

# REPLANEAMENTO DE MAMA EM IMRT - REVISÃO DA LITERATURA

## REPLANNING OF BREAST CANCER IN IMRT TECHNIQUE

### **Autores**

Diogo Madaleno - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, BSc, Técnico de Radiologia na Diaton - Centro de Tomografia Computorizada, Grupo Sanfil Medicina

Paulo Fernandes - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, BSc., Radioterapeuta no Centro de Radioncologia de Santarém - Grupo Joaquim Chaves Saúde

Iolá João - Radioterapeuta no Centro Oncológico Dr.ª Natália Chaves - Grupo Joaquim Chaves Saúde  
Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, MSc

João Costa - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, MSc

### **Centro de execução do trabalho**

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias  
Instituto Politécnico de Castelo Branco

### **Conflitos de interesse**

A equipa de investigação declara a não existência de conflitos de interesse na realização do estudo

### **Fontes de Financiamento**

Não existiu qualquer fonte de financiamento de contribuição para a realização do estudo

### **Contacto do autor responsável**

Campus da Talagueira  
Av. do Empresário  
6000-767 Castelo Branco  
pjr@ipcb.pt

### **Tipo de artigo**

Artigo de revisão

## Resumo

### Objetivo

Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre a determinação da importância do replaneamento em doentes com cancro da mama submetidos a radioterapia com a técnica de *IMRT*.

### Metodologia

Foi realizada uma ampla pesquisa em plataformas científicas como a Pubmed, Researchgate, ScienceDirect e diversos jornais científicos: *The Breast, Radiotherapy and Oncology, The International Journal of Radiation Oncology e Medical Dosimetry* num espaço temporal desde novembro de 2004 a março de 2018. A informação recolhida foi considerada se estudasse as alterações volumétricas do volume do *boost* (BTV) entre a Tomografia Computorizada (TC) de planeamento inicial e a TC de replaneamento.

### Resultados

O volume do *boost* apresenta alterações entre as fases do tratamento de radioterapia com a técnica de *IMRT*, com especial ênfase em doentes que apresentam edema ou grandes volumes mamários durante o tratamento de radioterapia. Verificou-se também que, as alterações do BTV poderão implicar um acréscimo de dose na mama ipsilateral.

### Conclusões

É aconselhado um replaneamento entre a primeira e a segunda fase de tratamento em doentes com cancro de mama submetidos a radioterapia com *IMRT*.

### Palavras-Chave

*Breast Neoplasms [C04.588.180], Radiotherapy [E02.815], Computer-Assisted Radiotherapy Planning [E02.950.825], X-Ray Computed Tomography[E01.370.350.350.810].*

## Abstract

### Purpose

This is a literature review on the importance of replanning in breast cancer patients undergoing radiotherapy with the *IMRT* technique.

### Methods

Extensive research was conducted on scientific platforms such as Pubmed, Researchgate, ScienceDirect and several scientific journals: *The Breast, Radiotherapy and Oncology, The International Journal of Radiation Oncology and Medical Dosimetry* in a temporal space from November 2004 to March 2018. The information collected was considered the volumetric changes of the boost target volume (BTV) between initial planning Computed Tomography (CT) and replanning CT.

### Results

The volume of the boost presents alterations between phases of treatment with the *IMRT* technique, patients with edema or large breast volumes during treatment. It has also been shown that changes in BTV may an increase dose in ipsilateral breast.

### Conclusion

A replanning between the first and second phase of treatment is advised in breast cancer patients undergoing radiotherapy with *IMRT* technique.

### Key Words

*Breast Neoplasms [C04.588.180], Radiotherapy [E02.815], Computer-Assisted Radiotherapy Planning [E02.950.825], X-Ray Computed Tomography[E01.370.350.350.810].*

## Introdução

A Radioterapia (RT) é uma das modalidades de tratamento do cancro em constante desenvolvimento. A sua prática envolve conhecimentos na área da oncologia, ciências médicas, física e radiobiologia. Tem como principal objetivo a administração de doses terapêuticas de radiação para danificar células neoplásicas, irradiando ao máximo a zona tumoral com a preservação dos tecidos sãos adjacentes. O cancro da mama é o segundo tipo de cancro mais comum diagnosticado a nível mundial e aquele que tem maior incidência na mulher, afetando também – em menor escala – o sexo masculino. Continua a ser um dos grandes receios do sexo feminino, que quando afetado pela doença, tem repercussões ao nível físico, familiar, psicológico e social. [1]

A Radioterapia permanece como sendo um tratamento muito importante desta doença oncológica, sendo que 50% dos pacientes portadores de cancro da mama recebem este tratamento. [1]

Para doentes diagnosticados com cancro da mama a irradiação total da mama com radioterapia após excisão cirúrgica do tecido neoplásico (tumorectomia) são opções terapêuticas bastante frequentes no controlo desta doença oncológica. Esta abordagem cirúrgica, também conhecida como cirurgia conservadora da mama (CCM), em conjunto com a radioterapia, permite um maior controlo loco-regional e uma sobrevida livre de doença superior quando comparada com a mastectomia. [2]

O esquema terapêutico sequencial, após a cirurgia conservadora, envolve a irradiação total da mama com uma dose de 45-50Gy, [3–6] com a possível adição de um acréscimo de dose - *boost* - focalizado no leito tumoral, com uma dose de 10-16Gy. Atualmente, está comprovado que o *boost* reduz a taxa de recorrência da doença de 20-50%. [6]

A tomografia computadorizada (TC) é a técnica imagiológica que está na base do planeamento dosimétrico, sendo que cada doente realiza uma TC antes da primeira sessão de tratamento. Através deste exame é possível delimitar as estruturas a irradiar, bem como as estruturas a proteger; é também possível a inserção de feixes de irradiação, colimadores multi-lâminas (MLC), filtros, cunhas, *bolus*.

Durante as sessões de RT, o volume do *boost* poderá sofrer alterações no seu tamanho, forma e posição

que consequentemente poderão comprometer as tolerâncias dosimétricas previamente calculadas no planeamento inicial.

Esta revisão sistemática de literatura tem como objetivo principal clarificar se existem alterações significativas no volume de *boost* entre as duas fases do tratamento de radioterapia na mama com CCM. Pretende-se, ainda, investigar se essas alterações têm implicação no esquema dosimétrico das estruturas adjacentes e do volume alvo. O esquema terapêutico de *boost* integrado no tratamento de mama também será alvo de estudo ao longo deste trabalho.

## Metodologia

Para a realização deste projeto foi efetuada uma pesquisa que incluiu literatura teórica e empírica. A questão que norteou todo o trabalho baseou-se em perceber se existiam alterações do volume do *boost* ao longo do tratamento do cancro da mama por radioterapia com a técnica IMRT, sendo que também foram abordadas temáticas relacionadas com alterações do BTV mediante um tratamento por IMRT com *boost* integrado e as implicações que as alterações deste volume poderão ter nos órgãos de risco. A pesquisa foi efetuada por palavras-chave como “cancro da mama”, “intensidade modulada”, “radioterapia”, “replaneamento” e “TC de planeamento”, em português e inglês.

Foram percorridas diversas plataformas científicas, tais como a *Pubmed*, *Researchgate*, *ScienceDirect* e também alguns jornais científicos como o *The Breast, Radiotherapy and Oncology*, *The international Journal of Radiation Oncology e Medical Dosimetry*. A informação adquirida através de artigos científicos foi correlacionada com algumas fontes bibliográficas provenientes de livros relacionados com a área da radioterapia.

Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram: artigos científicos disponíveis em plataformas científicas publicados num período de 9 anos (2009 a 2018) e que abrangessem dados dosimétricos da alteração de volumes no tratamento do cancro da mama por radioterapia com a técnica de IMRT. Foram excluídos os estudos que não atendessem ao objetivo da pesquisa ou se alargassem para além do espaço temporal supramencionado.

## O cancro da mama

O cancro da mama é considerado uma das neoplasias mais frequentes no sexo feminino e uma das maiores causas de morte relacionada com cancro nas mulheres. A maioria dos doentes são diagnosticados numa fase inicial graças a uma melhoria no rastreio e a uma maior disponibilidade da técnica de mamografia. [7]

Este cancro pode apresentar dois tipos, sendo eles o carcinoma *in situ* e o carcinoma invasivo. Cada um deles, divide-se em carcinoma ductal e lobular. [8]

O estadiamento desta neoplasia atende à classificação TNM da AMERICAN JOIN COMMITTEE ON CANCER [9,10], onde são discriminados fatores como o tamanho da doença (T), a presença de gânglios afetados (N) e a possibilidade de metastização (M). Com esta escala é possível definir quatro estádios do cancro da mama. [10]

## Abordagens terapêuticas

As abordagens terapêuticas deste cancro podem agrupar-se em dois tipos, o tratamento local e o tratamento sistémico. Dentro do tratamento local é englobada a cirurgia e a radioterapia, onde o intuito é retirar ou destruir as células neoplásicas de uma determinada região. No tratamento sistémico encontra-se a quimioterapia (QT), a hormonoterapia e a imunoterapia, onde a intenção é destruir e controlar todas as células cancerígenas que se encontram disseminadas. [11]

A cirurgia é o tratamento mais comum e pode dividir-se em cirurgia conservadora da mama ou mastectomia. [7] Neste tratamento é removido o nódulo cancerígeno e algum tecido circundante, sendo que poderá existir a remoção de gânglios linfáticos envolvidos [12] A mastectomia, ou mastectomia radical [12] é subdividida em mastectomia radical simples – onde existe a remoção completa da mama e de gânglios linfáticos adjacentes se necessário – e de mastectomia radical modificada, onde é removida toda a glândula mamária, parte do músculo peitoral e, por vezes, alguns gânglios linfáticos axilares. [12] A mastectomia radical é uma cirurgia extremamente agressiva para as mulheres e tem vindo a ser substituída pela cirurgia conservadora da mama ou tumorectomia. [7]

A quimioterapia recorre a fármacos citotóxicos passíveis de percorrer a corrente sanguínea com a intenção de destruir as células neoplásicas. [12] A QT diminui a probabilidade de aparecimento de metástases, bem como de desenvolvimento de doença a nível locoregional. [13] Pode ser aplicada como medida de profilaxia (QT adjuvante) para prevenir o crescimento das células cancerígenas remanescentes após a cirurgia ou a radioterapia, bem como terapêutica paliativa, onde já não é possível controlar o curso da doença. Pode também ser realizada em simultâneo com a RT, onde o intuito é potenciar os efeitos da radioterapia. [13,14]

A radioterapia consiste na utilização da radiação ionizante de forma controlada, capaz de destruir as células tumorais que se encontrem no tecido mamário. Pode ser neoadjuvante, quando realizada antes da cirurgia – com o intuito de reduzir o tamanho ou a extensão tumoral – ou adjuvante, quando realizada após cirurgia e com a intenção de destruir células tumorais que possam ainda residir na loca tumoral. [7] Ainda é possível realizar radioterapia exclusiva, por exemplo, em pacientes que ou rejeitem a cirurgia, possuam patologias inoperáveis ou estejam contraindicados ao método cirúrgico, entre outros. [15] Segundo alguns autores, a radioterapia exclusiva possui a vantagem de se obter um controlo loco-regional aliado ao facto de ser uma técnica não invasiva comparativamente à cirurgia. [15] Pode ainda abordar-se a radioterapia intraoperatória (IORT), sendo esta técnica realizada ao decorrer do ato cirúrgico; dentro desta vertente existe a possibilidade de se administrar um boost numa fase inicial do tratamento da patologia de mama, sendo assim uma alternativa a técnicas que envolvam efeitos de toxicidade tardia, incomodidade por parte dos doentes ou até erros geométricos derivados de vários fatores. [16] A sobreimpressão de dose (*boost*) pode ainda ser realizada com Braquiterapia. Este tratamento poderá ser realizado em 5 dias, ao invés do tratamento por radioterapia convencional, o que promove um maior interesse por parte dos doentes, contudo nem todos os doentes de mama podem realizar este tratamento devido aos rígidos critérios clínicos de seleção da braquiterapia. [8]

Ao longo do texto será abordado o tratamento do cancro da mama por radioterapia externa, pelo que as restantes áreas supramencionadas não serão alvo de estudo neste trabalho.

## A Radioterapia no cancro da mama

A radioterapia integra-se nas modalidades de tratamento dos doentes oncológicos com cancro de mama. A CCM seguida da radioterapia insere-se dentro da terapêutica que tem vindo a demonstrar resultados promissores.<sup>[17]</sup> Os estudos estabelecem uma comparação entre a irradiação da loca tumoral e a diminuição da taxa de recidiva deste tumor.<sup>[5,17-19]</sup> Por esta razão, os doentes poderão beneficiar de um aumento de dose na região onde foi retirado o tecido neoplásico, ou seja, no leito tumoral; este acréscimo de dose é denominado de *boost*.<sup>[3]</sup> Enquanto é aumentado o controlo loco-regional, simultaneamente é administrada uma grande quantidade de dose de radiação ao doente, que poderá induzir efeitos de toxicidade nos tecidos circundantes. Adjacente a esta consequência, crescem os efeitos negativos no bem-estar psicológico e na qualidade de vida destes doentes oncológicos.<sup>[6]</sup>

Neste contexto, a escolha de técnicas avançadas em radioterapia na prática clínica tem sido um foco importante no tratamento do cancro de mama. Sendo o objetivo principal da Radioterapia a irradiação eficiente do tecido lesado com a maior salvaguarda dos tecidos sãos adjacentes, uma localização precisa do *boost target volume* (BTV)<sup>[5,20]</sup> é de extrema importância para garantir os melhores resultados terapêuticos com menores danos colaterais para o doente.

A Radioterapia por Intensidade Modulada, adiante designada por *IMRT*, surgiu como um desenvolvimento da Radioterapia Conformacional e permite uma maior conformação/adaptação ao volume alvo, podendo graduar a dose pelo mesmo feixe, através de vários feixes de intensidades não uniformes.<sup>[21,22]</sup> Como resultado, obtém-se uma melhor homogeneidade da dose nas zonas alvo com redução da mesma nos tecidos circundantes.<sup>[22]</sup> Podem ser realizados três tipos de *IMRT*<sup>[21]</sup>, sendo eles: o *Step and Shoot*, com os colimadores multilâminas estáticos, existindo paragem de irradiação enquanto as lâminas se movimentam; o *Sliding Window*, com os colimadores multilâminas dinâmicos; e o *IMAT*, que remete para *Intensity Modulated Arc Therapy*, onde para além de existir movimento das lâminas, existe movimento da *gantry* e variação da taxa de dose durante a irradiação.<sup>[21]</sup> Atualmente é inegável o contributo da *IMRT* na salvaguarda das

estruturas adjacentes, contudo, é considerada uma técnica que necessita de um controlo de qualidade dedicado bastante rigoroso que vise diminuir o risco de falha geométrica e dosimétrica.<sup>[21,23,24]</sup>

A definição da região do leito tumoral pode ser desafiante, pelo que é frequentemente marcada com cliques cirúrgicos durante a CCM passíveis de serem visualizados com técnicas imagiológicas tais como a tomografia computadorizada, ressonância magnética, entre outros. A TC é o método imagiológico mais utilizado para realizar o planeamento de doentes com cancro de mama sujeitos a radioterapia.<sup>[25]</sup> Contudo, a formação de edema pode implicar uma complicação acrescida na delimitação do volume do *boost*, que conseqüentemente poderá levar a delimitações erróneas.<sup>[26]</sup> O edema é classificado como um aumento de líquido no espaço extracelular e ocorre em alguns doentes submetidos a CCM.<sup>[20]</sup> O esquema terapêutico utilizado pela RT após a CCM inclui a irradiação total da mama (ITM) com uma dose de 45-50Gy administrada em 15-25 frações durante 3-5 semanas, seguida de uma fase de *boost* sequencial com 10-16Gy, que perfazem um espaço temporal de 2 meses de tratamento na maioria dos doentes.<sup>[17]</sup> Durante o tratamento, podem ocorrer alterações na região do leito tumoral, particularmente em doentes que apresentam edema.<sup>[20]</sup> A magnitude destas alterações volumétricas pode comprometer a precisão da irradiação da loca tumoral, bem como a salvaguarda dos tecidos adjacentes.<sup>[3,17,19]</sup>

## Resultados

### As alterações volumétricas do *boost* ao longo do tempo

Atualmente, existe evidência científica capaz de sustentar a ideia de que o leito tumoral tende a apresentar-se como um volume dinâmico durante o período pós-operatório.<sup>[3]</sup> Existem autores que afirmam que, durante a radioterapia no cancro de mama, o volume do *boost* vai sofrendo alterações ao longo das sessões de tratamento, no que concerne ao seu tamanho.<sup>[3,18,19]</sup> Com a constante evolução presente na área da Radioterapia e com a maior disponibilidade de técnicas cada vez mais sofisticadas, como a *IMRT*, é importante garantir que a probabilidade de erros geométricos, quer na administração do tratamento, mas também no seu planeamento é reduzida ao mínimo. Foram analisados diversos artigos que estudaram a variação do volume do *boost* ao longo do tempo em doentes

sujeitos a radioterapia na mama. Para se conseguir realizar um cálculo correto destas alterações geométricas são necessárias – pelo menos – duas TC's de planeamento, de forma a evidenciarem o volume inicial e o volume no fim da primeira parte do tratamento do *boost*; em alguns estudos, são realizadas mais TC's, contribuindo assim para uma estatística maior e consequentemente um maior aglomerado de informação relativamente à tendência das alterações volumétricas do *boost* ao longo do curso de tratamento. Em todas as TC's, foi delimitado o BTv.

A Tabela 1 apresenta o resumo de dados recolhidos sobre as alterações do volume do *boost*, de diversos autores, bem como as características inerentes aos seus estudos, tais como a dimensão da amostra, o estadió, tipo histológico, idade média da população englobada na amostra, fracionamento utilizado e o espaço temporal decorrente nos estudos.

|                               |                     | Mohiuddin[27] | Flannery et al.[5] | Hurkmans[29] | Cho[30] | Sager et al.[20] | Chung et al.[17] |
|-------------------------------|---------------------|---------------|--------------------|--------------|---------|------------------|------------------|
| <b>Amostra</b>                |                     | 40            | 44                 | 10           | 70      | 48               | 30               |
| <b>Estadió TNM (*)</b>        | Tis                 | 20            | 21                 | -----        | 5       | -----            | 6                |
|                               | T1                  | 16            | 19                 | 10           | 44      | 39               | 17               |
|                               | T2                  | 4             | 4                  | -----        | 21      | 9                | 7                |
| <b>Tipo Histológico</b>       | CDIS                | 20            | 21                 | -----        | 8       | -----            | 5                |
|                               | CDI                 | 18            | 22                 | 10           | 59      | 48               | 24               |
|                               | CLI                 | 2             | 1                  | -----        | 1       | -----            | -----            |
|                               | CLIS                | -----         | -----              | -----        | -----   | -----            | 1                |
|                               | Mucinoso            | -----         | -----              | -----        | 2       | -----            | -----            |
| <b>Idade Média</b>            |                     | 61            | 59,5               |              | 44      | 47               | 54               |
| <b>Dose (Gy)</b>              | 1ª Fase             | 50,4          | 45-50,4            | 50           | 50,4    | 45-50            | 50,4             |
|                               | 2ª Fase             | 10-16         | 10-16              | 16           | 10-16   | 10-16            | 9                |
| <b>Espaço Temporal (dias)</b> | Início tratamento   | 34            | 31                 | 30           | 38      | 33               | 60               |
|                               | 1ªTC Intermediária  | -----         | -----              | 50           | -----   | -----            | -----            |
|                               | 2ªTC Intermediária  | -----         | -----              | 65           | -----   | -----            | -----            |
|                               | Início <i>boost</i> | 80            | 75                 | 80           | 70      | 70               | 90               |

Abreviaturas: CDIS = Carcinoma Ductal *in situ*; CDI = Carcinoma Ductal Invasivo; CLI = Carcinoma Lobular Invasivo; CLIS = Carcinoma Lobular *in situ*.

(\*) American Joint Committee on Cancer, 2002.

Tabela 1 - Descriminação dos dados dos artigos analisados sobre as alterações do BTv

|                    | <b>Boost Target Volume - BTv (cm<sup>3</sup>)</b> |                            |                            |                            | <b>Redução (*)</b> |
|--------------------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
|                    | <b>Início do tratamento</b>                       | <b>1ª TC intermediária</b> | <b>2ª TC intermediária</b> | <b>Início <i>boost</i></b> |                    |
| Mohiuddin[27]      | 42  | 22                         | -----                      | -----                      | 48%                |
| Flannery et al.[5] | 38,2  | 21,7                       | -----                      | -----                      | 43%                |
| Hurkmans[29]       | 40  | 28                         | 27                         | 25                         | 38%                |
| Cho[30]            | 50,4  | 40,7                       | -----                      | -----                      | 19%                |
| Sager et al.[20]   | 84,1  | 46,1                       | -----                      | -----                      | 45%                |
| Chung et al.[17]   | 29,72   | 28,6                       | -----                      | -----                      | 4%                 |

(\*) Percentagem da alteração do BTv da 1ª TC para a última TC

Tabela 2 - Variações do BTv ao longo das TC's de Planeamento

Em todos os artigos analisados é verificada uma diminuição do tamanho do volume do boost desde a primeira TC para as restantes. Estas variações estão descritas na Tabela 2.

Mohiuddin<sup>[27]</sup> estudou quais as alterações volumétricas do BTV em 40 doentes com cancro de mama submetidas a CCM e RT adjuvante, onde verificou uma redução de 48% do volume inicialmente planeado para o volume replaneado na segunda TC. Estes dados são equiparáveis ao estudo realizado por Flannery et al.<sup>[5]</sup> onde o BTV da 1ª TC para a 2ªTC reduziu 43%. Nestes dois artigos, a dimensão da amostra era idêntica, o fracionamento era semelhante e o espaço temporal desde a CCM à 1ªTC e à 2ªTC era equiparável entre estudos; A amostra de Mohiuddin<sup>[27]</sup> teve um período pós-operatório até a 1ªTC mais extenso em 3 dias e um replaneamento 5 dias mais tarde de que Flannery et al.<sup>[5]</sup>

Hurkmans<sup>[29]</sup> com uma amostra de 10 doentes, realizou quatro TC's de planeamento, onde verificou uma diminuição bastante acentuada do BTV da 1ªTC à última TC, sendo que nas TC's intermediárias verificou apenas uma ligeira diminuição deste volume. Estabelecendo uma comparação entre estudos no que concerne ao espaço temporal desde a CCM à realização das TC's, verifica-se que a 4ª TC deste estudo é equiparável à 2ª TC dos outros estudos (excluindo o estudo de Chung et al.<sup>[17]</sup>). Cho<sup>[30]</sup>, com uma amostra de 70 doentes com carcinoma da mama e Sager et al.<sup>[20]</sup> com uma amostra de 48 doentes com cancro de mama, obtiveram resultados disparees no que concerne às diferenças de BTV desde a 1ª TC até à 2ªTC; embora exista uma redução do volume da 1ªTC para a 2ªTC, no estudo de Heunglae Cho<sup>[30]</sup> existe uma redução de 19%, que em nada se assemelha à redução de 45% registada por Sager et al.<sup>[20]</sup> Analisando as características destes dois estudos, verifica-se que a amostra de Cho<sup>[30]</sup> é maior face à de Sager et al.<sup>[20]</sup>, contudo, o tipo histológico das neoplasias, o seu estadiamento, a idade média, a dose utilizada e o espaço temporal entre a CCM e as TC's não apresentam diferenças significativas. No entanto, o estudo realizado por Sager et al.<sup>[20]</sup> engloba doentes que apresentavam edema no início do estudo. Atualmente, sabe-se que a presença de edema da mama durante a ITM tem consequências dosimétricas bastante acentuadas. Alderliesten et al.<sup>[31]</sup> estudou esta temática e concluiu que durante as primeiras sessões de tratamento de RT, o BTV tem um decréscimo no seu volume relativamente superior em comparação com os doentes que não apresentavam edema. Esta

situação também é sustentada pelo artigo de Cho<sup>[30]</sup>, uma vez que obteve resultados semelhantes quando procedeu ao replaneamento dos doentes com edema da mama presentes na sua amostra.

Chung et al.<sup>[17]</sup> decidiu replanear o BTV nos tumores de mama com um espaço temporal bastante alargado, comparativamente aos estudos analisados anteriormente. As diferenças de BTV foram bastante menores, onde foi registada uma redução do volume inicial para o volume replaneado de apenas 4%.

### As alterações de posição do volume do boost

A mama é um órgão constituído por um parênquima gorduroso e móvel, sendo possível existir movimentação dos volumes envolvidos no plano de tratamento de radioterapia. A adição de cliques cirúrgicos no momento da cirurgia, permite localizar a loca tumoral no planeamento, uma vez que ao serem radiopacos, são visualizados na TC de planeamento; contudo, o mesmo problema mantém-se: E se existir movimento do volume do *boost* ao longo das sessões/fases da radioterapia? Sem replaneamento, essa questão permanece sem resposta.

Esta temática foi abordada por Sung et al.<sup>[32]</sup> que decidiu investigar os movimentos da loca tumoral durante a irradiação de mama, recorrendo à análise do movimento dos cliques cirúrgicos (previamente colocados na CCM) durante o tratamento de radioterapia.

Selecionou uma amostra com 178 doentes, cujo espaço temporal desde a CCM ao início da RT foi de seis semanas e o replaneamento foi realizado entre a fase inicial e a fase de *boost*. O intuito foi obter dados quantitativos relativamente à posição dos cliques cirúrgicos no leito tumoral, uma vez que foi realizado o registo das duas TC's e a delimitação dos cliques cirúrgicos nos dois exames.

Como resultados, obteve-se uma média de desvios do leito tumoral de 2.6mm na direção mediolateral, 1,8mm na direção anteroposterior e 2.0mm na direção superoinferior. Ao longo do estudo foi referido que, em doentes que possuíam edema da mama, os desvios possuíam valores atípicos, com dimensões que ultrapassavam os valores supramencionados<sup>[32]</sup>.

### Influência do IMRT-SIB no volume do boost

O fracionamento convencional utilizado pela radioterapia envolve uma primeira fase de irradiação de toda a mama com 50Gy (1.8-2Gy por dia) seguida de um *boost* dirigido à loca tumoral com a mesma

fração diária, perfazendo um total de 60-66Gy,<sup>[33]</sup> o que torna o tratamento - para alguns doentes - demasiado demorado e inconveniente <sup>[33]</sup>.

Nos últimos anos, tem sido estudado o impacto de uma nova técnica no tratamento do cancro de mama. O IMRT com boost integrado, adiante designado de IMRT-SIB, distingue-se do fracionamento convencional por conseguir aumentar a dose por fração no leito tumoral sem prolongar a duração do tratamento, proporcionado desta forma um maior conforto ao doente aliado a um maior efeito biológico derivado do hipofracionamento no leito tumoral <sup>[34]</sup>. Esta técnica explora o facto de as células tumorais possuírem uma maior sensibilidade à radiação face às restantes <sup>[35]</sup> e simultaneamente prevê o aumento da capacidade de resposta de todas as células sãs, que são relevantes para a evolução final de reações secundárias, ou seja, melhores resultados estéticos após a radioterapia<sup>[33]</sup>

Ao ser administrada uma maior dose por fração no volume do *boost* ao longo das sessões de tratamento, torna-se pertinente perceber se existem alterações volumétricas deste e qual o impacto das mesmas no esquema dosimétrico do doente.

Yang<sup>[23]</sup> decidiu estudar a importância do replaneamento em doentes sujeitos a radioterapia para tratamento do cancro de mama com a técnica IMRT-SIB, sendo que analisou as variações do volume do *boost* ao longo das sessões. No seu estudo, ao realizar 2 TC's de planeamento a cada doente a meio do tratamento, verificou uma redução do volume do boost de 40.5%.

Dijkmans et al.<sup>[36]</sup> estudou o replaneamento em doentes com edema sujeitos a radioterapia com a técnica IMRT-SIB. Replaneou numa amostra que apresentava um volume de edema >30cm<sup>3</sup> e/ou um espaço temporal desde a cirurgia até ao início do tratamento de RT inferior a 30 dias e verificou uma redução do BTV de 64% na décima fração do tratamento.

Aldersliesten et al.<sup>[31]</sup> realizou um estudo bastante completo ao comparar qual o impacto dos diferentes fracionamentos no tratamento de mama, englobando também a vertente do replaneamento. Para isto selecionou três amostras onde realizou diferentes fracionamentos em cada uma delas, uma com IMRT com fracionamento convencional e replaneamento entre a fase inicial e o *boost*

(correspondente à 5ª semana de tratamento), outra com IMRT-SIB sem replaneamento e a última com IMRT-SIB com replaneamento a meio do tratamento (correspondente à 3ª semana de tratamento). Os resultados mostraram uma melhor cobertura do volume do *boost* na amostra que realizou IMRT com fracionamento convencional, pelo que os autores relacionam este facto com alterações geométricas do tecido mamário decorrentes entre a terceira e a quinta semana de tratamento.

Correlação entre as alterações do BTV e as implicações dosimétricas nas estruturas adjacentes Considerando o facto de que o volume do *boost* se apresenta dinâmico durante o tratamento de RT, é fundamental garantir a salvaguarda das estruturas adjacentes ao mesmo. Especificamente falando em técnicas como a IMRT, esta questão ganha ênfase, uma vez que ao existirem erros geométricos derivado das alterações do BTV, poderão existir repercussões negativas ao nível dos órgãos de risco (OAR)<sup>[16,37]</sup> e da irradiação do próprio volume alvo colocando eventualmente em causa o objetivo terapêutico. Esta temática tem sido alvo de diversos estudos até à data, sendo que vários autores se têm debruçado sobre o impacto das alterações do BTV nas estruturas adjacentes. A tabela 3 descreve três artigos que analisam qual o impacto da alteração do BTV ao longo das sessões nos OAR. Yang<sup>[23]</sup>, após analisar as alterações volumétricas do volume do *boost*, quis quantificar o impacto destas na mama ipsilateral, onde verificou que o replaneamento do tratamento reduziu em 26% o volume médio do tecido mamário que recebe 95% da dose prescrita para o *boost* ( $V_{\text{mama}95\%}$ ) e que o volume de tecido fora do  $PTV_{\text{boost}}$  que recebe 95% da dose prescrita ( $V_{\text{fora } PTV_{\text{boost}}, 95\%(\text{dose-total})}$ ) diminuiu, em média, 40.1cm<sup>3</sup>. Os dados acima descritos relativos ao  $V_{\text{mama}95\%}$  enquadram-se com os valores adquiridos por Hurkmans<sup>[29]</sup>, tendo este relatado uma diminuição de 19% do mesmo. Sager et al.<sup>[20]</sup> decidiu analisar a dose média na mama ipsilateral excluindo o  $PTV_{\text{boost}}$  e, ao replanear, observou um decréscimo deste de 4.84%.

Relativamente à análise da dose recebida pelo coração, pulmão e mama contralateral, é relatado por Yang<sup>[23]</sup> uma diminuição de 0,4 pontos percentuais entre a 1ª e a 2ª TC no volume de coração que recebe 30Gy ( $V_{30\text{Gy}}$ ), 1,3 pontos percentuais de diminuição no volume de pulmão que recebe 20Gy ( $V_{20\text{Gy}}$ ) e uma diminuição de 1,3 pontos percentuais no volume de mama contralateral que recebe 5Gy ( $V_{5\text{Gy}}$ ). Estes

dados refletem uma variação relativa de dose entre TC's em cerca de 40% no  $V_{30Gy}$  do coração, cerca de 17% no  $V_{20Gy}$  do pulmão e cerca de 16% no  $V_{5Gy}$  da mama contralateral. Os estudos realizados por Sager et al.<sup>[20]</sup> e Hurkmans<sup>[29]</sup> relatam, entre a 1ª TC e a TC de replaneamento, uma diminuição da dose média no coração de 3.13% e de 4.44% respetivamente. Ao analisar os mesmos estudos, mas tendo em conta a dose média no pulmão, existe um decréscimo entre TC's de 4.12% no estudo de Sager et al.<sup>[20]</sup> e de 2.08% no estudo de Hurkmans<sup>[29]</sup>.

|  | Yang[23] |       | Sager et al.[20] |       | Hurkmans[29] |       |
|--|----------|-------|------------------|-------|--------------|-------|
|  | 1ª TC    | 2ª TC | 1ª TC            | 2ª TC | 1ª TC        | 2ª TC |
| <b>Mama</b>  | -----    | ----- | -----            | ----- | -----        | ----- |
| $D_{\text{média mama excluindo PTVboost}}$                         | -----    | ----- | 54,95            | 52,29 | -----        | ----- |
| $V_{\text{mama95\%}} \text{ (cm}^3\text{)}$                        | 216,0    | 159,8 | -----            | ----- | 360,0        | 292,0 |
| $V_{\text{fora PTVboost, 95\%(dose-total)}} \text{ (cm}^3\text{)}$ | 80,1     | 39,5  | -----            | ----- | -----        | ----- |
| <b>Coração</b>   | -----    | ----- | -----            | ----- | -----        | ----- |
| $D_{\text{média-dose}}$  | -----    | ----- | 4,47             | 4,33  | 4,5          | 4,3   |
| $V_{30Gy} \text{ (\%)}$  | 1,0%     | 0,6%  | -----            | ----- | -----        | ----- |
| <b>Pulmão</b>  | -----    | ----- | -----            | ----- | -----        | ----- |
| $D_{\text{média-dose}}$  | -----    | ----- | 4,85             | 4,65  | 4,8          | 4,7   |
| $V_{20Gy} \text{ (\%)}$  | 7,6%     | 6,3%  | -----            | ----- | -----        | ----- |
| <b>Mama contralateral</b>  | -----    | ----- | -----            | ----- | -----        | ----- |
| $V_{5Gy} \text{ (\%)}$   | 8,2%     | 6,9%  | -----            | ----- | -----        | ----- |

#### Abreviaturas:

- $D_{\text{média mama excluindo PTVboost}}$  = Dose média na mama ipsilateral excluindo o PTVboost
- $V_{\text{mama95\%}}$  = volume médio do tecido mamário que recebe 95% da dose prescrita para o boost
- $V_{\text{fora PTVboost, 95\%(dose-total)}}$  = volume de tecido mamário fora do PTVboost que recebe 95% da dose prescrita
- $D_{\text{média-dose}}$  = Valor médio de dose
- $V_{30Gy}$  = Volume que recebe 30Gy
- $V_{20Gy}$  = Volume que recebe 20Gy
- $V_{5Gy}$  = Volume de mama contralateral que recebe 5Gy

Tabela 3 - impacto da alteração do BTV ao longo das sessões na mama ipsilateral, coração, pulmão e mama contralateral

## Discussão

O objetivo desta revisão sistemática da literatura era analisar detalhadamente a evidência científica atualmente existente sobre o replaneamento de mama em IMRT. Nesta vertente, foram sumariados assuntos como as alterações volumétricas e de posição do BTV ao longo do tratamento, qual a influência do IMRT-SIB no volume do *boost* e qual o impacto que as alterações do BTV têm sobre as estruturas adjacentes.

Num planeamento de mama com a técnica de IMRT, utilizando fracionamento convencional, são administradas 45-50Gy numa fase inicial em todo o volume mamário, seguido de uma fase com 10-16Gy dirigidos à loca tumoral<sup>[3]</sup>, onde é englobado o volume do *boost*. Este volume apresenta alterações ao nível de tamanho e de posição não só ao longo do tempo decorrido desde a CCM à RT, mas também ao longo do tratamento de RT<sup>[30]</sup>.

De acordo com os artigos analisados e com a figura 1, que remete para as alterações volumétricas do volume do *boost* entre as TC's, verifica-se um decréscimo significativo do BTV entre a TC de planeamento (adquirida no início da 1ª fase de tratamento) e a TC de replaneamento (adquirida antes da 2ª fase de tratamento) quando o tempo decorrido desde a CCM ao início da RT se situa entre os 30-38 dias e o tempo decorrido desde a CCM ao início do *boost* se situa entre os 70-80 dias. Hurkmans[29], na tentativa de perceber se existiam alterações do BTV passíveis de sustentar um replaneamento precoce, reduziu o espaço temporal entre TC's e apenas relatou alterações significativas entre as primeiras três semanas de tratamento. Num outro estudo, realizado por Chung et al.[17] o intuito foi perceber se existiam alterações volumétricas do BTV com a extensão do período pós-cirúrgico, sendo que referiu uma diminuição do BTV entre a 1ª TC de planeamento o início do *boost* de 4%. Paralelamente a estes resultados, foram analisados artigos onde as amostras possuíam doentes com um grande volume mamário (>15cm<sup>3</sup>) ou doentes que possuíam edema da mama antes de iniciar o tratamento, sendo que nestas situações, os resultados evidenciavam um maior decréscimo volumétrico do BTV entre a 1ª TC e a TC de replaneamento realizada no início da fase do *boost*. Mediante estes resultados, é possível afirmar que o BTV sofre alterações volumétricas significativas entre a primeira fase e a segunda fase de tratamento, especificamente nas primeiras semanas do tratamento de radioterapia quando esta terapêutica é administrada num espaço temporal de até 5 semanas após a CCM. [38].

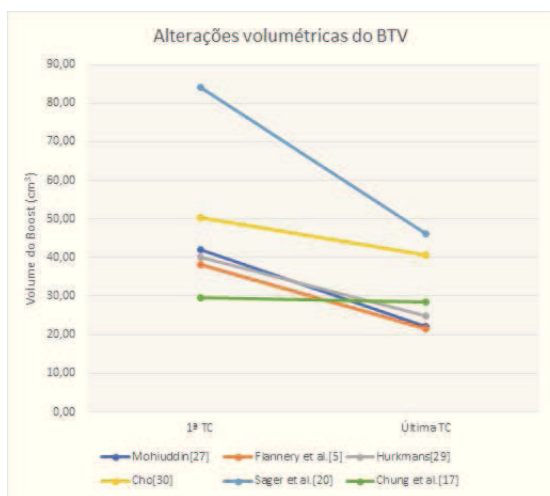


Figura 1 - Gráfico relativo às alterações do BTV entre as TC's

No gráfico que se encontra na figura 1, também é possível visualizar retas geradas através do cruzamento dos dados da 1ª TC com a última TC. Destas, é possível retirar-se o declive de cada uma, que representa a variação do volume do *boost* ao longo do tempo em cada estudo. Com uma simples análise matemática, e através da equação  $y=mx+b$ , onde m representa o declive, verifica-se que este mantém-se negativo em todos os estudos. Este resultado valida o que já foi percebido no que concerne à diminuição do volume do *boost*.

| Análise matemática das retas do gráfico 1 |                                      |         |
|---|--------------------------------------|---------|
| Estudo                                    | Equação da reta<br>$y=m \cdot x + b$ | Declive |
|   | $y = -20x + 62$                      | -20     |
|   | $y = -16,5x + 54,7$                  | -16,5   |
|   | $y = -15x + 55$                      | -15     |
|   | $y = -9,7x + 60,1$                   | -9,7    |
|   | $y = -38x + 122,1$                   | -38     |
|   | $y = -1,12x + 30,84$                 | -1,12   |

Tabela 4 - Análise das retas do gráfico 1

A tabela 4 mostra, matematicamente, a análise das retas do gráfico 1. Salienta-se o facto de que o estudo de Chung et al.[17] apresentou o declive menos acentuado entre estudos e, em sentido oposto, o estudo de Sager et al.[20] obteve o declive mais acentuado comparativamente a todos os outros estudos. Importa ressaltar que no artigo de Chung et al. existiu um período pós-operatório mais alargado comparativamente aos outros estudos, o que conclui que à medida que o tempo vai avançando, os volumes de *boost* são progressivamente menores (embora este espaço temporal não esteja validado para ser aplicado clinicamente [39]). Já no estudo Sager et al.[20] a amostra estava condicionada a doentes que evidenciavam edema no início do tratamento de radioterapia, o que justifica o declive apresentado neste estudo.

Abordando a mesma temática, mas com IMRT-SIB, Yang et al.[31] e Ingrid Dijkmans et al.[36] sustentam a hipótese de que poderá existir benefício no replaneamento a meio do tratamento de radioterapia de doentes tratados com esta técnica.

No que respeita a alterações de posição do BTV, embora este trabalho esteja centrado em apenas um estudo de caso, é possível constatar que o volume do *boost* tende a sofrer modificações na sua posição ao longo dos tratamentos. Estas modificações tendem a sofrer valores atípicos e sugestivos de replaneamento quando a amostra está condicionada a doentes com presença de edema da mama.

Analisando as alterações do BTV e as implicações dosimétricas nas estruturas adjacentes, é notório o benefício existente do replaneamento no que concerne ao excesso de irradiação da mama ipsilateral. No que respeita aos restantes OAR como o pulmão, coração e mama contralateral, existe uma concordância em todos os artigos analisados: existem alterações dosimétricas nestas estruturas, contudo não são sugestivas de replaneamento. É necessário compreender que um replaneamento em radioterapia envolve custos adicionais e tempo despendido por parte de todos os recursos do serviço de radioterapia, sendo este um dos motivos pelo qual alguns autores referem que não existe necessidade em replanear em algumas situações. Outro motivo que sustenta a afirmação supramencionada baseia-se no facto de que, embora o BTV seja um volume móvel e com alterações volumétricas constantes, na maioria das situações é possível garantir uma cobertura eficiente do mesmo no planeamento inicial<sup>[17,23]</sup>, com a exceção de situações atípicas como o edema da mama ou doentes com um grande volume mamário<sup>[20,40]</sup>. A grande vantagem do replaneamento baseia-se na capacidade de reduzir o excesso de irradiação nos tecidos sãos adjacentes, provocado pelas alterações do BTV no decorrer do tratamento. Estas alterações não são possíveis de detetar na TC de planeamento inicial e poderão, em certos casos, provocar efeitos de toxicidade tardia nos doentes tratados<sup>[6]</sup>.

A principal limitação deste trabalho relaciona-se com o tamanho da amostra recolhida, uma vez que atualmente existe pouca informação sobre esta temática. Não foi considerada a influência da variação intra e inter observadora no que concerne à delimitação dos volumes na TC inicial e na TC de replaneamento, por não se considerar no âmbito do tema do trabalho.

## Conclusões

Aglomerando toda a informação, sugere-se, sempre que possível, um replaneamento em todos os doentes submetidos a tratamento de RT com IMRT no cancro de mama, independentemente do esquema de fracionamento. Esta opinião é sustentada pela diferença volumétrica do volume do *boost* entre TC's e pela possibilidade de auferir uma melhoria na proteção das estruturas adjacentes. Esta hipótese ganha ênfase em doentes cujo volume mamário é superior ao habitual (>15cm<sup>3</sup>) ou doentes que apresentem edema aquando do início da RT.

**Referências Bibliográficas**

1. Eiras M, Cunha G, Teixeira N. RADIOTERAPIA - Fundamentos e Aplicações Clínicas. 269 .2015 p.
2. Uwini S AI, Antonini N, Poortmans PM, Boersma L, Hurkmans C, Leer JW, et al. The influence of the use of CT-planning on the irradiated boost volume in breast conserving treatment. *Radiother Oncol.* 93–87:(1)93;2009.
3. Alderliesten T, Den Hollander S, Yang TIJ, Elkhuisen PHM, Van Mourik AM, Hurkmans C, et al. Dosimetric impact of post-operative seroma reduction during radiotherapy after breast-conserving surgery. *Radiother Oncol.* 70–265:(2)100;2011.
4. Hurkmans C, Admiraal M, van der Sangen M, Dijkmans I. Significance of breast boost volume changes during radiotherapy in relation to current clinical interobserver variations. *Radiother Oncol.* 5–60:(1)90;2009.
5. Flannery TW, Nichols EM, Cheston SB, Marter KJ, Naqvi SA, Markham KM, et al. Repeat Computed Tomography Simulation to Assess Lumpectomy Cavity Volume During Whole-Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 6–751:(3)75;2009.
6. Hamilton DG, Bale R, Jones C, Fitzgerald E, Khor R, Knight K, et al. Impact of tumour bed boost integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: A systematic review. *Breast.* 35–27:126;2016.
7. Rebelo V, Rolim L, Carqueja E, Ferreira S. Avaliação da qualidade de vida em mulheres com cancro da mama: Um estudo exploratório com 60 mulheres portuguesas. *Psicol Saúde Doenças.* 32–13:(1)8;2007.
8. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy.* 9–581:(6)9;2017.
9. American Cancer Society. Breast Cancer Staging 7th Edition. *Am Jt Comm Cancer* [Internet]. 2–1;2010. Available from: cancerstaging.org
10. Bernardes A. Manual de Ginecologia: anatomia da mama feminina. 2010.
11. Ogden J. Compreender o cancro da mama. 2004;
12. C DJ. A Experiência Do diagnóstico do cancro da mama da mulher no seu cônjuge: Implicações na relação conjugal, morbidade psicológica e vulnerabilidade ao stress. 2014;
13. Langhorne M. Enfermagem em oncologia [Internet]. Vol. 1, Apontamentos Saúde. 70 .2000 p. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis12884>
14. Coelho CMC. Mulheres Com Cancro Da Mama Em Tratamento Com Quimioterapia: Contributos Para a Compreensão Da Qualidade De Vida. 1:168;2008.
15. Le Scodan R, Ali D, Stevens D. Exclusive and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients with synchronous metastases. *BMC Cancer.* 630:(1)10;2010.
16. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 23:(1)12;2017.
17. Chung MJ, Suh YJ, Lee HC, Kang DG, Kim EJ, Kim SH, et al. Tumor bed volumetric changes during breast irradiation for the patients with breast cancer. *Radiat Oncol J.* 33–228:(4)31;2013.
18. Benda RK, Yasuda G, Sethi A, Gabram SGA, Hinerman RW, Mendenhall NP. Breast boost: Are we missing the target? A dosimetric comparison of two boost techniques. *Cancer.* 9–905:(4)97;2003.
19. Son SH, Choi KH, Kim S-W. Dosimetric comparison of simultaneous integrated boost with whole-breast irradiation for early breast cancer. *PLoS One.* 10–1:(3)12;2017.
20. Sager O, Dincoglan F, Uysal B, Demiral S, Gamsiz H, Elcim Y, et al. Evaluation of adaptive radiotherapy (ART) by use of replanning the tumor bed boost with repeated computed tomography (CT) simulation after whole breast irradiation (WBI) for breast cancer patients having clinically evident seroma. *Jpn J Radiol.* 6–1:(0123456789);2018.
21. Ribeiro V. Avaliação de Estratégias de Hipofracionamento no Cancro de Mama de Estadio Inicial. *Fac Ciências da Univ do Porto.* 2–51;2015.
22. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2018 .1.2018. p. 191–1.
23. Yang ZZ, Chen JY, Xie J, Guo XM. 483 Simultaneous Integrated Boost in Breast Conserving Radiotherapy–Is Replanning Necessary Following Tumor Bed Change? *Eur J Cancer.* 2)48;2012):S187.
24. Lee HH, Hou MF, Chuang HY, Huang MY, Tsuei LP, Chen FM, et al. Intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost vs. conventional radiotherapy with sequential boost for breast cancer - A preliminary result. *Breast.* 60–656:(5)24;2015.
25. Azu M, Goyal S, Patel U, Haffty B, Kearney T. Has placement of surgical clips in the lumpectomy bed fallen out of favor? *Ann Surg Oncol.* 32–1529:(6)18;2011.
26. Penninkhof J, Quint S, Boer H d., Mens JW, Heijmen B, Dirx M. Surgical clips for position verification and correction of non-rigid breast tissue in simultaneously integrated boost (SIB) treatments. *Radiother Oncol* 5–110:(1)90;2009.
27. Mohiuddin MM, Nichols EM, Marter KJ, Flannery TW. Decrease of the lumpectomy cavity volume after whole-breast irradiation affects small field boost planning. *Med Dosim.* 43–339:(3)37;2012.
29. Hurkmans C, Admiraal M, van der Sangen M, Dijkmans I. Significance of breast boost volume changes during radiotherapy in relation to current clinical interobserver variations. *Radiother Oncol.* 5–60:(1)90;2009.
30. Cho H, Kim C. Volumetric changes in the lumpectomy cavity during whole breast irradiation after breast conserving surgery. *Radiat Oncol J.* 82–277:(4)29;2011.
31. Alderliesten T, Den Hollander S, Yang TIJ, Elkhuisen PHM, Van Mourik AM, Hurkmans C, et al. Dosimetric impact of post-operative seroma reduction during radiotherapy after breast-conserving surgery. *Radiother Oncol.* 70–265:(2)100;2011.
32. Sung SY, Lee JH, Lee JH, Kim SH, Kwak Y-K, Lee S-W, et al. Displacement of surgical clips during postoperative radiotherapy in breast cancer patients who received breast-conserving surgery. *J Breast Cancer.* 4)19;2016).

33. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO). *Strahlentherapie und Onkologie*. 6–193:(3)189;2013.

34. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PAS. Three-Year Outcomes of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30–523:(2)77;2010.

35. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist: Seventh edition*. Radiobiology for the Radiologist: Seventh Edition. .2012 576-1 p.

36. Hurkmans CW, Dijckmans I, Reijnen M, Van Der Leer J, Van Vliet-Vroegindeweyj C, Van Der Sangen M. Adaptive radiation therapy for breast IMRT-simultaneously integrated boost: Three-year clinical experience. *Radiother Oncol*. 2)103;2012).

37. Donovan EM, Brooks C, Mitchell RA, Mukesh M, Coles CE, Evans PM, et al. The effect of image guidance on dose distributions in breast boost radiotherapy. *Clin Oncol*. 6–671:(11)26;2014.

38. Shimm DS. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol*. 1268:(4)72;2008.

39. (UK) NCC for C. Early and Locally Advanced Breast Cancer. *Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. 2017.

40. Sharma R, Spierer M, Mutyala S, Thawani N, Cohen HW, Hong L, et al. Change in Seroma Volume During Whole-Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 93–89:(1)75;2009.