4.4 vs. 0.4%), but with no changes in overall survival. When the analysis was restricted to women with tumors up to 2.0 cm, grades I or II, with negative axilla or with up to 3 compromised lymph nodes and with tumors not classified as triple-negative, a comparable level of local control was reached (1.5% over 5 years), without significant differences in treatment side effects. In the following economic analysis, a cost minimization study was chosen, once both treatments were equivalent, considering local control and overall survival. The perspective was that of the Brazilian private healthcare system, based on the costs of the procedures according to the Brazilian Hierarchical Classification of Medical Procedures (CBHPM), 5th edition. In this analysis, it was observed that the delivery of IOeRT implies a resource saving of 51.5% per treatment. **Conclusion:** We conclude that IOeRT is a very interesting option, that leads to resource savings, when used in the treatment of women with early breast cancer, observing the inclusion criteria previously described, in the Brazilian health care payer's perspective.

Recebido em: 15/03/2019. Aprovado para publicação em: 26/04/2019.

1. Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Financiamento: Este artigo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse: O autor não tem conflitos de interesse a declarar.

Autor correspondente: Dr. Marcos Santos, MD, PhD. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde – Campus Universitário Darcy Ribeiro. Caixa Postal 04451, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70919-970. E-mail: marcosrx@gmail.com

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 dessa neoplasia, o que resulta em um risco estimado de 56,33 novos casos para cada grupo de 100 mil mulheres/ano (Inca, 2018). 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 (Forman *et al.*, 2012).

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 dessa neoplasia na 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 (Inca, 2018).

Vários fatores estão envolvidos na etiologia do câncer de mama: idade da primeira menstruação inferior a 12 anos; menopausa após os 55 anos; nuliparidade; primeira gravidez após 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; predisposição genética (pelas mutações em determinados genes transmitidos na herança genética familiar – principalmente por dois genes de alto risco: BRCA1 e BRCA2) (McGuire, 2016). 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 (Allaire *et al.*, 2017; Blumen *et al.*, 2016; Ekwueme *et al.*, 2016; Greenup *et al.*, 2017; Jacobs *et al.*, 2013).

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 dessa patologia em outros países, que esse número está ligado à cobertura de mamografia de *screening* entre as mulheres e pode chegar, segundo algumas séries, a 70%. Portanto, deve ser muito variável entre as várias regiões do Brasil (Deppen *et al.*, 2012; Hofvind & Skaane, 2012).

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 cinco anos de 26% para 7%, aumentando a sobrevida causa-específica dessa popula-

ção em 5,4% (Clarke *et al.*, 2005). Normalmente, a radioterapia é aplicada com técnica conformacional (RT 3D) e se dirige à mama toda na dose de 50 Gy em 25 frações. Posteriormente, é aplicado um reforço sobre o quadrante acometido, com dose de 16 Gy em oito frações, com a mesma técnica de tratamento (Bartelink *et al.*, 2007).

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 ≥ 50 anos, margens ≥ 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) (Correa *et al.*, 2017).

Entre as técnicas disponíveis para a IPM, há a própria radioterapia conformacional (Gatti *et al.*, 2013; Goyal *et al.*, 2013; Mózsai *et al.*, 2014; Olivotto *et al.*, 2013), a braquiterapia (Aristei *et al.*, 2017; Hepel *et al.*, 2014; Major *et al.*, 2016; Ott *et al.*, 2016; Polgár *et al.*, 2017; Shah *et al.*, 2018; Strnad *et al.*, 2016) e a radioterapia intraoperatória com elétrons (IOeRT) (Veronesi *et al.*, 2013). A radioterapia intraoperatória com fótons (IOpRT), também descrita na literatura, é, neste momento, de utilização desaconselhada. Isso porque o seguimento das pacientes incluídas no estudo pivotal (Vaidya *et al.*, 2014) é, ainda, considerado curto, gerando incertezas a respeito da eficácia dessa tecnologia a longo prazo. Assim sendo, é consenso que a IOpRT, por ora, não deva ser utilizada fora de um rigoroso protocolo de pesquisa (Correa *et al.*, 2017). Essa tecnologia (IOpRT) só é aplicável por meio 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), com recomendação contrária à incorporação da tecnologia pelo Sistema Único de Saúde (SUS). 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 autorizado, registrado e faturado conforme explicitado no referido Manual. Não há, no supracitado documento, diferenciação quanto à energia de tratamento (fótons ou elétrons), diferenciação essa que se faz, atualmente, de importância capital, haja vista as limitações apontadas para o tratamento efetuado com fótons.

Aplicação da IOeRT no câncer de mama inicial

A abordagem mais utilizada de aplicação de IOeRT dá-se por meio do transporte da paciente da sala de cirurgia para o departamento de radioterapia, durante o ato cirúrgico, para que

lhe seja aplicada a radiação. Posteriormente, a paciente volta ao centro cirúrgico para que o procedimento seja terminado (Orecchia & Veronesi, 2005). Com a paciente sob anestesia geral, a ressecção segmentar deve obedecer a critérios oncológicos de cirurgia, com retirada em bloco do tumor com ampla remoção de margem de tecido sadio, fáschia 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. 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 dela em relação às margens da ressecção, que devem ser marcadas com tinta nanquim. As margens devem ser “raspadas” para citologia e/ou submetidas a cortes histológicos. O tecido é, então, seccionado a cada 5 mm e as seções devem ser devidamente avaliadas. As margens obrigatoriamente devem estar negativas a princípio ou após ampliação solicitada. O estudo da axila deve ser realizado por técnica de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, como de hábito. A glândula a ser irradiada é, então, preparada com a aproximação dos retalhos glandulares separados do plano subcutâneo e suturados; a parede torácica é protegida com disco de chumbo de espessura de 3 mm, 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 (Bromberg *et al.*, 2013). A dose administrada validada em estudo pivotal fase III anterior é de 21 Gy (Veronesi *et al.*, 2013). A paciente é, após a irradiação, submetida a fechamento da ferida cirúrgica e a pós-operatório padrão, idêntico àquela da paciente não submetida à radioterapia intraoperatória com elétrons (Bromberg *et al.*, 2013). Outra alternativa para a aplicação da IOeRT é por meio de microaceleradores lineares, como o LIAC, que, ao contrário dos aceleradores lineares convencionais, não utiliza colimadores de raios X ajustáveis, mas um conjunto de câmaras de ionização metálicas independentes. Para fins de proteção radiológica, o LIAC é equipado com uma trava de feixe móvel (blindagem de chumbo), que deve ser posicionada pelo operador manualmente, abaixo do leito cirúrgico, para interceptar o feixe principal. O feixe de elétrons

produzido pelo LIAC tem alta taxa de dose de radiação, o que otimiza bastante o tempo de tratamento, aumentando o conforto para paciente e equipe médica (Meurk *et al.*, 1993).

É importante observar que não se conhece, após larga experiência mundial na utilização dessa tecnologia, nenhuma contraindicação, se respeitados os rígidos critérios de inclusão utilizados no estudo pivotal (Veronesi *et al.*, 2013).

Material e métodos

Foi efetuada uma revisão bibliográfica exaustiva utilizando-se de base de dados PubMed, anais de congressos, registros de estudos, lista de referências de estudos publicados, artigos de revisão e livros relevantes. Não houve restrições no tocante ao idioma dos artigos. No que se refere aos resumos publicados em anais de congressos, os investigadores foram contatados por meio de correio eletrônico em pelo menos duas oportunidades, com o objetivo de recolher informações faltantes em seus relatos. Ensaio clínico randomizado publicados eram elegíveis para inclusão. Foram excluídos estudos de fase I ou II. Na ocorrência de mais de uma publicação, referente ao mesmo grupo de pacientes, a publicação mais recente foi a considerada (Tabela 1).

Perguntas fundamentais a serem discutidas:

1. A IOeRT, em pacientes com idade entre 48 e 75 anos com câncer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, tem eficácia comparável à RT 3D?
2. A IOeRT, em pacientes com idade entre 48 e 75 anos com câncer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, tem níveis comparáveis de efeitos secundários, quando comparada à RT 3D?

Tabela 1. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

População	Pacientes com neoplasia de mama inicial (estádio I) submetidas a cirurgia conservadora
Intervenção	Radioterapia intraoperatória com elétrons
Comparadores	Radioterapia externa conformacional sobre toda a mama
Desfechos	Controle local e sobrevida global

Resultados

As buscas foram realizadas no mês de março de 2019. Foi 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") AND (radiotherapy OR "radiation therapy"[tw])) AND ("intraoperative radiotherapy"[tw] AND (electron))

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 de fase I ou fase II:

Busca retornou 1 artigo (Figura 1): Veronesi *et al.*, 2013 (Veronesi *et al.*, 2013).

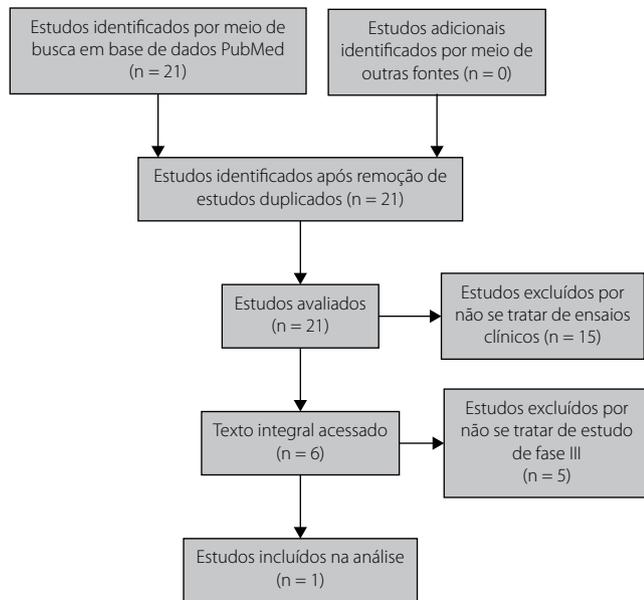


Figura 1. Flowchart.

Descrição do estudo

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 1.305 pacientes que foram randomizadas para receber 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 cinco anos, no grupo experimental, seria evidência 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 cinco anos, observou-se um ligeiro (porém significativo) aumento das recidivas locais no grupo tratado com radioterapia intraoperatória com elétrons (4,4 vs. 0,4%, $p = 0,0001$). Não houve, no entanto, graças ao resgate efetivo nesse pequeno grupo de pacientes, ne-

nhuma diferença de sobrevida global (SG – cinco anos: 96,8% e 96,9%, respectivamente, $p = 0,59$). O grupo prosseguiu na investigação e, quando excluídas as pacientes com tumores com diâmetro superior a 2 cm, grau III, com axila comprometida com quatro ou mais linfonodos e tumores triplos-negativos, o índice de recorrência local entre as pacientes tratadas com radioterapia intraoperatória com elétrons foi de 1,5%.

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 diminuição importante de efeitos secundários observados na pele (eritema, secura, hiperpigmentação, prurido), em favor das pacientes submetidas à radioterapia intraoperatória com elétrons.

Avaliação econômica

Uma vez que se observou que a radioterapia intraoperatória 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 (CBHPM, 2017).

População-alvo: mulheres com idade entre 48 e 75 anos com câncer de mama inicial, submetidas à cirurgia conservadora com margens negativas, com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, grau I ou II, com axila negativa ou comprometida com até três linfonodos e tumores não triplos-negativos.

Horizonte da análise: o estudo de Veronesi *et al.* acompanhou os pacientes durante um período mediano de 5,8 anos (Veronesi *et al.*, 2013). Considerou-se, assim, na presente análise econômica, o mesmo período de tempo.

Perspectiva: a perspectiva adotada foi a das operadoras do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Comparador: foi utilizado como comparador o tratamento irradiante considerado padrão no tratamento de mulheres com neoplasia inicial da mama: a radioterapia conformacional (Bartelink *et al.*, 2007).

Desfecho: para a presente análise, considerou-se apenas o custo total dos tratamentos, radioterapia intraoperatória com elétrons e radioterapia conformacional, calculado, conforme discriminado acima, com base na Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos (CBHPM) (CBHPM, 2017) (Tabela 2).

Tabela 2. Preço unitário

Item 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

A IOeRT apresentou redução de custo quando comparada à RT 3D, ocasionando redução de R\$ 12.968,73 reais (Tabela 3). 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 à cirurgia conservadora com margens negativas, e os tumores tinham diâmetro inferior a 2 cm, grau I ou II, com axila negativa ou comprometida com até três linfonodos, sendo os tumores não triplos-negativos.

Resultado da análise econômica:

Tabela 3. Custo-minimização

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

Discussão

A probabilidade de controle do tumor para uma determinada dose de radiação 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 esse problema (Orecchia & Veronesi, 2005).

Duas outras 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 irresssecável ou residual (Orecchia & Veronesi, 2005).

Obviamente, é de suma importância garantir-se que os resultados de controle local e sobrevida global não se alterem com a aplicação da IOeRT. Nesse sentido, no contexto do tratamento da neoplasia de mama, o estudo pivotal, de Veronesi *et al.*, traz os resultados necessários. Após análise de mais de mil mulheres com idades entre 48 e 75 anos, diagnosticadas com tumores de até 2,5 cm de diâmetro, para as quais era possí-

vel planejar-se tratamento cirúrgico conservador, observou-se que aquelas submetidas a IOeRT apresentavam um pequeno, porém estatisticamente significativo, aumento das falhas locais (4,4 vs. 0,4% em 5 anos; $p = 0,0001$) (Fajdic *et al.*, 2013). Como o tratamento de resgate, com mastectomia, é efetivo, não se observou nenhuma diferença de sobrevida global (34 óbitos no grupo da IOeRT e 31 óbitos no grupo da RT 3D; $p = 0,59$). Essa diferença pode ser explicada, entre outros motivos, pelo excelente controle local obtido pelas mulheres tratadas com RT 3D, que reflete a excelência do centro onde foi efetuado o estudo. Séries progressas, com pacientes submetidas a radioterapia conformacional, mostravam índices de falha local superiores a 3% no mesmo período (Clarke *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2002; Freedman *et al.*, 1999; Touboul *et al.*, 1999).

Ainda que se possa questionar a relevância clínica de um controle local que ainda se mantém superior a 95%, ao se restringir ainda mais o critério de inclusão, considerando-se somente as pacientes com tumores com até 2 cm de diâmetro, grau I ou II, com axila negativa ou não mais do que três linfonodos comprometidos (adequadamente dissecada), com tumores não classificados como triplos-negativos, chega-se a um controle local comparável (1,5% em cinco anos), a um custo significativamente menor, quando consideramos os valores praticados pelo sistema privado de saúde, sob a perspectiva das operadoras de saúde do Brasil. Com um nível de segurança também comparável, uma vez que o índice de efeitos secundários observados no supracitado estudo foram comparáveis entre os dois grupos de pacientes.

Conclusão

Concluimos, assim, que, se consideradas as mulheres com idade entre 48 e 75 anos, com tumores de mama iniciais submetidas à cirurgia conservadora, com margens livres, com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, grau I ou II, axila negativa ou com até três linfonodos comprometidos e não classificados como triplos-negativos, a IOeRT é uma alternativa tão efetiva e segura quanto o tratamento-padrão e aporta economia de recursos para as operadoras de saúde brasileiras. Além disso, potencialmente, oferta mais conforto para as pacientes, uma vez que o tratamento é feito em dose única em comparação ao tratamento que pode durar várias semanas, quando é aplicada a radioterapia conformacional.

E, ainda que se considerem as mulheres com tumores de até 2,5 cm, que podem ser submetidos a cirurgia conservadora com margens livres, a IOeRT pode ser ofertada, desde que a paciente seja informada de que: há um pequeno aumento do risco de recorrência local; não impactará, é importante frisar, na sua curabilidade; há um risco relativamente pequeno de ser necessário um novo tratamento de resgate com mastectomia. A paciente pode avaliar que o maior conforto, por ocasião desse primeiro tratamento, seja um ganho relevante que a leve a aceitar esse aumento do risco.

Referências bibliográficas

- Allaire BT, Ekwueme DU, Poehler D, Thomas CC, Guy GP Jr, Subramanian S, et al. Breast cancer treatment costs in younger, privately insured women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):429-36.
- 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. *Radiother Oncol.* 2017;124(2):208-13.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-65.
- Blumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service. *Am Health Drug Benefits.* 2016;9(1):23-32.
- Bromberg SE, Hanriot RM, Nazário ACP. Radioterapia intraoperatória como protocolo de tratamento do câncer de mama inicial. *Einstein.* 2013;11(4):439-45.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos. Cálculo Básico de Procedimentos Médicos. 2017. Available from: http://www.cbhpm.com.br/wiki/index.php?title=C%C3%A1lculo_B%C3%A1sico_de_Procedimentos_M%C3%A9dicos.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;366(9503):2087-106.
- 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. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9.
- Deppen SA, Aldrich MC, Hartge P, Berg CD, Colditz GA, Petitti DB, et al. Cancer screening: the journey from epidemiology to policy. *Ann Epidemiol.* 2012;22(6):439-45.
- Ekwueme DU, Allaire BT, Guy GP Jr, Arnold S, Trogon JG. Treatment Costs of Breast Cancer Among Younger Women Aged 19-44 Years Enrolled in Medicaid. *Am J Prev Med.* 2016;50(2):278-85.
- Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med.* 2013;21(1):16-9.
- 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. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al., eds. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.* 2012. Available at: globocan.iarc.fr.
- 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(5):1005-15.
- Gatti M, Ponzone R, Bresciani S, Panaia R, Kubatzki F, Maggiorotto F, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy: toxicity and cosmetic outcome. *Breast.* 2013;22(6):1136-41.
- 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 Med.* 2013;2(6):964-71.
- 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. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):e283-e290.
- 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.
- Hofvind S, Skaane P. Stage distribution of breast cancer diagnosed before and after implementation of population-based mammographic screening. *Rofo.* 2012;184(5):437-42.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer. Estimativas Inca – Incidência de câncer no Brasil. 2018. Available at: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
- 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 (Basel).* 2013;8(1):7-14.
- Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, Polgár C; Breast Cancer Working Group of GEC-ESTRO. 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. *Radiother Oncol.* 2016;118(1):199-204.
- McGuire S. *World Cancer Report 2014.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr.* 2016;7(2):418-9.
- Meurk ML, Schonberg RG, Haynes G, Vaeth JM. The development of a small, economic mobile unit for intraoperative electron beam therapy. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(5):459-64.
- Mózsa E, Mészáros N, Major T, Fröhlich G, Stelczer 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. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(5):444-50.
- Olivotto 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. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4038-45.
- Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(2):76-83.
- 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. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):119-23.
- Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al.; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-68.
- 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.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al.; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 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.* 2016;387(10015):229-38.

Touboul E, Buffat L, Belkacémi 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):25-38.

Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al.; TARGIT trialists' group. 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.* 2014;383(9917):603-13.

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. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1269-77.