



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio  
Prudente

Área de Oncologia

**ANÁLISE COMPARATIVA DAS DOSES CARDÍACAS  
RECEBIDAS POR PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA ESQUERDA PLANEJADAS COM DUAS  
FORMAS ALTERNATIVAS DE DELINEAMENTO DO  
CTV DA CADEIA MAMÁRIA INTERNA.**

Pós-Graduando: Marcel Davi Loureiro de Melo

Nível: Doutorado

Orientador: Antônio Cássio Assis Pellizzon

São Paulo, 2023

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente**

Melo, Marcel Davi Loureiro de

**ANÁLISE COMPARATIVA DAS DOSES CARDÍACAS RECEBIDAS POR  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ESQUERDA PLANEJADAS COM  
DUAS FORMAS ALTERNATIVAS DE DELINEAMENTO DO CTV DA  
CADEIA MAMÁRIA INTERNA.**

/Marcel Davi Loureiro de Melo. São Paulo, 2023.

151p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Antônio Cássio Assis Pellizzon.

Descritores: 1. CÂNCER DE MAMA 2. RADIOTERAPIA 3. DOSE  
CARDÍACA. 4 INPIRAÇÃO PROFUNDA 5. DIBH.

**Nome:** Marcel Davi Loureiro de Melo

**Título:** Análise comparativa das doses cardíacas recebidas por pacientes com câncer de mama esquerda planejadas com duas formas alternativas de delineamento do CTV da cadeia mamária interna.

**Aprovado em:** 19/09/2023

### **Banca Examinadora**

Orientador: Dr. Antônio Cássio Assis Pellizzon.  
Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga  
Instituição: Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi  
Instituição: Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dr. Robson Ferrigno  
Instituição: Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP Mirante

Membro da banca: Dr. Liêvin Matos Rebouças  
Instituição: Hospital do Câncer do Ceará - ICC

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa tese as Pessoas mais importantes da minha vida:  
Fernanda, Julia e Sofia.

## RESUMO

De Melo MDL. **ANÁLISE COMPARATIVA DAS DOSES CARDÍACAS RECEBIDAS POR PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ESQUERDA PLANEJADAS COM DUAS FORMAS ALTERNATIVAS DE DELINEAMENTO DO CTV DA CADEIA MAMÁRIA INTERNA.** São Paulo; 2022. [Tese de doutorado - Fundação Antônio Prudente]

**Propósito.** Com a publicação, na última década, do resultado de grandes estudos demonstrando a correlação entre a dose de radiação recebida no coração e o aumento de eventos cardíacos adverso. Nosso estudo investiga a possibilidade de reduzir a dose cardíaca de radiação sem utilizar os protocolos ideais de inspiração profunda (DIBH).

**Metodologia.** Analisamos os parâmetros dosimétricos referentes a 43 pacientes recebidas no departamento de radioterapia da Santa Casa de Maceió tratadas com radioterapia adjuvante em mama ou plastrão esquerdos incluindo fossa e cadeia mamária interna (MI). Todas as pacientes foram submetidas a duas tomografias e planejamentos distintos, com e sem inspiração profunda (DIBH), em um protocolo simplificado adequado para a realidade do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram analisados os efeitos dosimétricos sobre o volume alvo, o coração, o pulmão esquerdo com o DIBH simplificado e com formas alternativas de delineamento da cadeia mamária interna.

**Resultados.** Em nosso estudo, o protocolo de DIBH simplificado demonstrou uma redução da dose média cardíaca mesmo em pacientes incluindo radiação nodal regional ampla (692 cGy vs 502 cGy -  $p < 0,0001$ ). As doses médias no ventrículo esquerdo (VE) (1222 cGy vs 857 cGy -  $p < 0,0001$ ), na artéria coronária anterior descendente (LAD) (3739 cGy vs 3345 cGy -  $p = 0,0001$ ) e outros parâmetros como o V25% do coração (12,4% vs 7,7% -  $p < 0,0001$ ) também se mostraram reduzidas. Os delineamentos alternativos da cadeia mamária interna (MI) não produziram alterações significantes nas doses cardíacas ou pulmonares. O melhor parâmetro para predizer o benefício do DIBH foi a expansibilidade do pulmão esquerdo ( $r = 0,6$  -  $p < 0,0001$ ), sendo que os pacientes com relação entre o pulmão normal e o inspirado menor que 1,3-1,4 não obtiveram benefício significativo. Doses pulmonares também tiveram melhora estatisticamente significativa com o DIBH (média 1448 cGy vs 1294 cGy -  $p < 0,0001$ ; V20 32,6% vs 28,2% -  $p < 0,0001$ ; V5 48,7% vs 45,4% -  $p < 0,0005$ ),

**Conclusão.** Nosso estudo indica que um protocolo simplificado de DIBH pode ser uma alternativa para beneficiar pacientes selecionados que necessitam reduzir a dose

cárdica de radiação em tratamentos e mama esquerda e drenagens regionais em serviços de radioterapia de alta demanda e recursos limitados.

**Palavras-chaves:** Câncer de mama. Radioterapia. Coração. Dose cardíaca. DIBH. Inspiração profunda. Mamária interna.

## ABSTRACT

De Melo MDL. **COMPARATIVE ANALYSIS OF HEART DOSES RECEIVED BY PATIENTS WITH LEFT BREAST CANCER PLANNED WITH TWO ALTERNATIVE INTERNAL MAMMARY DELINEATION CTVs** .São Paulo; 2022. [Tese de doutorado - Fundação Antônio Prudente]

**Purpose.** In the last decade, seminars studies demonstrated the correlation between radiation doses received in the heart with the incidence of cardiac disease, such as acute coronary events. This aroused the interest in new techniques to reduce this problem. Numerous studies have already shown that Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) may be the best option for reducing cardiac dose. However, the vast majority of these investigations were carried out in a different scenario from the one found in our reality. Our study investigated the feasibility of reducing the cardiac dose without using an ideal DIBH protocol, which are difficult to implement in services with high demand and low economic support.

**Methods.** The dosimetric parameters of 43 patients from the radiotherapy department of Santa Casa de Maceió were analyzed. All patients were treated with adjuvant radiotherapy to the left breast, including supraclavicular fossa and internal mammary chain (IM). The patients underwent two different CT scans and planning, with and without DIBH, in a simplified protocol suitable for the reality of our public health system (Free Breath Hold; no respiratory training; selection of only the patients with greater benefit). The dosimetric impact on the heart, its substructures and the left lung were studied with the simplified DIBH and with alternative forms of delineation to the IM.

**Results.** The simplified DIBH protocol demonstrated, in our study, a reduction in mean cardiac dose for patients including wide regional nodal radiation (692 cGy vs 502 cGy -  $p < 0.0001$ ). The doses for the Left ventricular (1222 cGy vs 857 cGy -  $p < 0.0001$ ), the Left anterior-descending coronary (3739 cGy vs 3345 cGy -  $p = 0.0001$ ) and other parameters such as heart V25% (12.4% vs 7, 7% -  $p < 0.0001$ ) were also reduced. The doses to the heart did not achieve statistically significant reduction with alternative delineation of the MI CTV. The best parameter predicting the benefit of DIBH was the left lung expansion ( $r = 0.6$  -  $p < 0.0001$ ), with patients with a ratio lower than 1.3-1,4 having no significant benefit. Pulmonary doses also showed a statistically significant improvement with DIBH (Dmed 1448 cGy vs 1294 cGy -  $p < 0.0001$ ; V20 32.6% vs 28.2% -  $p < 0.0001$ ; V5 48.7% vs 45, 4% -  $p < 0.0005$ ), but the reductions were small, as was the increase in pulmonary dose when the MI CTV is outlined to joining the supraclavicular fossa.

**Conclusion.** Our study indicates that a simplified DIBH protocol may serve as an option to benefit selected patients with locally advanced breast cancer treated in departments with high occupation of the Linacs and low capacity for investment in new technology.

**Keywords:** Breast cancer. Radiotherapy. Heart. Cardiac dose. DIBH. Deep inspiration. Internal mammary.



## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Drenagem linfática da mama

**Figura 2** – Níveis axilares

**Figura 3** – Campo clássico de mama interna

**Figura 4** – Campo tangente clássico de mama esquerda.

**Figura 5** – Fisiopatologia do dano endotelial na RIHD

**Figura 6** – Correlação entre dose média cardíaca e aumento de risco de evento coronariano maior no estudo clássico de Darby.

**Figura 7** – Paciente em respiração livre e DIBH

**Figura 8** – Tecnologias de controle respiratório (ABC e RPM).

**Figura 9** – Parâmetros para delineamento do CTV nas duas tomografias

**Figura 10** – Delineamento da MI curta

**Figura 11** – Delineamento da MI Longa

**Figura 12** – Medidas da expansibilidade torácica

**Figura 13** – Edição do CTV para tratamento

**Figura 14** – Correlação entre dose média no pulmão e pneumonite sintomática.

**Figura 15** – Correlação do excesso de risco de eventos coronarianos em relação a dose cardíaca por faixa etária.

**Figura 16** – Correlação entre o aumento da dose cardíaca e o risco relativo de mortalidade cardíaca por faixa de dose média no coração.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Planos realizados em cada tipo de tomografia.

**Tabela 2** – Comparação de médias com mamária interna padrão.

**Tabela 3** – Comparação de doses pulmonares com MI longa.

**Tabela 4** – Comparação de dose cardíaca com MI curta.

**Tabela 5** – Comparação de dose cardíaca e pulmonar sem MI.

**Tabela 6** - Estudos comparativos de DIBH.

**Tabela 7** - Acometimento linfonodal dos espaços intercostais

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** - Dispersão da Dmed do coração (em cGy) com DIBH e FB.

**Gráfico 2** - Dispersão da Dmed do pulmão com MI Longa e MI padrão.

**Gráfico 3** - Correlação entre expansão do tórax na DIBH e redução na dose média cardíaca.

**Gráfico 4** - Correlação entre a variação dos PTVs e a Dmed no coração em FB.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2D</b>	Radioterapia baseada em radiografias ou convencional.
<b>3D</b>	Radioterapia baseada em tomografia ou conformacional.
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology.
<b>ASTRO</b>	American Society for Radiation Oncology.
<b>BOOP</b>	Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume.
<b>DIBH</b>	Deep inspiration breath hold.
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico.
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
<b>FB</b>	Free breath.
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume.
<b>IMRT</b>	Intense modulated radiotherapy
<b>LINACs</b>	Linear acelerators
<b>MI</b>	Cadeia mamária interna.
<b>NSABP</b>	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
<b>PTV</b>	Planning Target Volume.
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic.
<b>RNI</b>	Regional nodal irradiation.
<b>RIHD</b>	radiation induced heart disease.
<b>VMAT</b>	Volumetric modulated arc therapy

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologia do câncer de mama .....	1
1.2	Tratamento do câncer de mama e o papel da radioterapia .....	2
1.3	Extensão do campo de radioterapia .....	4
1.4	Toxicidade da radioterapia .....	7
1.5	Estratégias para redução de dose cardíaca na radioterapia .....	17
1.6	Motivo do estudo .....	21
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
3.1	Aprovação no comitê de ética.....	23
3.2	Casuística .....	23
3.3	Protocolo de DIBH .....	24
3.4	Delineamento das estruturas de interesse .....	28
3.5	Planejamento dos casos .....	33
3.6	Análise estatística .....	36
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
4.1	Comparação dos planos com delineamento padrão da cadeia mamária interna .....	37
4.2	Comparação dos planos com delineamento da MI longa .....	38
4.3	Comparação dos planos com delineamento da MI curta .....	39
4.4	Comparação dos planos sem MI .....	40
4.5	Análise da correlação entre expansibilidade torácica e dose média coração .....	40
4.6	A análise da correlação entre dose média no coração em FB e a edição do PTV no tratamento original.....	41

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
5.1.	Efetividade do DIBH em reduzir doses cardíacas .....	44
5.2	Efetividade do DIBH em reduzir a dose pulmonar.....	53
5.3	Efetividade do DIBH em <i>free breath hold</i> .....	55
5.4	Delineamento da MI .....	57
5.5	Predição de benefício do DIBH .....	59
5.6	DIBH deve ser recomendado para todos os pacientes?.....	63
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>78</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.

O câncer de mama é, atualmente, o de maior incidência entre as mulheres no mundo (excluindo-se os cânceres de pele não melanoma). Segundo a *International Agency for Research on Cancer*<sup>1</sup>, a estimativa global de incidência de câncer de mama é de cerca de 2,3 milhões de casos em todo o mundo, incluídos aí também os casos de câncer de mama masculina (1% dos casos); representando quase 12% de todos os tipos de neoplasia maligna. A mortalidade do câncer de mama é a quinta maior globalmente, perfazendo 6,9% de todos os óbitos por neoplasia maligna, superada apenas pelas mortes por câncer de pulmonar (18%), colorretal (9,4%), hepático (8,3%) e estomacal (7,7%)<sup>1</sup>. O câncer de mama é o mais incidente em praticamente todos os países do mundo, sendo a exceção um pequeno conjunto de países da África subsaariana onde o câncer de colo uterino ainda é o mais incidente (Apenas um país da América do Sul ainda se insere nessa realidade).<sup>2</sup>

A realidade brasileira enquadra-nos no grupo dos países em desenvolvimento, porém com variações regionais características de um país de dimensões continentais e marcado pela desigualdade. O Instituto Nacional no Câncer (INCA), em sua tradicional publicação de estimativas para os números oncológicos nacionais, denota que, em 2023, foram estimados 73.610 casos novos de câncer de mama no Brasil (cerca de 73 casos a cada 100 mil mulheres). No estado de Alagoas a estimativa é de cerca de 690 casos novos de câncer de

mama por ano entre 2020 e 2022 (provavelmente algo em torno de 345 casos de mama esquerda)<sup>3</sup>.

Tanto incidência como mortalidade por câncer de mama mostram tendência ascendente em países em desenvolvimento como o Brasil. Já em países desenvolvidos, as tendências são de leves quedas<sup>4</sup>. Um último dado relevante é a percepção de aumento de mortalidade por câncer de mama em pacientes jovens, principalmente antes dos 40 anos<sup>5</sup>. Em Alagoas, um estudo epidemiológico mostrou que cerca de um terço das mortes ocorreu em pacientes com menos de 50 anos<sup>6</sup>.

## **1.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA E O PAPEL DA RADIOTERAPIA.**

O tratamento do câncer de mama na era moderna se inicia com o advento da cirurgia radical, por Halsted e outros pioneiros<sup>7</sup>, no fim do século XIX. Ele permaneceu praticamente inalterado, durante muitas décadas.

A radiação ionizante já era usada para o tratamento de tumores malignos quase que desde sua descoberta, no fim do século XIX<sup>8</sup>, por Roentgen, mas foi só a partir da década de 80 que ela se estabeleceu definitivamente como um componente essencial do arcabouço terapêutico das neoplasias mamárias.

Mesmo que a substituição da mastectomia pela cirurgia conservadora, seguida de radioterapia, possa ser observada na história desde os anos 30<sup>9</sup>, ainda usando agulhas de rádio, antes da era dos aceleradores lineares, a



combinação de cirurgia menos radical associada a radioterapia, em substituição a uma mastectomia, continuou sendo uma opção relacionada à apenas algumas escolas e grupos específicos<sup>7</sup>, como era comum na era anterior ao estabelecimento pleno da medicina baseada em evidências<sup>10</sup>. Nessa época, a radioterapia era adotada em partes da Europa, mas não nos EUA. Nos anos 70 um grupo de estudos clínicos estabeleceu a segurança oncológica da cirurgia conservadora seguida por radioterapia em substituição a mastectomia<sup>11-16</sup>.

Mas não foi só na doença inicial que a radioterapia se mostrou útil. Também nas pacientes com doença localmente avançada, quando a mastectomia se faz necessária, a radioterapia adjuvante demonstrou benefícios, quando adicionada ao conjunto terapêutico que inclui a ressecção cirúrgica, quimioterapia, hormonioterapia e demais avanços terapêuticos já mencionados. Desde a década de 60, mais de 20 estudos randomizados<sup>17</sup>, envolvendo mais de 8 mil pacientes, investigaram o eventual benefício da adição de radioterapia adjuvante em pacientes submetidas a cirurgias radicais, desde as originais às atuais mastectomias modificadas, envolvendo um conjunto de diferentes abordagens da axila e de campos de radioterapia. Esses estudos foram reunidos em uma meta-análise seminal que extraiu os dados individuais dos pacientes e demonstrou haver ganho de controle da doença que se traduzia em um aumento de sobrevida global estatisticamente significativo para paciente com linfonodos acometidos<sup>18</sup>. Ainda mais relevante, a meta-análise demonstrou que o ganho também se aplicava para pacientes N1, com até 3 linfonodos acometidos. Dessa forma, além das eventuais indicações relacionadas ao somatório de outros fatores de risco menores (triplo-negativos, T3, <50 anos, etc.)<sup>19-21</sup>, a irradiação

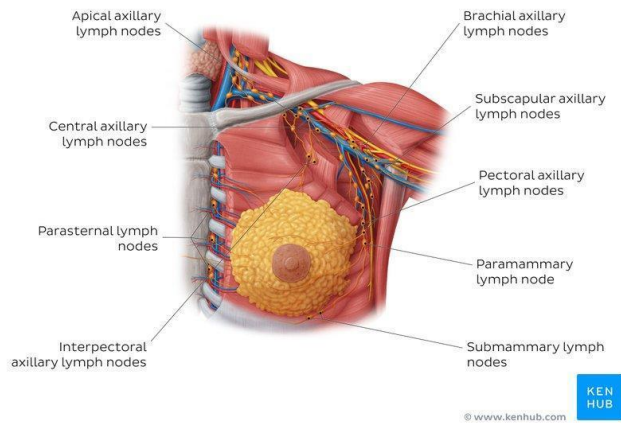
adjuvante de pacientes submetidos a mastectomia se tornou um padrão para pacientes com linfonodos acometidos.

### **1.3 EXTENSÃO DO CAMPO DE RADIOTERAPIA.**

Conforme indicado na figura 1 e 2, a drenagem linfática da mama é complexa e contém uma série de trajetos preferenciais por onde a linfa e, com ela, as células malignas, tende a se disseminar.

Assim como para muitos outros tipos de cânceres, como os de cabeça e pescoço<sup>22</sup>, colo uterino<sup>23</sup>, próstata<sup>24</sup>, pulmão<sup>25</sup>, o campo de radioterapia pode ser empregado também para tentar tratar a doença linfonodal regional, na tentativa de erradicar a doença microscópica subclínica presente nos linfonodos das regiões de maior probabilidade de acometimento. A necessidade de irradiar também as regiões de drenagem regional do câncer de mama, ao definir o campo de radioterapia, é chamada de irradiação nodal regional (Para qual utilizaremos a sigla em inglês RNI – *regional nodal irradiation*). Não é fácil definir se existe um real benefício clínico da prática da irradiação nodal regional (RNI) e muito menos quais exatamente devem ser as regiões a serem tratadas.

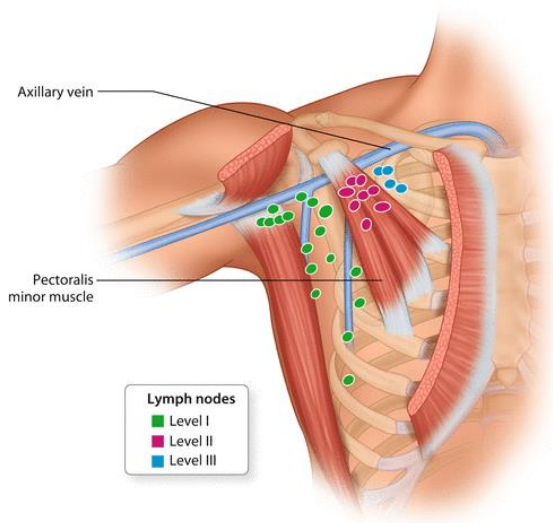
O desenho dos campos clássicos de radioterapia, conforme utilizados nos estudos definidores pode ser visto na figura 3.



**Fonte:** Adaptada de Meretoja et. al.<sup>26</sup>

**Legenda:** Na figura podemos ver a relação entre a drenagem linfática clássica da mama e as estruturas ósseas, musculares e vasculares relacionadas.

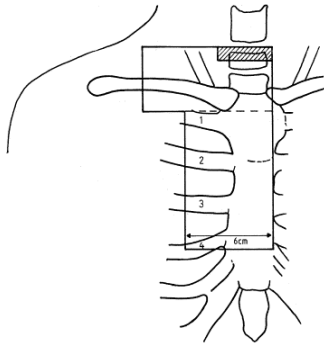
**Figura 1 – Drenagem linfática da mama**



**Fonte:** Adaptada de Meretoja<sup>26</sup>

**Legenda :** Na figura podemos observar os 3 níveis axilares clássicos divididos pelo músculo peitoral menor.

**Figura 2 – Níveis axilares**



**Fonte:** Adaptada de Lievins<sup>27</sup>

**Legenda:** Na figura podemos observar 2 retângulos que representam os campos de tratamento clássicos de radioterapia aplicados a RNI, sendo o mais superior o da fossa supraclavicular e o mais inferior o da MI.

### **Figura 3 – Campo clássico de mama interna**

Uma série de estudos publicados ao longo das últimas 3 décadas tentou investigar o papel específico da RNI na doença localmente avançada de mama, sem chegarem a uma conclusão definitiva.<sup>28</sup> Em 2015 dois estudos randomizados investigando o benefício da RNI, publicados no mesmo número do New England Journal of Medicine, trouxeram o assunto novamente para o centro das discussões em radioterapia mamária.

O estudo EORTC 22922/10925<sup>29</sup> randomizou 4004 pacientes entre o tratamento com ou sem RNI. O resultado principal do estudo, com 10 anos de seguimento, mostrou uma diferença de sobrevida da ordem de 1,5% em favor do grupo que realizou a RNI, com  $p = 0,06$ . Em 2020, uma nova publicação, agora com 15 anos de seguimento,<sup>30</sup> não mostrou diferença significativa em sobrevida global, mas apontou 4% maior sobrevida câncer específica. O estudo

demonstrou também que a RNI esteve associada a 3% de aumento em fibroses pulmonares e 1,5% em doenças cardíacas (mas sem diferença na mortalidade).

O outro estudo que aleatorizou pacientes entre braços com ou sem RNI foi o MA.20<sup>31</sup>, estudo canadense com 1832 pacientes. Com seguimento médio foi de quase 10 anos, seus resultados não mostraram diferença de sobrevida global entre os grupos. Houve melhora significativa de 5% na sobrevida livre de doença, mas também 1% de acréscimo em pneumonites e 4% mais linfedemas de braço no grupo submetido a RNI. Somando esses a outros estudos de alto nível de evidência, como Thorsen et al.<sup>32</sup>, vemos um quadro que parece apontar para um benefício modesto, mas real, da implementação da RNI, dependendo da população escolhida.

É mais difícil analisar isoladamente o benefício da irradiação da MI, pois a maioria dos estudos de RNI incluem todas as cadeias de drenagem ou não incluíam a MI em nenhum paciente. Felizmente, em 2022, Kim et al<sup>33</sup> publicaram um estudo fase III com 300 pacientes randomizados especificamente entre os que incluíam ou não a cadeia MI em seu tratamento de radioterapia. O resultado primário do estudo, apesar de negativo para sobrevida global em todo o grupo, mostrou um benefício estatisticamente significativo para a inclusão da MI nos pacientes com tumores centrais ou mediais, o que nos permite agora indicar a inclusão da MI de forma mais precisa e personalizada.

#### **1.4 TOXICIDADE DA RADIOTERAPIA**

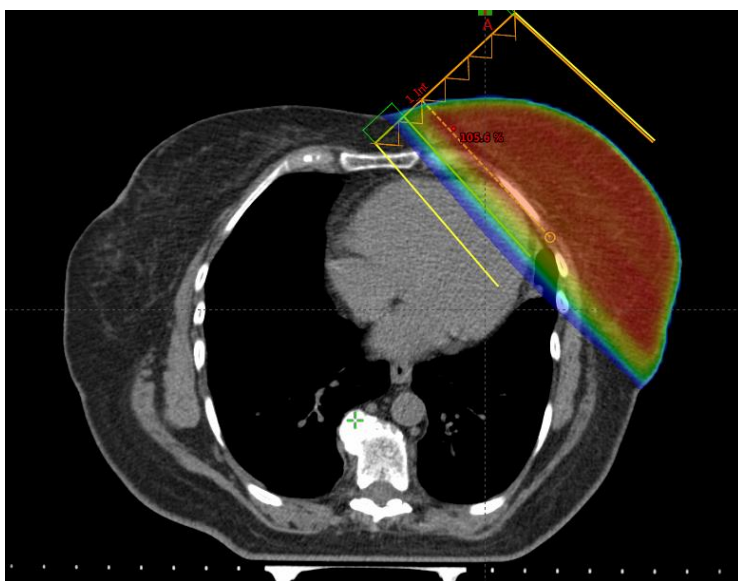
A anatomia da mama sobre o tórax faz com que a forma óbvia de tratar a mama com radiação, evitando ao máximo a exposição dos órgãos internos na

caixa torácica, seja a utilização de campos angulados tangentes. Diferente do conceito matemático original de tangencia, os campos tangentes utilizados para o tratamento dos tumores de mama exigem que ao menos uma pequena porção da região interna do tórax esteja dentro do campo de tratamento. Apesar de ser um órgão sem limites precisamente definidos, não contando com uma estrutura anatômica servindo de barreira delimitadora (osso, músculo, fáscia etc.), principalmente em seus limites superior e lateral, a mama usualmente “repousa” sobre a curvatura natural da caixa torácica, de forma a envolvê-la. Assim, sua área glandular, e principalmente seus prolongamentos adiposos que, mesmo não contendo tecido glandular macroscópicos, são regiões usualmente acometida por boa parte das lesões malignas mamárias, se conformam a curvatura pulmonar. É essa curvatura natural da mama que leva a necessidade quase inevitável de irradiar uma certa quantidade de tecido pulmonar, e muitas vezes também cardíaco (principalmente na mama esquerda).

Na figura 4, vemos a projeção tomográfica em corte axial de um campo tangente clássico de mama, demonstrando como, para atingir toda a mama com o campo de tratamento, é inevitável a irradiação de parte do pulmão e, nesse caso, também a “ponta” do coração. E mesmo quando o campo não inclui diretamente parte do órgão dentro de seus limites, como no caso dos tratamentos de mama direita, uma quantidade de radiação vai ser inevitavelmente recebida devido radiação espalhada. Por mecanismos físicos inerentes a propagação e absorção da radiação pela matéria, o espalhamento (o “desvio” dos raios-x ou fótons) em todas as direções, leva a deposição inevitável de alguma quantidade de radiação nos tecidos vizinhos, mesmo que fora do campo. Essa radiação de espalhamento é, claro, pequena, mas,

dependendo da sensibilidade do órgão de risco a radiação e, principalmente, dependendo de quão baixa é a quantidade recebida da forma direta (pedaço do órgão efetivamente dentro do campo), essa radiação espalhada pode ser relevante, como é exatamente o caso do coração no câncer de mama.

Em se tratando de um tipo de câncer muito incidente e de alta taxa de sobrevivência como o câncer de mama, examinar minuciosamente os possíveis efeitos colaterais da radioterapia é não só importante para a saúde e qualidade de vida das pacientes no pós-tratamento, como pode ser definidor de condutas terapêuticas. As indicações de tratamento dependem do equilíbrio líquido entre os possíveis benefícios e potenciais riscos de sequelas.



**Fonte:** Autoria própria (caso do estudo)

**Legenda:** Na figura pode se perceber as linhas alaranjadas que representam os campos tangentes de radioterapia usualmente utilizados para tratamentos de câncer de mama. A cor vermelha representa a dose de radiação prescrita chegando na mama da paciente e em amarelo vê-se que uma porção menor, mas significativa, de dose chega também a ponta do coração.

**Figura 4** – Campo tangente clássico de mama esquerda.

#### 1.4.1 Pneumonite actínica.

Assim como a maioria dos efeitos colaterais provocados pela radiação, a pneumonite actínica pode levar a efeitos agudos e tardios. A pneumonite aguda é algo raro (mais ainda se tratando de câncer de mama) e tem na BOOP<sup>34</sup> (*Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) a sua manifestação mais conhecida. A BOOP é uma pneumonia organizada caracterizada pela bronquiolite de obstrução, porém de origem diferente da asma, das afecções infecciosas ou das doenças fibróticas. Acredita-se que ela seja provocada pelo desencadeamento de uma cascata inflamatória mediada por citocinas específicas que diferem das demais doenças pulmonares ordinárias, configurando uma entidade patológica separada.

A pneumonite actínica mais comum classicamente se apresenta como uma seqüela tardia. As duas formas de apresentação mais comuns são a de um infiltrado inflamatório crônico, que costuma cursar com sinais e sintomas muito parecidos com afecção infecciosas pulmonares, como dor, tosse e até febre, e a de uma fibrose restritiva pulmonar, cujo efeito clínico mais relevante é a redução da capacidade pulmonar.<sup>35</sup> Como a capacidade respiratória pode ser reduzida por diversos outros fatores, como o surgimento ou piora de doença existentes como DPOC e insuficiência cardíaca, a detecção e confirmação da pneumonite actínica é muitas vezes difícil. Ao mesmo tempo, a presença dessas e outras comorbidades, assim como a presença e grau de tabagismo da paciente, podem influenciar diretamente o risco de pneumonite em pacientes tratadas por câncer de mama.<sup>36</sup>



#### 1.4.2 Doença cardíaca induzida pela radiação (RIHD)

A irradiação cardíaca pode lesionar o órgão de várias formas, provocando diferentes alterações, que podem ser isoladas ou se somarem em quadro mais complexo de dano múltiplo. Por isso, antes de abordar as evidências diretas sobre a relação do risco cardíaco e a irradiação em pacientes com câncer de mama, é importante entender a fisiopatologia do efeito da radiação sobre o coração.

##### Fisiopatologia da RIHD

###### - Pericardite:

A parte mais frequentemente acometida por efeitos nocivos da radiação é o pericárdio, sendo a pericardite a manifestação clínica isolada mais comum da doença cardíaca induzida por radiação (RIHD). As alterações provocadas no pericárdio, tenham ou não repercussão patológica, podem aparecer de forma aguda ou crônica, sendo descrita meses ou anos após a exposição a radiação<sup>37</sup>. A pericardite aguda é rara e pode ser facilmente confundida com a inflamação do músculo subjacente. Costuma se apresentar como uma dor torácica associada a alterações no eletrocardiograma e costuma ter uma evolução benigna, sendo manejada com anti-inflamatórios.<sup>38</sup>

Já a pericardite crônica, mais comum, pode acontecer a qualquer momento ao longo dos anos após a radioterapia, mas costuma ser mais

incidente dentro do primeiro ano após o tratamento. A apresentação mais comum é o aumento da área cardíaca, que pode tanto regredir de forma espontânea como exigir algum tipo de tratamento, quando se apresenta de na forma sintomática.

A alteração provocada pela radiação no pericárdio é majoritariamente a fibrose. Existem duas causas mais estudadas para o enrijecimento do pericárdio (geralmente o parietal). Uma é a obliteração da pequena vasculatura. Sendo as células endoteliais as mais suscetíveis a radiação, por terem taxa de replicação muito mais alta que os miócitos, se acredita que a obstrução da microvasculatura com interrupção da rede capilar usual que irriga o pericárdio, leve a repetidos episódios de micro isquemia, o que levaria a um processo de reparação redundando em progressiva fibrose.<sup>39</sup> Outra possível via de endurecimento do revestimento cardíaco seria uma outra alteração microvascular, porém dessa vez levando a formação de exsudato proteico crônico, com o derramamento abundante de fibrina entre o pericárdio e músculo cardíaco propriamente dito. Esse exsudato terminaria por atrair fibroblastos e provocar a deposição de colágeno que, em última instância, também levariam a um progressivo endurecimento da membrana revestidora, prejudicando a contratilidade.<sup>40</sup> Seja qual for o mecanismo, a fibrose pericárdica pode aumentar a espessura do mesmo em até 7 vezes, conforme demonstrado em estudo de necropsia.<sup>41</sup>

- Doença arterial coronariana:

Dados mais recentes sugerem, contudo, que a lesão direta nas artérias coronárias é não só uma realidade como pode ser a principal causa de

mortalidade da doença cardíaca induzida pela radiação (RIHD).<sup>42</sup> Existem 3 mecanismos proposto para a fisiopatologia da lesão coronariana radio-induzida. O primeiro seria o dano das redes capilares que suportam as próprias artérias maiores (figura 5). Esses danos de “fora para dentro”, na perspectiva luminal, causariam as mesmas falhas endoteliais de mecanismos mais comuns, “atraindo placas trombóticas e finalmente levando a obstruções de grande calibre.”<sup>43</sup> Uma segunda possibilidade é a indução de um estado pro-trombótico mediado por substâncias liberadas devido ao dano da radiação como o fator de crescimento beta e a fosfatase alcalina.<sup>44</sup> Uma última possibilidade é a indução de um estado inflamatório crônico mediado por NF-κB, um fator nuclear induzido por dano ao DNA e mediado por uma proteína chamada HOXA9.<sup>45</sup>

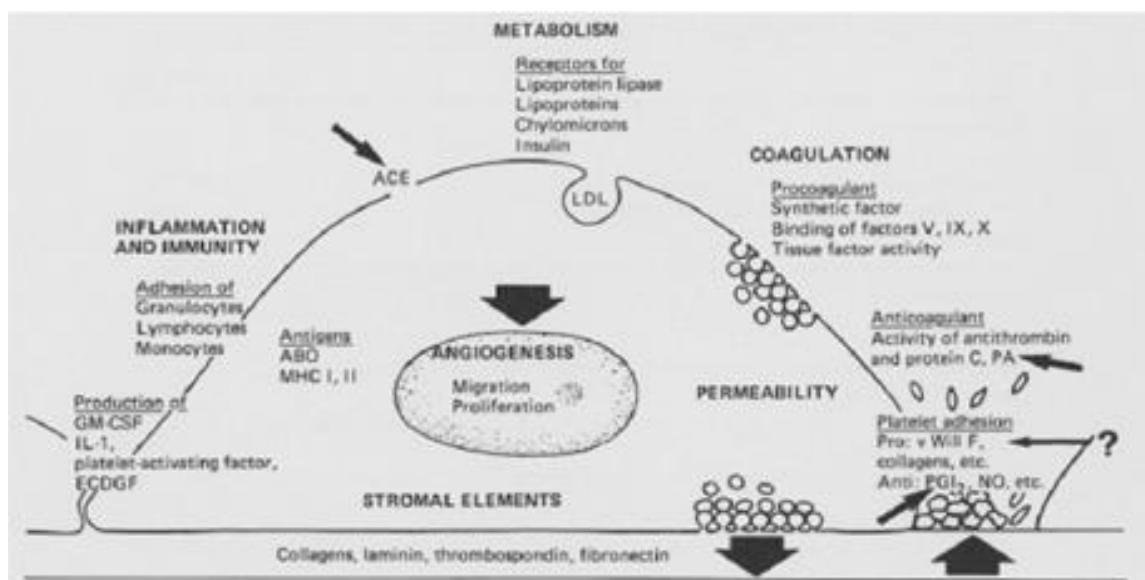
- Doença Valvar:

Por sua natureza macroscópica e pouco vascularizadas, as válvulas cardíacas são um alvo improvável para a RIHD, mas alguns estudos demonstraram que pode haver sim um efeito direto da radiação nessas estruturas. O mecanismo patológico foi proposto por Wethal et al.<sup>46</sup> em 2009 e consiste numa progressiva retração das cúspides após expostas à radiação, o que levaria inicialmente a regurgitação, mas posteriormente poderia levar a estenoses, mediada por uma crescente calcificação de suas paredes. Um dado que demonstraria esse fato, assim como a predileção pela LAD, seria a demonstração de maiores incidências de problemas valvares na valva aórtica e mitral (posicionadas no lado esquerdo do coração) em relação às valvas pulmonar e tricúspide (do lado direito).<sup>47</sup>

- Miocardite e distúrbios de condução.

De todas os possíveis danos causados pela radiação no coração, o menos provável deveria ser o dano direto no miocárdio, devido ao estado pós-mitótico dos miócitos e da ação prioritária da radioterapia via quebra de DNA e consequente perda de capacidade reprodutiva celular, porém, alguns autores demonstraram em pacientes irradiadas uma reduzida fração de ejeção do ventrículo esquerdo,<sup>48</sup> sem que haja outras causas explicadoras como pericardite, dilatação ou distúrbios condutivos.

Na lógica inversa da miocardite, os problemas de condutividade seriam consequência provável da radiação, porém os estudos clínicos até aqui não demonstraram nenhum aumento da incidência de arritmias em pacientes submetidos a irradiação da mama esquerda.

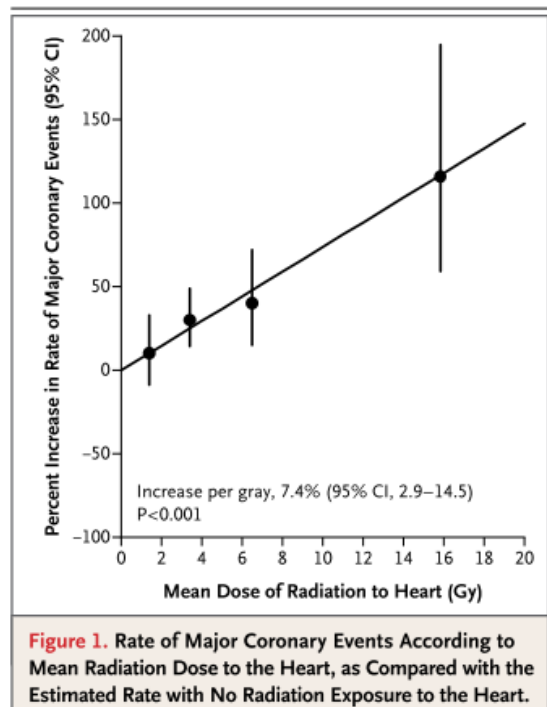


Fonte: Adaptada de Fajardo<sup>40</sup>

**Figura 5** – Fisiopatologia do dano endotelial na RIHD

### 1.4.3 Evidências clínicas da RIHD em pacientes tratadas por câncer de mama

O mais importante estudo clínico sobre a RIHD foi publicado por Darby et. al.<sup>49</sup> na *New England Journal of Medicine* em 2013. Um amplo estudo de caso-controle envolvendo 2.186 pacientes suecas e dinamarquesas submetidas a tratamento de câncer de mama com radioterapia e com idade inferior a 70-75 anos. Mais de novecentas pacientes com histórico de eventos coronários maiores (infarto, necessidade de revascularização ou morte por coronariopatia) foram pareadas com mais de mil controles (selecionados de forma aleatória). Como se vê na figura 6, o estudo demonstrou um aumento relativo de 7,9% no risco de eventos coronarianos para cada *gray* médio adicional de radiação recebido no coração. O estudo mostrou ainda que esse efeito era independente dos demais fatores relacionados ao tratamento, como o uso de quimioterapia e aos fatores de risco para doenças cardíacas (incluindo idade ao diagnóstico). Outros dois dados bastante relevantes demonstrados pelo estudo são que o efeito da radioterapia no risco cardíaco se concentra principalmente nos 10 primeiros anos após o tratamento (o que impede que o efeito possa ser ignorado em pacientes mais idosas) e que a dose média no coração é um melhor preditor de risco do que a dose na LAD (apesar de ser bastante discutível se um estudo feito com radioterapia 2D tem a precisão para medir doses em uma estrutura tão pequena como a LAD).



Fonte: Adaptado de Darby<sup>49</sup>

**Legenda:** Na figura podemos ver que quanto maior a dose de radiação no coração maior o incremento de risco de eventos cardíacos (Na proporção de 7,4% por Gray de dose adicional).

**Figura 6** – Correlação entre dose média cardíaca e aumento de risco de evento coronariano maior no estudo clássico de Darby.

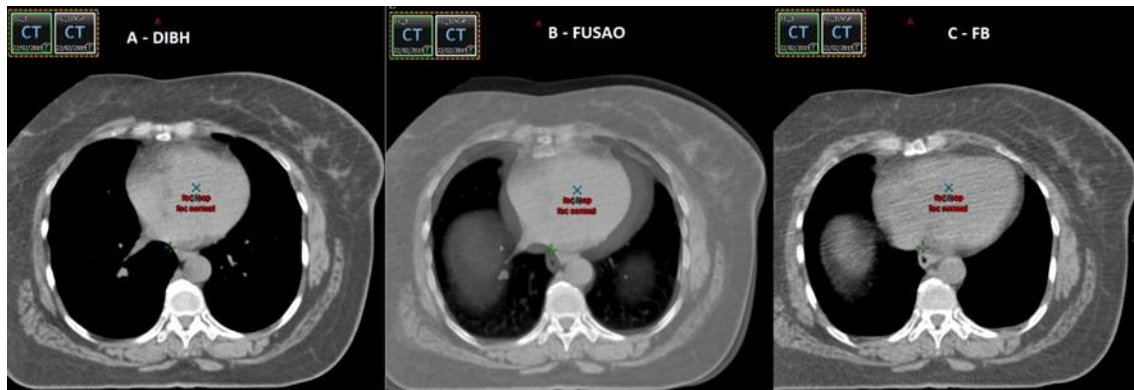
Logo depois, Bogaard et. al.<sup>50</sup> publicou o primeiro estudo com estimativas retiradas de planos 3D reais. Nesse estudo uni-institucional holandês, 910 pacientes tratadas com radioterapia 3D foram incluídas e tiveram seus registros de dose no coração e suas subestruturas cruzados com os registros hospitalares de eventos coronarianos agudos (infarto, necessidade de revascularização ou morte por coronariopatia). Os autores fizeram então uma análise multivariada usando o mesmo modelo que Darby tinha utilizado 4 anos antes, usando exatamente as mesmas variáveis dependentes. O estudo confirma a correlação

entre dose média no coração e aumento de eventos coronarianos e vai além, conseguindo demonstrar que o volume de ventrículo esquerdo que recebe 5 Gy se correlaciona melhor com os riscos do que a dose média no órgão na totalidade. Já Taylor et. al.<sup>51</sup> fez uma análise *a posteriori* de doses cardíacas de alguns estudos randomizados e, grosso modo, obteve a mesma correlação entre a dose de radiação o coração e eventos cardíacos.

## **1.5 ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DE DOSE CARDÍACA NA RADIOTERAPIA.**

Desde a publicação dos estudos relacionado a dose de radiação e os desfechos cardíacos, uma série de estratégias foram utilizadas para evitar os efeitos deletérios do tratamento. Desde tratamentos que podem ajudar em alguns casos, como radioterapia intraoperatória<sup>52</sup> e tratamento em pronação<sup>53</sup>, até tecnologias mais modernas de entrega de dose como IMRT<sup>54</sup> ou VMAT<sup>55</sup>, várias alternativas se mostraram úteis para minorar o problema. Drost et al.<sup>56</sup> analisaram 99 estudos que reportavam adequadamente as doses cardíacas e mostraram que a dose média reportada pelos estudos diminuiu ao longo dos anos desde 4,6 Gy em 2015 até 2,6 Gy mais recentemente.

Contudo, sem sombra de dúvida, a alternativa mais estudada e utilizada foi o tratamento com controle de respiração (DIBH – do inglês *deep inspiration breath hold*). Conforme se visualiza na figura 7, durante o ciclo respiratório, à medida que o diafragma desce para expandir o tórax, o mediastino e o coração são puxados para baixo e acontece um aumento da separação entre o coração e a parede torácica.



Fonte: Caso do próprio estudo

Legenda: A--Paciente em inspiração profunda (DIBH); C--Paciente em respiração livre (FB); B--Fusão das duas imagens.

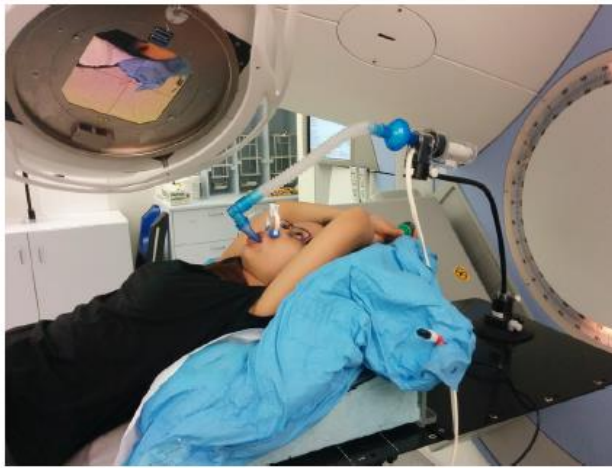
Na imagem fica bem notável a diferença de separação entre a ponta do coração e a parede torácica quando o paciente está em DIBH.

### **Figura 7 – Paciente em respiração livre e DIBH**

As primeiras publicações demonstrando que sincronizar o ciclo respiratório com a liberação do feixe de radiação era seguro, no sentido de conseguir tratar adequadamente a mama sem que haja perda de cobertura surgiram no início dos anos 2000<sup>57-58</sup>. Logo em seguida, surgiram as primeiras publicações demonstrando os detalhes da técnica de inspiração profunda (DIBH), como a seleção dos pacientes adequados<sup>59</sup>, o treinamento necessário que deve ser oferecido para eles<sup>60,61</sup>, o planejamento adequado<sup>62</sup> e, por fim, a estratégia adequada de sincronização para aplicação do feixe e sua verificação.



Para garantir a reprodutibilidade e confiabilidade do tratamento com DIBH as principais fabricantes de aceleradores desenvolveram tecnologias próprias para sincronizar os ciclos respiratórios com a liberação dos feixes, chamados de *active breath hold*, sendo o sistema ABC (Elekta radiotherapy treatment solutions, Inc) e o sistema RPM (*Varian medical systems, Inc*) os mais utilizados. (figura 8)



**Figure 1.** Demonstration of an active breathing coordinator (ABC) set up. The green thumb switch held in the right hand must be pressed during the breath hold manoeuvre; the release of the button signals interruption of breath-hold. Photo courtesy of Nepean Cancer Care Centre.

**Fonte:** Adaptada de Latty<sup>63</sup>

**Figura 8 A –** Tecnologia de controle respiratório ABC



**Figure 2.** Demonstration of a real-time position (RPM) set up with the marker box (block) positioned on the xiphoid process. Visual feedback is provided using modified video goggles. Photo courtesy of Crown Princess Mary Cancer Centre.

**Fonte:** Adaptada de Latty<sup>63</sup>

### **Figura 8 B** – tecnologia de controle respiratório RPM

Porém, como os artefatos de *active breath hold* são caros e podem aumentar o tempo de tratamento dos pacientes, alguns grupos adotaram o controle respiratório voluntário (*free breath hold*) como método alternativo. Os ingleses são os maiores disseminadores da técnica *free breath hold* e os únicos a realizar um estudo clínico fase 3 comparando as duas técnicas. O estudo UK HeartSpare<sup>64</sup> do hospital Royal Marsden avaliou 23 pacientes planejadas duas vezes, uma com *active breath hold* (sistema ABC) e outra com *free breath hold*. As pacientes foram tratadas 7 dias em cada técnica. Os resultados mostraram que tanto as medidas de reprodutibilidade quando as de doses em coração foram equivalentes, demonstrando a segurança e eficácia do *free breath hold*.

## **1.6 MOTIVO DO ESTUDO.**

Considerando os novos dados sobre o aumento de eventos cardíacos em pacientes tratadas com radioterapia para câncer de mama esquerda, sua relação com a dose cardíaca e considerando todas as limitações impostas pela realidade do SUS: falta de acesso a tecnologias, falta de recursos humanos e estruturais, e, principalmente, excessivo número de pacientes que demandam os serviços de radioterapia (máquinas sempre lotadas e com filas de espera), se torna imperioso buscar alguma estratégia que permita a redução das doses de radiação no coração, porém, de forma que seja de implementação viável para serviços de baixo financiamento e alta demanda, como são os serviços nacionais que atuam no âmbito do SUS.

Avaliamos então a possibilidade de atingir esse objetivo com a alteração no delineamento da cadeia mamária interna e com a implementação de um programa institucional de DIBH mais adaptado as realidades nacionais.

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar se há diferença nas doses cardíacas recebidas com o uso do DIBH em um cenário mais aplicado a realidade do SUS, com tumores localmente avançados que precisam tratar a drenagem regional ampla, utilizando um protocolo simplificado.

- Identificar parâmetros anatômicos que possam predizer o benefício do DIBH, permitindo indicar o método apenas nos casos de maior benefício.

- Verificar se a redução do tamanho no delineamento da MI (na altura do VE) pode ajudar na redução da dose cardíaca.

- Verificar se o aumento da MI (para unir com a fossa supraclavicular esquerda) é permissível em relação aos limites de dose pulmonar.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA**

Esse estudo foi aprovado em 26/10/2019 pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas - UFAL, com CAAE 19469218.3.0000.5013.

#### **3.2 CASUÍSTICA**

Foram inicialmente incluídos no estudo todos os pacientes tratados por câncer de mama esquerda no departamento de radioterapia da Santa Casa de Maceió submetidas ao protocolo de DIBH no período de janeiro de 2019 a março de 2020. O protocolo foi implementado no final de 2018.

##### **3.2.1 Critérios de Exclusão:**

1. Impossibilidade de definição adequada da LAD
2. Não conseguir atingir os parâmetros adequados de planejamento:
  - Cobertura do PTV da mama/plastrão e da fossa supra claviclar inferior a V95 > 95% (significando que ao menos 95% do PTV recebeu ao menos 95% da dose prescrita).
  - Cobertura do PTV da MI inferior a V95 > 90%.
  - Diferença de coberturas das MI nas duas tomografias (FB e DIBH) não podia variar mais de 2% para mais ou para menos.

- A dose máxima de medula permitida maior que 45 Gy.
- O ponto quente em qualquer região do plano maior que 110%.

Foram identificadas 54 pacientes elegíveis inicialmente. Após as retiradas segundo os critérios de exclusão, (quatro pacientes por impossibilidade de definição da LAD e sete por não conseguirem atingir os parâmetros de planejamento), a população final analisada totalizou 43 pacientes. Foram então realizadas, segundo o protocolo, dois conjuntos de imagens tomográfica para cada paciente, uma em respiração livre (FB) e outra em inspiração profunda (DIBH). No total foram então analisadas 86 imagens tomográficas de planejamento.

### **3.3 PROTOCOLO DE DIBH**

Nosso protocolo de DIBH foi adaptado do protocolo do hospital Royal Marsden de Londres, Inglaterra. A instituição disponibiliza um material educacional para outras instituições poderem reproduzir tal método, incluindo vídeos explicativos (disponíveis nos materiais suplementares do UK HeartSpare Study<sup>64</sup>).

Nossa adaptação do protocolo de DIBH contempla 4 etapas:

**3.3.1** – Indicação pelo médico radio-oncologista: Em nosso serviço foi estabelecido como padrão para todos os casos de mama ou plastrão esquerdo a utilização do protocolo de DIBH, devendo o médico indicar caso não queira que alguma paciente específica realize o protocolo. Não é realizado rotineiramente teste de capacidade respiratória pelo médico na hora da consulta (apenas a critério clínico).

**3.3.2** – Teste da capacidade da paciente: O dosimetrista posiciona a paciente na mesa do tomógrafo comum (não dedicado e não big bore) sobre a rampa de mama de fibra de carbono, sempre com os dois braços levantados. Nesse momento o dosimetrista solicita que a paciente faça uma inspiração profunda de ao menos 10 segundos e julga se a paciente se qualifica a tentar realizar o protocolo de DIBH. O dosimetrista exclui apenas as pacientes que claramente não consigam prender a respiração por esse período mínimo, independente da amplitude da expansão torácica. Não é realizada nenhuma forma de treinamento para a paciente.

**3.3.3** - Realização da tomografia de planejamento: O isocentro é determinado antes da aquisição das imagens alinhando os lasers da sala e marcando a pele das pacientes com *bibs* e com caneta piloto coberta por tegaderme. O procedimento é feito inicialmente com a paciente em respiração livre (FB). É realizada então a aquisição da imagem da tomografia em respiração livre. Sendo a paciente orientada a respirar de forma calma e tranquila.

Em seguida a paciente é solicitada a fazer nova inspiração profunda (sendo orientadas a encher o peito de ar de forma confortável, sem usar 100%

de sua capacidade respiratória) e é realizada uma nova marca na pele na região lateral esquerda registrando uma nova linha que corresponde a expansão do tórax (essa linha posteriormente servirá como marcador visual para o *setup* e tratamento das pacientes em inspiração profunda). As pacientes são então submetidas a uma nova tomografia, agora em inspiração profunda. Imagens fotográficas que demonstram o posicionamento da paciente e principalmente a relação entre as duas marcas laterais na pele são registradas e anexadas tanto na ficha física de tratamento quanto em arquivo digital do sistema de gerenciamento (Aria).

**3.3.4** Delineamento e planejamento do caso: As duas imagens são então enviadas ao sistema de planejamento (Eclipse-Varian) que já funde as imagens automaticamente. O médico assistente então julga se o paciente expandiu o tórax o suficiente para que o método cause uma diferença minimamente relevante na anatomia da região e a relação do provável CTV (*Clinical target volume*) com os órgãos de risco (pulmão e coração). O radio-oncologista então escolhe subjetivamente se tratará a paciente em FB ou DIBH, delineando o caso apenas na tomografia correspondente.

O caso é então enviado para a física e planejado segundo a técnica padrão do serviço (descrita a seguir). Ao fim, o radio-oncologista analisa o caso corte a corte e pelo DVH (histograma dose-volume), liberando para tratamento quando está adequado. Nos casos onde foi optada pela tomografia em respiração livre e os *constraints* não se situaram dentro das expectativas, o médico pode re-delinear o caso na tomografia em inspiração profunda e reencaminhar o caso a física para novo planejamento, agora com DIBH. Ao fim são feitas as fichas de tratamento e tanto nelas como nos arquivos de tratamento



que serão encaminhados ao sistema de gerenciamento (Aria), deve estar nitidamente identificado os casos onde foi optado por tratar a paciente em DIBH. Após aprovação do plano terapêutico selecionado, o fluxo segue para o próximo passo (convocação do paciente).

**3.3.5 Setup e tratamento:** As pacientes são então convocadas para tratamento e se apresentam no aparelho para a primeira aplicação. Nesse momento são informadas se realizarão o tratamento em respiração livre (FB) ou em DIBH. As pacientes são então posicionadas de acordo com o posicionamento registrado e fotografado e realizado setup com portais digitais MV (*Portal-Vision*), geralmente com deslocamento automático do isocentro. Todo o procedimento de *setup* é realizado com a paciente respirando segundo o protocolo escolhido, significando que para as pacientes onde se optou pelo DIBH os portais e os deslocamentos necessários precisam ser feitos com a paciente sustentando a respiração profunda. Uma vez ajustado o setup, o caso é aprovado *on line* pelo radio-oncologista e pode prosseguir para o tratamento. Tanto para o setup quando para o tratamento, a marca lateral da pele é usada como parâmetro para definir quando a paciente está em situação adequada de seu ciclo respiratório, focando uma das câmeras da sala nessa região. Os técnicos são instruídos a solicitar o DIBH apenas na hora de liberação do feixe, evitando realizar movimentos do *gantry*, colimador ou qualquer outro procedimento enquanto a paciente segura a respiração. Não realizamos tratamento de IMRT ou VMAT com DIBH em nosso serviço. Se o médico decidir pelo uso do IMRT/VMAT deve necessariamente tratar a paciente em FB.

### **3.4 DELINEAMENTO DAS ESTRUTURAS DE INTERESSE.**

Para todos os pacientes foi gerado um *template* de estruturas a serem desenhadas e analisadas. Todas as estruturas do *template* foram desenhadas nas duas séries de tomografia (em FB e em DIBH). As estruturas que já haviam sido desenhadas no processo de planejamento original, para o efetivo tratamento das pacientes, foram redesenhadas sem que a estrutura original fosse visualizada ou utilizada como guia ou facilitador. As únicas exceções foram o delineamento da fossa supra clavicular, que se estivesse delineado adequadamente, poderia ser copiado para a estrutura correspondente no *template* do estudo, o pulmão esquerdo e a medula espinhal, que também foram copiados do plano original e apenas revisados.

#### **3.4.1 Órgãos em risco.**

Foram delineados para cada paciente o coração, o ventrículo esquerdo (VE) e a LAD, todos de acordo com o ATLAS para delineamento de estruturas cardíacas do grupo de Oxford, publicado na revista da ESTRO em 2017.<sup>65</sup>

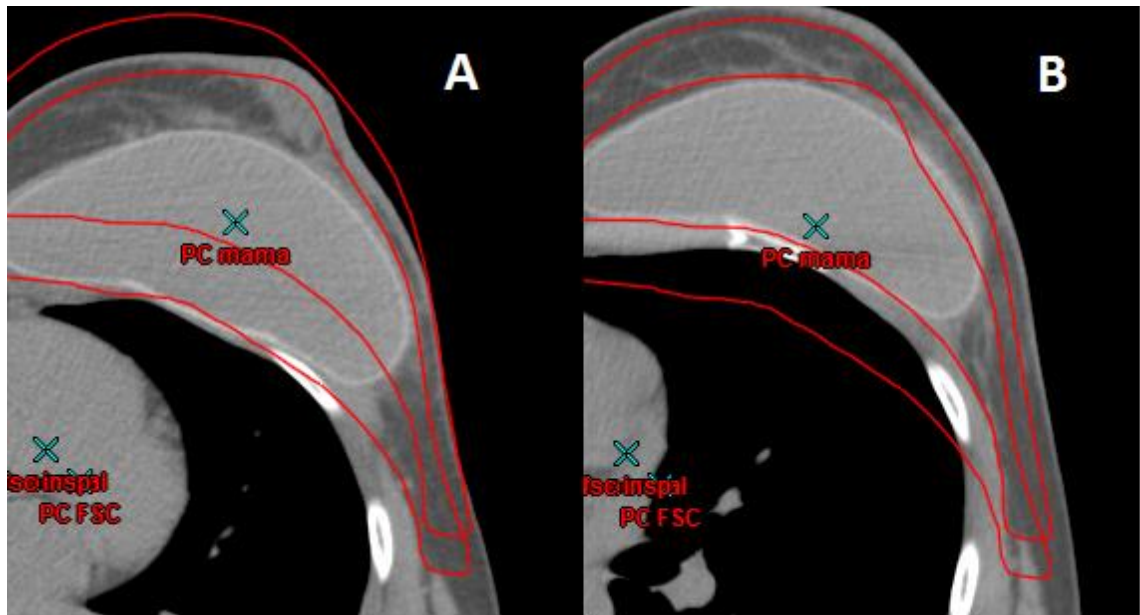
#### **3.4.2 Estruturas alvo**

- PTV Mama/plastrão esquerdo.

O volume alvo para planejamento (PTV) é a estrutura final que será utilizada pelo físico para planejar o tratamento do paciente. No caso da mama ou plastrão esquerdo, ele foi construído adicionando-se uma margem de 5 mm ao redor do volume de alvo clínico (CTV) da mama/plastrão esquerdo e subtraído

5 mm da pele. Todos os CTVs de mama/plastrão esquerdo foram definidos de acordo com o Atlas do RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) para delineamento de tumores de mama.<sup>66</sup> Porém, para que os CTVs das duas séries de tomografia sejam comparáveis entre si, foram utilizados artifícios previamente estabelecidos na literatura para estudos de DIBH.

Como se trata de um estudo comparativo, se os CTVs das duas tomografias (com e sem inspiração) não forem similares, qualquer diferença encontrada nas doses recebidas pelos órgãos de risco poderia ser atribuída a uma diferença entre o volume dos CTVs delineados nas duas tomografias. Como a mama não é um órgão com limites anatômicos tão bem definidos (como, por exemplo, a próstata), todos os estudos de DIBH adotam marcos anatômicos para garantir a comparabilidade dos CTVs. Conforme se vê na figura 9, os principais marcos são a porção inferior da cabeça da clavícula como limite superior, a borda lateral do esterno como limite medial, a ponta do músculo latíssimo dorsal como limite póstero-lateral e a pele como limite anterior. O limite inferior é o fim da mama, e quando se trata de plastrão, o limite pode ser o sulco submamário contralateral ou 5cm abaixo da cicatriz (contanto que seja adotado o mesmo critério nas duas tomografias). Esses marcos correspondem basicamente aos limites clássicos já recomendados para o delineamento de CTVs de mama, porém, no caso do nosso e demais estudos de DIBH, para garantir a comparação, não é permitido nenhum desvio ou flexibilização desses parâmetros, o que costuma acontecer na prática clínica (como, por exemplo, quando a borda do músculo latíssimo dorsal fica muito posteriorizada).



**Fonte:** Próprio autor

Legenda: A figura mostra uma mesma paciente com seu CTV delineado em FB (A) e em DIBH (B). Em ambos os casos o limite posterior coincide exatamente com a ponta do músculo latíssimo dorsal. Esse caso mostra uma situação mais extrema onde o limite geralmente seria reduzido na prática clínica, justamente para exemplificar como esse limite não pode ser alterado em estudos de DIBH, para garantir a reprodutibilidade dos dois CTVs.

**Figura 9** – CTV corrigido pela ponta do músculo latíssimo dorsal

- Fossa supraclavicular.

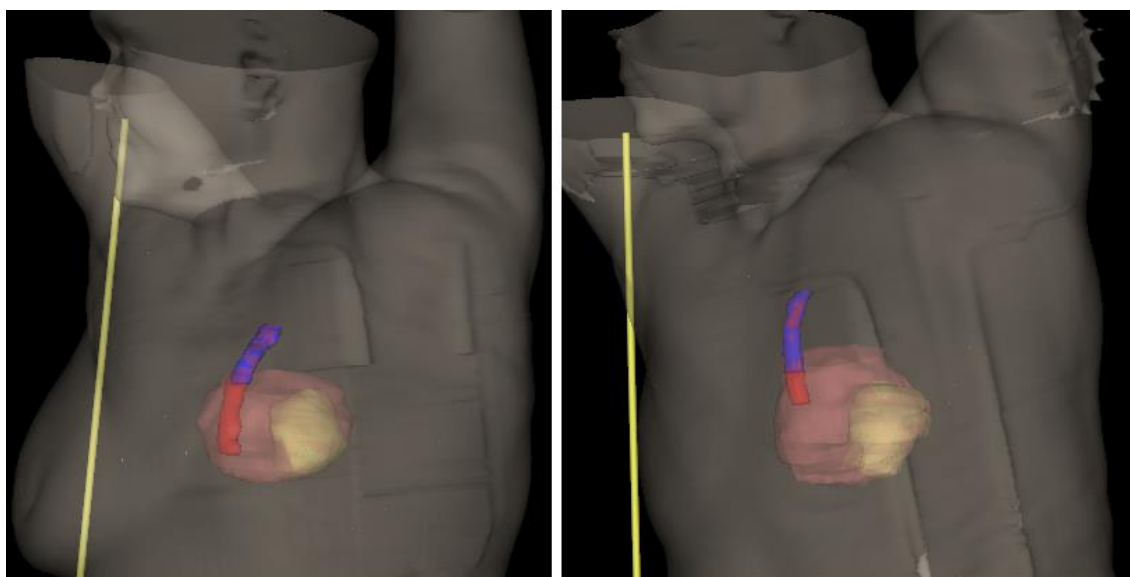
Como a fossa supraclavicular varia menos com a respiração e influencia menos os resultados das variáveis do estudo, os CTVs da fossa supraclavicular desenhados originalmente para tratamento foram apenas conferidos e, se adequados, aproveitados para a tomografia correspondente do estudo. Os PTVs foram gerados adicionando-se uma margem de 5mm ao redor do CTV da fossa e subtraído 5 mm da pele.

- Cadeia mamária interna (MI).

Todas as cadeias mamárias internas foram delineadas nas duas tomografias de cada paciente.

Para cada paciente foi desenhado um CTV da MI na forma padrão, seguindo os vasos para-esternais entre o primeiro e o terceiro espaços intercostais. Essa estrutura foi então copiada para gerar duas novas estruturas, uma chamada de cadeia mamária interna curta (MI curta) e uma chamada cadeia mamária interna longa (MI longa).

A estrutura MI curta corresponde a MI padrão subtraindo-se todos os cortes que se estenderem abaixo do corte onde começa o delineamento do ventrículo esquerdo (VE), conforme se vê na figura 10.



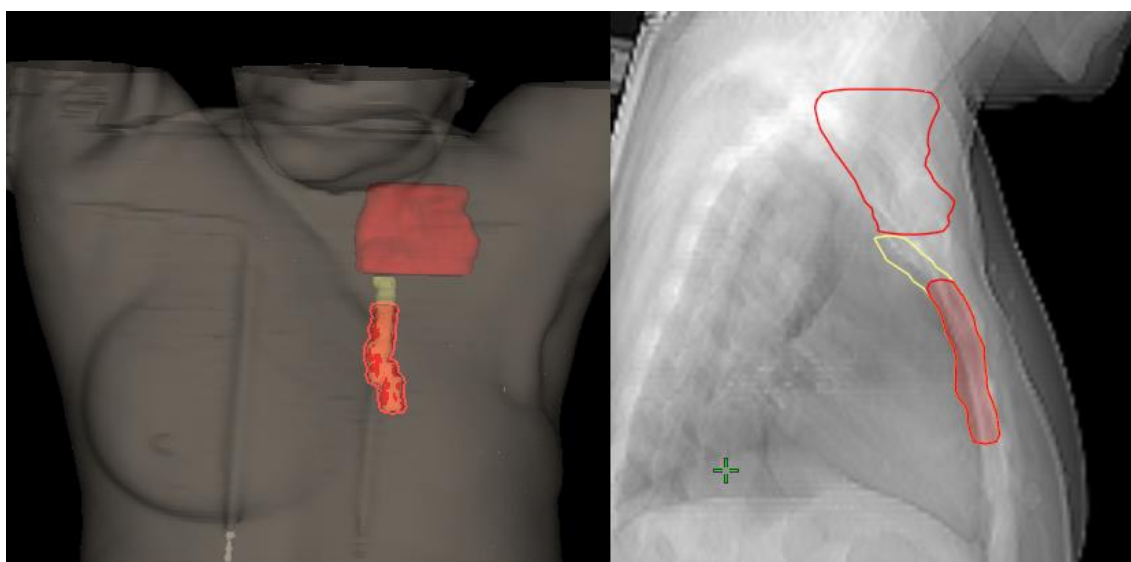
**Fonte:** Próprio autor

**Legenda:** O coração em rosa; o VE em amarelo; A MI desenhada da forma padrão em vermelho (3 primeiros arcos costais); A MI curta em azul (MI padrão menos os cortes que se estendem abaixo do início do VE). Dois pacientes distintos vistos em reconstruções

tridimensionais. A esquerda uma MI que desce mais até o coração (o que gera uma MIL curta menor) e a direita uma MI que desce menos inferiormente (gerando uma MI curta maior)

**Figura 10** – Exemplos de Delineamento da MI curta em dois pacientes distintos.

A estrutura MI longa corresponde ao delineamento a MI padrão adicionando-se novos cortes no sentido superior seguindo os vasos para esternais acima do primeiro espaço intercostal, chegando até o nível da fossa supraclavicular. Um exemplo pode ser visto na figura 11.



**Fonte:** Próprio autor

**Legenda:** CTV da fossa supraclavicular em vermelho; A MI desenhada da forma padrão em vermelho (3 primeiros arcos costais); A MI longa em amarelo (MI padrão mais cortes adicionais que a conectam com o CTV da fossa supraclavicular). Dois pacientes distintos, a esquerda um paciente visto em reconstrução 3D com uma MI longa que é apenas um pouco maior que a padrão e a direita uma reconstrução digital de radiografia lateral de um paciente onde a MI longa é mais deferente da MI padrão.

**Figura 11** – Exemplos de Delineamento da MI longa em dois pacientes distintos.

### 3.5 PLANEJAMENTO DOS CASOS

Para cada uma das tomografias de cada paciente foram gerados novos planos de tratamento. Nenhum dos planos originais de tratamento foram aproveitados. As estruturas alvo iniciais para planejamento foram os PTVs da fossa supraclavicular, mama/plastrão esquerdo e MI padrão. Cada um desses planos, em cada uma das duas tomografias, foi então copiado e modificado para se adequar aos delineamentos alternativos da MI (curta e longa). Ao fim, para cada paciente foram gerados então 6 planos (totalizando 258 planos), conforme a tabela abaixo:

**Tabela 1**

Na tomografia com FB	Na tomografia com DIBH
Fossa + mama/plastrão esquerdo + MI Padrão	Fossa + mama/plastrão esquerdo + MI Padrão
Fossa + mama/plastrão esquerdo + MI curta	-
	Fossa + mama/plastrão esquerdo + MI longa
Fossa + mama/plastrão esquerdo Sem MI	Fossa + mama/plastrão esquerdo Sem MI

**Legenda:** FB - Free breath. DIBH - Deep inspiration breath hold. MI = cadeia mamária interna.

As cores dos retângulos correspondem as comparações realizadas para cada paciente.

Verde: comparação entre as tomografias do paciente em FB e DIBH com MI delineada da forma padrão.

Vermelho: comparação entre FB e DIBH sem a MI.

Amarelo: Comparação entre os planos com a MI delineada de forma padrão e com a MI delineada de forma curta (ambas com o paciente respirando em FB).

Roxo: Comparação entre os planos com a MI deleneada de forma padrão e com a MI delineada de forma longa (ambas com o paciente respirando em DIBH).

#### 3.5.1 Variáveis analisada:

Em cada um dos 6 planos de cada paciente foram analisadas a seguintes variáveis de dose nos órgãos de risco:

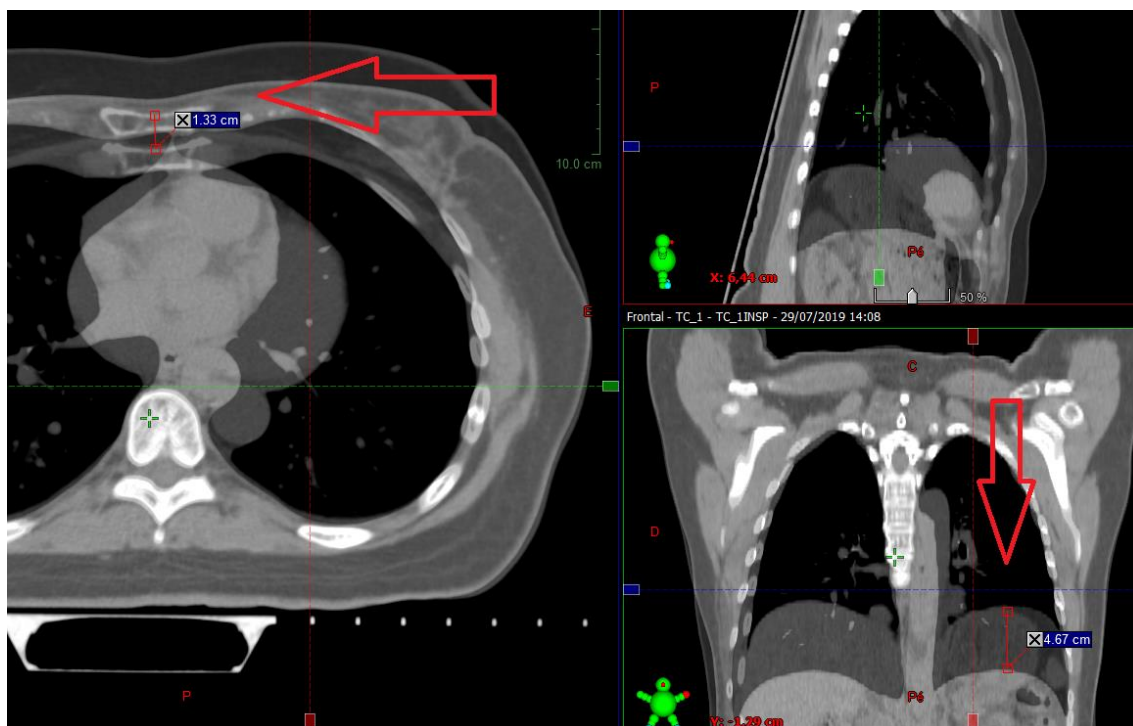
- Dose média, V25 e V35 no coração

- Dose média e V5 no ventrículo esquerdo
- Dose média na artéria coronária descendente anterior (LAD)
- Dose média, V20 e V5 do pulmão esquerdo

Também foram analisados parâmetros representativos da expansibilidade torácica durante o DIBH, a fim de prever qual paciente se beneficiaria do DIBH (figura 12):

- Tamanho do deslocamento do diafragma no sentido craniocaudal
- Tamanho do deslocamento do esterno no sentido anteroposterior
- Expansibilidade pulmonar (calculada comparando-se o volume do pulmão nos dois conjuntos de tomografias).





**Fonte:** Próprio autor

**Legenda:** A esquerda corte axial de tomografia em fusão (vê-se na mesma imagem o tórax em FB e em DIBH) onde foi calculado o Tamanho do deslocamento do esterno no sentido anteroposterior. A direita corte coronal de tomografia em fusão (vê-se na mesma imagem o tórax em FB e em DIBH) onde foi calculado o Tamanho do deslocamento do diafragma no sentido craniocaudal

**Figura 12** –Expansão do tórax anteroposterior e craniocaudal.

Para todos os planos a prescrição foi de 40 Gy em 15 aplicações de 2,66 Gy/dia, com energia de fótons de 6 e/ou 10 MeV, sem boost. Os planejamentos foram realizados no programa Eclipse (Varian Medical Systems), com Algoritmo Analítico Anisotrópico (AAA–Varian), com grade de cálculo de 2mm e considerando um acelerador linear com *multileaf* de 120 lâminas. Os planos utilizaram a técnica tridimensional conformacional com múltiplos campos *field in*

*field*, com o cuidado de sempre gerar o mesmo número de subcampos nos planejamentos correspondentes das duas tomografias.

Para tratamento das MI foram utilizados exclusivamente campos tangentes de fótons. Ou seja, as MI foram tratadas sempre com campos tangentes ampliados, com isocentro sempre no plano de transição entre o PTV da fossa supraclavicular e da mama/plastrão. Não foram utilizados campos complementares diretos, com elétrons ou fótons, para cobrir a MI. As fossas supraclaviculares foram tratadas com campos opostos anteroposteriores em angulação adequada para poupar a medula espinhal.

### **3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis contínuas referentes aos *constraints* dos planos de tratamento foram comparadas com o teste de *t* Student pareado. A medida da correlação entre as variáveis de redução da dose cardíaca e os parâmetros preditores foi feita através do teste de Pearson. O grau de correlação *r* (índice que reflete a intensidade de uma relação linear entre dois conjuntos de dados) foi considerada fraca quando abaixo de 0,5 e moderada quando entre 0,5 e 0,7. Os cálculos foram realizados com o programa SPSS 15.0.

## 4 RESULTADOS

Após a exclusão de 11 casos por impossibilidade de delineamento da LAD ou da obtenção de planejamentos adequados, a população final do estudo foi composta por 43 pacientes, sendo 42 mulheres e 1 homem. Em 27 casos os pacientes foram submetidos a mastectomia e em 16 pacientes submetidos a cirurgia conservadora.

### 4.1 COMPARAÇÃO DOS PLANOS COM DELINEAMENTO PADRÃO DA CADEIA MAMÁRIA INTERNA.

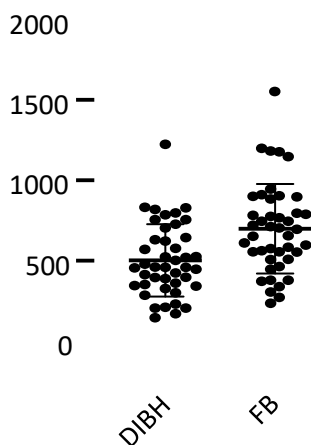
Quando analisados os pacientes utilizando-se o delineamento padrão da cadeia mamária interna, os planos calculados com DIBH mostraram diferenças significativas nas doses recebidas em comparação aos planos em FB. A dose média no coração foi 28% menor nos planos com DIBH (502 cGy vs 692 cGy -  $p < 0,0001$ ), assim como também o foram para o V25 do coração (7,7% vs 12,4% -  $p < 0,0001$ ), V35 do coração (5,2% vs 9,14% -  $p < 0,0001$ ), dose média no VE (857 cGy vs 1222 cGy -  $p < 0,0001$ ), V5 do VE (28,4% vs 38,9% -  $p < 0,0001$ ), e dose média na LAD (3345 cGy vs 3739 cGy -  $p = 0,0001$ ). Nesses mesmos planos, a dose média no pulmão esquerdo foi de 1294 cGy nos planos com DIBH vs 1448 cGy nos planos em FB, o V20 foi de 28,2% vs 32,6% (ambos  $p < 0,0001$ ), e o V5 foi de 45,4% vs 48,7% ( $p < 0,0005$ ).

Tabela 2 – Comparação de médias com mamária interna padrão

Parâmetro	DIBH	FB	Dif. média	Dif. Mínima e máximo	p
Dmed Coração	502 cGy	692 cGy	196 cGy(28%)	6 cGy - 562 cGy	< 0,000,1
V25 coração	7,7%	12,4%	5% (38%)	0,1% - 11%	< 0,000,1
V35 coração	5,2%	9,14%	4% (42%)	0,7% - 14%	< 0,000,1
Dmed VE	857 cGy	1222 cGy	365 cGy (30%)	56 cGy - 830 cGy	< 0,000,1
V5 VE	28,4%	38,9%	11% (27%)	0,3% - 25%	< 0,000,1
Dmed LAD	3345 cGy	3739 cGy	394 (10%)	59 cGy - 2131 cGy	= 0,0001
Dmed Pulmão	1294 cGy	1448 cGy	154 (10%)	13 cGy - 571 cGy	< 0,0001
V20 Pulmão	28,2%	32,6%	4% (13%)	5% - 36%	< 0,0001
V5 pulmão	45,4%	48,7%	3% (7%)	0,4% - 17%	< 0,0005

FB - Free breath. DIBH - Deep inspiration breath hold. MI – Cadeia mamária interna. Dif - diferença. VE – Ventrículo esquerda. LAD – Artéria coronária lateral anterior descendente.

Gráfico 1 - Dispersão da Dmed do coração (em cGy) com DIBH e FB



#### 4.2 COMPARAÇÃO DOS PLANOS COM DELINEAMENTO DA MI LONGA.

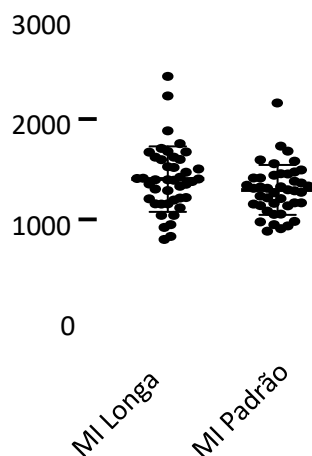
Quando comparados os casos planejados com MI longa (unindo o primeiro espaço intercostal a fossa supraclavicular) com a MI padrão, houve um aumento pequeno, porém estatisticamente significativo, das doses pulmonares. A dose média do pulmão esquerdo subiu de 1294 cGy para 1402 cGy ( $p = 0,0004$ ) com o alongamento da cadeia, assim como o V20 (28,2% para 30,8% -  $p < 0,0001$ ) e o V5 (45,4% vs 47,5% -  $p = 0,008$ ). Essa comparação foi feita com os pacientes em DIBH.

Tabela 3 – Comparação de doses pulmonares com MI longa.

Parâmetro	MI Padrão	MI Longa	Diferença	Mínima e máximo	p
Dmed pulmão	1294	1402	108 cGy (7,7%)	16 cGy - 1021 cGy	= 0,0004
V20 pulmão	28%	30,8%	2,8% (8,3%)	0,2 % - 12%	< 0,0001
V5 pulmão	45%	47%	2 % (4,4%)	0,2% - 18,8%	= 0,008

MI – Cadeia mamaria interna.

**Gráfico 2 - Dispersão da Dmed do pulmão com MI Longa e MI padrão**



#### 4.3 COMPARAÇÃO DOS PLANOS COM DELINEAMENTO DA MI CURTA.

O delineamento da MI curta (excluindo o seguimento que se estende inferiormente a nível do VE) não produziu melhora significativa da dose cardíaca, com a dose média cardíaca variando de 698 cGy com a cadeia completa para 669 com a cadeia encurtada (p não significativo).

Apenas um (2,3%) paciente obteve redução de dose expressiva (419 cGy). Em dois (4,6%) pacientes a redução foi entre 100 cGy e 200 cGy e em doze (27,9%) pacientes a redução foi entre 50 cGy e 100 cGy. Quinze (34,9%) não tiveram nenhuma melhora de dose cardíaca média com a redução do delineamento da MI. Essa comparação foi feita com os pacientes em FB.

Tabela 4 – Comparação de dose cardíaca com MI curta.

Parâmetro	MI Padrão	MI Longa	Diferença	Mínima e máximo	p
Dmed coração	698	669	29 cGy (4%)	0 cGy – 419 cGy	NS

MI - Cadeia mamária interna: NS – não significativo.

#### 4.4 COMPARAÇÃO DOS PLANOS SEM MI.

A inspiração profunda também conseguiu reduzir a dose média cardíaca em 24% (491 cGy vs 653 cGy -  $p < 0,0001$ ) quando analisamos o DIBH sem MI. A dose média no pulmão esquerdo também foi reduzida em 7,5% (1308 cGy vs 1209 cGy -  $p = 0,0003$ ).

Tabela 5 – Comparação de dose cardíaca e pulmonar sem MI

Parâmetro	DIBH	FB	Diferença	Mínima e máximo	p
Dmed Coração	653 cGy	491 cGy	161 cGy (25%)	3 cGy - 473 cGy	$< 0,0001$
Dmed Pulmão	1308	1209 cGy	99 cGy (7,5%)	15 cGy - 524 cGy	$= 0,0003$

FB - Free breath. DIBH - Deep inspiration breath hold.

#### 4.5 ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE EXPANSIBILIDADE TORÁCICA E DOSE MÉDIA NO CORAÇÃO.

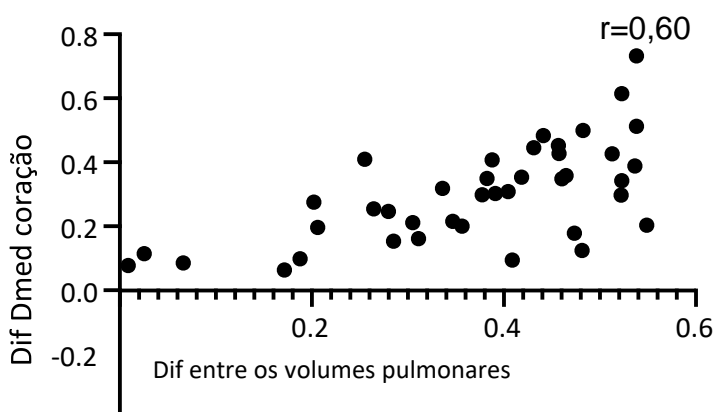
Quanto ao padrão respiratório dos pacientes, a média/mediana da expansibilidade torácica foi de 9,2 mm/9 mm no sentido anteroposterior e 29 mm/32 mm no sentido craniocaudal, respectivamente. Em sete (16,3%) pacientes a expansibilidade do tórax foi predominantemente anteroposterior, em dez (23,2%) pacientes houve um predomínio da expansibilidade no sentido craniocaudal. Nos demais casos (a maioria), o tórax se expandiu de forma proporcional nas duas direções.

A expansão volumétrica do pulmão esquerdo foi em média de 36%, variando de 1,4% a 54%, com nove (20,9%) pacientes expandindo abaixo de 20%

As medidas manuais da expansibilidade torácica não mostraram uma boa correlação com a redução da dose cardíaca propiciada pelo DIBH. A correlação entre a redução de dose cardíaca e a medida da movimentação do esterno no sentido antero-posterior obteve um  $r$  de apenas 0,39 ( $p = 0,008$ ), enquanto com a variação do diafragma no sentido supero-inferior o  $r$  foi de 0,51 ( $p = 0,0004$ ).

A medida da diferença volumétrica entre o pulmão em DIBH e em FB, conforme calculada pelo sistema de planejamento, foi a única medida a obter um coeficiente de correlação maior que 0,5. A correlação entre essa medida de expansibilidade torácica e a redução na Dmed cardíaca com o uso do DIBH foi de 0,6 ( $p < 0,0001$ ).

**Gráfico 3** - Correlação entre expansão do tórax na DIBH e redução na dose média cardíaca



4.6 A análise da correlação entre dose média no coração em FB e a edição do PTV no tratamento original.

#### 4.6 A ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE DOSE MÉDIA NO CORAÇÃO EM FB E A EDIÇÃO DO PTV NO TRATAMENTO ORIGINAL

Realizamos também uma análise comparativa entre o CTV delineado para o estudo (feito de acordo com o *guideline*, sem edições) com o CTV utilizado

para o tratamento real do paciente. Não houve diferença perceptível em seis casos, sendo que nos demais casos o CTV efetivamente tratado estava menor que o delineado para o estudo. A diferença mais pronunciada foi no limite posterior do CTV, conforme mostra a figura 13. Essa edição do CTV é realizada geralmente para reduzir a dose cardíaca. A diferença média entre o volume do CTV criado para o estudo e o efetivamente utilizado para o tratamento foi de 14% (mediana 14,5%).



**Fonte:** Próprio autor

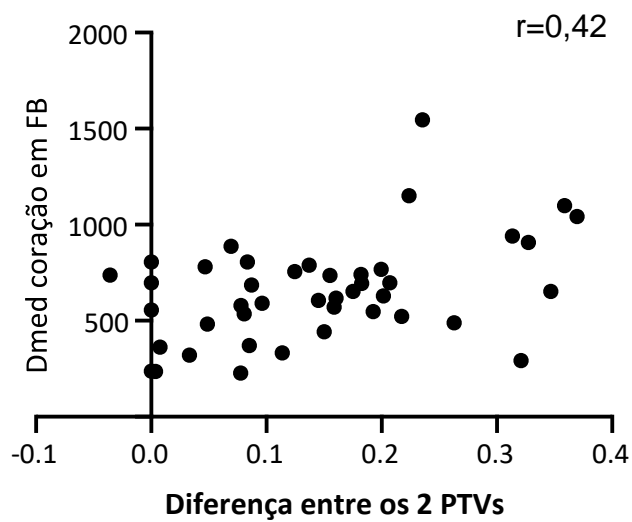
**Legenda:** Na imagem é possível ver uma linha formando uma figura maior (que vai do esterno a ponta do músculo latíssimo dorsal) que representa o CTV delineado para o estudo e pode se ver também uma linha formando uma figura menor (centralizada dentro da figura maior) que corresponde ao CTV que foi desenhado para efetivamente tratar a paciente, fora do estudo. Pode-se perceber que o CTV usado para o tratamento é consideravelmente menor que o desenhado para o estudo.

**Figura 13** –CTV do estudo (maior) e CTV original do paciente.



Analisamos também a correlação entre o quanto de CTV foi “cortado” para o tratamento real dos pacientes e a dose média no coração nos planos em FB e sem MI. O teste, conforme ilustrado no gráfico 4, mostrou uma correlação fraca, com  $r$  de 0,42 ( $p = 0,004$ ), que se manteve fraca quando adicionamos a MI padrão ( $r < 0,5$ ).

**Gráfico 4** - Correlação entre a variação dos PTVs e a Dmed no coração em FB



## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 EFETIVIDADE DO DIBH EM REDUZIR DOSES CARDÍACAS.

Nosso estudo corroborou com a literatura confirmando a capacidade do DIBH em reduzir a dose de radiação no coração em pacientes fazendo tratamento adjuvante de câncer de mama esquerda. Conforme demonstra-se na tabela 6, uma grande quantidade de estudos foi publicada nos últimos dez anos demonstrando o efeito positivo da inspiração profunda na diminuição de diversos parâmetros dosimétricos, como a dose média cardíaca, dose média na LAD, V25, dentre outras medidas de dose no coração.

Nos últimos anos tivemos uma disparada nas publicações sobre esse tema. A maioria se constitui em séries menores, com menos de 20 pacientes, e em revistas de menor impacto. A tabela 6 elenca cerca de 25 publicações com mais de 20 pacientes, publicadas nas revistas de maior impacto e relevância para a especialidade (*RedJournal, GreenJournal, PRO, Radiation Oncology, etc.*).

Todos os estudos mostraram redução das doses cardíacas com DIBH, mas existem importantes variações em grau e abrangência do efeito, assim como na seleção dos pacientes, técnicas implementadas e metodologias utilizadas.

**Tabela 6.** Estudos comparativos de DIBH

Estudo	Casos	Ano	Tipo de DIBH	Preparação para DIBH	DIBH vs FB (Gy)	Particularidade
<b>Estudos com active breath hold</b>						
Lawler et al. <sup>67</sup>	28 pts Mama	2017	RPM	Treinamento: Sem treinamento  Mínimo DIBH: 10s	<b>Coração</b> Dmed 1,8 vs 1,2  <b>LAD</b> Dmed 10 vs 5  <b>Pulmão p neg</b>	Mediu amplitude da respiração e mostrou que não tem correlação com redução de dose no coração (amplitude mediana de 1,6cm)
Sakyan un et al. <sup>68</sup>	25 pts Mama e mama + RNI  50Gy2 5d	2020	RPM	Treinamento: Fornecido vídeo explicativo e para treino  Mínimo DIBH: 20s	Casos com MI <b>Coração</b>  Dmed 10 vs 6,4 V25 17 vs 10,3  <b>LAD -</b> Dmed 32 vs 24  <b>Pulmão</b> V20 32 vs 29,3	Correlação entre tamanho da mama e Dmed cardíaca.
Zhao et al. <sup>69</sup>	22 pts Mama	2018	RPM	Treinamento: 7 dias antes da TC  Mínimo DIBH: 10-20s	<b>Coração</b> Dmed 2,9 vs 1,7 V5 7,7 vs 3,7  <b>LAD</b> Dmed 29 vs 14  <b>Pulmão p neg</b>	Dois tipos de DIBH: torácica e abdominal
Kunheri et al. <sup>70</sup>	45 pts Mama	2017	ABC	Treinamento: 3 dias antes da TC  Mínimo DIBH: 20-30s	<b>Coração</b> Dmed 3 vs 1,6 V5 11,6 vs 4,7  <b>LAD</b> Dmed 13 vs 6  <b>Pulmão p neg</b>	
Mohamad et al. <sup>71</sup>	22 pts Mama + MI	2017	ABC	Treinamento: Não informado	<b>Coração</b> Dmed 5,7 vs 2,2  <b>Pulmão</b> Dmed	11 minutos média de tempo de tratamento com 10

				Mínimo DIBH: 25s	V20 32 vs 38	respirações por tratamento. Só pacientes com anatomia desfavorável (<1cm MHD = entre a ponta do coração e o limite posterior do campo tangente no BEV)
Jensen et al. <sup>72</sup>	22 pts Mama	2017	Siste ma própri o a base de laser exter no	Treinamento: Na hora da TC  Mínimo DIBH: 20s	<b>Coração</b> Dmed 3 vs 2 V25 3,3 vs 1  <b>LAD</b> Dmed 28 vs 13  <b>Pulmão p neg</b>	Verificou reproduzibili dade do DIBH. Apenas 2,2mm de erro sistêmico nas 2 modalidades.
Eldredg e-Hindy et al. <sup>73</sup>	81 pts 95% mama	2015	ABC	Treinamento Não informado  Mínimo DIBH: 20s	<b>Coração</b> Dmed 2,7 vs 0,9 V5 11 vs 3 V25 2,7 vs 0  <b>Pulmão p neg</b>	Apenas pacientes com 5cc de coração dentro do campo tangente. Prospectivo. 20% excluído por não tolerar o ABC.
Rochet et al. <sup>74</sup>	35 pts 30% RNI sem MI	2014	Align RT syste m	Treinamento Na hora da TC  Mínimo DIBH: 10-15s	<b>Coração</b> Dmed 2,5 vs 0,9  <b>LAD</b> Dmed 14,9 vs 4  <b>VE</b> Dmed 3,9 vs 1,1  <b>Pulmão p neg</b>	Medida de contato do coração com o tórax no plano parasagital foi correlacionada com o aumento da dose cardíaca
Tangutu ri et al. <sup>75</sup>	150 pts Mama EC I e II	2015	Align RT	Treinamento: Múltiplas vezes  Mínimo DIBH: 20-25s	<b>Coração</b> Dmed 2,5 vs 1,3 V5 8 vs 3,8  <b>Pulmão p neg</b>	Não houve diferença significativa de tempo de tratamento entre BIBH e FB, mas DIBH

						teve maior variabilidade. 25% dos pacientes foram tratados com FB
Wiant et al. <sup>76</sup>	25 pts Não especificado	2015	Philips Belows system	Não específica	<b>Coração</b> Dmed 3 vs 1,4 V20 3,1 vs 0	Testou o que aconteceria com um paciente planejada com DIBH mas tratada em FB. Sem diferença em cobertura do PTV e as mesmas doses cardíacas que um FB. DIBH parcial ainda é melhor que FB.
Comsa et al. <sup>77</sup>	50 pts Não especificado	2013	ABC	Treinamento: 30min antes da TC  Mínimo DIBH: 20s	<b>Coração</b> Dmed 3 vs 1,1 V30 2 vs 0  <b>Pulmão p neg</b>	. Aumento de 10 minutos no tratamento com DIBH. 11 inspirações média para DIBH. 21 minutos de tratamento.
Nissen et al. <sup>78</sup>	144 DIBH 83 FB (Comparação de pacientes diferentes) 40% RNI	2013	ABC	Treinamento: 30min antes da TC  Mínimo DIBH: 20s	<b>Coração</b> Dmed 5,1 vs 2,7 V20 7,8 vs 2,3  <b>Pulmão</b> V20 29 vs 24	14% não conseguiu realizar o DIBH
Hepp et al. <sup>79</sup>	20 pts Mama	2014	“breathing phantom”- Laerdal Medial	Treinamento: Antes da TC até o paciente se sentir seguro com o sistema	<b>Coração</b> Dmed 3,6 vs 1,9 V20 4,5 vs 0,5 V5 9,5 vs 3,5  <b>Pulmão</b> Dmed 8,7 vs 6	Tempo médio de tratamento com DIBH 9 min (19 no primeiro dia)

			cal AS	Mínimo DIBH: Não especificado	V20 17 vs 12 V5 27 vs 23	
Ledsom et al. <sup>80</sup>	30 pts Mama 40Gy/1 5d	2017	RPM	Treinamento: 3 inspirações antes da TC Mínimo DIBH: Não especificado	<b>Coração</b> Dmed 3,4 vs 1,3 V30 3,7 vs 0,3	Correlação entre amplitude da respiração e redução da dose cardíaca
Oechsner et al. <sup>81</sup>	31 pts Mama 50Gy/2 5d	2019	RPM	Treinamento: 30min antes da TC  Mínimo DIBH: Não especificado	<b>Coração</b> Dmed 4 vs 1,7 V20 6,2 vs 1,2  <b>Pulmão p neg</b>	Alguns casos de aumento de dose pulmonar com DIBH: porque no FB parte do campo inferior irradiava o abdômen e porque no FB uma parte do pulmão era substituída pelo coração.
Browne et al. <sup>82</sup>	31 pts Mama 18 pts 50Gy/2 5d 13 pts 42,5/1 6d	2020	ABC	Treinamento: Antes da TC (tempo não especificado)  Mínimo DIBH: 20s	<b>Coração</b> Dmed redução média de 1 Gy entre os planos  Dmax 14 Gy de redução entre os planos	Sem correlação entre a amplitude da respiração e dose cardíaca O DIBH. Aumentou de forma “intensiva” o tempo do tratamento.
Lastrucci et al. <sup>83</sup>	23 pts Mama 50Gy/2 5d	2017	Meds pira® Breat h- Hold	Treinamento: Na hora da TC  Mínimo DIBH: 30s	<b>Coração</b> Dmed 2,3 vs 1,2 V20 3,0 vs 0,8 V5 7,5 vs 2,1  <b>LAD</b> - 18 vs 6,6  <b>Pulmão</b> Dmed 6,1 vs 4,6	

					V20 11,7 vs 8,9 V5 20,5 vs 17,7	
Chang et al. <sup>84</sup>	21 pcts Mama 43% RNI 9 pcts 50Gy/2 5d 12 pcts 40Gy/1 5d	2020	RPM	Treinamento: Na hora TC	<b>Coração</b> Dmed 3,0 vs 1,7 V20 3,3 vs 0,8 V5 11,3 vs 5,9 <b>LAD</b> 30 vs 17,4 <b>Pulmão p neg</b>	Quando a diferença de volume do pulmão ipsilateral entre o DIBH e o FB é maior que 1,8, há maior benefício de redução de dose cardíaca.
Yamauchi et al. <sup>85</sup>	85 pcts Mama Não especifica dose	2020	RPM	Treinamento: 7 dias antes da TC  Duração do DIBH: > 20s	<b>Coração</b> Dmed 1,5vs0,75 V20 1,4 vs 0,2 V5 3,1 vs 0,7 - <b>Pulmão p neg</b>	Mostrou correlação entre expansão pulmonar e IMC com a redução de dose cardíaca e questionou o uso do DIBH em pacientes com baixo IMC
Dell'Oro et al. <sup>86</sup>	20 pcts Mama 50Gy/2 5d e 42Gy/1 6d	2019	ABC	Não especificado	<b>Coração</b> Dmed 2,7 vs 1,4  <b>LAD</b> Dmed redução de 7,5 entre os planos	Testou vários parâmetros e a variação do volume total do pulmão após DIBH teve a melhor correlação com a redução da dose na LAD
Czeremczyńska et al. <sup>87</sup>	31 pcts Mama 40Gy/1 5d	2017	Align RT	Treinamento: Não especificado  Duração do DIBH: > 20s	<b>Coração</b> Dmed 2,5 vs 1,0 V20 3,3 vs 0,3  <b>LAD</b> Dmax 29 vs 10  Dmed - <b>Pulmão p neg</b>	Forte correlação da redução de dose cardíaca com IMC 38% dos pacientes escolhidos para DIBH não completaram o tratamento com ele.

Jagsi et al. <sup>88</sup>	54 pts Mama + RNI + MI	2018	ABC	Não especificado	<b>Coração</b> Dmed 3,2 vs 2,3 <b>LAD</b> Dmed 9 vs 5,3 <b>VE -</b> Dmed 3,2 vs 2,3 V5 15,8 vs 5,6 <b>Pulmão</b> Dmed 14,4vs13,6	Randomizado com desfecho clínico DIBH com IMRT FB com 3D Sem diferença do SPET em LAD após um ano. Pequena mais significativa piora da fração de ejeção do VE sem DIBH após um ano
Swanson et al. <sup>89</sup>	87 40% RNI	2013	ABC	Treinamento: Após a TC em FB e antes da TC em DIBH  Duração do DIBH: > 20s	<b>Coração</b> Dmed 4,2 vs 2,5 V20 4,3 vs 0,7 V5 12 vs 5,1 <b>Pulmão</b> Dmed 9,1 vs 7,9 V20 17 vs 14 V5 32 vs 30	
Wolf et al. <sup>90</sup>	130 12% RNI	2022	Catalyst	Treinamento na sala da TC (sem detalhes)	<b>Coração</b> Dmed 2,2 vs 1,3 <b>VE</b> Dmed 2,8 vs 1,5 <b>LAD</b> Dmed 14,3 vs 4,1	
Degrade et al. <sup>91</sup>	68	2023	Cone beam CT & Fluoroscopia	Apenas pacientes pre-selecionadas que conseguem manter uma determinada expansão torácica por 15 segundos.	<b>Coração</b> Dmed 2 vs 0,9 <b>LAD</b> Dmed 8 vs 2,9	



Estudos com free breath hold						
Yeung et al. <sup>92</sup>	20	2015	Free breath hold	Treinamento: Imediatamente e antes da TC  Duração do DIBH: > 20s	<b>Nos casos de RNI Coração</b> Dmed 3,7 vs 1,4 V25 4,0 vs 0  <b>LAD</b> 18 vs 3,9  <b>Pulmão p neg</b>	
Al-Hammadi et al. <sup>93</sup>	54	2018	Free breath hold	Treinamento: Na mesa após a TC em FB, depois um dia de prática em casa, depois a TC em DIBH em outro dia  Duração do DIBH: Não especificada	<b>Coração</b> Dmed 6,1 vs 3,2 V20 9,2 vs 3,6 V10 11,2 vs 4,9 <b>LAD</b> 23 vs 14,8 - <b>Pulmão p neg</b>	Incluiu apenas casos onde o V25 do coração foi > 5% na tomografia em FB
Gaál et al. <sup>94</sup>	88	2021	Free breath hold	Treinamento: Por um fisioterapeuta respiratório antes da TC  Mínimo DIBH: 20s	Para mama e RNI <b>Coração</b> Dmed 4,8 vs 2,1 V25 6,4 vs 1,2  <b>LAD</b> 19 vs 7,4  <b>Pulmão</b> Dmed 14 vs 11 V20 28 vs 21	Em quase um terço dos casos não houve melhora significativa com DIBH. Pacientes e técnicos aceitaram bem o DIBH.

ABC = Sistema de DIBH da Elekta. RPM = Sistema de DIBH da Varian. AlignRT = Sistema de DIBH com vídeo de superfície. Medspira® Breath-Hold = sistema de DIBH desenvolvido na Mayo Clinic. Catalyst HD 3D surface scanning systems = sistema desenvolvido na Suíça. FB = Free breath. DIBH - Deep inspiration breath hold. MI - Cadeia mamária interna. VE - Ventrículo esquerdo. LAD – Artéria coronária lateral anterior descendente.

A redução absoluta da dose médica cardíaca foi o parâmetro mais estudado, e variou de menos de 1 Gy em Lawer et al.<sup>67</sup> até quase 4 Gy em Sakyanun et al.<sup>68</sup> Se ranquearmos de forma simples os valores de redução

obtidos por cada um dos estudos da tabela e encontramos a mediana, encontraremos uma redução absoluta de dose cardíaca de 1,6 Gy. Um quarto dos estudos demonstrou uma redução maior que 2 Gy e apenas 3 estudos demonstraram reduções menores que 1 Gy. Nosso estudo se alinhou a esses resultados mostrando uma redução absoluta média de 1,9 Gy, mostrando que não há diferença significativa do efeito do DIBH em pacientes que necessitam de RNI amplo.

Outros parâmetros dosimétricos representativos da exposição do coração a radiação também se mostraram consistentemente reduzidos com DIBH em vários estudos<sup>70,71,73,75,76,78,79,81,83-85,87,89</sup>. Os mais estudados foram o V25<sup>68,72,73,91</sup> e o V30<sup>77,80</sup>.

A correlação entre o DIBH e a redução de doses nas subestruturas cardíacas também se mostrou positiva em nosso estudo. A redução da dose na LAD foi de apenas 10% em nosso trabalho, com dose média reduzida de 37 para 33 Gy. Essa redução é menor do que a usualmente vista na literatura, e pode ter sido influenciada pelo tratamento da MI. Na literatura as reduções nas doses médias recebidas na LAD ficam entre 20% e 50% com DIBH, com os valores absolutos variando entre 10 Gy a 32 Gy em FB e 3,9 Gy a 24 Gy com DIBH<sup>69,70,72,83,84,86-92</sup>.

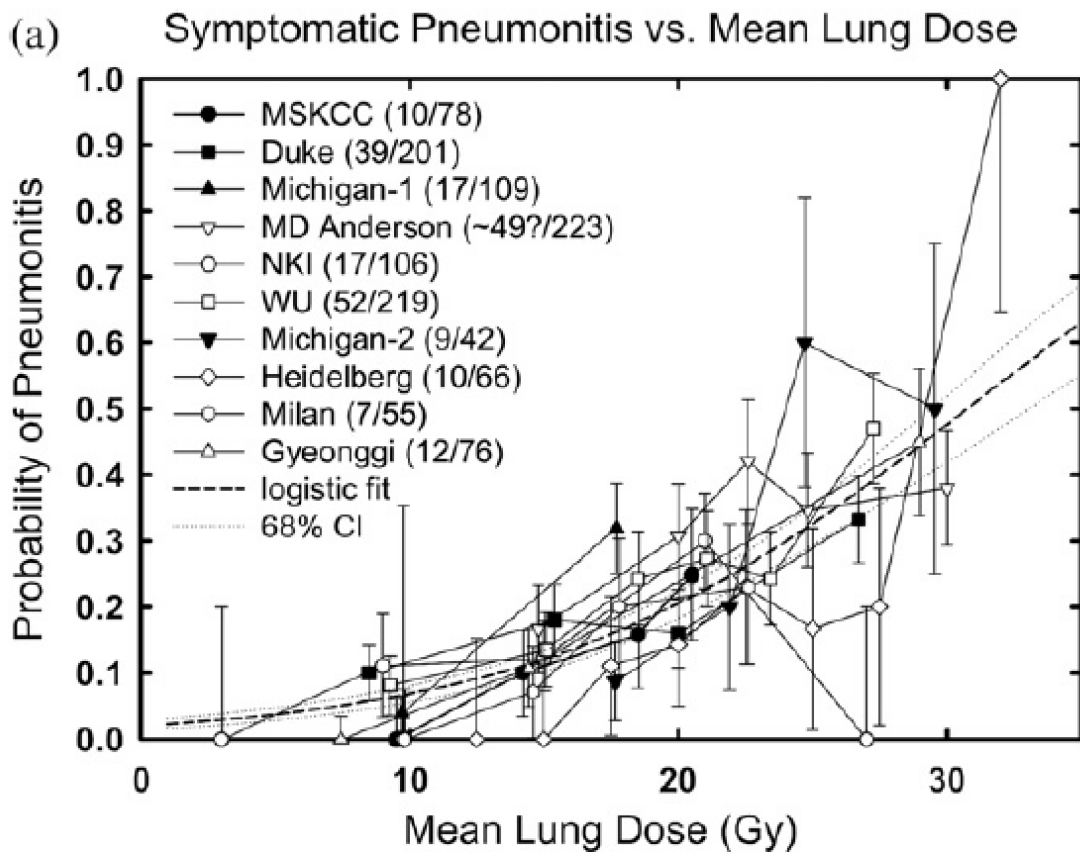
Menos publicações aferiram as doses recebidas pelo VE. Rochet et al<sup>74</sup> demonstrou uma redução de 3,9 Gy para 1,1 Gy na dose média do VE com DIBH. Já Jagsi et al.<sup>88</sup> apontou uma redução de 3,2 Gy para 2,3 Gy no mesmo parâmetro. Em nosso estudo a dose média no VE caiu de 12 Gy para 8,5 Gy, uma proporção similar aos demais estudos, mas com valores absolutos maiores,

provavelmente também acarretados pela inclusão da MI. A redução do V5 do VE foi de 11% em nossos pacientes.

## **5.2 EFETIVIDADE DO DIBH EM REDUZIR DOSE PULMONAR.**

A avaliação dos efeitos do DIBH na dose pulmonar mostra um quadro mais complexo. A maioria dos estudos na literatura não atingiu significância estatística para redução de parâmetros dosimétricos pulmonares, porém, existem algumas exceções onde houve diminuição da dose média no pulmão esquerdo.<sup>68,79,83,89,92</sup>. Nosso estudo também conseguiu demonstrar uma redução estatisticamente significativa dos parâmetros pulmonares com o DIBH, mas as reduções foram pequenas, 10% na dose média pulmonar, 13% no V20 e apenas 7% no V5.

Nas últimas quatro décadas, uma série de estudos correlacionaram as quantidades de pulmão irradiadas com a incidência de complicações. A maioria desses estudos analisaram pacientes tratados por câncer de pulmão (e alguns por linfoma de Hodgkin ou esôfago).<sup>95-97</sup>. A revisão sistemática QUANTEC<sup>98</sup> analisou a toxicidade da radioterapia pulmonar e, conforme demonstra-se na figura 14, não é possível estabelecer um “limiar de segurança” (tradução mais adequada para a palavra inglesa *threshold*, aplicada nesse contexto). Como a maioria dos efeitos biológicos da radiação, não existe uma dose totalmente segura, e sim uma curva que demonstra o aumento da probabilidade de sequelas com o aumento da exposição do pulmão a radiação. Quanto menos radiação o pulmão receber, menor o risco de desenvolvimento de pneumonite actínica.



Fonte: Adaptada de QUANTEC LUNG 2010<sup>99</sup>

**Legenda:** Diversos estudos compilados no mesmo gráfico mostrando como a medida que aumenta a dose pulmonar aumenta a incidência de pneumonite sem aparentemente existir um limite totalmente seguro.

**Figura 14** – Correlação entre dose média no pulmão e pneumonite sintomática.

O tamanho de um campo de tratamento para câncer de mama pode variar enormemente, desde uma paciente que precisa irradiar apenas uma mama pequena até uma paciente que precisa irradiar uma mama grande, toda a drenagem (contendo axila, FSC e MI) ou ainda tudo isso de forma bilateral. A

maioria dos autores considera que é pouco provável que as melhoras nos parâmetros pulmonares tragam benefícios clínicos mensuráveis e que não devemos considerar a redução de dose pulmonar como algo esperado ou motivador para a utilização de DIBH.

### 5.3 EFETIVIDADE DO DIBH EM *FREE BREATH HOLD*

Apesar de bem documentada no geral, a efetividade do DIBH está muito mais demonstrada em estudos que utilizam *active breath hold*. Na segunda parte da tabela 6, vemos que a quantidade de estudos relevantes com *free breath hold* é bem menor que os estudos com ABC, RPM, ou outras técnicas ativas. É nesse contexto que se inserem os nossos dados.

Em 2015, Yeung et al.<sup>92</sup> publicou um estudo com 20 pacientes, com um protocolo de BIDH baseado em *free breath hold* bastante simples, e conseguiu demonstrar uma redução estatisticamente significativa de 3,7 Gy para 1,4 Gy na dose média e 4% para 0% no V25 cardíacos e de 18 Gy para 3,9 Gy na dose média da LAD.

Al-Hammadi et al.<sup>93</sup> em 2018 comparou 54 pacientes utilizando um protocolo de *free breath hold* mais rígido. Foram selecionadas apenas pacientes cujo planejamento prévio em FB demonstrou uma não adequação do V25 com o *constraint* da instituição (<5%) e a dose de prescrição foi de 50 Gy mais 16 Gy boost para todos os casos. O estudo também mostrou uma redução de 6,1 Gy para 3,2 Gy na dose média cardíaca, 9,2% para 3,6% no V20 e 23 Gy para 14,8 Gy na dose média da LAD. Já no mais elaborado desses estudos, Gaál et al.<sup>94</sup> recrutou 88 pacientes e aplicou um protocolo de *free breath hold* que incluía um

treinamento extenso com um fisioterapeuta designado para esses pacientes. No total, o estudo demonstrou uma redução da dose média cardíaca, V25 e LAD para menos da metade da dose aferida com FB. Porém, quando analisados os pacientes de forma mais individual, foi constatado que havia uma grande variabilidade de benefícios, com alguns pacientes com imensas reduções nas doses cardíacas e quase um terço dos pacientes não tendo qualquer benefício com o protocolo de DIBH.

Uma questão relevante que pode ser percebida é que os estudos com *free breath hold* foram publicados em revistas como menor fator de impacto (índice H de até 71) e por grupos de pesquisadores de centros menos tradicionais. As publicações dos grupos e revistas mais tradicionais em radioterapia (índice H de até 248), registram apenas estudos de DIBH com metodologias ativas.

A maioria das publicações também se concentra em planejamentos incluindo apenas a mama ou plastrão esquerdos, tratamentos usuais para as pacientes com doenças em estágio inicial, as mais comuns nos países de alta renda. As poucas exceções são estudos como o de Mohamad et al.<sup>71</sup> que avaliou 22 pacientes que necessitavam de irradiação da MI comparando FB versus DIBH com ABC e demonstrou uma redução de 5,7 para 2,2 na dose média cardíaca. Porém, o estudo incluiu apenas pacientes que previamente se mostraram com anatomia desfavorável (distância entre a borda posterior do campo e o coração menor que 1cm). Jagsi et al.<sup>88</sup> comparou 54 pacientes também usando DIBH com ABC e mostrou redução em dose média da LAD, porém com reduções menores que 1 Gy para coração e VE. Outros estudos registram o tratamento incluindo RNI, mas não especificam se houve inclusão da MI e, em geral, em apenas uma parcela do total de pacientes analisados.<sup>68,83,84,89,91,92,93</sup>

#### 5.4 DELINEAMENTO DA MI

Os baixos índices de recidiva diretamente na MI<sup>100</sup>, associada à sua posição anatômica para-esternal, tornaram-na um alvo particular de interesse e controversa. É essencial definir se a irradiação específica dessa cadeia traz benefício clínico relevante, para justificar sua implementação, tendo em vista que tratá-la aumenta a dose cardíaca de irradiação, ou se ela pode ser abandonada em prol de uma RNI mais conservadora, limitando-se as drenagens classicamente cobertas pelos tradicionais campos de FSC.

Os mais recentes estudos<sup>29,31,32</sup> randomizados avaliando o benefício da radioterapia da MI englobaram no campo apenas os três primeiros espaços intercostais. A motivação desse desenho de campo é uma ponderação entre probabilidades de acometimento de cada parte da cadeia (colhidas pelos antigos estudos cirúrgicos) e os possíveis efeitos deletérios da radiação no coração, que se insinua cada vez mais no campo à medida que descemos pelos espaços intercostais.

Conforme vemos na tabela 7, não há concordância entre os estudos quanto ao percentual de envolvimento de cada um dos níveis. Os estudos cirúrgicos antigos apontam acometimento primordial dos dois primeiros espaços intercostais, com grande variância de acometimento do terceiro, já os estudos com PET-CT e RNM mostram baixo acometimento do primeiro espaço, mesmo quando o achado de imagem é confirmado por biópsia.

Apesar da variabilidade dos dados e da incerteza inerente, o campo atual de MI mais utilizado (primeiro a terceiro espaço intercostal) parece ser o mais

exequível e tecnicamente viável. Se a irradiação dos 3 primeiros espaços for segura, parece acertado configurar o campo dessa forma.

Porém, se o coração se projeta na altura deles (principalmente do terceiro), e sua irradiação aumenta de forma preocupante a dose cardíaca, os dados da literatura são heterogêneos o suficiente para permitir o debate da extensão do campo de irradiação da MI. Em nosso estudo, não conseguimos demonstrar uma correlação entre a anatomia da cadeia mamária interna e um possível aumento de dose na cadeia mamária interna. Ao se excluir a porção da MI que desce além do plano onde se inicia o VE, não houve redução significativa na dose cardíaca. Isso provavelmente se deve a uma mistura de uma variação anatômica menor do que a esperada com a incapacidade de planos 3D pouparem a porção excluída da MI devido ao arranjo de campos tangentes.

Outro parâmetro importante da definição do campo de MI é a margem de CTV que deve ser adicionada em volta dos vasos para-externais. Diferentemente da prática da maioria dos serviços, os melhores estudos<sup>101</sup> apontam a necessidade de CTVs maiores que 5 mm, o que pode adicionar ainda mais toxicidade cardíaca ao tratamento da MI na mama esquerda e até na mama direita.



Tabela 7. Acometimento linfonodal dos espaços intercostais

Espaço intercostal	Urban et al. <sup>102</sup> @	Noguchi et. al. <sup>103</sup> @	Wang et. al. <sup>104</sup> @	Mack et. al. <sup>105</sup> #	Barros et. al. <sup>106</sup> @	Jeong et. al. <sup>107</sup> #	Kaplan et. al. <sup>108</sup> #
1	88%	90%	42%	0,1%	0%	28%	25%
2	84%	81%	88%	47%	73%	47%	35%
3	73%	48%	30%	46%	75%	17%	22%
4	46%	10%	6%	4%	33%	0,6%	9%
5	12%			3%			7%

@ Estudos que identificam o percentual de pacientes com acometimento daquele espaço intercostal (em geral a soma a ultrapassa 100%).

# Estudos que identificam do percentual de linfonodos acometidos, quantos estavam em cada espaço intercostal (em geral a soma não ultrapassa 100%).

## 5.5 PREDIÇÃO DE BENEFÍCIO DO DIBH

O DIBH já é uma realidade em boa parte dos países com melhor acesso à radioterapia, seja em termo quantitativos, com aceleradores suficientes para atender a demanda de pacientes de forma satisfatória ou em termos qualitativos, com acesso a tecnologias mais caras e avançadas. Muitos dos estudos de DIBH citam em suas conclusões que após a realização dos estudos a técnica foi plenamente implementada no serviço em questão e passou a ser ofertada a todos os pacientes com câncer de mama esquerda.

Muitos estudos, porém, tentaram prever quais pacientes se beneficiariam (ou se beneficiariam mais) do uso do DIBH, demonstrando a impossibilidade de muitos serviços e países em implementar a técnica para todos os pacientes. Diversas características dos pacientes e dos planejamentos foram aferidas e demonstradas como tendo correlação significativa com o benefício do DIBH.

Mkanna et al.<sup>109</sup> analisou 103 pacientes e cruzou os dados de redução de dose cardíaca (média e V4) com dados dos pacientes. Diversos dados como

consumo de cigarro, dissecação axilar, uso de quimioterapia e tamanho do campo de radioterapia se mostraram positivas em análise univariada, mas apenas o índice de massa corporal se mostrou estatisticamente correlacionada com o benefício de proteção do coração com DIBH. Apenas as pacientes obesas (IMC > 30) mostraram reduções de dose média cardíaca acima de 1 Gy. Mais estudos demonstraram essa correlação<sup>87</sup> conjuntamente com outros parâmetros pesquisados, sendo que Yamauchi et al.<sup>85</sup> chega a não recomendar o uso de DIBH em pacientes com IMC adequado (< 25).

Outro estudo que demonstrou essa correlação foi Browne et al.<sup>82</sup>. Em seus dados, os autores conseguiram demonstrar não só a relação do IMC, mas também do volume da mama, com o benefício do DIBH. Como o tratamento envolve toda a mama, e as pacientes obesas tendem a ter mamas maiores, há um aumento do alvo, e por conseguinte da dose recebida pelo coração, aumentando a janela de oportunidade de benefício para o DIBH. Sakyanun et al.<sup>68</sup> também conseguiu correlacionar mais especificamente o volume da mama com o benefício do DIBH.

Mas, sem dúvida, os parâmetros mais estudados são os de amplitude da expansão torácica. Zhao et al.<sup>69</sup> induziu nos pacientes, a partir de um treinamento de 7 dias, um padrão de inspiração torácico ou abdominal. Dentre outras medidas, conseguiu demonstrar que os pacientes que realizaram a manobra de inspiração abdominal obtiveram maiores reduções da dose cardíaca que os com respiração torácica. Contudo, outros autores apenas analisaram o padrão respiratório próprio dos pacientes, e chegaram a conclusões contrárias. Oechsner et al.<sup>81</sup> é um exemplo de estudo que demonstrou que um padrão de respiração torácico, onde a expansão do tórax se dá mais no sentido antero-

posterior do que no crânio-caudal, tem maior benefício do DIBH. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes teve um padrão equilibrado de respiração, não preponderando a expansão no sentido torácico ou abdominal. A quantidade reduzida de pacientes com padrões respiratórios marcadamente torácicos ou abdominais impediu uma análise comparativa. As comparações do benefício do DIBH com as variáveis específicas de expansibilidade do esterno no sentido antero-posterior, e do diafragma no sentido crânio-caudal, não foram exitosas (baixo grau de correlação).

Tanto em nosso estudo como na literatura, o parâmetro respiratório mais útil é a medida da variância de expansão pulmonar. Apesar de haver estudos que contrariam essa relação<sup>67,82</sup> a maioria mostra uma correlação significativa que é muitas vezes o único fator preditivo que persiste após análise multivariada. Lawler et al.<sup>67</sup> demonstrou essa correlação medindo os dados de ciclo diretamente do sistema ABC (o que não permite comparações com estudos de *free breath hold*). Chang et al.<sup>84</sup> mostrou que quando a diferença de volume do pulmão ipsilateral entre o DIBH e o FB é maior que 1,8, há maior benefício de redução de dose cardíaca. Em Yamauchi et al.<sup>85</sup> a variação de volume pulmonar também restou como único parâmetro positivo em análise multivariada, com um fator variando entre 1,5 e 2 obtendo os mais consistentes benefícios. Dell'Oro et al.<sup>86</sup> testou uma série de parâmetros anatômicos complexos, incluindo as relações entre o coração, sua ponta e outras subestruturas, vários pontos da parede torácica e parâmetros do campo de tratamento e, por fim, permaneceu significativa, na análise multivariada, mais uma vez, apenas a variação de amplitude do pulmão. Nossos dados apontam para um baixo benefício do DIBH

para relações abaixo de 1,4 entre o volume do pulmão em respiração livre e o volume em DIBH usando a técnica de *free breath hold*.

A medida de expansibilidade pulmonar é o melhor parâmetro na seleção de pacientes para se beneficiar do DIBH não só por sua consistente correlação demonstrada na literatura, mas porque a maioria dos softwares de delineamento fazem o contorno automático do pulmão e fornecem a medida volumétrica de forma automatizada, simples e rápida.

Existem outros parâmetros que também demonstraram algum grau de correlação com o benefício do DIBH, mas que exigem um trabalho muito maior para serem aferidos. Entre esses, a distância entre a ponta do coração e o limite posterior do campo de tratamento tangente é o mais significativo, e conseguiu prever a magnitude do benefício do DIBH em alguns estudos<sup>82,87</sup>. Diferente da variação de amplitude pulmonar, os parâmetros que relacionam a anatomia do tórax e do coração com dados do planejamento exigem que o delineamento e o planejamento sejam feitos primeiro, e só depois se descubre se o paciente é um bom candidato a DIBH, levando a uma duplicidade de trabalho para os profissionais envolvidos, o que pode impactar no fluxo de serviços de alta demanda. Por outro lado, executar duas séries de aquisições de imagens (com e sem DIBH) não causa um aumento relevante do tempo de ocupação do tomógrafo. Em nossa rotina, a adição do protocolo de DIBH com pacientes não treinados em um tomógrafo de 64 canais praticamente não mudou o tempo total de exame.

## 5.6 DIBH DEVE SER RECOMENDADO PARA TODOS OS PACIENTES?

Uma vez demonstrado nos estudos o aumento de mortalidade relacionado a irradiação do coração e a capacidade do DIBH em reduzir a dose média em 50%, parece ser natural a recomendação de oferecer a técnica a todos os pacientes tratados com radioterapia da mama esquerda.

Dois fatores podem, contudo, mudar essa percepção. Se o DIBH trazer desconforto ou outros prejuízos para os pacientes, ou se trazer um impacto financeiro/operacional para o departamento de radioterapia e para o sistema de saúde.

Quanto aos impactos do DIBH para o conforto no tratamento dos pacientes, a observância dos estudos parece concluir que se trata de um método bastante tolerável e majoritariamente confortável. A maioria dos estudos que mediu parâmetros subjetivos de conforto e tolerabilidade mostrou bons resultados. Tanto os pacientes em uso quando os técnicos de radioterapia em aplicação do método parecem responder satisfatoriamente a questionários arguindo sua compleição ao DIBH.

Apesar de favoráveis em sua maioria, há também relatos no sentido contrário, demonstrando variados graus de dificuldades. Eldredge-Hindy et al.<sup>73</sup> teve que excluir 20% dos pacientes que já haviam sido recrutados para DIBH com ABC porque não toleraram o tratamento. Já Nissen et al.<sup>78</sup> teve que excluir 14% dos pacientes. Um estudo que destoou mais da média foi Czeremczyńska et al.<sup>87</sup>, onde até 38% dos casos não trataram até o fim com DIBH. Beaton et al.<sup>110</sup> analisou por questionários o conforto do DIBH em 30 pacientes usando

ABC e apesar dos pacientes relatarem baixíssimos índices de estresse ou cansaço relacionado ao DIBH, as queixas quase dobraram entre o início e o fim do tratamento, chegando a atingir 4,6 numa escala de 0 a 10.

No âmbito geral, porém, o DIBH não é um problema para os pacientes que toleram o método. Claro que a própria construção dessa frase já carrega o problema dessas análises, uma vez que elas são feitas apenas com pacientes que foram adequadamente treinados com o sistema (*active ou free breath hold*) e previamente selecionados, sendo aqueles que não se adaptam ao método excluídos da conta. Essa abordagem não está incorreta, uma vez que mede adequadamente a viabilidade do método da forma como é aplicado naquele determinado serviço, mas pode não refletir o real conforto do tratamento em outros serviços. Serviços que vivenciam outras realidades, sejam outro tipo de público (como, por exemplo, pacientes com menor grau de instrução ou com mais comorbidades) ou outro arranjo de execução (menor ou ausência de treinamento prévio, seleção a posteriori) podem obter resultados diferentes quando a tolerabilidade de seus pacientes. Além disso, para quem operada sem mecanismos ativos, em *free-breath hold*, existe o risco de, por não haver monitoramento eletrônico, acontecer o problema oposto, o paciente ficar totalmente confortável, mas o tratamento estar sendo entregue de forma inadequada.

Um paciente tratando em *free breath hold*, em teoria, corre mais risco de uma vez não conseguindo reproduzir adequadamente os ciclos respiratórios adquiridos na tomografia de planejamento, falhar na sincronização do feixe com a inspiração e, dessa forma, realizar uma sessão de DIBH que seja confortável, porém não acurada. Em um estudo de suma importância, Wiant et. al.<sup>76</sup> testou o

que aconteceria com um paciente se fosse planejado em inspiração profunda e tratado em respiração livre, simulando o pior cenário possível de dessincronização do tratamento com a respiração. O estudo com 25 pacientes mostrou perdas não significativas na cobertura do PTV e um esperado aumento de doses cardíacas em comparado a um DIBH bem executado. Por outro lado, a dose cardíaca recebida pelo coração ainda assim foi menor que se as pacientes tivessem sido planejadas e tratadas em FB. Apesar de ser uma conclusão temerária, que deve ser assumida com extrema cautela, o estudo parece sugerir que o DIBH pode ser tentado mesmo em serviços onde há poucos recursos para garantir a reprodução do ciclo respiratório.

A reprodução adequada do DIBH no dia a dia deve ser uma preocupação central para quem trabalha em condições menos favoráveis. Mesmo em um serviço onde o DIBH era realizado com ABC, Comsa et al.<sup>77</sup> mostrou que quando o médico acompanhava os tratamentos, eles poderiam durar muito mais, até 20 minutos por aplicação, o que pode sugerir que quando o médico não estava presente havia maior “tolerância” na execução. Esse relato parece compatível com nossa observação prática, e talvez parte da “facilidade” das pacientes e dos técnicos em lidar com o DIBH pode estar relacionado a algum grau de “flexibilidade” na hora da execução do tratamento, principalmente quando se trata de *free breath hold* baseada em marcas na pele, lasers e visualização na câmera.

Em conjunto com essas incertezas do ponto de vista do conforto e reprodutibilidade do DIBH na “vida real”, outro ponto nevrálgico para a implementação do método em larga escala é o seu impacto no volume de trabalho de um departamento de radioterapia. Mais uma vez, o cenário

majoritário é amplamente favorável, com a maioria dos estudos apontando um tempo de tratamento bastante razoável para as pacientes em DIBH.

Mohamad et al.<sup>71</sup> obteve um tempo médio de tratamento de 11 minutos com 10 ciclos respiratório por paciente usando ABC. Hepp et al.<sup>79</sup> conseguiram realizar os tratamentos em 9 minutos. Tanguturi et al.<sup>75</sup> comparou diretamente o tempo de tratamento entre DIBH e FB e não encontrou diferenças significativas. Na contramão desses resultados, Browne et al.<sup>82</sup> cita que houve aumento “intensivo” no tempo de tratamento após a implementação do DIBH, apesar de não haver dado numérico exato.

O verdadeiro impacto do DIBH sobre a carga de trabalho de um departamento de radioterapia, no entanto, pode não ser tanto na execução, mas na preparação para o método. A grande maioria dos estudos com formas ativas de DIBH relatam uma abundância de horas de trabalho gastas pela equipe para realizar treinamento adequado para os pacientes que vão se submeter ao protocolo de DIBH. Dos estudos apresentados na tabela 6, 14 ofereceram treinamento prévio para os pacientes (sendo dois em *free breath hold*), em diversos graus, significando a vinda do paciente e de algum membro da equipe em um momento a parte do fluxo normal de planejamento, apenas para realizar as sessões de treinamento. Em cinco casos (sendo um em *free breath hold*), os estudos relatam que o treinamento foi realizado na hora da tomografia de planejamento. Em geral, isso significa que os pacientes foram, na verdade, apenas selecionados, para excluir aqueles que não conseguem fazer um ciclo respiratório adequado para o DIBH, na interpretação do dosimetrista responsável pelo exame. Ledsom et al.<sup>80</sup> cita o regime mais simplificado de preparação para



DIBH. Cada paciente faz apenas 3 inspirações profundas e então é selecionado pelo dosimetrista para fazer ou não o tratamento em protocolo de DIBH.

Mas será que o treinamento prévio interfere na qualidade do DIBH? E será que ele impacta significativamente o volume de trabalho de um serviço? Kalet et al.<sup>111</sup> dividiu 67 pacientes entre as que realizaram ou não treinamento prévio para executar o DIBH (nesse caso com Calypso). O estudo, publicado em 2021, exigiu um cronograma rigoroso das pacientes que realizaram o treinamento. As sessões de treinamento foram realizadas pelo radio-oncologista durante a consulta inicial, depois um novo treinamento com equipe especializada, que ainda deixava uma recomendação de treinamento domiciliar 3 vezes dia por 7 dias. Mesmo com todo esse volume de prática, o estudo não mostrou quase nenhuma diferença relevante entre os grupos. A média de inadequação da expansibilidade torácica durante o tratamento foi similar entre os 2 grupos (2,5mm vs 2,8mm) e a mesma quantidade de pacientes teve expansibilidades inadequadas maiores que 3mm (81,5% vs 87,5%). O único desfecho desfavorável no grupo não treinado foi na quantidade de dias com dificuldade de reprodutibilidade (37,5% vs 18,8%).

Já no quesito volume de trabalho, o estudo que melhor analisou o impacto para o serviço de um treinamento para DIBH mostrou um quadro preocupante, ao menos para serviços de alta demanda. Em um estudo publicado na revista PRO em 2018, Chatterjee et al.<sup>112</sup> calculou o número de pessoas/hora para atingir determinado grau de benefício de redução de morte cardíaca. Esses dados partem de aproximações teóricas baseadas em dados cuja confiabilidade é bastante questionável, mas se analisados apenas os dados brutos do tempo requerido dos profissionais, vemos um quadro bastante realista. Quando

comparado ao tempo gasto com os pacientes em FB, o gasto adicional com os pacientes em protocolo de DIBH, contando aconselhamento, treinamento, tomografia, setup e tratamento, foi em média de 185 minutos. Sendo que apenas 3 minutos por dia foram computados durante a execução do DIBH na hora do tratamento, demonstrando assim que a maioria da carga de trabalho para a implementação do DIBH pode estar depositada nas etapas preparatórias ao tratamento.

Em nosso país vivemos realidades muito distintas quando se trata do panorama da radioterapia. Segundo o levantamento do Censo 20.30<sup>113</sup>, estudo realizado pela sociedade brasileira de radioterapia em 2019, onde foram compilados os dados de 100% dos serviços de radioterapia do Brasil, existem grandes variações em capacidade e demanda entre as instituições. Além da amplamente conhecida diferença entre as instituições privadas, onde há mais capacidade de implementação de recursos tecnológicos (como sistemas ativos de monitoramento da respiração) e menor quantidade de pacientes por máquina, contra as instituições que atendem SUS, com menos recursos e que tem de atender um número maior de pacientes por máquina, ainda existem outras tantas marcas de inequidade. Serviços na região nordeste, por exemplo, tem que atender mais pacientes que serviços de outras regiões e os serviços filantrópicos, responsáveis pela maior parte dos atendimentos em radioterapia no Brasil, ainda mais pacientes que outras instituições públicas que atendem ao SUS.

Nossa instituição se situa justamente no recorte de maior demanda do sistema, uma instituição filantrópica, nordestina e que atendem majoritariamente pacientes do SUS. Assim sendo, nossa experiência se coaduna muito bem com

a realidade nacional de dificuldade na implementação de novas tecnologias e tratamentos que possam cursar com maior custo e/ou maior lotação nos aceleradores já extensivamente utilizados. Principalmente em um cenário de doença prevalente (o câncer de mama é também o mais prevalente em nosso serviço de radioterapia, tendo representado pouco mais de 25% dos casos em 2020) e onde não há nenhuma compensação financeira para a instituição quando da implementação de novas técnicas mais modernas de tratamento.

Seguindo os dados da literatura, ao implementarmos nosso protocolo de DIBH em 2019, tentamos optar pelo modelo que menos impactasse a rotina do serviço, pois não havia recurso financeiro disponibilizado para adquirir tecnologia ou mais pessoal. Dessa forma, optamos pela metodologia livre (*free breath hold*), controlada apenas por visualização direta (lasers e câmeras já existentes) e sem treinamento, com o médico selecionando os pacientes que seriam submetidos ao DIBH no sistema de planejamento.

Os próprios dosimetristas e técnicos, responsáveis pela execução das tomografias de planejamento, em seu feedback, reforçaram que se perde menos tempo fazendo duas séries de tomografias em todos os pacientes de mama esquerda (excluindo-se apenas aqueles que flagrantemente não conseguem expandir o tórax), do que executando um treinamento prévio para todos os pacientes e executando apenas uma série de tomografia para cada um.

Metade dos casos incluídos em nosso estudo acabaram sendo efetivamente tratados em respirações livres. Apesar de termos demonstrado que os PTVs reais de tratamento são ligeiramente menores, a dose média cardíaca nos planos efetivamente tratados foi menor que 5 Gy mesmo nos planos tratados em respiração livre.

É importante, nesse momento, fazer um adendo para lembrar que quando falamos em doses absolutas devemos nos atentar ao fato de que a maioria dos tratamentos realizados nos principais estudos da literatura foi com doses diárias de 2 Gy/dia. Considerando que em nossa casuística a dose foi de 2,66 Gy/dia (hoje considerada padrão) seria preciso, em teoria, ponderar os valores absolutos das doses recebidas. Essa “conversão”, porém, é bastante complexa e, de certa forma, inexplorada, já que a dose recebida pelo coração e suas subestruturas não é nem de 2 Gy nem de 2,66 Gy por dia, e sim de uma diminuta fração dessa dose. Se pensarmos, por exemplo, em um tratamento de 50 Gy com 2 Gy/dia em um paciente que recebe uma dose cardíaca média final de 5Gy, a dose média diária no coração teria sido de 0,2 Gy/dia. Se compararmos com um tratamento de 40 Gy com 2,66 Gy/dia, os mesmos 5 Gy de dose média representaria uma dose diária no coração de 0,33 Gy/dia. Como é difícil de determinar se essa diferença é clinicamente significativa, e considerando que qualquer ponto de corte de dose absoluta apresentado na literatura é sempre apenas um valor referencial, decidimos não realizar cálculos ponderados para a análise comparativa dos estudos.

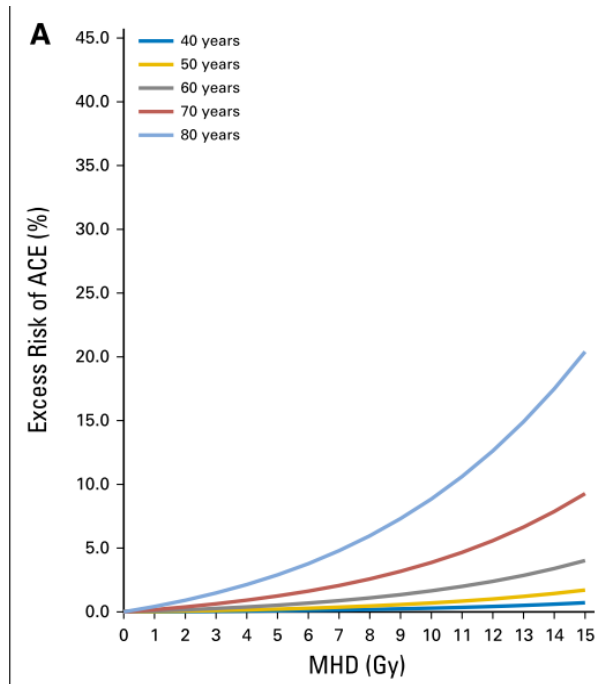
Voltando então a questão da dose absoluta de radiação no coração, se considerarmos uma redução média de 30% em nosso trabalho ou as maiores, por volta de 50%, em outros estudos, podemos imaginar que nossos pacientes que receberam 5 Gy de dose média cardíaca e não foram tratados com DIBH teriam recebido doses cardíacas de 3,5 Gy a 2,5 Gy se tivessem sido tratados em DIBH.

Mas será que essa redução de 1,5 Gy a 2,5 Gy na dose cardíaca iria trazer benefícios clínicos reais para esses pacientes? Estaríamos deixando de evitar

um número importante de mortes ou eventos cardíacos ao não adotar o DIBH para todos os pacientes?

Uma análise menos criteriosa pode indicar que sim. No estudo de 2013, Darby<sup>49</sup> mostrou um aumento de 7,9% de eventos coronarianos por *Gray*, enquanto Bogaard et al.<sup>50</sup> mostra um aumento de 16% por *Gray*. Nessa perspectiva, poderíamos especular que ao não oferecer DIBH para alguns pacientes, estaríamos assumindo um aumento de 10% a 20% no risco de eventos agudos coronarianos em 10 anos. De forma ilustrativa, se a taxa absoluta fosse de 3%, como em Bogaard<sup>50</sup>, isso resultaria em 2 a 4 eventos coronarianos a mais, para cada mil pacientes tratadas por câncer de mama esquerda, para as quais não foi oferecido o DIBH.

Se esmiuçarmos os dados com mais atenção, porém, enxergaremos um quadro bem diferente. Apesar de terem conseguido estabelecer uma correlação linear entre dose cardíaca e eventos cardíacos, isso não significa que a relação se mantenha em toda a extensão da curva. Como visto na figura 15, extraída do estudo de Bogaard et al.<sup>50</sup>, a correlação se dá em formato exponencial, onde o efeito é notadamente maior à medida que aumenta a dose total. Como exemplo, para uma paciente de 70 anos, a redução em 50% na dose média cardíaca de 15 Gy para 10 Gy reduziria em 10% o risco de infarto, enquanto a mesma redução em 50% só que de 8 Gy para 6 Gy reduziria em menos de 3% o risco cardíaco. Essa é uma constatação bastante óbvia, mas que costuma ser ignorada quando se afirmar que “para cada *Gray* de redução na dose cardíaca, reduz-se tantos por cento de risco cardíaco”.



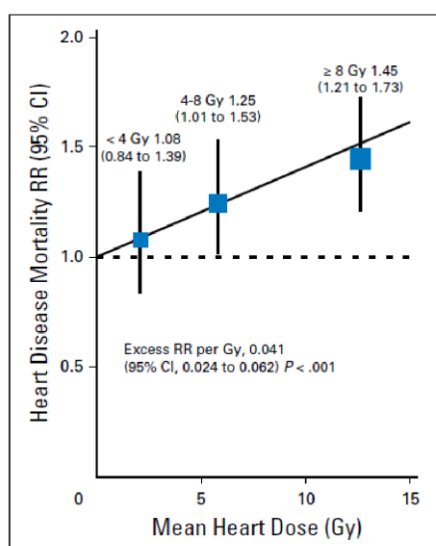
**Fonte:** Adaptada de Bogaard et al.<sup>50</sup>

**Legenda:** Na figura vê-se a correlação entre dose média cardíaca de radiação recebida e excesso o de risco de eventos cardíacos tem uma correlação linear, mas de caráter exponencial em pacientes mais velhos.

**Figura 15** – Correlação do excesso de risco de eventos coronarianos em relação a dose cardíaca por faixa etária.

Acompanhando as curvas para as pacientes em idade menores, mas ainda típicas de câncer de mama, com aos 60 anos, é praticamente nula a diferença entre doses médias abaixo de 5 Gy. Esse mesmo comportamento é demonstrado na figura 16, retirada do estudo de Taylor et al.<sup>51</sup>, onde o excesso de risco não atinge mais significância estatística quando o acréscimo de dose se dá abaixo dos 4 Gy de dose média cardíaca. Nesse estudo, uma meta-análise com dados individuais de 40 mil pacientes, o excesso absoluto de mortalidade associado a fazer radioterapia (contra não fazer) é de apenas 0,3% para não fumantes. Na verdade, o estudo mostra que o cigarro é um fator de risco até

mais importante que a dose cardíaca de radiação, o que chama a atenção para outras intervenções que o radio-oncologista pode implementar em sua prática clínica (como programas antitabagismo, orientações de nutrição e atividades físicas). Já Simonetto et al.<sup>114</sup> calculam que, em pacientes que já atingem dose média cardíaca menor que 3 Gy em respiração livre, o DIBH pode reduzir em apenas 0,02% a expectativa de anos de vida perdidos por paciente (5 vezes menos do que em doses > 3 Gy).



**Fonte:** Adaptada de Taylor<sup>51</sup>

**Legenda:** A figura demonstra que pacientes que recebem doses médias cardíacas baixas não tem seu risco relativo alterado significativamente com o incremento de alguns poucos *Grays* na dose média.

**Figura 16** – Correlação entre o aumento da dose cardíaca e o risco relativo de mortalidade cardíaca por faixa de dose média no coração.

Esses dados estão em harmonia com os estudos que, desde Darby et al.<sup>49</sup> em 2005, mostram que o aumento da mortalidade cardíaca tende a desaparecer nas séries recentes, tendo o estudo não demonstrado mais efeitos significativos

após 1992. À mesma conclusão chegou Rutter et al.<sup>115</sup>, que analisou 300 mil pacientes da base SEER tratados com radioterapia apenas após 1998. O estudo não encontrou diferença de sobrevida entre pacientes que trataram mama direita ou mama esquerda, com ou sem RNI. O efeito continuou nulo em análise multivariada e quando incluídos apenas os pacientes com mais de 10 anos de seguimento (mais de 27 mil pacientes). O trabalho concluiu que, uma vez não havendo diferença de mortalidade câncer específica entre mama direita e esquerda, e se não houve diferença de sobrevida global, é improvável que haja aumento de mortalidade não oncológica, como mortalidade cardíaca, com o aumento de dose no coração. Killander et al.<sup>116</sup> analisaram a mortalidade cardíaca em um estudo que randomizou 1187 pacientes com T1-2N0 para fazer ou não radioterapia da mama. Quando analisadas as pacientes em relação à lateralidade da mama, a incidência de eventos cardíacos foi de 12,4% vs 13% ( $p = 0,8$ ), sem diferença de sobrevida (seguimento de 20 anos). Apesar de pouco menos de 200 pacientes terem planos disponíveis para análise, a dose média no coração para os casos analisados de mama esquerda foi de 3 Gy.

Com todos os dados que temos hoje, não parece haver dúvida de que um excesso de dose de radiação no coração pode aumentar o risco de eventos e até mortalidade cardíaca. Porém, observando corretamente esses mesmos estudos, não é correto afirmar que qualquer redução de dose cardíaca leve, necessariamente, a um benefício clínico no prognóstico não oncológico dessas pacientes. Reduções em casos onde a dose já é baixa, como de 4 Gy pra 2 Gy ou 3 Gy para 1,5 Gy, podem não gerar os benefícios imaginados. E é esse justamente o cenário da radioterapia contemporânea. Drost et al.<sup>56</sup> mostraram que nos últimos 99 estudos publicados na literatura até 2017 a dose média



cardíaca reportada para os casos de mama esquerda foi de 3,6 Gy (reduzindo para 1,7 Gy com DIBH).

Além disso, é importante lembrar que a mortalidade não oncológica se relaciona intimamente com a mortalidade por câncer, de forma que neoplasias mais letais deixam menos espaço para mortes por outros motivos, uma vez que menos pacientes ficam curados e vivos a longo prazo, estando sujeitos a morrer por outras causas. Enquanto os estudos clássicos de Darby<sup>49</sup> e bogaard<sup>50</sup> incluem pacientes de países desenvolvidos onde há predomínio de casos iniciais (mais de 70% dos casos eram de pacientes T1 e/ou N0), o padrão de casos em nosso meio é bastante diverso. Em nossa instituição, mais de três quartos dos pacientes realiza RNI, indicando uma altíssima concentração de casos avançados.

E importante também ressaltar que apesar dos estudos demonstrando o efeito da radiação no coração e, principalmente, a enxurrada de estudos mostrando como o DIBH pode reduzir a dose cardíaca, faltam estudos mostrando que a união das duas premissas realmente trará benefícios clínicos aos pacientes. Nenhum estudo analisou verdadeiramente se a intervenção DIBH realmente reduz morbimortalidade cardíaca. O mais próximo disso que podemos encontrar na literatura é o estudo de Jagsi et al.<sup>88</sup> Nesse estudo randomizado com 54 pacientes, foram comparados pacientes tratados em respiração livre e 3D com DIBH e IMRT. Apesar de ter apenas 1 ano de seguimento médio, foram realizados exames de rotina cardiológica que não mostraram diferenças de perfusão coronariana ao SPECT, mas demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Essa diferença, porém, foi clinicamente muito pequena, e se deu principalmente por

uma melhora dos pacientes tratados com DIBH em relação ao seu próprio basal, o que não parece ser um efeito real do DIBH.

Por fim, se conjugarmos, em última análise, as evidências de não prejuízo clínico em pacientes tratadas com técnicas contemporâneas que mantenham doses cardíacas em níveis aceitáveis (mesmo sem DIBH), com os problemas reconhecidamente relacionados a radioterapia brasileira no âmbito do SUS (superlotação e subfinanciamento), podemos concluir, talvez, que um protocolo simplificado como o apresentado aqui pode ser bastante útil.

Sem a necessidade de treinamento dos pacientes, reduzimos o custo humano pre-tomografia e o tempo de ocupação dos tomógrafos. Com o DIBH em *free breath hold* e uma seleção adequada dos pacientes, reduzimos o custo financeiro e de ocupação relacionado a execução da técnica no acelerador linear.

Dessa forma, mesmo que o uso do DIBH se mantenha como padrão para todos os pacientes em serviços com metodologias ativas e baixa ocupação nos LINACs, nossos dados apontam um possível caminho para que serviços onde a técnica hoje não é oferecida possam vir a implementá-la. Acreditamos que a realidade da maioria das pacientes com câncer de mama no SUS hoje é receber radioterapia em centros onde não é oferecida nenhuma forma de DIBH, apesar de desconhecermos qualquer levantamento nesse sentido.<sup>113</sup>

## 6 CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstra a capacidade do DIBH em reduzir os parâmetros de dose cardíaca recebida mesmo quando aplicados em um cenário mais desafiador, incluindo RNI de forma ampla (fossa supraclavicular e MI em todos os casos) e em pacientes sem treinamento respiratório prévio.

Não conseguimos identificar um parâmetro que possa prever com alto grau de correlação o benefício do DIBH. Apesar disso, a expansibilidade pulmonar conseguiu demonstrar correlação moderada com a redução de dose cardíaca, corroborando a literatura que aponta esse como o melhor fator preditor de benefício do DIBH.

Nossos dados não apontaram uma interferência relevante das variações anatômicas da cadeia mamária interna com as doses recebidas pelo coração. Reduzir o tamanho da MI no delineamento (na altura do VE) não reduziu significativamente a dose cardíaca.

Por outro lado, aumentar o delineamento (ligando a MI com a fossa supraclavicular) mostrou um pequeno, mas significativo, aumento da dose média no pulmão esquerdo.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **0**, 1–41. 2021. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F, Adams, Averhoff F, et al. The Cancer Atlas. *THE BURDEN - BREAST CANCER*. 2019. Disponível em: [www.canceratlas.cancer.org](http://www.canceratlas.cancer.org)
3. Lima FCS, Oliveira JFP, Costa IM, Martins LFL, Santos MO, Cancela MC. *Estimativas 2023 – Incidência de câncer no Brasil*. Ministério da Saúde - INCA. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br>
4. Koczkodaj P, Sulkowska U, Gotlib J, Mańczuk M. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+). *Archives of Medical Science* **16**, 146–156. 2020. DOI: 10.5114/aoms.2019.85198
5. Rocha-Brischiliari SC, Oliveira RR, Andrade L, Brischiliari A, Gravena AAF, Carvalho MDB, et al. The rise in mortality from breast cancer in young women: Trend analysis in Brazil. *PLoS One* **12**, 1–13. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0168950
6. Lôbo, J. L. de S., Silva, M. L. C., Tomé, T. K. B. V. & Souza, C. D. F. de. Female Breast Cancer Mortality in Alagoas from 2001 to 2016: Trend Analysis and Spatial Distribution. *Revista brasileira de cancerologia*. v66. n. 1. 2020. DOI: org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.656

25. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health* 16, 1–61. 2017. DOI: 10.1186/s12940-017-0287-4
7. Mukherjee, S. *The emperor of all maladies*. Fourth State. 2011.
8. Grubbe E H. Priority in the therapeutic use of X-rays. *Radiology* 156–162. 1933. <https://doi.org/10.1148/21.2.156>
9. Goldman, R. History of breast Cancer. Healthline. 2020. Disponível em: <https://www.healthline.com/health/history-of-breast-cancer>
10. Claridge JÁ, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. *World J Surg* 29, 547–553. 2005. DOI: 10.1007/s00268-005-7910-1
11. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V. Luni A. The Veronesi quadrantectomy: An historical overview. *Ecancermedicalscience* 11, 3–6. 2017. DOI:10.3332/ecancer.2017.743
12. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD. et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348, 708–713. 1996. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)02133-2
13. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30;30(1):11-6. 1994. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90513-4

14. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *The Lancet* 338, 327–331. 1991. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90475-5
15. Ford HT, Coombes RC, Gazet J-C, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, Quilliam J. et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Annals of Oncology* 17, 401–408. 2006. DOI: 10.1093/annonc/mdj080
16. Spooner D, Stocken DD, Jordan S, Bathers S, Dunn JA, Jevons C. et al. A Randomised Controlled Trial to Evaluate both the role and the Optimal Fractionation of Radiotherapy in the Conservative Management of Early Breast Cancer. *Clin Oncol* 24, 697–706. 2012. DOI: 10.1016/j.clon.2012.08.003
17. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S, et al. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 22(Suppl 1): S54–S66. 2015. doi:10.3747/co.22.2316
18. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet* 383, 2127–2135. 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8
19. Wang J, Shi M, Ling R, Xia Y, Luo S, Fu X, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: A prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiotherapy and Oncology* 100, 200–204. 2011. DOI:10.1016/j.radonc.2011.07.007

20. Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, Hayes SB. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: a SEER analysis. *Cancer*. Nov 15;120(22):3569-74. 2014 DOI: 10.1002/cncr.28865
21. Yan W, Christos P, Nori D, Chao KSC, Ravi A. Is there a cause-specific survival benefit of postmastectomy radiation therapy in women younger than age 50 with T3N0 invasive breast cancer? A SEER database analysis: Outcomes by receptor Status/race/age : Using the NCI surveillance, epidemiology, and en. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 36, 552–557. 2013. DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d529b
22. Margalit DN, Sacco AG, Cooper JS, Ridge JA, Bakst RL, Beadle BM, et al. Systematic review of postoperative therapy for resected squamous cell carcinoma of the head and neck: Executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. *Head Neck*. 43(1):367-391. 2021. doi: 10.1002/hed.26490.
23. Wang W, Zhou Y, Wang D, Hu K, Zhang F. Prophylactic Extended-Field Irradiation in Patients With Cervical Cancer: A Literature Review. *Front Oncol* 10, 1–10. 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.579410
24. Delouya G, Taussky D. Pelvic radiotherapy in prostate cancer: an unresolved question. *Lancet Oncol* 19, 1428–1429. 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30588-6.
25. Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2

- involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 23(1):104-114. 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9.
26. Meretoja TJ. Axillary Node Clearance. *Breast Cancer Management for Surgeons.* Springer US. 2018.
  27. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 60, 257–265. 2001. DOI: 10.1016/s0167-8140(01)00351-6
  28. Torres MA, Horst KC, Freedman, GM. Postmastectomy and regional nodal radiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38, 2299–2309. 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02908
  29. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 23;373(4):317-27. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1415369.
  30. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 21(12):1602-1610. 2020. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1.
  31. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 23;373(4):307-16. 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.



32. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1;34(4):314-20. 2016. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6456.
33. Kim YB, Byun HK, Kim DY, Ahn SJ, Lee HS, Park W, et al. Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* Jan 1;8(1):96-105. 2022 doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6036.
34. Van Mopples FI, de Jong TA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *JBR-BTR.* 82(3):129. 1999. PMID: 11155886
35. Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol.* 14;8:268. 2013. doi: 10.1186/1748-717X-8-268.
36. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* 51(8):975-83. 2021. doi: 10.3109/0284186X.2012.718093
37. Robert J, Ph D, Fajardo LF, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 31,5. 1205- 121. 1995. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00656-6
38. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 11(7):1208-15. 1993. doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1208
39. Fajardo, L. *Pathology of Radiation Injury.* Masson Publishing. 1982.

40. Fajardo LF. The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. *Front Radiat Ther Oncol.* 23:96-112. 1989. doi: 10.1159/000416574.
41. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 27(8):766-73. 1996. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5
42. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer.* 69(5):1241-7. 1992. doi: 10.1002/cncr.2820690528
43. Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest.* 29(2):244-57. 1973. PMID: 4724850.
44. Krüse JJ, Bart CI, Visser A, Wondergem J. Changes in transforming growth factor-beta (TGF-beta 1), procollagen types I and II mRNA in the rat heart after irradiation. *Int J Radiat Biol.* 75(11):1429-36. 1999. doi: 10.1080/095530099139296.
45. Hallahan D, Clark ET, Kuchibhotla J, Gewertz BL, Collins T. E-selectin gene induction by ionizing radiation is independent of cytokine induction. *Biochem Biophys Res Commun.* 26;217(3):784-95. 1995. doi: 10.1006/bbrc.1995.2841.
46. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fosså SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 009 Aug 18;101(4):575-81. 2009. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191.).

47. Schultz-Hector S, Balz K. Radiation-induced loss of endothelial alkaline phosphatase activity and development of myocardial degeneration. An ultrastructural study. *Lab Invest.* 71(2):252-60. 1994. PMID: 8078304.
48. Gottdiener JS, Katin MJ, Borer JS, Bacharach SL, Green MV. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation. Assessment by echocardiography and radionuclide angiography. *N Engl J Med.* 10;308(10):569-72. 1983. doi:10.1056/NEJM198303103081005.
49. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 14;368(11):987-98. 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
50. Van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol.* 10;35(11):1171-1178. 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.69.8480.
51. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jaggi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 20;35(15):1641-1649. 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722.
52. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis

- of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;96(2):259-265. 2016. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.05.008.
53. Lymberis SC, deWyngaert JK, Parhar P, Chhabra AM, Fenton-Kerimian M, Chang J, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;84(4):902-9. 2012. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040.
54. Prunaretty J, Bourgier C, Gourgou S, Lemanski C, Azria D, Fenoglietto P. Different meaning of the mean heart dose between 3D-CRT and IMRT for breast cancer radiotherapy. *Front Oncol.* 16;12:1066915. 2023. doi: 10.3389/fonc.2022.1066915.
55. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol.* 100(2):241-6. 2011. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.004.
56. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, et al. A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer.* 18(5):e819-e824. 2018. doi: 10.1016/j.clbc.2018.05.010.
57. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 49(1):199-204. 2011. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01455-3.
58. Lu HM, Cash E, Chen MH, Chin L, Manning WJ, Harris J, Bornstein B. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT

- study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;47(4):895-904. 2000. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00512-5.
59. Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, Yorke E, Braban L, Ling CC, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48(4):1175-85. 2000. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00747-1.
60. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 36(1):24-30. 2013. doi: 10.1097/COC.0b013e31823fe481.
61. Mayr NA, Borm KJ, Kalet AM, Wootton LS, Chadderdon AL, Combs SE, et al. Reducing Cardiac Radiation Dose From Breast Cancer Radiation Therapy With Breath Hold Training and Cognitive Behavioral Therapy. *Top Magn Reson Imaging.* 29(3):135-148. 2020. doi: 10.1097/RMR.0000000000000241.
62. Wang W, Purdie TG, Rahman M, Marshall A, Liu FF, Fyles A. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(1):386-93. 2012. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.026.
63. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci.* 62(1):74-81. 2015. doi: 10.1002/jmrs.96.
64. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-

- hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 108(2):242-7. 2013. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.021.
65. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol.* 122(3):416-422. 2017. doi:10.1016/j.radonc.2017.01.008.
66. Loganadane G, Truong PT, Taghian AG, Tešanović D, Jiang M, Geara F, et al. Comparison of Nodal Target Volume Definition in Breast Cancer Radiation Therapy According to RTOG Versus ESTRO Atlases: A Practical Review From the TransAtlantic Radiation Oncology Network (TRONE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 107(3):437-448. 2020. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.012.
67. Lawler G, Leech M. Dose Sparing Potential of Deep Inspiration Breath-hold Technique for Left Breast Cancer Radiotherapy Organs-at-risk. *Anticancer Res.* 37(2):883-890. 2017. doi: 10.21873/anticancer.11394.
68. Sakyanun P, Saksornchai K, Nantavithya C, Chakkabat C, Shotelersuk K. The effect of deep inspiration breath-hold technique on left anterior descending coronary artery and heart dose in left breast irradiation. *Radiat Oncol J.* 38(3):181-188. 2020. doi: 10.3857/roj.2020.00094.
69. Zhao F, Shen J, Lu Z, Luo Y, Yao G, Bu L, Ge J, Yang X, Ning L, Yan S. Abdominal DIBH reduces the cardiac dose even further: a prospective analysis. *Radiat Oncol.* 13(1):116. 2018. doi: 10.1186/s13014-018-1062-6.
70. Kunheri B, Kotne S, Nair SS, Makuny D. A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 13(1):56-61. 2017. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_1414\_16.

71. Mohamad O, Shiao J, Zhao B, Roach K, Ramirez E, Vo DT, et al. Deep inspiration breathhold for left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy requiring internal mammary nodal irradiation. *Pract Radiat Oncol.* 7(6):e361-e367. 2017. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.006.
72. Jensen CA, Abramova T, Frengen J, Lund JÅ. Monitoring deep inspiration breath hold for left-sided localized breast cancer radiotherapy with an in-house developed laser distance meter system. *J Appl Clin Med Phys.* 18(5):117-123. 2017. doi: 10.1002/acm2.12137.
73. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, Nettleton V, Werner-Wasik M, Siglin J, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol.* 5(1):4-10. 2015. doi: 10.1016/j.prro.2014.06.004
74. Rochet N, Drake JI, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT, et al. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection. *Pract Radiat Oncol.* 5(3):e127-e134. 2015. doi: 10.1016/j.prro.2014.08.003.
75. Tanguturi SK, Lyatskaya Y, Chen Y, Catalano PJ, Chen MH, Yeo WP, et al. Prospective assessment of deep inspiration breath-hold using 3-dimensional surface tracking for irradiation of left-sided breast cancer. *Pract Radiat Oncol.* 5(6):358-65. 2015. doi: 10.1016/j.prro.2015.06.002.
76. Wiant D, Wentworth S, Liu H, Sintay B. How Important Is a Reproducible Breath Hold for Deep Inspiration Breath Hold Breast Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 93(4):901-7. 2015. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.010

77. Comsa D, Barnett E, Le K, Mohamoud G, Zaremski D, Fenkell L, Kassam Z. Introduction of moderate deep inspiration breath hold for radiation therapy of left breast: Initial experience of a regional cancer center. *Pract Radiat Oncol.* 4(5):298-305. 2014. doi: 10.1016/j.prro.2013.10.006.
78. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 106(1):28-32. 2013. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.016.
79. Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C, Nielinger L, Erichsen P, Abdallah A, et al. Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients. *Strahlenther Onkol.* 191(9):710-6. 2015. doi: 10.1007/s00066-015-0838-y. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25893323.
80. Ledsom D, Reilly AJ, Probst H. Assessment of deep inspiration breath hold (DIBH) amplitude and reduction in cardiac dose in left breast cancer patients. *Radiography (Lond).* 24(2):98-103. 2018. doi: 10.1016/j.radi.2017.11.005.
81. Oechsner M, Düsberg M, Borm KJ, Combs SE, Wilkens JJ, Duma MN. Deep inspiration breath-hold for left-sided breast irradiation: Analysis of dose-mass histograms and the impact of lung expansion. *Radiat Oncol.* 14(1):109. 2019. doi: 10.1186/s13014-019-1293-1.
82. Browne P, Beaton NR, Sharma H, Watson S, Mai GT, Harvey J, et al. Identifying breast cancer patients who gain the most dosimetric benefit from deep inspiration breath hold radiotherapy. *J Med Radiat Sci.* 67(4):294-301. 2020. doi: 10.1002/jmrs.415.



83. Lastrucci L, Borghesi S, Bertocci S, Gasperi C, Rampini A, Buonfrate G, et al. Advantage of deep inspiration breath hold in left-sided breast cancer patients treated with 3D conformal radiotherapy. *Tumori*. 103(1):72-75. 2017. doi: 10.5301/tj.5000563.
84. Chang CS, Chen CH, Liu KC, Ho CS, Chen MF. Selection of patients with left breast cancer for IMRT with deep inspiration breath-hold technique. *J Radiat Res*. 61(3):431-439. 2020. doi: 10.1093/jrr/rraa003.
85. Yamauchi R, Mizuno N, Itazawa T, Saitoh H, Kawamori J. Dosimetric evaluation of deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer: analysis of patient-specific parameters related to heart dose reduction. *J Radiat Res*. 61(3):447-456. 2020. doi: 10.1093/jrr/rraa006.
86. Dell'Oro M, Giles E, Sharkey A, Borg M, Connell C, Bezak E. A Retrospective Dosimetric Study of Radiotherapy Patients with Left-Sided Breast Cancer; Patient Selection Criteria for Deep Inspiration Breath Hold Technique. *Cancers (Basel)*. 11(2):259. 2019. doi: 10.3390/cancers11020259.
87. Czeremszyńska B, Drozda S, Górzyński M, Kęпка L. Selection of patients with left breast cancer for deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique: Results of a prospective study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 22(5):341-348. 2017. doi: 10.1016/j.rpor.2017.05.002.
88. Jagsi R, Griffith KA, Moran JM, Ficaro E, Marsh R, Dess RT, et al. A Randomized Comparison of Radiation Therapy Techniques in the Management of Node-Positive Breast Cancer: Primary Outcomes Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 101(5):1149-1158. 2018. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.075.

89. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 36(1):24-30. 2013. doi: 10.1097/COC.0b013e31823fe481.
90. Wolf J, Stoller S, Lübke J, Rothe T, Serpa M, Scholber J, et al.. Deep inspiration breath-hold radiation therapy in left-sided breast cancer patients: a single-institution retrospective dosimetric analysis of organs at risk doses. *Strahlenther Onkol.* Sep 8. 2022. doi: 10.1007/s00066-022-01998-z.
91. Degrande FAM, Marta GV, Alves TMMT, Ferreira GBS, Dumaszak FV, Carvalho HA, Hanna AS. Deep inspiration breath hold: dosimetric benefits to decrease cardiac dose during postoperative radiation therapy for breast cancer patients. *Reports of practical oncology and radiotherapy.* 28(2): 172-180. 2023.
92. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, Hudson A, Phan T. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiat Oncol.* 10:200. 2015. doi: 10.1186/s13014-015-0511-8.
93. Al-Hammadi N, Caparrotti P, Naim C, Hayes J, Rebecca Benson K, Vasic A, et al. Voluntary Deep Inspiration Breath-hold Reduces the Heart Dose Without Compromising the Target Volume Coverage During Radiotherapy for Left-sided Breast Cancer. *Radiol Oncol.* 52(1):112-120. 2018. doi: 10.1515/raon-2018-0008.
94. Gaál S, Kahán Z, Paczona V, Kószó R, Drencsényi R, Szabó J, et al. Deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer: various

- aspects of clinical utility. *Radiat Oncol.* 16(1):89. 2021. doi: 10.1186/s13014-021-01816-3.
95. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;45(2):323-9. 1999. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00183-2.
96. Tucker SL, Mohan R, Liengsawangwong R, Martel MK, Liao Z. Predicting pneumonitis risk: a dosimetric alternative to mean lung dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;85(2):522-7. 2013. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.052.).
97. Jenkins P, Watts J. An improved model for predicting radiation pneumonitis incorporating clinical and dosimetric variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;80(4):1023-9. 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.058.
98. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;21(1):109-22. 1999. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-y
99. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius I, Set al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;76(3 Suppl):S70-6. 2010. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.091
100. Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: Diagnosis and implications for patient management - A systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 26, 4981–4989. 2008. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.4862

101. Wang Y, Qi W, Xu H, Zhang M, Han Y, Chen J, Xu C. Infiltration tendency of internal mammary lymph nodes involvement in patients with breast cancer: anatomical characteristics and implications for target delineation. *Radiat Oncol.* 14(1):208. 2019. doi: 10.1186/s13014-019-1412-z.
102. Urban JA, Marjani MA. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 111(1):130-6. 1971. doi: 10.2214/ajr.111.1.130.
103. Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer.* 68(9):1918-25. 1991. doi: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1918::aid-cnrcr2820680913>3.0.co;2-l.
104. Wang CL, Eissa MJ, Rogers JV, Aravkin AY, Porter BA, Beatty JD. (18)F-FDG PET/CT-positive internal mammary lymph nodes: pathologic correlation by ultrasound-guided fine-needle aspiration and assessment of associated risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 200(5):1138-44. 2013. doi: 10.2214/AJR.12.8754.
105. Mack M, Chetlen A, Liao J. Incidental Internal Mammary Lymph Nodes Visualized on Screening Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 205(1):209-14. 2015. doi: 10.2214/AJR.14.13586.
106. Barros AC, Mori LJ, Nishimura D, Jacomo AL. Surgical anatomy of the internal thoracic lymph nodes in fresh human cadavers: basis for sentinel node biopsy. *World J Surg Oncol.* 14:135. 2016. doi: 10.1186/s12957-016-0897-2.
107. Jeong CJ, Bae JM, Park SY, Han BK, Ko ES, Ko EY. Metastatic internal mammary lymph nodes or mimickers on parasternal ultrasonography: focusing

- on their distribution and depth. *Acta Radiol.* 59(1):34-40. 2018. doi: 10.1177/0284185117702180.
108. Kaplan WD, Andersen JW, Siddon RL, Connolly BT, McCormick CA, Laffin SM, et al. The three-dimensional localization of internal mammary lymph nodes by radionuclide lymphoscintigraphy. *J Nucl Med.* 29(4):473-8. 1988. PMID: 3351602.
109. Mkanna A, Mohamad O, Ramia P, Thebian R, Makki M, Tamim H, et al. Predictors of Cardiac Sparing in Deep Inspiration Breath-Hold for Patients With Left Sided Breast Cancer. *Front Oncol.* 8:564. 2018. doi: 10.3389/fonc.2018.00564
110. Beaton NR, Watson S, Browne P, Sharma H, Mai GT, Harvey J, et al. Deep inspiration breath hold in breast cancer: Development and analysis of a patient experience questionnaire. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 62(6):854-860. 2018. doi: 10.1111/1754-9485.12795.
111. Kalet AM, Kim A, Hippe DS, Lo SS, Fang LC, Meyer J, et al. The dosimetric benefit of in-advance respiratory training for deep inspiration breath holding is realized during daily treatment in left breast radiotherapy: A comparative retrospective study of serial surface motion tracking. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 65(3):354-364. 2021. doi: 10.1111/1754-9485.13181.
112. Chatterjee S, Chakraborty S, Moses A, Nallathambi C, Mahata A, Mandal S, et al. Resource requirements and reduction in cardiac mortality from deep inspiration breath hold (DIBH) radiation therapy for left sided breast cancer patients: A prospective service development analysis. *Pract Radiat Oncol.* 8(6):382-387. 2018. doi: 10.1016/j.prro.2018.03.007.

113. Rosa AA, de Sousa CFPM, Pimentel LCF, Martins HL, Moraes FY, Marta GN, et al. Radiotherapy resources in Brazil (RT2030): a comprehensive analysis and projections for 2030. *Lancet Oncol.* 24(8):903-912. 2023. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00284-X.
114. Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Kääh S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 131:202-207. 2019. doi: 10.1016/j.radonc.2018.07.024.
115. Rutter CE, Chagpar AB, Evans SB. Breast cancer laterality does not influence survival in a large modern cohort: implications for radiation-related cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 90(2):329-34. 2014. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.030.
116. Killander F, Wieslander E, Karlsson P, Holmberg E, Lundstedt D, Holmberg L, et al. No Increased Cardiac Mortality or Morbidity of Radiation Therapy in Breast Cancer Patients After Breast-Conserving Surgery: 20-Year Follow-up of the Randomized SweBCGRT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 107(4):701-709. 2020. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.003.