



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 27 • Dezembro 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Radioterapia intraoperatória e neoplasia da mama

Intraoperative radiotherapy and breast cancer

Paula Alves, MD, MSc

Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

RESUMO

Introdução: A administração de radioterapia em dose única e elevada, durante o acto operatório (IORT) tem vindo a ganhar novos adeptos na comunidade médica, particularmente no carcinoma da mama, em estágio inicial, a merecer, segundo os protocolos em vigor, terapêutica conservadora. **Métodos:** Faz-se uma abordagem sucinta à IORT, mencionando as vantagens e desvantagens habitualmente apontadas à sua utilização e referem-se as diversas técnicas existentes para a realização de IORT. Abordam-se os estudos mais relevantes em curso, particularmente os que comparam IORT com radioterapia externa, utilizando fraccionamento convencional (RTX), em neoplasia da mama em estágio inicial. **Resultados:** Existem diversas técnicas de IORT ainda não suficientemente validadas e a necessitar análises de eficácia e efectividade. As *guide-lines* publicadas para a irradiação acelerada parcial da mama (*accelerated partial breast irradiation – APBI*) parecem poder ser aplicáveis à IORT. **Conclusões:** A IORT parece ser uma modalidade de radioterapia de fácil adesão, com uma logística simples e um racional interessante. Necessita ainda, no que diz respeito às tecnologias mais recentes, de mais estudos para a sua validação.

Palavras chave: neoplasia da mama, radioterapia intra-operatória, irradiação acelerada parcial da mama.

ABSTRACT

Introduction: The delivery of radiotherapy in a single and high dose, during the surgery (IORT), is a matter of interest among medical community, particularly for early-stage invasive breast cancer. **Methods:** We describe IORT, advantages and disadvantages and point out different techniques and publications going on, comparing IORT with external beam radiotherapy, to the whole breast. **Results:** There are different systems and techniques of IORT calling for validation and for efficiency and effectiveness analysis. The ASTRO consensus guide-lines for accelerated partial breast irradiation (APBI) might be considered for IORT. **Conclusions:** IORT is an attractive radiotherapy modality, with an easy logistics and an interesting rationale. It deserves, particularly for the newest technologies, additional peer-reviewed publications.

Key words: breast cancer, intraoperative radiotherapy, accelerated partial breast irradiation.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de ressecção tumoral, seguida de radioterapia externa envolvendo toda a mama, constitui o *standard of care*, na neoplasia da mama, em estágio inicial, oferecendo boas taxas de controlo local da doença. ⁽¹⁾ A radioterapia externa convencional

(RTX), prescrita a título adjuvante, para o controlo local desta neoplasia, administra habitualmente 50 Gy, em 25 fracções, durante 5 semanas, com um incremento final (*boost*) que pode ser de 10-16 Gy sobre o leito tumoral. Este incremento de dose é habitualmente efectuado com o recurso a electrões, produzidos por um acelerador linear ou com braqui-



terapia intersticial (étimo grego *brachys* significando por dentro, através de...) utilizando isótopos radioactivos – ex.: Ir-192).

A IORT, que pode ser considerada uma forma de irradiação acelerada parcial da mama (APBI), parece constituir uma alternativa possível ao esquema convencional e tem vindo a ganhar adeptos na comunidade médica, como consequência também de novos e atractivos equipamentos que permitem a sua realização (Intrabeam®, Xofigo®, ...).

A *International Society of Intraoperative Radiation Therapy* (ISIRI) apontava em 2004, para cerca de 61% de casos de neoplasia da mama a poderem beneficiar de IORT, seguida à distância pela neoplasia retal (com 15% dos casos).

MÉTODOS

A IORT proporciona uma integração completa entre cirurgia e radioterapia, considerando que permite reduzir a probabilidade de resíduo tumoral, ao ser combinada com uma cirurgia de ressecção tumoral, maximizando (alguns) efeitos radiobiológicos, ao utilizar uma dose única e elevada de radiação e optimizando o factor tempo, ao irradiar precocemente, submetendo a doente a um único procedimento anestésico (1).

É sabido que maior volume tumoral pressupõe maior dose para a obtenção de controlo local. Esta tese está subjacente ao conceito de escalada de dose e à necessidade de incremento (*boost*) final, num esquema de tratamento por radioterapia com fraccionamento convencional (RTX). Por outro lado, o hiato temporal ocorrido no procedimento *standard*, entre a cirurgia e o início da RTX, permite a “repopulação” celular tumoral acelerada, a partir de clones celulares tumorais residuais. O crescimento desta população, que é inicialmente exponencial, parece ser impedido pela utilização de IORT (2). Por outro lado, diversos autores referem que, pelo facto de não existirem ainda alterações do ambiente vascular e da oxigenação celular, no momento da cirurgia, o efeito radiobiológico

da IORT resulta mais favorável, por existirem condições “ambientais” que conferem maior radiosensibilidade aos tecidos (2).

Existem diversos modelos matemáticos que analisam a relação dose-resposta, em radioterapia. O modelo linear quadrático é actualmente o mais utilizado e acentua o benefício da utilização de doses/fracção inferiores a 6 a 8 Gy. Assumindo que razão a/b de uma célula tumoral de tecido glandular mamário é igual a 10, com a administração de uma dose única de 12 Gy, como *boost* ou 21 Gy como tratamento exclusivo, obter-se-ia o mesmo controlo local, que com fraccionamento convencional de 25 ou 60 Gy, respectivamente. A desvantagem potencial são os fenómenos de toxicidade tardia como a fibrose, em tecidos de resposta tardia ($a/b \approx 3$) (2).

O objectivo de irradiar o alvo com prejuízo mínimo dos tecidos /órgãos sãos envolventes (OR), objectivo primeiro de qualquer modalidade de radioterapia, parece ser atingido de forma facilitada com a IORT, ao poderem proteger-se OR, afastando-os literalmente no momento da irradiação, por mobilização intra-operatória e/ou protecção mediante blindagem.

A crítica mais contundente apontada à IORT é a de não permitir a decisão baseada no estudo anatómico-patológico completo (exaustivo), não evitando assim que casos de pior prognóstico tenham mesmo de efectuar radioterapia externa convencional, envolvendo toda a mama ou, de outro modo, não evitando a radioterapia adjuvante, a doentes de idade avançada, com carcinomas invasivos da mama, com receptores hormonais positivos, que poderiam beneficiar apenas de cirurgia e hormonoterapia.

Também a delimitação do volume-alvo, o volume a envolver pela radiação, parece ser prejudicada na IORT, colocando-se dúvidas quanto às margens de segurança a envolver (que deverão contemplar zonas de potencial invasão microscópica). Na prática, os desafios principais para uma adequada definição do volume a tratar com IORT e que deverão ser objecto de estudo, são a margem de ressecção posterior, a margem dosimétrica posterior e o seu gradiente terapêutico.



A IORT pode ser efectuada com recurso a várias técnicas, sendo as mais antigas, descritas em estudos japoneses da década de 60, que utilizam electrões produzidos por aceleradores lineares (ELIOT) e a braquiterapia de Alta taxa de dose (High Dose Rate – HDR), utilizando isótopos radioactivos (2).

Os aceleradores lineares, através de aplicadores específicos, administram electrões com diversas energias. Estes equipamentos podem ser fixos, o que pressupõe logística adequada para o transporte do doente, em condições de assepsia, até à unidade ou podem ser móveis, permitindo a sua deslocação ao bloco operativo, que deverá estar dotado das características físicas, adequadas à realização de tratamentos com radiação ionizante de alta energia. Os aplicadores utilizados oscilam entre os 3 a 15 mm de diâmetro e as energias de electrões mais usadas são de 6 a 12 MeV.

A braquiterapia de alta taxa de dose é efectuada com recurso a um radioisótopo, habitualmente o Ir-192 e a material vector, que permitirá a deslocação da fonte radioactiva e a consequente irradiação do volume de interesse. A utilização destes radioisótopos permite decaimentos de dose rápidos nos volumes a considerar, poupando os tecidos ou órgãos adjacentes à radiação. As modernas técnicas de controlo remoto (*after-loading*) permitem a segurança das equipas envolvidas e a utilização de imagem no planeamento (com aplicadores desenvolvidos especificamente para serem compatíveis com Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética) trouxe avanços nesta modalidade terapêutica.

O sistema Intrabeam® (*Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Alemanha*) é um equipamento móvel, com gerador miniaturizado de Rx, que é levado ao bloco operativo, para utilização durante o acto cirúrgico. O electrões acelerados embatem num alvo de ouro, colocado na extremidade de um tubo, resultando na emissão de Rx de 50 kV. A uniformidade da dose é conseguida pela utilização de aplicadores esféricos que preenchem a “pseudo-cavidade” deixada pela remoção tumoral. A taxa de dose depende do diâmetro do aplicador e da distância do alvo à superfície do aplicador (5).

O equipamento Xoft® (Sistema Axxent) é apresentado como braquiterapia electrónica, *isotope-free* (eBx). Trata-se de um equipamento portátil, uma plataforma “multi-usos”, que possui uma fonte miniaturizada de Rx e que permite diversas soluções, entre as quais a IORT. O feixe energético obtido é de baixa voltagem (kV) e permite tempos de tratamento semelhantes aos de uma fonte de Ir-192 (6). O primeiro tratamento reportado, em neoplasia da mama, data de Setembro de 2008.

Estes últimos equipamentos não possuem ainda estudos com recuo necessário para a sua validação, embora estejam a surgir publicações que avaliam as complicações a curto prazo, em mulheres submetidas a IORT, com equipamentos que utilizam Rx de baixa voltagem (7).

A necessidade de comparar RTX convencional sobre toda a mama, com IORT mamária exclusiva está plasmada no *International randomized trial targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT)*, um estudo Fase III, que iniciou o recrutamento de doentes em Março de 2000, envolvendo 33 centros e 3451 mulheres. Os resultados, apresentados em 2012, apontam para recidiva na mama ipsilateral de 3,3% para doentes tratadas com IORT, contra 1,3 % tratadas com RTX convencional e para todas as recidivas consideradas 8,2% (para IORT) contra 5,7% (para RTX) (3) (8).

Também parâmetros relacionados com a qualidade de vida são abordados no TARGIT-A. Um estudo envolvendo 230 doentes, entre os 31 e 84 anos, foi recentemente publicado (10). Os *end-points* traçados foram o estado geral, restrições na actividade normal diária e avaliação da dor utilizando escalas da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). As conclusões sugerem que, neste enquadramento de estudo randomizado, parâmetros de qualidade (QoL) relacionados com a radiação, foram superiores com IORT, que com RTX convencional.

O *European Institute of Oncology* (EIO) publicou recentemente uma análise retrospectiva com o objectivo de verificar se as *guide-lines* para aplicação de APBI, consensualizadas pela *American Society for*



Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO), podem ser utilizadas para IORT. O estudo incluiu 1822 casos de doentes tratadas IORT utilizando electrões (ELIOT). Concluíram que, no contexto de doentes tratadas com ELIOT, as *guide-lines* da ASTRO identificavam bem os grupos nos quais a APBI pode ser considerada uma alternativa à RTX convencional sobre toda a mama e, identificavam igualmente bem, os grupos nos quais a APBI não estava indicada.

RESULTADOS

Permanecem muitas hesitações quanto à técnica de IORT a utilizar, uma vez que, as técnicas existentes, diferem entre si na cobertura que efectuam ao volume-alvo, no perfil de dose e na técnica cirúrgica.

Os critérios de selecção de doentes a beneficiarem desta terapêutica, não estão claramente estabelecidos e a selecção efectuada é prejudicada pela falta de dados

anátomo-patológicos, como o estado da margem ou a invasão dos linfáticos.

Muitas doentes submetidas a IORT precisarão prosseguir com esquemas de RTX convencional, envolvendo toda a mama ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾.

CONCLUSÕES

As técnicas existentes para a realização de IORT são atraentes e o racional subjacente à utilização de IORT mantém-se actual.

O *follow-up* das doentes tratadas com IORT, nos estudos indicados é ainda limitado, sendo necessárias mais publicações.

Parece admissível considerar que a IORT terá um papel na abordagem terapêutica da neoplasia da mama em estágio inicial, no entanto, a extensão e os detalhes da sua utilização não estão ainda claramente estabelecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemansky C, Azria D, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-Term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Biol Phys* 2006;64: 1410-1415.
2. Calvo F, Biete A, et al. Oncologia radioterápica – Princípios, Métodos, Gestão e Prática clínica. Ed. Arán 2010; 277-285.
3. Sperk E, Welzel G, et al. Late radiation toxicity after intraoperative (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135: 253-260.
4. Alvarado M, Mohan A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2873-2880.
5. Tuschy B, Berlit S, et al. Intraoperative Radiotherapy of Early Breast Cancer Using Low-Kilovoltage X-Rays – Reasons for Omission of Planned Intraoperative Irradiation. *The Breast Journal* 2013; 19: 325-328.
6. Mahesh M, Detorie N, Holt R, et al. Electronic Brachytherapy: Comparisons With External Beam and High Dose Rate 192Ir Brachytherapy. *Journal American College Radiology* 2008; 5: 221-223.
7. Tuschy B, Berlit S, et al. Clinical aspects of intraoperative radiotherapy in early breast cancer: short-term complications after IORT in women treated with low energy x-rays. *Radiation Oncology* 2013; 8: 95-98.
8. Vaidya J, Baum M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2006; 66: 1335-1338.
9. Lemansky C, Azria D, et al. Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiation Oncology* 2013; 8: 191-197.
10. Weltzel G, Boch A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from randomized phase III trial. *Radiation Oncology* 2013; 8: 95-98.

Correspondência:

PAULA ALVES

e-mail: alves.paula@ipocoimbra.min-saude.pt



Paula Alves

