

O Papel da Braquiterapia no Cancro da Mama

Beatriz Borges da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dra. Fernanda Pereto Taliberti Meyer
Co-orientadores: Dr. Nuno Teixeira Tavares
Dra. Marisa Prim Padilha

janeiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz Borges da Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43306 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24 de janeiro de 2025



Beatriz Borges da Silva

(43306)

Dedicatória

À minha mãe, que, corajosamente, enfrentou o seu cancro da mama sem nunca se deixar dominar pelo receio ou pela incerteza.

A todos os Institutos de Oncologia Portugueses, que, ternamente, possibilitam a prevalência da esperança e o combate desta tão significativa batalha.

Agradecimentos

À minha orientadora, a Dra. Fernanda Meyer, que me permitiu abordar um tema que, apesar de um pouco negligenciado na área da Medicina, abrange a vida de imensas mulheres e, por isso, merece o seu devido destaque.

Ao meu orientador, o Dr. Nuno Tavares, pelo seu rigor e excelência, bem como pelos seus conselhos e o seu olhar atento no mais pequeno pormenor.

À minha orientadora, a Dra. Marisa Padilha, que me ajudou em cada passo deste processo, se dedicou imenso em cada ideia e sugestão, e me contagiou com o seu amor pelo maravilhoso mundo da Radioncologia. Obrigada pelo apoio incondicional e crucial.

À Universidade da Beira Interior, especialmente à minha (e nossa) Faculdade Ciências da Saúde, aos seus funcionários e corpo docente, pela minha formação académica.

À C'a Tuna aos Saltos, por me ter permitido crescer, viver e ser, e por me ter dado amizades, valores e música em todos os momentos, mesmo os mais difíceis.

Ao MedUBI, em especial ao Cultural, que me ensinaram o significado de pertencer a uma comunidade, trabalhar em equipa e lutar pela formação, cultura e cooperação entre os estudantes.

À Patrícia, à Isabel e à Joana, por me acompanharem de sempre, para sempre, nos sonhos e na vida.

A todos os amigos da Covilhã que se tornaram família e fizeram, destes anos, uma aventura, repleta de memórias que marcarão este capítulo de maneira tão singular e carinhosa. Um especial agradecimento à Posterioridade, à minha geração C'a Tuna (e às eternas companheiras Caloiralistas), à Ana e aos meus afilhados, por me acompanharem em todos os momentos e abrilhantarem esta jornada.

Ao Simão, por ser a constância que acalma, a palavra que conforta, o apoio que fortalece, o afeto que ampara e o inexplicável amor que encoraja.

Aos meus pais, que tornaram o sonho possível e me encorajaram em cada etapa e desafio, académico e extracurricular, e me apoiaram todas as fases.

Nunca conseguirei expressar totalmente a admiração que tenho por vocês, o quanto me fazem desejar ser uma pessoa e uma profissional de excelência, e o quão grata vos sou por incentivarem a Beatriz a desafiar-se, lançar-se ao mundo e, acima de tudo, expressar-se e ser quem é. Obrigada por serem o meu porto seguro.

Resumo

Introdução: O cancro da mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres em Portugal, representando 28,2% dos casos oncológicos na população feminina. Com a evolução dos programas de rastreio e avanços nos tratamentos, a taxa de sobrevivência a cinco anos ultrapassa 80% na maioria dos casos, destacando a importância de estratégias terapêuticas multidisciplinares. A radioterapia é fundamental no tratamento do cancro da mama, sendo utilizada em vários estadios da doença. Dentro deste contexto, a braquiterapia emerge como uma técnica inovadora de radioterapia interna, caracterizada pela entrega de doses altamente precisas de radiação no leito tumoral, reduzindo os danos aos tecidos saudáveis e melhorando os resultados terapêuticos.

Objetivos: Esta dissertação teve como objetivo principal analisar o papel da braquiterapia no tratamento do cancro da mama, com foco na sua eficácia clínica, segurança, impacto na qualidade de vida das pacientes e aplicação em abordagens como Irradiação Parcial Acelerada da Mama (APBI), boost e reirradiação. Adicionalmente, avaliou as indicações clínicas, os critérios de seleção de pacientes e os desafios associados à implementação desta técnica.

Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, incluindo estudos publicados entre 2013 e 2024. A pesquisa foi conduzida em bases de dados como PubMed, Scopus e Google Scholar, abrangendo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e guidelines internacionais.

Resultados e Discussão: Os resultados indicam que a braquiterapia oferece taxas de controlo local e de recidiva comparáveis à radioterapia externa, especialmente na APBI e no boost. Os benefícios incluem uma redução significativa da toxicidade em tecidos adjacentes, maior precisão no tratamento e melhores desfechos cosméticos. A técnica é especialmente indicada em pacientes com cancro da mama em estadio inicial e baixo risco de recidiva, destacando-se pela sua personalização e conveniência. No entanto, desafios como o acesso limitado a infraestrutura especializada, a necessidade de formação técnica avançada e critérios rigorosos de seleção de pacientes limitam a sua aplicação generalizada. Apesar disso, as evidências sugerem que a braquiterapia é uma alternativa eficaz e segura, tanto como tratamento primário quanto como recurso em cenários de recidiva local.

Conclusão: A braquiterapia consolida-se como uma técnica promissora no tratamento do cancro da mama, especialmente em abordagens conservadoras e personalizadas. Estudos

futuros são necessários para avaliar o impacto a longo prazo desta técnica, melhorar os protocolos de seleção e expandir a acessibilidade clínica, reforçando o seu papel como tratamento oncológico da mama.

Palavras-chave

[braquiterapia;cancro da mama]

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women in Portugal, representing 28.2% of cancer cases in the female population. With the evolution of screening programs and advances in treatments, the five-year survival rate exceeds 80% in most cases, highlighting the importance of multidisciplinary therapeutic strategies. Radiotherapy is fundamental in the treatment of breast cancer, being used at different stages of the disease. Within this context, brachytherapy emerges as an innovative internal radiotherapy technique, characterized by the delivery of highly precise doses of radiation to the tumor bed, reducing damage to healthy tissues and improving therapeutic results.

Objectives: The main objective of this dissertation was to analyze the role of brachytherapy in the treatment of breast cancer, focusing on its clinical efficacy, safety, impact on patients' quality of life and application in approaches such as Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI), boost and re-irradiation. Additionally, this work evaluated the clinical indications, patient selection criteria and challenges associated with implementing this technique.

Methodology: A narrative review of the literature was carried out, including studies published between 2013 and 2024. The search was conducted in databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar, covering randomized clinical trials, systematic reviews and international guidelines.

Results and Discussion: The results indicate that brachytherapy offers local control and recurrence rates comparable to external beam radiotherapy, especially in APBI and boost. Benefits include significantly reduced toxicity in adjacent tissues, greater treatment precision and better cosmetic outcomes. The technique is especially recommended for patients with early-stage breast cancer and low risk of recurrence, standing out for its personalization and convenience. However, challenges such as limited access to specialized infrastructure, need for advanced technical training, and strict patient selection criteria limit its widespread application. Despite this, evidence suggests that brachytherapy is an effective and safe alternative, both as a primary treatment and as a resource in scenarios of local recurrence.

Conclusion: Brachytherapy is consolidated as a promising technique in the treatment of breast cancer, especially in conservative and personalized approaches. Future studies are needed to evaluate the long-term impact of this technique, improve selection protocols and expand clinical accessibility, reinforcing its role as a breast cancer treatment.

Keywords

[brachytherapy;breast cancer]

Índice

Declaração de Integridade	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo.....	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xii
Keywords.....	xiii
Lista de Figuras.....	xviii
Lista de Tabelas.....	xx
Lista de Acrónimos	xxii
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Cancro da Mama	1
1.1.1. Epidemiologia	1
1.1.2. Abordagem Terapêutica	1
1.2. Considerações Gerais acerca da Radioterapia no Cancro da Mama	3
1.2.1. Radioterapia Externa – Conceitos e Princípios	3
1.2.2. WBI e PBI - Definição	6
1.3. Braquiterapia.....	7
1.3.1. Definição e Princípios Gerais	7
1.3.2. Mecanismos de Ação	7
1.3.3. História e Evolução	8
1.3.4. Classificação	8
1.3.5. Outros Cancros	12
Capítulo 2. Metodologia.....	14
Capítulo 3. Resultados e Discussão	16
3.1. Evolução e Desafios na Radioncologia.....	16
3.2. WBI e PBI – Análise Comparativa	16
3.3. A Braquiterapia no Cancro da Mama	20

3.3.1. Indicações Clínicas, Protocolos de Tratamento e Contraindicações	20
3.3.2. Evidências em termos de Outcomes de Eficácia.....	22
3.3.2.1. Taxas de Controle Local e Recidiva	22
3.3.2.2. Boost	26
3.3.2.3. Benefícios no Tempo de Tratamento	27
3.3.2.4. Flexibilidade e Aplicabilidade em Cenários Específicos.....	28
3.3.2.5. Sobrevivência.....	28
3.3.3. Evidência em termos de Impacto Estético e Qualidade de Vida	29
3.3.4. Evidência em termos de Desvantagens e Desafios	30
3.3.5. Complicações e Sequelas	33
3.3.6. Experiência Europeia, Mundial e Nacional	36
3.3.7. Considerações Éticas e Sociais	37
3.3.8. Impacto na Economia da Saúde.....	39
3.3.9. Inovações e Pesquisa Futura	40
Capítulo 4. Conclusão	44
Capítulo 5. Referências Bibliográficas	47

Lista de Figuras

Figura 1 - Técnica de inserção de cateteres na braquiterapia intersticial	9
Figura 2 - Imagem de braquiterapia intersticial da mama e do respetivo planeamento 3D	31
Figura 3 - Distribuição da dose no planeamento da braquiterapia	35

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Indicações de PBI como alternativa à WBI	18
Tabela 2 – Resultados de vários estudos sobre a braquiterapia baseada na APBI nos últimos 10 anos	23 e 24

Lista de Acrónimos

ABS	<i>American Brachytherapy Society</i>
ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
APBI	Irradiação Parcial Acelerada da Mama
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CRT – 3D	Radioterapia Conformada Tridimensional
DIBH	Inspiração Profunda com Suspensão da Respiração
EBRT	Radioterapia Externa
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy & Oncology</i>
GEC	<i>The Groupe Européen de Curiethérapie</i>
HDR	Alta Taxa de Dose
IBR	Recidiva Ipsilateral da Mama
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
IOMBI	Implante Mamário Multicateter Intraoperatório
IORT	Radioterapia Intraoperatória
IOERT	Radioterapia Intraoperatória Eletrónica
IPO	Instituto Português de Oncologia
kV IORT	Radioterapia Intraoperatória de Raios-X de Baixa Energia
LDR	Baixa Taxa de Dose
LINACs	Acelerador Linear de Partículas
MDR	Média Taxa de Dose
MIBT	Braquiterapia Intersticial Multicateter
MWHT	Hipertermia por Microondas
PBI	Irradiação Parcial da Mama
PDR	Taxa de Dose Pulsada
PHDRBT	Braquiterapia Perioperatória de Alta Taxa de Dose
PET - TC	Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
SAVI	Implante de Volume Ajustado por Suporte
SBI	Boost Simultaneamente Integrado
SGRT	Radioterapia Guiada por Imagem Superficial
uAPBI	Ultra Irradiação Parcial Acelerada da Mama
vAPBI	Irradiação Parcial Muito Acelerada da Mama
VMAT	Arcoterapia Volumétrica Modulada
WBI	Irradiação Total da Mama

Capítulo 1. Introdução

1.1. Cancro da Mama

1.1.1. Epidemiologia

O cancro da mama é uma das doenças oncológicas mais frequentes entre as mulheres, a nível mundial. Em Portugal, o cancro mais frequente na população feminina (que conta com 5, 459 milhões de mulheres) é o da mama (28,2%). Segundo o *Global Cancer Observatory* da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022, foram diagnosticados 8 954 novos casos de cancro de mama e 2 211 mulheres morreram com esta doença. (1) Apesar disso, o país apresenta uma taxa de sobrevivência a cinco anos superior à média europeia, o que reflete os progressos da deteção precoce impulsionados pela expansão dos programas de rastreio, e as melhorias contínuas nos tratamentos oncológicos. (1, 49) Embora mais comum entre mulheres, esta neoplasia também pode atingir o homem, não sendo este, contudo, o objetivo de estudo nesta dissertação. (61)

Nos últimos anos, na Europa Ocidental, a sobrevivência tem ultrapassado os 80% para todos os estadios combinados, refletindo os avanços na qualidade dos cuidados de saúde. Para mulheres diagnosticadas em estadios iniciais, a probabilidade de sobrevivência a cinco anos é particularmente elevada, situando-se em 96% em média na União Europeia, destacando a importância do diagnóstico precoce e da abordagem terapêutica personalizada. (1, 49)

Na região europeia da OMS o cancro da mama é, também, o mais comum nas mulheres, com uma incidência estimada de cerca de 604 941 casos em 2022. Por fim, a incidência mundial atinge as 2 296 840 milhões de mulheres, sendo de destacar o seu aumento. (1)

1.1.2. Abordagem Terapêutica

A abordagem terapêutica do cancro da mama deve ser multidisciplinar, envolvendo diversas áreas, tais como a cirurgia, a quimioterapia, a hormonoterapia (e as terapêuticas alvo) e a radioterapia, com o objetivo comum de erradicar as células malignas e prevenir a sua recidiva (no caso de ser tratamento adjuvante), preservando a integridade e funcionalidade do tecido mamário e o circundante. (2,3,4)

A radioterapia desempenha um papel fundamental no tratamento do cancro da mama em todos os seus estadios e fases, com objetivos desde curativos, tais como a redução do risco de recidivas, a paliativos, ou seja, o controlo do tumor, o alívio dos sintomas e a consequente

melhoria da qualidade de vida das doentes. (61) A evolução das técnicas de radioterapia tem permitido uma aplicação cada vez mais precisa e personalizada, reduzindo os efeitos secundários em tecidos saudáveis e potenciando a sua eficácia, sendo a braquiterapia um exemplo disso. (61, 70)

Para planear o tratamento do cancro da mama, é de extrema relevância ter em consideração o estadiamento, a histologia e o grau do tumor, a presença de recetores hormonais e marcadores de proliferação, bem como a sobreexpressão de genes. (23, 36) Para além disto, tem de se ter em conta fatores relacionados com a doente, tais como a idade (e a situação relativa à menopausa), a condição geral de saúde, o estado de desempenho/performance e a aceitação. (5)

Atualmente, a radioterapia surge em três diferentes vertentes, dependendo dos seus objetivos terapêuticos: adjuvante, se for realizada após a cirurgia (como a tumorectomia) ou mastectomia, para eliminar as células neoplásicas remanescentes; neoadjuvante, se anteceder a cirurgia (em casos específicos), de forma a reduzir o tamanho do tumor e, por fim, paliativa, para controlar os sintomas em caso de doenças metastáticas. (59, 78)

Para além disto, a abordagem terapêutica do cancro da mama divide-se em duas categorias principais: o tratamento local e o sistémico. (5) O primeiro inclui a cirurgia e a radioterapia, cujo objetivo é remover ou destruir as células neoplásicas de uma determinada área. No tratamento sistémico destacam-se a quimioterapia, a hormonoterapia e a imunoterapia, que visam eliminar e controlar células neoplásicas disseminadas pelo organismo. (5)

A cirurgia é a abordagem mais frequentemente utilizada e pode dividir-se em cirurgia conservadora da mama (CCM) e mastectomia. A primeira consiste na ressecção parcial da mama que contém o tumor, com margem negativa, e pode ser acompanhada, nos casos seleccionados, de biópsia do gânglio sentinela e/ou linfadenectomia. (61) A mastectomia, ou mastectomia radical, subdivide-se em simples e modificada. Na simples, dá-se a remoção cirúrgica completa da mama e de gânglios linfáticos adjacentes, caso seja necessário. É usualmente indicada para doentes com carcinomas invasivos localmente avançados, lesões multicêntricas, casos em que a proporção entre o volume mamário e a dimensão da lesão impede a preservação da mama, ou ainda quando há contraindicações para o tratamento com radioterapia. (61) Já na mastectomia radical modificada procede-se à remoção completa da glândula mamária, de parte do músculo peitoral e, em alguns casos, de gânglios linfáticos axilares. (61) A mastectomia radical, por ser uma intervenção extremamente invasiva, tem vindo a ser progressivamente substituída por procedimentos menos agressivos, como a CCM ou a tumorectomia. (61)

Neste sentido, torna-se crucial esclarecer as várias abordagens na aplicação da radiação na mama, para ser possível explorar a técnica de administração mais adequada, escolha esta que deve ser individualizada, considerando as características do tumor, o estadió da doença, a anatomia da doente e as suas preferências. (29, 36)

1.2. Considerações Gerais acerca da Radioterapia no Cancro da Mama

De acordo com o Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa, cerca de 50-60% dos doentes oncológicos realizam radioterapia ao longo do seu processo, de caráter curativo ou paliativo, sendo esta uma forma de terapêutica que utiliza radiação ionizante com o objetivo de administrar a dose máxima no volume alvo, garantindo a dose mínima possível nos tecidos saudáveis adjacentes. (5) É possível dividir a Radioterapia em dois grandes campos, conforme a sua administração: a Radioterapia Externa - na qual a fonte de radiação está distanciada do doente - e a Radioterapia Interna ou Braquiterapia - na qual a fonte radioativa é colocada no interior ou próxima do volume alvo. (5, 59)

1.2.1. Radioterapia Externa – Conceitos e Princípios

A Radioterapia Externa (EBRT) é a forma mais comumente aplicada no cancro da mama, após a CCM (e, portanto, em contexto adjuvante), e caracteriza-se pelo direcionamento de feixes de radiação ionizante, altamente energéticos e concentrados, proveniente de uma fonte externa ao corpo (um acelerador linear de partículas) no volume alvo e nos tecidos adjacentes, de forma a eliminar todas as células neoplásicas residuais e impedir a sua multiplicação. (6)

A EBRT foi evoluindo ao longo dos anos, passando de técnicas bidimensionais para a Radioterapia Conformada Tridimensional (CRT-3D), que através de imagens tridimensionais, possibilitou o planeamento e a administração do tratamento de forma mais eficaz e precisa. (6, 59)

Com o avanço da tecnologia, a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) emergiu como uma evolução da CRT-3D, permitindo modular o feixe de tratamento e otimizar a distribuição da radiação para alvos de forma irregular. (59) Esta técnica utiliza múltiplos feixes com intensidade modulada em cada um, requerendo computação avançada e planeamento inverso (que permite ajustar a intensidade do feixe para alcançar uma distribuição mais precisa e eficaz). (6, 59) A IMRT permite escalar a dose no volume alvo, podendo criar áreas de dose elevada dentro do mesmo, enquanto protege o tecido normal contíguo. Esta abordagem não homogénea possibilita aumentar a dose em regiões de maior

risco, melhorando os resultados do tratamento, sem elevar significativamente a toxicidade. (6)

A Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT) é uma técnica avançada que permite conformar a dose de radiação ao volume alvo com exatidão, protegendo os órgãos adjacentes e reduzindo significativamente o tempo de tratamento. (6,59) Esta abordagem proporciona maior conforto aos doentes e minimiza o risco de movimentos durante as sessões. (6,59) Como evolução da IMRT, a VMAT combina a conformação precisa da dose com a rapidez de um tratamento em arco, utilizando arcos parciais ou completos em torno do doente. A técnica assegura uma distribuição tridimensional da dose com uma única rotação de 360 graus do equipamento, graças a um algoritmo que ajusta simultaneamente a velocidade de rotação, o colimador multifolhas e a taxa de dose. (6, 59)

A técnica de Radioterapia Corporal Estereotáxica (SBRT) destaca-se pela aplicação de doses elevadas de radiação de forma extremamente focalizada e precisa, tendo uma melhor tolerância em comparação com a radioterapia convencional. (6, 59) Esta abordagem exige precisão em todo o processo, desde a imagem e imobilização até ao planeamento e administração do tratamento. Geralmente trata tumores extracranianos em 1 a 5 frações. (6, 59)

A Radioterapia Intraoperatória (IORT) é uma técnica complexa que exige uma organização rigorosa e a coordenação de uma equipa multidisciplinar. No caso da mama, a técnica permite administrar uma dose única de radiação de baixa energia diretamente na local tumoral durante a cirurgia conservadora, eliminando possíveis resíduos microscópicos. (59)

No que diz respeito a técnicas auxiliares, destaca-se a Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT), que utiliza métodos específicos para a verificação diária do volume-alvo, garantindo maior precisão na administração da radiação. (6) Através de imagens em tempo real/atualizadas, esta abordagem assegura que a dose planeada é aplicada exatamente no local previsto. (6) As imagens obtidas podem ser planas ou volumétricas, sendo posteriormente comparadas com as imagens de tomografia computadorizada (TC) utilizadas no planeamento. (6)

Há técnicas que são cada vez mais utilizadas no âmbito do cancro da mama, principalmente quando o volume alvo é a mama esquerda, como é o exemplo da Radioterapia Guiada por Imagem Superficial (SGRT), que usa a superfície corporal do doente para guiar os tratamentos de radioterapia em tempo real, sem exposição adicional à radiação e com

menos marcas cutâneas, como tatuagens. (59, 68) O sistema permite interromper o tratamento sempre que os limites de tolerância de posicionamento ou respiração sejam ultrapassados, garantindo maior precisão. (59, 68) Por fim, sublinha-se ainda o Gating Respiratório e TC 4D, técnica que sincroniza a irradiação com o ciclo respiratório da doente, sendo especialmente útil para tumores cuja localização varia com os movimentos respiratórios. (59, 68)

Para além dos raios x, usados em todas as técnicas suprarreferidas, existem igualmente outras partículas às quais se pode recorrer, como os prótons - protonterapia - que pelas suas características físicas, permitem uma maior precisão da dose administrada e uma redução significativa de lesões nos tecidos confinantes. (53, 60) Contudo, é menos utilizada no cancro da mama devido ao seu alto custo e disponibilidade limitada. (53, 60)

Um dos princípios chave da radioterapia é o fracionamento, que visa proteger os tecidos saudáveis enquanto maximiza os danos ao tumor, aproveitando processos como a reparação de danos subletais, a redistribuição celular, e a reoxigenação de células hipóxicas. (59) Este conceito baseia-se na divisão da dose total de radiação em doses diárias menores, geralmente entre 1,8 e 2 Gy (fracionamento convencional), para alcançar um equilíbrio entre eficácia e segurança. (59) A dimensão das frações é determinante nos efeitos tardios, visto que frações maiores tendem a aumentar esses efeitos. (59) No entanto, abordagens como o fracionamento acelerado, que utiliza doses menores por fração (entre ~1,2 Gy e <1,8 Gy) e várias frações por dia, têm como objetivo diminuir o tempo total de tratamento e a repopulação tumoral, enquanto aumentam a tolerância dos tecidos tardios e minimizam danos aos tecidos normais. (59)

Existem diferentes abordagens de fracionamento, adaptadas aos objetivos terapêuticos. O hiperfracionamento aplica múltiplas frações diárias, separadas por pelo menos seis horas, permitindo a recuperação dos tecidos normais e reduzindo os efeitos tardios, ao mesmo tempo que mantém ou melhora o controlo tumoral. (59) Por outro lado, o hipofracionamento utiliza doses maiores por fração, administradas em menos sessões, o que se revela vantajoso a nível logístico, económico e conveniente para a doente. (59)

A duração e o número de frações dependem do tipo de cancro, do tamanho do tumor, da localização e de outros fatores individuais da doente. A dose total de radiação e o seu fracionamento são cuidadosamente planeadas para equilibrar a eficácia do tratamento e a tolerância dos tecidos saudáveis. (50) Geralmente, tratam-se de frações diárias, durante cinco dias úteis por semana, podendo ter a duração de um dia a oito semanas, dependendo da dose recomendada. Nesta modalidade não é necessário o internamento da doente. (59)

Usualmente o tratamento é dinamizado com recurso a equipamentos especializados, como aceleradores lineares (LINACs), sendo o seu planeamento extremamente relevante para garantir a sua eficácia, o que envolve o recurso a exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET - TC) e a ressonância magnética. (6)

1.2.2. WBI e PBI - Definição

Na abordagem terapêutica ao cancro da mama em estadios iniciais, o tratamento adjuvante após a CCM é a Irradiação Total da Mama (WBI). A WBI pode ser aplicada através de técnicas de radioterapia externa, como a CRT- 3D ou a IMRT, e envolve a irradiação de toda a mama com feixes externos de radiação, sendo geralmente aplicada uma fração por dia, nos dias úteis, ao longo de várias semanas. (4, 24)

A Irradiação Parcial da Mama (PBI) consiste na irradiação de apenas uma parte da mama, focando-se normalmente na área circundante ao local do tumor ou na loca tumoral. (15, 44, 46) A PBI pode ser uma alternativa à WBI para doentes seleccionadas com cancro da mama em estadio inicial, através de diretrizes como as da ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*). Esta técnica pode ser executada através de diferentes abordagens, como a 3D-CRT, a braquiterapia e a IORT. (16, 29, 44, 46)

Um dos subtipos da PBI é a Irradiação Parcial Acelerada da Mama (APBI), que tem sido alvo de grande interesse e pesquisa. Consiste numa técnica de radioterapia alternativa para doentes com cancro da mama em estadio inicial que permite irradiar apenas a parte da mama afetada com doses diárias mais altas. (4, 29) Geralmente, fornece altas doses num curto espaço de tempo com um pequeno número de sessões de tratamento, sendo usualmente utilizada após a CCM. No fundo, visa reduzir a exposição do tecido saudável à radiação, diminuindo o tempo de tratamento e os efeitos colaterais da WBI. (4, 29).

O *boost*, na radioterapia, refere-se a uma dose adicional de radiação direcionada à loca tumoral, no caso de doentes submetidas a CCM ou na cicatriz em doentes submetidas a mastectomia e com fatores de risco específicos (como, por exemplo, invasão da epiderme), visando aumentar o controlo local do tumor e reduzir o risco de recidiva. (17, 20, 45) Existem várias técnicas para administrar estes *boosts*, como a EBRT, através de fótons ou eletrões - estes frequentemente usados em *boosts* mais superficiais, como a cicatriz da mastectomia - e a braquiterapia intersticial. (17, 45, 78) Este procedimento é utilizado tanto após a WBI para aumentar a dose no leito tumoral, como parte da APBI para irradiar o volume alvo de forma mais focada. (17, 45, 78)

1.3. Braquiterapia

1.3.1. Definição e Princípios Gerais

A braquiterapia, palavra de origem grega para tratamento (*terapia*) de “curta distância” (*brachios*) é uma forma especializada de radioterapia que envolve a colocação de fontes radioativas dentro ou perto de um tumor ou da loca tumoral. (9) Este método, por vezes chamado de *Curieterapia*, permite a irradiação do volume alvo com doses elevadas, minimizando simultaneamente a exposição a tecidos saudáveis próximos. (9, 10). A braquiterapia destaca-se pela sua versatilidade, sendo aplicada no tratamento de uma gama diversificada de cancros. A sua aplicação mais frequente e vasta dá-se em tumores da próstata, do colo do útero, do endométrio e da mama, mas também se tem revelado eficaz no tratamento de outros tumores, como por exemplo, dos brônquios, do esófago e da região da cabeça e pescoço. (7,11) Esta técnica é frequentemente utilizada em combinação com outros métodos de tratamento, como a cirurgia e a radioterapia externa. (3,12) Quando comparada à EBRT, a braquiterapia é mais precisa e possibilita dosagens mais altas bem como o encurtamento do tratamento. (22, 37) Contudo, o posicionamento das fontes necessita de ser bastante preciso, sendo este fator crucial para o sucesso do tratamento. (22, 37)

1.3.2. Mecanismos de Ação

A braquiterapia funciona através da libertação localizada e altamente direcionada de radiação ionizante pelas fontes radioativas inseridas, temporária ou permanentemente. (10, 11, 22) A principal vantagem da braquiterapia é a sua capacidade de administrar uma alta dose de radiação diretamente no volume alvo, minimizando a exposição da área saudável contígua e, por isso, reduzindo os efeitos adversos e melhorando o controlo local. (10, 11, 22)

Uma das suas características mais marcantes é a rápida diminuição da intensidade da radiação à medida que se afasta da fonte, em conformidade com a lei do inverso do quadrado. (22, 37) Este fenómeno assegura que o tumor ou o leito tumoral receba a dose terapêutica ideal, enquanto os tecidos à sua volta são poupados de doses excessivas. (22, 37)

O mecanismo de ação da braquiterapia baseia-se, fundamentalmente, na capacidade, por parte da radiação ionizante, de danificação do DNA das células neoplásicas, impedindo, então, a sua divisão e replicação, levando, por fim, à sua morte ou inativação e, conseqüentemente, à erradicação de eventuais células neoplásicas da loca tumoral. (11, 55) Além disso, a braquiterapia também exerce efeitos biológicos indiretos, como alterações no

microambiente tumoral, danos às membranas celulares e à vasculatura do tumor, intensificando a sua eficácia terapêutica. (55) Adicionalmente, a braquiterapia oferece uma distribuição de dose altamente conformada, adaptada à forma e ao tamanho do tumor ou do leito tumoral, permitindo que o volume alvo receba a dose prescrita eficazmente. (17)

1.3.3. História e Evolução

Nos últimos anos, a braquiterapia tem emergido como uma técnica inovadora e menos invasiva no tratamento de variados tipos de cancro, mas, na verdade, remonta ao início do século XX, por sugestão de Pierre Curie a Henri-Alexandre Danlos, que acabou por ser o pioneiro da técnica, ao inserir um pequeno tubo de rádio num tumor. Após o interesse de Alexander Graham Bell na aplicação da radioatividade para fins médicos, começaram-se a utilizar fontes removíveis de rádio e radónio como implantes intersticiais e intracavitários. (9)

A técnica sofreu uma forte evolução que foi revolucionada com a introdução de sistemas de pós-carregamento remoto, o que possibilitou um controlo mais preciso da dose de radiação e uma maior segurança para os profissionais de saúde. (12) Para além disto, os radioisótopos suprarreferidos foram descontinuados por motivos de segurança e as fontes da braquiterapia evoluíram para radioisótopos artificiais, como o Iridio-192, Césio-137, Iodo-125 e Paládio-103, com características tanto físicas como dosimétricas específicas, com diferentes aplicações clínicas. (6, 11, 59) Salienta-se, igualmente, que a imagiologia e a sua própria evolução foram essenciais para o planeamento desta técnica, através da integração de imagens 3D, como a TC, RM e ecografia. (6, 10, 11, 12)

1.3.4. Classificação

A braquiterapia pode ser classificada de acordo com a sua taxa de dose, técnica de colocação das fontes radioativas, duração do implante e o tipo de carga.

Antes de se explorar os vários tipos de braquiterapia, é de extrema importância entender a metodologia de administração da braquiterapia, no que concerne à taxa de dose. Atualmente, a posologia utilizada nesta técnica difere de acordo com o tipo de tumor a tratar, o radioisótopo em questão, a taxa de administração de dose e o número e duração dos tratamentos previstos (conforme o carácter adjuvante ou definitivo). Existem várias modalidades de braquiterapia, classificadas de acordo com a taxa de administração da dose da radiação: baixa taxa de dose (LDR), que utiliza fontes radioativas libertadoras da radiação a uma taxa baixa e constante o que, geralmente, requer internamento hospitalar, uma vez que as fontes têm de ser implantadas por vários dias. É bastante comum para o

cancro da próstata e o melanoma coróide. Na taxa de dose pulsada (PDR), a radiação é libertada em pequenos pulsos durante várias horas, assemelhando-se radiobiologicamente à LDR. É, geralmente, administrada em regime de internamento. A taxa de dose média (MDR) situa-se entre a LDR e a HDR, e costumava ser usada no tratamento do cancro ginecológico, no passado. Por fim, a alta taxa de dose (HDR) utiliza fontes de radiação de alta atividade, como o Cobalto-60 ou o Irídio-192, para administrar a dose num curto período de tempo, geralmente em regime de ambulatório. É um tratamento comum para cancros ginecológicos, próstata, mama, sarcomas de tecidos moles, tumores de cabeça e pescoço, e cancro da pele. (6, 7, 11, 12, 22)

Quanto aos tipos de braquiterapia, primeiramente, salienta-se a braquiterapia intersticial, que envolve a inserção de cateteres (figura 1) diretamente no tecido tumoral, inicialmente com agulhas metálicas que podem ser, posteriormente, substituídas por tubos de plástico. Segue-se a implantação direta de fontes radioativas no interior do tumor, que podem ser permanentes, libertando a dose de radiação ao longo do tempo, até ao seu decaimento completo, ou temporárias, sendo removidas após a administração da dose prescrita. (6, 16, 22) No cancro da mama, este método é frequentemente utilizado na técnica da APBI, onde doses mais altas de radiação são administradas num período de tempo mais curto. (6, 16, 22)



Figura 1 - Técnica de inserção de cateteres na braquiterapia intersticial. Retirada de (22)

A grande vantagem desta técnica consiste na sua capacidade de fornecer altas doses de radiação diretamente no tumor, minimizando, de forma ainda mais eficiente, possíveis danos circunjacentes. (6) Torna-se, assim, uma alternativa bastante benéfica em tratamentos de tumores localizados perto de órgãos críticos, e onde a radioterapia externa poderá causar danos significativos, como é o exemplo da mama. (6)

A braquiterapia intersticial multicateter (MIBT) é uma evolução desta técnica, que envolve a inserção de múltiplos cateteres flexíveis no leito tumoral, criando canais precisos para a administração de fontes radioativas. (21, 81) Este método permite uma distribuição altamente personalizada da radiação, ajustando-se à forma e ao volume do tumor ou do leito tumoral, o que assegura a máxima eficácia terapêutica. É amplamente utilizada na APBI, destacando-se pela sua precisão e adaptabilidade. (9, 17)

A implantação dos cateteres pode ocorrer, por um lado, em ambiente intraoperatório, garantindo uma maior precisão ao alinhar-se diretamente com o ato cirúrgico e reduzindo a necessidade de intervenções adicionais ou, por outro, perioperatório, o que permite a colocação dos cateteres após a análise histopatológica e imagiológica, assegurando que a área tratada corresponde com exatidão à região de maior risco de recidiva. (17, 41) Esta técnica pode ser realizada tanto em HDR como em PDR, sendo a escolha dependente das características específicas do caso clínico e dos objetivos terapêuticos. (46, 65)

No âmbito da MIBT, torna-se preponderante ressaltar a braquiterapia intersticial multicateter de reirradiação que, para além de ser usada no tratamento “principal”, pode também servir para tratar recidivas de cancro da mama na parede torácica após mastectomia e radioterapia prévia. (9, 14) Surge, assim, como uma alternativa à cirurgia radical ou à reirradiação com feixe externo. No passado, para a dinamização deste método, a dose preferida era a LDR ou a PDR, mas, recentemente, tem sido explorado o recurso à HDR. (9, 14)

A braquiterapia intracavitária é uma forma de radioterapia que consiste na colocação de fontes radioativas no interior de cavidades naturais do corpo, perto do tumor. (6) Este método, usado no tratamento de cancros ginecológicos, posiciona fontes radioativas na cavidade através de aplicadores, permitindo irradiar o tumor com precisão e minimizar a exposição de tecidos saudáveis. (6, 11) Nesta técnica, utiliza-se uma variedade de aplicadores, incluindo cilindros, tubos e agulhas, escolhido conforme as características específicas do caso. A seleção do aplicador ideal é determinada com base em fatores como a localização exata e o tamanho do tumor, para além da anatomia individual da doente, de forma a maximizar a eficácia do tratamento. (6)

As imagens de ultrassonografia tornam-se, assim, muito relevantes, na medida em que guiam a colocação dos aplicadores. (9, 17) Destaca-se, também, o risco de exposição à radiação, uma desvantagem a que tanto a doente como a equipa médica estão sujeitos, sendo por isso importante o uso de sistemas de pós-carregamento remoto e o cumprimento de normas de segurança radiológica. (6)

A braquiterapia intraoperatória é uma técnica avançada de IORT que permite a aplicação de uma dose única e concentrada de radiação diretamente na loca tumoral, durante o próprio procedimento cirúrgico. (59) Esta abordagem visa maximizar o efeito terapêutico ao direcionar a radiação de forma altamente precisa e direta no leito tumoral, durante a CCM, onde podem permanecer células neoplásicas após a resseção. (59) Ao ser realizada de forma direcionada e isolada, a braquiterapia intraoperatória minimiza a exposição dos tecidos saudáveis confinantes, reduzindo significativamente a toxicidade e os efeitos secundários associados à radioterapia convencional. (63) Este enfoque direcionado é particularmente vantajoso em cirurgias complexas ou em áreas anatómicas sensíveis aos danos causados pela radiação, contribuindo para a preservação funcional e estética da mama. (59, 63) Outro benefício importante é a comodidade proporcionada às doentes, já que a braquiterapia intraoperatória é realizada durante a cirurgia, prolongando-a apenas entre 15 a 30 minutos e evitando as várias semanas de tratamentos diários típicos da EBRT. (59) Em casos onde é necessário complementar com WBI, a braquiterapia intraoperatória pode substituir o *boost* adicional, garantindo ainda maior precisão no planeamento do alvo a irradiar. (19, 59) Esta técnica é uma solução inovadora e amplamente reconhecida, promovendo melhores resultados oncológicos, menor impacto estético e maior qualidade de vida para as doentes. (19, 26, 27).

A braquiterapia intraoperatória é vastamente usada no cancro da mama, sob a forma de APBI, mas também surge como uma opção terapêutica em patologias oncológicas como sarcomas, tumores pélvicos, cancro colorretal e tumores cerebrais. (59) Para além de possuir um direcionamento preciso, semelhantemente às técnicas suprarreferidas, também é considerada conveniente para a doente, dado eliminar a necessidade de várias idas ao hospital para tratamentos de radioterapia, e redutora da toxicidade, visto que a dose de radiação é concentrada no leito tumoral. (19, 26)

Acresce-se a existência de outras tipologias de tratamento, não tão comuns no cancro da mama, tais como a plesioterapia/ superficial, onde as fontes são colocadas em contacto com a área lesada (maioritariamente no cancro da pele); a intraluminal, onde as fontes são alojadas no lúmen do tumor e a intravascular, onde uma única fonte é colocada no interior de uma artéria. (6, 12, 59)

Os dispositivos utilizados na braquiterapia para o cancro da mama desempenham um papel crucial na administração de radiação, dado serem uma forma de direcionar ou posicionar a sua fonte. (11) São projetados para se adaptarem às características individuais do tumor e do leito cirúrgico, permitindo uma distribuição uniforme da radiação e garantindo eficácia terapêutica. (11)

Por um lado, há dispositivos temporários, sendo de destacar os cateteres intersticiais, colocados diretamente no leito tumoral ou na sua proximidade e que, dada a sua flexibilidade, permitem um planeamento tridimensional detalhado. (17, 46) Os cateteres de entrada única foram desenvolvidos para simplificar a braquiterapia com PBI, e são inseridos num único ponto de entrada. Outro grupo importante são os balões de cateter, como o *MammoSite®* e o *Contura*, especialmente usados na APBI. Estes dispositivos incluem um balão inflável que é posicionado na cavidade deixada pela cirurgia, proporcionando uma entrega precisa de radiação diretamente no leito tumoral. (17, 37) Já o aplicador *Strut Adjusted Volume Implant* (SAVI) é um exemplo de dispositivo híbrido, também utilizado em APBI e combina características dos cateteres intersticiais e dos balões, permitindo uma distribuição mais uniforme da dose e minimizando os riscos de exposição desnecessária aos tecidos saudáveis. (17, 37, 46) Outro método, de caráter permanente, inclui as sementes radioativas supramencionadas, que libertam a radiação de forma contínua e controlada, sendo úteis para tratamentos que exigem alta precisão. (6)

A braquiterapia eletrónica é uma técnica que utiliza raios-X gerados eletricamente, e que tem diversos dispositivos, como o *Intrabeam*, o *Axxent®* e o *Papillon+*, entre outros, que são usados para a IORT, no cancro da mama precoce. (19, 60, 63) Cada um destes dispositivos apresenta vantagens e desafios, sendo a escolha baseada em fatores como o tamanho e a localização do tumor, o planeamento da dose e as preferências individuais da doente. (17, 19, 37, 46) A personalização do tratamento é essencial para maximizar os benefícios da braquiterapia no cancro da mama, garantindo resultados eficientes e seguros. (17, 19, 37, 46)

1.3.5. Outros Cancros

A braquiterapia, tal como amplamente referido, desempenha um papel muito relevante no tratamento de vários tipos de cancro, sendo os mais comuns e alvos de maior investigação o do colo do útero, do endométrio e da próstata, funcionando como uma alternativa ou complemento à radioterapia externa e à cirurgia. (6) No caso do cancro do colo do útero, a braquiterapia intracavitária é considerada um tratamento essencial, pois permite administrar doses elevadas de radiação diretamente no tumor, minimizando a exposição a tecidos como da bexiga e do reto. (6) A braquiterapia intracavitária também é frequentemente utilizada no tratamento do cancro do endométrio. (6, 15) No cancro da próstata, a braquiterapia intersticial com sementes de iodo-125 surge como uma opção viável em doentes mais velhos, com tumores de baixo risco. Representa, assim, uma alternativa à prostatectomia radical e à radioterapia externa, com menor risco de efeitos secundários a longo prazo. (6)

Capítulo 2. Metodologia

Esta dissertação descreve o processo de elaboração de uma revisão narrativa da literatura sobre o papel da braquiterapia no tratamento do cancro da mama. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as palavras-chave: "Braquiterapia" e "Braquiterapia no Cancro da Mama".

Primeiramente, foram analisados os repositórios de universidades portuguesas com Mestrado Integrado em Medicina, com o objetivo de identificar dissertações relacionadas com o tema em estudo. A maioria das referências bibliográficas foi obtida através das plataformas *PubMed*, *Scopus* e *Google Scholar*. Adicionalmente, outras fontes relevantes mencionadas em dissertações de mestrado com temáticas semelhantes foram igualmente consideradas.

A pesquisa restringiu-se a artigos disponíveis em inglês e português, incluindo revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados e randomizados, publicados entre 2013 e 2024. Os artigos foram inicialmente triados com base na leitura do resumo (abstract), sendo selecionados aqueles cujo conteúdo apresentava relevância científica para o tema da dissertação. Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados, de forma a ampliar o âmbito da pesquisa.

Além disso, foram consultados websites, livros de referência médica, bem como guidelines nacionais e internacionais pertinentes. A pesquisa foi concluída em outubro de 2024, excluindo, assim, artigos publicados após essa data.

Capítulo 3. Resultados e Discussão

3.1. Evolução e Desafios na Radioncologia

A EBRT é uma técnica essencial no tratamento oncológico, dado permitir tratar áreas tumorais extensas com elevada precisão e poder ser combinada eficazmente com outros tratamentos, como cirurgia e quimioterapia, potenciando os resultados clínicos. (8, 22, 25, 47) Mais recentemente, tem sido estudado o hipofracionamento da radioterapia, que viabiliza a entrega de uma maior dose de radiação por sessão, reduzindo o número total de tratamentos, sendo equivalente, em termos de eficácia, à radioterapia convencional. (16, 28)

A WBI é, geralmente, efetuada na forma de EBRT, o que tem demonstrado ser eficaz na redução da recidiva local e na melhoria da sobrevivência em doentes com cancro da mama. (3, 8, 16, 24, 44) O esquema de administração da WBI hipofracionado é o mais utilizado atualmente, sendo as doses diárias superiores ao valor das da convencional, ou seja, 2 Gy/fração. (53) Em ambos, é preconizada a realização de *boost* de 10 a 16 Gy em 5-8 frações, na maioria das doentes, sendo que nem todas beneficiam dele. (20) A decisão de utilizar WBI depende de fatores relacionados com a doença, como o risco de recidiva local e as características do tumor e de fatores relacionados com a doente, como a sua idade, a existência de fatores de risco individuais e as suas preferências. (3, 30, 31, 50)

3.2. WBI e PBI – Análise Comparativa

Inicialmente, a WBI era o tratamento padrão uma vez que reduzia o risco de recidiva da neoplasia mamária, contudo, estas taxas foram diminuindo ao longo do tempo e, atualmente, os riscos deste tratamento podem superar os benefícios, principalmente em doentes de baixo risco, devido à probabilidade de recidiva ser maior no leito tumoral. (27, 62, 72) Para além disso, a WBI apresenta desafios, como a duração prolongada do tratamento e o potencial de ser excessivo para doentes com risco muito baixo de recidiva. (41, 52) Neste caso, tratar toda a mama pode expô-las a efeitos secundários de longo prazo da radiação, sem benefícios adicionais na redução do risco de recidiva. (41) Os efeitos agudos mais comuns, que surgem durante o tratamento ou nos 6 meses seguintes, são a fadiga, radiodermite, edema e odinofagia (nos casos de irradiação ganglionar). (65, 66, 80) Os efeitos crónicos, que podem ocorrer anos após o tratamento, incluem fibrose e dor mamária, alterações do tamanho da mama, aumento do risco de doenças cardíacas (quando a irradiação é dirigida à mama e, por conseguinte, à parede torácica esquerda) e neoplasias radioinduzidas. (66, 75) Além disso, o desgaste psicológico e o impacto na sua qualidade de vida da doente devem ser considerados. (2, 7, 8)

Neste contexto, a PBI emergiu como uma alternativa à WBI, com o propósito de limitar a irradiação ao volume estritamente necessário para o controlo local da doença, minimizando os efeitos secundários e promovendo uma melhor qualidade de vida para as doentes. (41)

A associação da CCM com a posterior radioterapia adjuvante é amplamente considerada o tratamento padrão para o cancro da mama em estadio inicial. (12, 16). Esta opção de tratamento local é a preferida para a maioria das doentes com cancro da mama precoce, de acordo com guidelines internacionais, tais como a da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), precisamente por reduzir o risco de recidiva local. Neste contexto, a braquiterapia tem-se destacado como uma técnica promissora. (12, 16).

O *boost* na loca tumoral é uma componente importante na radioterapia após a CCM, indicado em doentes com maior risco de recidiva local. (15, 17, 32, 45) Para administrar o *boost*, a EBRT utiliza feixes de fótons ou eletrões (utilizados na cicatriz da parede torácica), mas pode causar mais efeitos colaterais tardios comparativamente à braquiterapia intersticial, menos tóxica para os tecidos saudáveis e possibilitadora de um tratamento mais rápido e preciso. (8, 15) Estudos demonstram que o *boost* reduz significativamente as taxas de recidiva local em 5 anos, de 7,3-13,3% para 3,6-6,3%. Contudo, não tem impacto significativo na sobrevivência geral a longo prazo. (31, 47) A decisão de incluir o *boost* no plano de tratamento deve considerar os benefícios no controlo local e os potenciais efeitos secundários. Ademais, a escolha da técnica, dose e volume do *boost* deve ser cuidadosamente ponderada, tendo em conta a idade da doente, os fatores de risco, a localização do tumor e os resultados cosméticos. (8, 25, 31)

Quanto à PBI, é um tratamento de radioterapia cujo objetivo é reduzir o volume do tecido irradiado, que tem sido alvo de bastante estudo e sofreu evoluções, como é o exemplo da APBI, que permite reduzir o tempo total de tratamento. Tanto a PBI como a APBI podem ser administradas com diferentes técnicas, como a IORT, a EBRT (incluindo a IMRT) e a braquiterapia, sendo a MIBT uma técnica-chave na APBI devido à sua precisão. (17, 50) A PBI é indicada para doentes com cancro de mama em estadio inicial ou carcinoma ductal in situ (CDIS), especialmente para aquelas com critérios clínicos associados a menor risco de recidiva, tal como se evidencia na tabela 1. (29)

Tabela 1 - Indicações de PBI como alternativa à WBI. Abreviações: CDIS, carcinoma ductal in situ; ER, recetor de estrogénio; KQ, pergunta-chave; PBI, Irradiação Parcial da Mama; ECR, ensaios clínicos randomizados; WBI, Irradiação Total da Mama. Adaptado de (29)

Recomendações KQ1	Força da Recomendação	Qualidade de evidência
Cancro de mama invasivo em estadio inicial		
<p>1. A PBI é recomendada para pacientes com cancro de mama invasivo de estadio inicial com todos os seguintes fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença grau 1-2 • Histologia ER positiva • Idade \geq 40 anos • Tamanho do tumor \leq 2 cm 	Forte	<p>Alta (para grau, histologia e idade \geq 50 anos)</p> <p>Moderada (para idade 40-49 anos e tamanho)</p>
CDIS		
<p>5. A PBI é recomendada para pacientes com CDIS com todos os seguintes fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grau baixo a intermediário • Idade \geq 40 anos • Tamanho do tumor \leq 2 cm <p><u>Observação de Implementação:</u> embora representado nos ECRs, houve falta de análises de subgrupos para as características patológicas e clínicas dos doentes tratados com CDIS.</p>	Forte	Opinião de especialistas

O fracionamento e a dose da PBI variam conforme a técnica, o objetivo do tratamento e as características da doente. Na EBRT, utiliza-se desde fracionamentos convencionais até hipofracionados, como 30 Gy em 5 frações em dias alternados (1/dia) ou 38,5 Gy em 10 frações b.i.d. (29) Na braquiterapia, doses comuns incluem 34 Gy em 10 frações b.i.d., enquanto estudos como o *Grupo Europeu de Curietherapie* (GEC-ESTRO) empregaram regimes de HDR e PDR. (52, 80)

Os regimes de fracionamento da PBI com EBRT variam desde o hipofracionamento moderado, com doses entre 2-4.99 Gy/fração, até ao ultra-hipofracionamento, com doses \geq 5 Gy/fração. (29) Estudos demonstram que PBI com EBRT administrado diariamente ou em dias alternados é preferível a regimes bidiários, de forma a reduzir a toxicidade, especialmente ao comparar IMRT com 3D-CRT. (29)

Na APBI com braquiterapia, um exemplo do regime de MIBT com HDR é de 32 Gy em 8 frações ou 30.1 Gy em 7 frações, geralmente administrados duas vezes ao dia. (22) Já o regime PDR pode envolver 0.5–0.8 Gy/pulso, com uma dose total de 10–20 Gy, administrados a cada hora, 24 horas por dia, durante 1-2 dias. (22) No fundo, a dose é ajustada com base nas características do tumor, do doente e na técnica, equilibrando eficácia e minimização de toxicidades. (22)

A PBI e a APBI apresentam várias vantagens face à WBI - reduzem significativamente os efeitos adversos ao limitar o volume de tecido irradiado e detêm uma menor toxicidade aguda (principalmente na pele, através de eritema e descamação) - o que é ainda mais notável com a braquiterapia. (17, 41, 80) Acrescenta-se o facto de proporcionarem uma experiência mais prática para as pacientes, reduzindo deslocações e custos associados. (52) Em termos estéticos, estas técnicas demonstram frequentemente melhores resultados na preservação da aparência da mama. (22)

Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram que não há diferenças significativas na recidiva ipsilateral da mama (IBR), sobrevivência global e livre de cancro entre PBI e WBI em 5 e 10 anos. (28, 29, 41, 54, 62). Os resultados são consistentes quando se comparam as diferentes abordagens da PBI (3D-CRT, IMRT, MIBT) com a WBI. (62) Ensaios clínicos, como o NSABP B-39/RTOG 0413, demonstraram que a PBI não é inferior à WBI em termos de controlo local em doentes seleccionadas. (22, 60) Apesar dos resultados promissores da PBI, há desvantagens importantes a considerar. A principal é a escassez de dados a longo prazo comparativamente à WBI, gerando incertezas sobre a sua eficácia e segurança a longo prazo. (22, 29, 46, 62) No caso da APBI, há preocupações específicas, como o aumento de toxicidade, especialmente em regimes com fracionamento bidiário, que podem gerar uma maior incidência de toxicidade tardia, bem como efeitos cosméticos desfavoráveis, conforme evidenciado no estudo RAPID. (29) Regimes de dose intensiva, que utilizam doses mais altas ou irradiam volumes mais extensos da mama, também estão associados a piores resultados estéticos e maior toxicidade tardia. (54) Além disso, a interação com tratamentos como tamoxifeno pode agravar efeitos secundários, como a fibrose mamária. (66)

Nesta linha de pensamento, a seleção criteriosa e rigorosa das pacientes nestas terapêuticas é facilmente perceptível como um fator crucial para o sucesso destas abordagens, sendo os casos de cancro precoce e de baixo risco os mais indicados para tal. (54) Embora a APBI vise reduzir o tempo de tratamento, é fundamental garantir que esta aceleração não comprometa a eficácia ou aumente os riscos de toxicidade tardia. (54)

3.3. A Braquiterapia no Cancro da Mama

A braquiterapia tem-se afirmado como uma técnica de elevada exatidão e eficácia no tratamento com radioterapia do cancro da mama, especialmente em estratégias como o *boost* e a PBI. (37) A sua versatilidade exemplifica o potencial desta técnica em oferecer tratamentos personalizados, maximizando os benefícios terapêuticos e minimizando os riscos associados. (22)

3.3.1. Indicações Clínicas, Protocolos de Tratamento e Contraindicações

A braquiterapia é vastamente utilizada no tratamento do cancro da mama, com três principais indicações clínicas: APBI, *boost* e tratamento de recidivas locais. (17, 22)

A APBI pode ser administrada isoladamente, após a CCM, ou como *boost*, em complemento à WBI, demonstrando-se especialmente eficaz quando associado à MIBT guiada por imagem. (39, 41) Nestes casos, a APBI é também uma alternativa viável para reirradiação após reexcisão, com baixas taxas de efeitos adversos e resultados comparáveis aos da mastectomia de resgate no que respeita à recidiva local. (56)

As diretrizes do GEC-ESTRO e da ASTRO definem critérios específicos para a seleção de doentes adequados a APBI com braquiterapia, que são: idade > 50 anos; tumores ≤ 3 cm, sem componente intraductal extenso; ausência de invasão linfovascular, com margens cirúrgicas negativas com largura ≥ 2 mm, sem doença ganglionar e doença unifocal e localizada. Além disso, a elegibilidade não é condicionada pelo grau histológico do tumor. (61) Casos de CDIS detetados por rastreio, com dimensões inferiores a 2,5 cm, de grau I ou II, e margens negativas de pelo menos 3 mm, são igualmente considerados adequados, segundo as diretrizes da ASTRO. (61) Para além disto, esta sociedade também defende que a mutação BRCA 1/2 não deve estar presente e que devem ser tumores com recetores de estrogénio positivos. (69)

A decisão de optar pela APBI exige uma avaliação personalizada, tendo em conta as características biológicas do tumor, as condições clínicas da paciente e os protocolos estabelecidos pela instituição responsável. (56, 69) Para garantir a eficácia do tratamento, recomenda-se a sua realização num intervalo entre 12 e 20 semanas após a CCM, com recurso a planeamento tridimensional, inserção precisa de cateteres, dosimetria rigorosa e controlo de qualidade. (56)

No caso do *boost*, a braquiterapia complementa a radioterapia após a CCM, como tumorectomia ou quadrantectomia, permitindo uma dose adicional no leito tumoral. (45)

Estudos demonstram que esta abordagem reduz as taxas de recidiva local, sendo as suas indicações clínicas a idade inferior a 50 anos (podendo, contudo, ser considerada em mulheres com mais de 50 anos e fatores de risco como recetores hormonais negativos ou tumores de alto grau), margens cirúrgicas próximas, microscópicas positivas ou desconhecidas, e casos com componente intraductal extenso. (15, 17, 20, 32)

Para recidivas locais, particularmente na parede torácica após mastectomia e radioterapia prévia, a braquiterapia oferece uma solução eficaz, utilizando moldes ou cateteres intersticiais. (17) Esta abordagem é frequentemente preferida em relação a cirurgias ultrarradicais ou reirradiação por feixe externo. (17)

Os protocolos de braquiterapia abrangem várias técnicas, incluindo a braquiterapia intersticial (HDR e PDR), dispositivos híbridos, como o aplicador SAVI, e balões utilizados em APBI. (17) O planeamento é baseado em imagens de TC para delimitação precisa do volume alvo clínico e otimização da dose, assegurando a eficácia do tratamento e minimizando a exposição dos órgãos de risco. (8, 37, 56) As doses variam conforme a indicação: no *boost*, situam-se entre 10-20 Gy, enquanto na APBI, são administrados 34-38 Gy em frações múltiplas. Parâmetros como o índice de cobertura e a relação de não uniformidade da dose são cuidadosamente monitorizados para garantir a qualidade do tratamento. (37, 56)

A braquiterapia, enquanto técnica avançada de tratamento para o cancro da mama, apresenta contraindicações que devem ser cuidadosamente avaliadas para garantir a segurança e a eficácia terapêutica. Primeiramente, a localização e o tamanho do tumor são fatores determinantes: tumores próximos à superfície da pele acarretam um risco acrescido de toxicidade cutânea, enquanto lesões de grandes dimensões (>3 cm, segundo a *American Brachytherapy Society - ABS*) podem não ser tratadas eficazmente devido ao alcance limitado da radiação. (37, 60, 67) Além disso, margens cirúrgicas muito próximas (<1 cm) e tumores multicêntricos dificultam ou inviabilizam o uso desta técnica. (22) A configuração e o tamanho da cavidade tumoral também influenciam a viabilidade do procedimento. Cavidades extensas, por vezes resultantes da cirurgia, podem comprometer a distribuição uniforme da dose de radiação, enquanto cavidades pequenas e bem delimitadas são mais adequadas. (67) Por outro lado, a insuficiência de tecido na área a tratar pode impedir a aplicação correta da radiação. (37) Condições anatómicas particulares, como dificuldades na inserção de cateteres ou balões, requerem planeamento minucioso, especialmente em doentes com implantes mamários. (37, 60)

Além disto, certas condições clínicas constituem contraindicações, nomeadamente, a presença de metástases nos gânglios linfáticos axilares ou na cadeia mamária interna, que geralmente exigem radioterapia de feixe externo pela sua cobertura mais abrangente. (3, 4, 17, 37) Também se destacam como fatores impeditivos a Doença de Paget, infiltração ou alterações dérmicas, componentes intraductais extensos, cancro da mama contralateral ou outros tipos de cancro prévios (nos últimos 5 anos), gravidez ou lactação, doenças do tecido conjuntivo, colagénio, genéticas ou metabólicas associadas a hipersensibilidade à radiação, distúrbios mentais e, para recidivas na parede torácica, áreas alvo maiores que 40 cm² ou lesões com mais de 5 mm de espessura. (17) Questões práticas adicionais incluem o risco de infeções, dor pós-operatória e complicações associadas à anestesia. (22, 37)

A segurança e qualidade na braquiterapia dependem de uma gestão rigorosa e da adesão a protocolos consistentes. (56) Simultaneamente, a presença de contraindicações sublinha a necessidade de uma avaliação multidisciplinar cuidadosa, assegurando que a abordagem terapêutica é adaptada às características de cada doente. (29)

3.3.2. Evidências em termos de *Outcomes* de Eficácia

A braquiterapia é uma modalidade terapêutica no campo da radioncologia que tem vindo a ganhar relevância no tratamento do cancro da mama requerendo, por isso, um estudo contínuo. Estudos clínicos, tanto nacionais como internacionais, têm demonstrado resultados consistentes que destacam a sua eficácia em termos de controlo local, preservação cosmética, qualidade de vida e viabilidade técnica, especialmente em cenários de conservação mamária. (65, 66, 73) Contudo, é fundamental considerar e analisar detalhadamente as potenciais complicações e efeitos adversos associados à técnica, de forma a assegurar uma avaliação equilibrada do seu impacto a longo prazo na qualidade de vida das doentes. (80) Deste modo, pretende-se explorar os resultados clínicos desta terapêutica, com ênfase nos índices de sucesso reportados, a existência de estudos que suportem a sua eficácia, bem como as complicações e efeitos adversos a ela associados.

3.3.2.1. Taxas de Controlo Local e Recidiva

Vários ensaios clínicos multicêntricos indicam que a APBI com braquiterapia oferece taxas de controlo local comparáveis à radioterapia externa. Em estudos com seguimento entre 5 e 10 anos, as taxas de recidiva local situaram-se entre 1% e 12%, dependendo do estudo e do tempo de seguimento. (29, 64) Quando comparado à EBRT, os resultados são semelhantes, como demonstra a ASTRO, sendo que se obtêm benefícios adicionais em termos de toxicidade reduzida. Estes achados demonstram a eficácia da técnica como uma alternativa mais conformada e uma preservação fisiológica e estética superior. (29)

Uma revisão recente (22) reuniu vários estudos dos últimos 20 anos que exploraram os resultados da braquiterapia baseada na APBI, sendo que, neste trabalho, foram selecionados alguns dos últimos 10 anos, expostos na tabela 2.

Tabela 2 – Resultados de vários estudos sobre a braquiterapia baseada na APBI dos últimos 10 anos. Adaptado de (22) Abreviaturas: LRR = taxa de recorrência local; IBTR = recidiva de tumor na mama; CSS = sobrevivência específica do cancro; OS = sobrevivência global; HDR BCT = braquiterapia de alta taxa de dose; LRFS = sobrevivência livre de recidiva local; LDR BCT = braquiterapia com baixa taxa de dose; IBR = recorrência intramamária; LR = recidiva local; LC = controlo local. Os resultados da cosmética são registados de acordo com a escala de cosmética mamária de Harward.

Estudo	Tipo de estudo	Pacientes	Outcomes	Toxicidade	Cosmética
Rabinovitch et al. 2014, White et al., 2016 RTOG 95-17	Prospetivo	65 HDR BCT 33 LDR BCT	10 anos: IBR 5.2%; LRR 3.1%; DFS 69.8%; OS 78%	Toxicidade cutânea: 78% G1-2 e 13% G3; 37% indentação; 45% fibrose; 45% telangiectasias; 54% marcas de cateter 15% necrose gordurosa sintomática; 73 % assimetria mamária	66-68% excelente/ boa
Wobb et al., 2016	Prospetivo	481 (40% intersticial e 60% com aplicador)	10 anos: Taxa IBTR 4%; DFS 91%; OS 75%	14.4% ≥ seroma G2; 12.3% telangiectasia; 10.2% necrose gordurosa sintomática 5.8% hiperpigmentação 3.3% taxas infeção	95% excelente/ boa
Strnad et al., 2016; Polgar et al., 2017; GEC-ESTRO trial	Prospetivo	633	Recorrência local cumulativa: 1.44%	Risco de 5 anos: toxicidade tardia cutânea G2-3 3.2% e do tecido subcutâneo G2-3 7,6% fibrose G3 0% com APBI	93% excelente/ boa
Pohanková et al., 2018	Retrospectivo	125	Sem recidivas	1,8% deiscência da ferida; 6,2% complicações inflamatórias; 4,4% radiodermatite G1; 2,7% seroma; sen toxicidade tardia ≥ G3	92% excelente/ boa

O Papel da Braquiterapia no Cancro da Mama

Khan et al., 2018	Prospetivo	200	n. 1 IBRT n.1 falha regional nodal	<p>Dermatite por radiação 31(15,5%, G3 1(0,5)) Dor na mama 15,5% Infeção na mama 1,5% Edema na mama 1% Fibrose superficial do tecido 6%; Fibrose profunda do tecido 11%; Seroma 4%; Hiperpigmentação 1,5% Necrose gordurosa 0,5% Ferida que não cicatriza 1%; Fadiga 0,5%</p>	97.25% excelente/ boa
Gaudet et al., 2019	Retrospectivo	364	n. 14 IBRT 5 anos: OS 95.1%; LRFS 96.2%; 10 anos: OS 95.1% LRFS 88.8%	-	-
Rodríguez-Ibarria et al., 2020	Prospetivo	182	5 anos: LR 1.1%; DFS 97.2%; OS 93.2%	<p>n.1 radiodermite G2 n.1 hiperpigmentação G2 n.3 Induração aguda G2 5,5% endurecimento mamário 0,6% hiperpigmentação crónica 2,4% telangiectasia</p>	-
Laplana et al., 2021	Retrospectivo	289	5 anos: LC 98.9%; DFS 96.7% CSS 99.1% OS 95.6%	<p>14.8% fibrose; 8.8% descoloração cutânea nos pontos dos cateteres 0.5% telangiectasia</p>	88.3% excelente/ boa
Garduño-Sánchez et al., 2022	Prospetivo	76	Estimado 5 anos: OS 96.8% DFS 91.1% 10 anos: OS 77.7% DFS 69.4%	<p>51.4% dermatite aguda G1-2 93.3% espessamento tardio da pele 33.3% assimetria tardia 88,9% fibrose tardia 83,3% distorção arquitetónica tardia 44,8% retrações tardias 14,8% liponecrose tardia</p>	-

Resultados de longo prazo também evidenciam a eficácia da APBI. Estudos de fase III mostraram que esta abordagem oferece controlo local, sobrevivência livre de doença e sobrevivência global equivalentes à WBI. (65) Em seguimentos de 10 anos, não se observaram diferenças significativas nas taxas de IBR entre APBI (9,6%) e WBI (7,9%). Ensaios como o GEC-ESTRO, envolvendo 1184 mulheres, relataram taxas de recidiva local semelhantes após 5 anos (APBI: 1,4%; WBI: 0,9%). (60)

A MIBT destaca-se pela sua eficácia em estudos específicos, como é o caso do estudo prospetivo de fase II, de Aristei *et al.*, que demonstrou que as taxas de recidiva na mama tratada foram de 3,3%, com incidências cumulativas de 1,8% em 5 anos e 6,6% em 10 anos. (66) Já Cozzi *et al.* revelam que o uso de reforço de braquiterapia HDR após CCM teve resultados de controlo local equiparáveis aos da EBRT. (22)

Abrangendo 14 ensaios clínicos randomizados e 6 estudos observacionais, Shumway *et al.* reforçam estas evidências, indicando que a APBI não apresenta diferenças estatisticamente significativas em relação à WBI para a recidiva ipsilateral aos 5 e 10 anos. (54) Outra descoberta relevante neste âmbito encontra-se no estudo de 10 anos de Rodríguez-Ibarria *et al.*, que verificou que os fatores preditivos de IBR após a APBI com braquiterapia multicateter são a invasão linfovascular e a elevada taxa de proliferação tumoral, avaliada pelo índice Ki67, nos casos em que ocorria recidiva local. (38)

No contexto específico da braquiterapia HDR, uma meta-análise referida por Skowronek *et al.*, que incluiu 1776 pacientes tratadas globalmente, revelou uma taxa média de recidiva local de 5,5% ao longo de cinco anos, com uma variação entre 0% e 9%. (9) Esta variabilidade reflete diferenças nos critérios de seleção de doentes, qualidade dos implantes e estratégias de planeamento utilizadas nos diversos estudos analisados. (17) Em particular, doentes tratadas com dispositivos como o *MammoSite*® apresentaram excelentes taxas de controlo, consolidando o papel da braquiterapia HDR na prática clínica moderna. (3, 8, 17) Para além disto, resultados de investigações sobre regimes *boost* com braquiterapia HDR também são encorajadores, com o estudo de Hannoun-Lévi *et al.*, por exemplo, a reportar taxas excelentes de controlo local sem recidiva na mama após um acompanhamento médio de 63 meses. (52)

Estes dados, aliados aos observados na braquiterapia perioperatória de alta taxa de dose (PHDRBT) e o implante mamário multicateter intraoperatório (IOMBI), reforçam o papel da braquiterapia como uma opção segura e eficaz, ao demonstrarem taxas impressionantes de controlo local, locorregional e distante, de 99%, 98,1% e 100%, respetivamente, num

seguimento de 8 anos. (39) A técnica apresenta ainda menor risco de recidiva local quando comparada à IORT, especialmente em pacientes de baixo risco. (39, 54)

É de referir, ainda, que o hipofracionamento também pode ser aplicado na técnica da braquiterapia, estando a ser explorados esquemas de tratamento mais curtos, bem como o potencial de regimes de tratamento de fração única ou curta duração. (52, 54)

Uma das grandes preocupações da radioterapia é, como já apontado, o cuidado com a exposição dos órgãos circundantes ao volume alvo à radiação. Neste sentido, o estudo de Chirilă ME *et al.* indica que a implementação de técnicas de preservação de órgãos, como IMRT/VMAT, inspiração profunda com suspensão da respiração (DIBH) e PBI, está a aumentar, mas existe uma grande variabilidade na forma como os órgãos em risco são delineados e nas restrições de dose-volume que são usadas na prática clínica. (40) Além disto, destaca que as doses recebidas pelas subestruturas cardíacas são melhores preditores de eventos adversos do que a *Heart-Dmean* (a dose média do coração), o parâmetro mais usado, sublinhando a necessidade de um consenso sobre as restrições de dose para estes órgãos, para melhorar os resultados de tratamento e diminuir os riscos de efeitos secundários. (40)

3.3.2.2. Boost

A utilização da braquiterapia como reforço de dose (*boost*) tem demonstrado melhorar significativamente o controlo local, particularmente em doentes com margens cirúrgicas estreitas ou tumores de alto risco. (17, 46) Chichel *et al.* destacaram que a combinação da braquiterapia HDR com hipertermia intersticial por micro-ondas (MWHIT) resultou em excelente eficácia oncológica, sem aumento de toxicidade tardia. (17) Em média, as taxas de controlo local em pacientes submetidas ao *boost* com braquiterapia HDR ultrapassaram os 95% em seguimentos de longo prazo, reforçando a superioridade desta abordagem em comparação com outras técnicas de reforço. (8, 43)

A braquiterapia destaca-se pela sua capacidade de minimizar o impacto em órgãos adjacentes, reduzindo de forma significativa a dose recebida por estruturas sensíveis, como o coração e os pulmões, especialmente em doentes com tumores localizados na mama esquerda. (34, 46) Esta característica é crucial para a mitigação da toxicidade cardíaca, um dos principais desafios associados radioncológicos na região torácica. (3, 33) Estudos como os de Periasamy *et al.* sublinham as vantagens da braquiterapia, nomeadamente, a intersticial HDR, sobre outras técnicas de reforço de dose, como a VMAT, evidenciando a sua precisão e o menor impacto nos tecidos saudáveis. (8) Estes achados são reforçados por Knippen *et al.*, que corroboram a eficácia da técnica na preservação dos órgãos contíguos,

consolidando-a como uma abordagem terapêutica de excelência em cenários que requerem máxima precisão e segurança. (8, 34)

3.3.2.3. Benefícios no Tempo de Tratamento

A redução do tempo total de tratamento é uma das vantagens mais frequentemente destacadas da braquiterapia. De acordo com a ASTRO, a APBI realizada com braquiterapia permite a conclusão do tratamento em apenas alguns dias, em contraste com as várias semanas requeridas pela WBI. (29, 52) Além disso, considerando a menor taxa de toxicidade aguda associada a esta técnica, os resultados oncológicos equivalentes aos da WBI e a possibilidade de ser realizada em regime de ambulatório, torna-se evidente a sua conveniência e praticidade. (17, 52)

Alguns estudos têm explorado a braquiterapia ultracurta (uAPBI), com tratamentos de 1 a 4 frações administradas em 1 a 3 dias, sendo uma das suas modalidades a braquiterapia de dose única - *very* APBI (vAPBI), onde uma única fração de braquiterapia HDR, administrada num único dia ou em até 3 dias, apresenta resultados promissores em termos de controlo local e conveniência para as pacientes. (60) Este benefício é particularmente importante em cenários de alta carga hospitalar ou em doentes que desejam minimizar a interrupção das suas atividades diárias. (29, 52)

Na braquiterapia de HDR, a dose total é geralmente administrada em 7 a 10 frações, duas vezes ao dia, durante 4 a 5 dias consecutivos. (52) Doses mais altas por fração são usadas para reduzir mais o tempo de tratamento, mantendo elevados padrões de eficácia e segurança. (46) Em comparação com a WBI, que pode prolongar-se até 5 a 7 semanas, a braquiterapia oferece regimes mais curtos e convenientes, ajustados às necessidades individuais das pacientes. (29) Além disso, quando utilizada como *boost* após a WBI, a braquiterapia HDR permite tratamentos ainda mais breves. (46) Também o recurso ao IOMBI reduz significativamente o número de visitas hospitalares, apresentando boas taxas de controlo local, como já referido. (39)

Resumidamente, em comparação com a radioterapia externa, a braquiterapia reduz o tempo total de tratamento e oferece uma distribuição de dose mais localizada, protegendo os tecidos saudáveis. (17, 22) Apesar de técnicas como a IORT apresentarem regimes de dose única, os dados mostram que a braquiterapia possui resultados mais consistentes e robustos no controlo da doença. (27, 52)

3.3.2.4. Flexibilidade e Aplicabilidade em Cenários Específicos

Graças à diversidade de técnicas disponíveis (como a MIBT), ao planeamento adaptável, aos regimes de dose ajustáveis e à modulação da dose, outro aspeto importante da braquiterapia é a sua flexibilidade em situações clínicas desafiadoras e a possibilidade de adaptação às necessidades individuais das doentes. (29, 65)

No caso do cancro bilateral sincrónico, Pinheiro *et al.* relataram resultados favoráveis, com elevado controlo local e toxicidade mínima, demonstrando que a técnica é uma alternativa viável quando a radioterapia externa pode ser limitada ou inadequada. (15)

Além disso, em doentes de alto risco ou com tumores localmente avançados, a combinação da braquiterapia com outras modalidades, como quimioterapia ou reforço térmico, tem apresentado resultados promissores. (47, 51) Estudos na Polónia de 2022 exploraram esta abordagem híbrida, demonstrando não apenas um controlo local eficaz, mas também melhorias nas taxas de sobrevivência global em grupos selecionados. (43)

Diversos estudos revelam a capacidade de adaptação da MIBT a diferentes necessidades e condições das doentes, nomeadamente, a eficácia na reirradiação, sendo uma alternativa à mastectomia em casos de recidiva tumoral após CCM e radioterapia. (71, 72) Para pacientes idosas, a APBI é uma opção eficiente, reduzindo deslocações e preservando a qualidade de vida. (41)

3.3.2.5. Sobrevivência

A MIBT destacou-se em estudos como o de Strnad *et al.*, que comprovou a sua eficácia independente de idade ou características tumorais nos primeiros 5 anos após tratamento. (65) O ensaio GEC-ESTRO reforçou estes achados, mostrando resultados semelhantes entre braquiterapia e WBI. (29, 65) Com 10 anos de seguimento, ensaios de fase II e III validaram a segurança e eficácia dessa abordagem e revelaram também que não existem diferenças significativas na sobrevivência global quando comparada à WBI. (38, 54, 65)

Em relação à PBI, o ensaio RAPID demonstrou que esta técnica alcança uma sobrevivência livre de IBR não inferior à WBI após 8 anos. (29) O estudo IMPORT LOW obteve resultados semelhantes em 5 anos, enquanto o APBI-IMRT-Florence evidenciou que a PBI, utilizando IMRT, não apresenta diferenças significativas na sobrevivência livre de doença quando comparada à WBI. (29)

O estudo TARGIT-A avaliou a eficácia da IORT, mas não alcançou critérios de não inferioridade na sobrevivência livre de recidiva local na análise inicial. Contudo, dados de

12 anos indicaram uma sobrevivência global semelhante à WBI, apesar de maiores taxas de recidiva local na maioria dos subconjuntos analisados. (29)

Para grupos específicos, como mulheres idosas, o estudo SiFEBI avaliou um regime de fração única para APBI, demonstrando excelentes taxas de controlo local, com 100% de sobrevivência específica da doença e 88,5% de sobrevivência global, sugerindo que a maioria das mortes não estava relacionada ao cancro da mama. (52). Nesse mesmo estudo, demonstrou-se que a sobrevivência livre de mastectomia com APBI (97,4%) é comparável à WBI (96,3%) e superior à ausência de radioterapia (92,7%). (52)

O reforço de dose com braquiterapia também foi objeto de investigação, como demonstrado no *Budapest Boost Trial*, um ensaio clínico randomizado que concluiu que esta abordagem melhora significativamente o controlo local da doença. Contudo, o reforço não parece alterar a sobrevivência global a longo prazo, sublinhando que os benefícios desta técnica estão mais associados ao controlo da progressão local do tumor. (15)

3.3.3. Evidência em termos de Impacto Estético e Qualidade de Vida

A preservação cosmética é uma das grandes vantagens da braquiterapia, particularmente em cenários de tratamento conservador. Estudos como o de Monsanto *et al.* sublinham que a técnica está associada a menores taxas de toxicidade cutânea, incluindo fibrose e alterações pigmentares, em comparação com a radioterapia externa. (2, 3, 17) Este benefício é especialmente relevante para doentes jovens, para as quais a aparência estética tem um impacto significativo na qualidade de vida. (2, 3, 17)

Os resultados cosméticos da braquiterapia são consistentemente avaliados como "bons a excelentes" em diversos estudos. (54, 64, 67) A utilização de técnicas como a MIBT demonstra elevada satisfação tanto pelos médicos como pelas doentes. (54) Estudos de longo prazo indicam que, após 5 anos, cerca de 92% das doentes submetidas à MIBT relatam resultados cosméticos positivos, semelhantes aos alcançados com WBI. (39, 54) Especificamente, um estudo com o cateter multilúmen Contura registou que 88% das doentes alcançaram resultados estéticos satisfatórios, percentagem que chegou a 95% em centros de alto volume. (65) Outro estudo de 20 anos reportou que a PBI com MIBT obteve melhores resultados cosméticos (79,2%) em comparação com a WBI (59,5%). (54) A braquiterapia com balão, como no caso do *MammoSite®*, também demonstrou elevada eficácia estética, com 90,6% das pacientes a relatar resultados positivos. (54) Adicionalmente, fatores como o menor volume de tecido irradiado e a ausência de tabagismo, por exemplo, têm sido associados a melhores desfechos cosméticos. (25, 54)

Em termos de qualidade de vida, a braquiterapia, especialmente a APBI, é frequentemente preferida em relação à WBI devido à menor toxicidade e ao impacto reduzido nos domínios físicos e emocionais das doentes. (16, 60) Estudos mostram que a APBI resulta em menos efeitos adversos agudos, como dermatite e hiperpigmentação, preservando simultaneamente a imagem corporal e a funcionalidade emocional. (16)

Num estudo randomizado GEC-ESTRO, a braquiterapia apresentou melhores pontuações nos sintomas relacionados com a mama e o braço, bem como uma ligeira melhoria no funcionamento emocional e na fadiga. (54) Outro estudo revelou que doentes tratadas com APBI relatam maior satisfação com o tratamento e menos medo de recidiva, em comparação com a WBI. (16, 22) Aliás, foram relatadas diferenças estatisticamente significativas em medidas de qualidade de vida a favor do APBI, tanto no questionário QLQ-BR23 da EORTC como na escala de imagem corporal. (16)

Por outro lado, em doentes idosas ou com comorbilidades, a braquiterapia mostrou ser uma opção bem tolerada, oferecendo uma alternativa prática a regimes de radioterapia mais prolongados ou agressivos. (53) Sirák *et al.* reportaram que a APBI com braquiterapia nesta população proporcionou um controlo local comparável ao da EBRT, mas com menor impacto na rotina diária e na saúde geral das doentes. Estes achados reforçam o potencial da técnica em promover um tratamento centrado na doente, fomentando o seu bem-estar geral. (41)

3.3.4. Evidência em termos de Desvantagens e Desafios

A braquiterapia, enquanto técnica de tratamento do cancro da mama, enfrenta diversas barreiras que podem limitar a sua aplicação, que se podem dividir em: inerentes à técnica, relacionadas com os doentes e associadas aos recursos disponíveis.

Primeiramente, no que diz respeito à técnica, e ao contrário da radioterapia externa, a braquiterapia é um procedimento invasivo que requer a inserção de cateteres ou aplicadores diretamente no local do tumor, o que inevitavelmente implica a necessidade de anestesia. (9,45) Tal requisito pode aumentar o risco de complicações (incluindo o de infeção) e provocar desconforto significativo para a doente, tornando-se um fator limitante em determinados contextos clínicos. (9, 45)

A execução da braquiterapia depende de tecnologia avançada, incluindo equipamentos especializados (bem como uma sala de operações dedicada ao manuseamento correto do implante e instalações que cumpram os critérios de proteção radiobiológica) e softwares de planeamento altamente complexos, como é visível na figura 2 (22, 42) Esta dificuldade

logística, apontada, por exemplo, no estudo de Litcher *et al.*, restringe a sua disponibilidade a centros oncológicos com recursos tecnológicos adequados e infraestrutura específica. (42) Acresce-se que a utilização de fontes radioativas exige protocolos rigorosos de segurança e procedimentos de manuseamento altamente controlados, reforçando a necessidade de um ambiente clínico preparado para lidar com estas exigências. (3, 22)

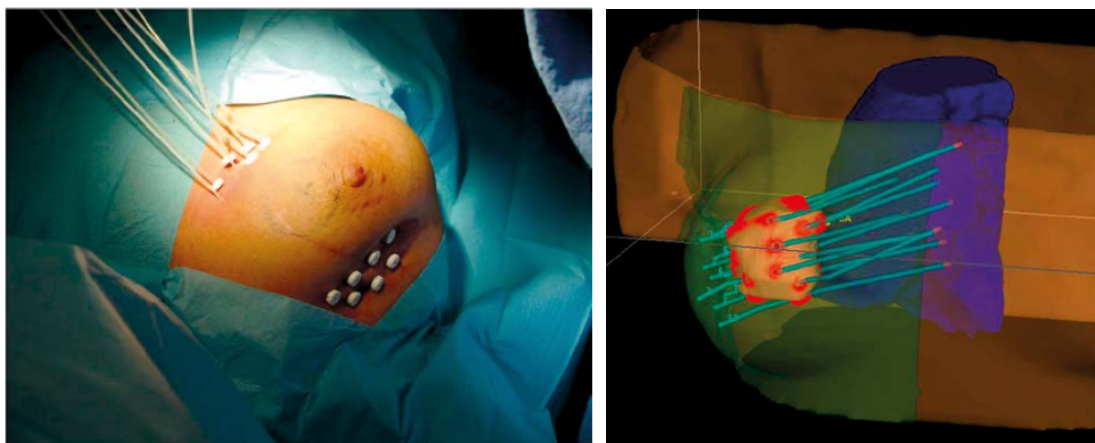


Figura 2 – Imagem de braquiterapia intersticial da mama e do respetivo planeamento 3D. Retirado de (22)

A técnica de braquiterapia é notoriamente exigente e complexa, tanto em termos de treino como de experiência prática. (22, 29) O domínio desta modalidade requer um longo período de formação especializada por parte da equipa médica, que deve adquirir competência na definição precisa do volume alvo, na colocação exata dos cateteres e na distribuição otimizada da dose. (3, 22, 44) Para além da aplicação inviável, em certos casos, e das condições anatómicas desfavoráveis, como já mencionado, é de referir, também, que a braquiterapia pode não ser adequada para todos os locais tumorais na mama, visto que, no caso de serem muito periféricos ou profundos, a colocação de cateteres ou aplicadores pode ser impossibilitada. (3, 37, 60)

Entre os desafios ligados aos doentes, destacam-se a idade e as suas comorbilidades, que podem indicar um maior risco de complicações, tanto devido à anestesia necessária para o procedimento como ao carácter invasivo da técnica. (17, 52)

No que diz respeito às barreiras relacionadas com os recursos, a disponibilidade de centros especializados é um dos principais obstáculos. (22, 80) A braquiterapia, especialmente a MIBT, requer profissionais experientes, equipamento especializado e rigor nas práticas de proteção radiológica, já referidos acima, algo que não está disponível em todas as unidades de radioterapia. (22) Esta falta de infraestrutura adequada restringe bastante o acesso das

doentes a este tipo de tratamento, podendo comprometer a sua segurança e a eficácia. (22, 46)

O custo associado ao procedimento também é uma preocupação. Embora a PBI possa reduzir as despesas relacionadas com o transporte e a perda de dias de trabalho, a braquiterapia exige investimentos consideráveis em equipamentos, formação e pessoal especializado, o que pode impactar o custo final do tratamento. (62)

Acrescenta-se, ainda, a ausência de padronização e diretrizes claras, que dificulta a implementação uniforme da técnica. (24, 52) A seleção de pacientes, definição do volume alvo e planeamento do tratamento variam entre centros, tornando os resultados menos comparáveis e afetando a confiança na adoção ampla da técnica. (22, 56)

Outro desafio significativo é a curva de aprendizagem da MIBT. A técnica requer uma experiência considerável tanto por parte dos cirurgiões como dos radioncologistas, limitando a sua adoção em instituições onde os profissionais não estão familiarizados com o procedimento. (22)

Finalmente, a braquiterapia exige uma colaboração multidisciplinar entre cirurgiões, radioncologistas, físicos médicos, radiologistas e patologistas. Esta coordenação é essencial para o sucesso do tratamento, mas pode ser difícil de alcançar em algumas instituições devido a barreiras organizacionais e de comunicação. (39)

Embora a popularidade da braquiterapia continue a crescer, a literatura científica sobre a comparação de longo prazo entre esta técnica e a EBRT ainda é insuficiente. A ausência de ensaios clínicos randomizados robustos dificulta a avaliação comparativa da eficácia, toxicidade e resultados estéticos entre as duas modalidades de tratamento, representando uma lacuna importante no corpo de evidências disponíveis. (27, 46)

De modo geral, apesar da braquiterapia estar associada a resultados estéticos satisfatórios, alguns estudos apontam para a possibilidade de desfechos inferiores em comparação com a EBRT, particularmente no contexto da braquiterapia adjuvante após a lumpectomia. (52) Variáveis como a técnica de implantação, a dose total administrada e o fracionamento utilizado podem impactar significativamente os resultados estéticos finais, justificando a necessidade de uma abordagem individualizada e rigorosa na prática clínica. (46)

É importante notar que muitos destes desafios estão a ser abordados através de investigação e desenvolvimento de novas técnicas, e através da criação de diretrizes e recomendações para a prática clínica. (22, 29, 46) A implementação bem-sucedida da braquiterapia no

tratamento do cancro da mama requer a superação destas barreiras e o investimento em recursos e formação. (22, 29, 46)

3.3.5. Complicações e Sequelas

A braquiterapia é uma técnica eficaz no tratamento do cancro da mama, mas está associada a potenciais complicações e sequelas, que podem ocorrer tanto a curto como a longo prazo e que, embora geralmente controláveis e tratáveis, devem ser cuidadosamente consideradas e discutidas com a equipa médica para garantir uma decisão informada sobre o tratamento. (22, 66)

As reações agudas são frequentes e tendem a ser leves ou moderadas, ocorrendo devido às altas doses de radiação na área tratada. Geralmente incluem inflamação e irritação cutânea, com eritema, inchaço e maior sensibilidade na pele; dor relacionada com a inflamação dos tecidos ou com a presença dos cateteres; e complicações locais como seroma e descamação. (22, 29, 44) Em alguns casos, podem ocorrer hematomas e infeções mamárias. O estudo GEC-ESTRO comparou a MIBT com a WBI e constatou uma menor incidência de dermatite aguda com braquiterapia, mas taxas mais elevadas de hematomas, lesões e infeções mamárias. (29)

Os efeitos tardios ou sequelas, embora menos comuns do que na WBI, incluem fibrose, que ocorre devido à deposição de colagénio nos tecidos irradiados, levando ao endurecimento, retração e deformidade da mama e podendo alterar sua forma e textura. (66) A fibrose pode ser mais notável em doentes que receberam um *boost* de radiação, seja por feixe externo ou braquiterapia. (20) A telangiectasia, por outro lado, geralmente não causa desconforto e é mais um problema estético do que funcional. (52) Outros efeitos incluem a hiperpigmentação, a atrofia, a necrose (uma complicação grave que pode levar à ulceração da pele e, em casos extremos, à necessidade de mastectomia) e a dor crónica, que pode persistir ao longo do tempo. (3, 22, 25, 44, 45, 47)

Diversos fatores de risco influenciam a probabilidade de complicações, e estes podem dividir-se em duas categorias: os relacionados com a doente e os técnicos, relativos ao tratamento. A idade da doente é um fator relevante no contexto da braquiterapia, pois as mulheres mais jovens tendem a ter tecidos mais sensíveis à radiação, o que as torna mais propensas a desenvolver efeitos colaterais, como fibrose e telangiectasia. (60) Estudos como o de Guinot *et al.* demonstram que o uso de *boost* de braquiterapia em mulheres jovens pode melhorar o controlo tumoral local, mas exige maior atenção devido ao risco aumentado de efeitos tardios. (73) Além disso, o tamanho e a localização do tumor influenciam diretamente o tratamento. Tumores maiores ou localizados em áreas profundas

frequentemente necessitam de doses mais altas de radiação para assegurar o controlo da doença, o que pode aumentar as complicações nos tecidos vizinhos. (25, 29, 74) Contudo, a braquiterapia é particularmente vantajosa para mulheres com mamas volumosas e tumores profundos, uma vez que permite minimizar a dose de radiação total administrada e reduzir os riscos de efeitos negativos em órgãos como o pulmão e o coração, em comparação com a WBI. (22, 56) A dose de radiação recebida por estes órgãos é geralmente baixa, mas pode aumentar o risco de complicações a longo prazo, como doenças cardíacas ou pulmonares, algo que pode ser combatido com técnicas de planeamento tridimensional e a otimização da dose. (3, 22, 31, 43, 48)

O tabagismo é um fator de risco significativo, pois a nicotina interfere na circulação sanguínea, comprometendo a oxigenação dos tecidos e retardando a cicatrização, o que aumenta a probabilidade de infeções e necrose. (69) Além disso, a histologia do tumor também deve ser considerada, já que certos subtipos, como o carcinoma lobular invasivo e o CDIS, estão associados a um maior risco de recidiva local após a CCM, influenciando a necessidade de *boost* de radiação e o risco de complicações. (20, 64)

No que diz respeito aos fatores técnicos do tratamento, a dose total de radiação e o fracionamento são fatores importantes que afetam a toxicidade tardia. Na braquiterapia em geral, tem sido possível associar doses mais altas ou esquemas com frações maiores a um maior risco de efeitos tardios, como fibrose e telangiectasia. (29, 66) O tipo de braquiterapia utilizado também tem impacto no perfil de toxicidade. Por exemplo, a MIBT tende a apresentar menor incidência de dermatite aguda, mas maiores taxas de hematomas, infeções e lesões mamárias, enquanto a braquiterapia com balão de dose única está associada a um risco aumentado de recidiva local a longo prazo. (22, 29, 66) O volume de tecido irradiado também é determinante, pois volumes maiores estão associados a um aumento das complicações tanto agudas quanto tardias. (55) Evidências apontam para uma relação direta entre o volume da mama irradiada e a frequência de complicações nos tecidos. (15, 16, 19, 24, 32)

Por fim, a experiência da equipa médica e a implementação de rigorosos processos de controlo de qualidade são elementos essenciais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento. (56) Como é possível verificar na figura 3, uma colocação precisa dos cateteres (através de raios-X, TC ou planeamento tridimensional) e a planificação adequada da dose (através de sistemas eletrónicos) são fundamentais para reduzir os efeitos adversos, enquanto um controlo de qualidade metuculoso em todas as etapas do tratamento minimiza o risco de complicações e melhora os resultados para a doente. (24, 44, 56)



Figura 3 – Distribuição da dose no planeamento da braquiterapia através de TC. Retirado de (17)

A dimensão psicológica do tratamento também não deve ser negligenciada, visto que o diagnóstico de cancro e o impacto do tratamento, como a radioterapia, podem afetar negativamente a saúde mental e o bem-estar das doentes, causando ansiedade, depressão, fadiga e alterações na autoimagem. (16, 57) Para além disto, Fontes *et al.* documentaram que 60.2% das doentes apresentavam má qualidade de sono antes dos tratamentos para o cancro da mama, sendo a ansiedade e a depressão fortemente associados a este quadro. (57) Além disto, ressaltaram que a radioterapia aumenta o risco de má qualidade do sono um ano após o diagnóstico. (57) Neste sentido, torna-se preponderante o reforço do apoio e acompanhamento psicológico das utentes, através de, por exemplo, questionários para avaliar a qualidade de vida, incluindo a saúde sexual e psicológica. (16, 22, 57)

A longo prazo, a braquiterapia é segura, mas podem surgir complicações graves, como é exemplo um caso reportado de um angiosarcoma de mama associado à radiação após a braquiterapia com implante de volume ajustado por *strut*. (58) Embora rara, esta complicação grave destaca a necessidade de vigilância apertada e acompanhamento a longo prazo após esta terapêutica. Ademais, a existência de fibrose, dor crónica e necrose gordurosa da mama podem impactar significativamente a qualidade de vida, reforçando a necessidade de um acompanhamento adequado. (19, 22, 58)

Apesar dos desafios, a maioria das complicações é de gravidade leve a moderada e pode ser gerida com cuidados médicos apropriados. (22, 52) As técnicas avançadas de planeamento e *sparing* de órgãos, em conjunto com a comunicação transparente e contínua entre a equipa médica e a doente, são essenciais para otimizar os resultados, minimizar os efeitos adversos e garantir a segurança da doente. (22, 23, 24, 52)

3.3.6. Experiência Europeia, Mundial e Nacional

A braquiterapia utilizada no tratamento do cancro da mama tem sido uma técnica de destaque a nível europeu e até mundial, realçando-se pela sua capacidade de oferecer tratamentos precisos e localizados. (16, 65) A sua abordagem precisa e eficaz tem contribuído para a sua crescente adoção, especialmente como complemento à CCM. (16, 65)

Nos últimos 11 anos, tem-se verificado que, a nível europeu, vários têm sido os países a conduzir estudos acerca das várias aplicações da braquiterapia, tais como: a Holanda, a Alemanha e a Áustria, que se interessaram pela taxa de dosagem pulsada (PDR) da técnica, tendo as últimas duas também se interessado pelas contraindicações da braquiterapia; a Bélgica, que analisou os custos e a utilização dos cuidados de saúde no tratamento do cancro da mama; a Bulgária, que relatou a primeira experiência do país com a IORT utilizando um sistema de braquiterapia eletrónica baseado em balão para o tratamento do cancro da mama; a Polónia e a Espanha, que estudaram a qualidade do implante na braquiterapia intersticial para APBI; a França, que se debruçou sobre a braquiterapia de fração única em mulheres idosas e a Itália, que se tem revelado uma presença bastante frequente em vários estudos acerca do tema em análise. (7, 16, 19, 35, 36, 44, 52, 53)

Para além disto, enfatiza-se o papel determinante do GEC-ESTRO na promoção da braquiterapia na Europa, tendo publicado diretrizes para a seleção de pacientes para APBI com braquiterapia intersticial e realizado ensaios clínicos de fase 3 que demonstraram a não inferioridade da APBI com braquiterapia multicateter em comparação com a WBI. (38)

Na América do Norte, realça-se o interesse dos Estados Unidos da América, na análise comparativa entre a PBI e a APBI, bastante recente, bem como o contínuo interesse pela área e investigação, ao longo dos últimos anos. (54, 75) Já na América do Sul sublinha-se o estudo dosimétrico comparativo dinamizado pelo Brasil, sobre a braquiterapia com balão de ^{99m}Tc e HDR ^{192}Ir para tratamento adjuvante do cancro da mama, revelando a atratividade do ^{99m}Tc devido à sua disponibilidade, viabilidade económica e equivalência radiodosimétrica ao ^{192}Ir . (3, 9)

De uma perspetiva asiática, ressalva-se o interesse de Taiwan, que, em 2020, abordou as características dosimétricas da APBI com braquiterapia intersticial e do Japão, que, em 2023, procurou fazer um estudo exaustivo sobre os seus padrões de cuidados de saúde, comparativamente a outros países. (24, 35)

Em Portugal, a braquiterapia tem um foco importante, tal como é possível verificar no estudo de Pinheiro et al, que se desenvolveu num dos grandes centros de referência na

investigação mais recente acerca do cancro da mama - o Instituto Português Francisco Gentil (IPO-Porto), que admite mais de 1000 novos casos de cancro da mama por ano. (15, 76) O hospital cobre todo o contínuo do cancro da mama, desde o diagnóstico ao tratamento (cirurgia, radioterapia, terapia sistémica e cuidados de suporte) e acompanhamento, incluindo um Serviço de Braquiterapia, onde o mesmo estudo incluiu doentes com cancro da mama sincrónico bilateral que foram tratadas com braquiterapia, entre 2003 e 2016. (15, 76) A grande recomendação do estudo foi a utilização da braquiterapia como *boost* no leito tumoral após a CCM, considerando-a uma técnica mais eficaz que os fotões ou eletrões na redução das recidivas e na obtenção de melhores resultados estéticos. (15)

Já outro estudo analítico, realizado em 2020, abordou os custos do tratamento do cancro da mama em estadio inicial em Portugal, onde a braquiterapia tem um grande papel adjuvante, mencionando a tendência de redução dos custos da radioterapia devido à adoção de regimes hipofracionados e da APBI. (15, 36)

Numa perspetiva transversal a todos os cancros onde a braquiterapia atua, é de notar que, apesar do enorme potencial, a sua implementação enfrenta alguns desafios em território português, sendo um dos principais a necessidade de formação especializada contínua para as equipas médicas. (6) Além disso, existe uma distribuição desigual de recursos, com a maioria dos equipamentos concentrados na região de Lisboa e Vale do Tejo, Coimbra e Porto, onde os grandes institutos portugueses de oncologia se encontram. (6)

Estes resultados refletem a viabilidade da braquiterapia como parte integrante dos protocolos de tratamento nacionais, especialmente em cenários adjuvantes e conservadores. (5)

3.3.7. Considerações Éticas e Sociais

A braquiterapia tem um elevado destaque no tratamento do cancro da mama, e, como qualquer procedimento médico, levanta considerações éticas e sociais importantes, particularmente no que diz respeito ao consentimento informado e à equidade no acesso ao tratamento. (29)

O consentimento informado é um pilar fundamental da ética médica, garantindo que as doentes compreendam os riscos e benefícios do tratamento proposto antes de o aceitarem. No contexto da braquiterapia, o processo de consentimento informado deve ser particularmente metucioso, considerando a natureza invasiva do procedimento. (6, 12, 59) As doentes devem receber informações claras e completas sobre a natureza da braquiterapia, nomeadamente sobre o seu funcionamento, as implicações do procedimento,

os potenciais benefícios, os seus riscos e efeitos colaterais e, finalmente, as alternativas de tratamento, bem como uma comparação entre elas. (6, 12, 59)

Sendo a oncologia e a radioncologia áreas de estudo constante, e havendo uma grande centralização dos cuidados oncológicos em institutos, como acontece em Portugal, existe a possibilidade de se realizarem diversos e importantes ensaios clínicos, nos quais as pacientes podem, efetivamente, participar. (6, 59) Neste sentido, torna-se crucial informar as doentes sobre as disponibilidades destes estudos e, caso existam, as suas implicações. (6, 59)

É de extrema relevância garantir que a informação fornecida é adaptada às necessidades individuais de cada doente, usando linguagem clara e compreensível. O processo de consentimento informado deve ser, assim, interativo, permitindo que as doentes façam perguntas e expressem as suas preocupações. (12, 59) A decisão final de prosseguir com a braquiterapia deve ser sempre da paciente, sem qualquer pressão ou coerção. (12, 59)

A equidade no tratamento implica garantir que todas as pacientes, independentemente da sua origem socioeconómica, etnia, localização geográfica ou outros fatores, tenham acesso equitativo a cuidados de saúde de qualidade. (59) No caso da braquiterapia, a equidade no tratamento enfrenta vários desafios, tais como a disponibilidade geográfica, uma vez que a braquiterapia exige infraestruturas e pessoal especializado, que podem não estar disponíveis em todas as regiões, estabelecendo desigualdades significativas nos resultados de saúde para pacientes com cancro da mama. (6, 22) É importante promover a expansão da disponibilidade da braquiterapia para áreas carentes, através de investimentos em infraestruturas, formação de profissionais e políticas de incentivo. (6, 22) Outra adversidade a considerar é a existência de desigualdades no conhecimento e na perceção - a consciencialização sobre a braquiterapia pode variar entre diferentes grupos populacionais, influenciando as escolhas de tratamento. (2, 29, 59) As desigualdades no conhecimento e na perceção podem ser agravadas por barreiras linguísticas, culturais ou de comunicação, sendo fundamental implementar programas de educação e sensibilização abrangentes, que promovam a compreensão da braquiterapia e das suas potencialidades, especialmente entre comunidades menos informadas. (2, 29, 59)

Atingir a equidade no tratamento requer um esforço conjunto de profissionais de saúde, governantes e comunidades para eliminar as barreiras que impedem o acesso equitativo a esta modalidade terapêutica. (2, 12, 59) É crucial garantir que todos os pacientes com cancro da mama, independentemente das suas circunstâncias individuais, tenham a oportunidade de beneficiar dos avanços da braquiterapia. (2, 12, 59)

3.3.8. Impacto na Economia da Saúde

A braquiterapia tem emergido como uma alternativa eficaz e económica à radioterapia externa, especialmente em casos de APBI. (17, 22, 66) Estudos indicam que esta técnica pode proporcionar taxas de controlo local semelhantes às alcançadas com WBI, com vantagens adicionais na redução de custos e toxicidades associadas. (17, 22) Este benefício é particularmente evidente na diminuição de efeitos adversos, o que pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os encargos financeiros associados ao tratamento de complicações. (17, 22)

Entre as diversas técnicas de APBI, a MIBT destaca-se como uma abordagem com forte base científica e comprovada eficácia em períodos de seguimento a longo prazo. (41, 75) Comparativamente à IORT, aquela modalidade apresenta resultados robustos, garantindo proteção eficaz de órgãos em risco. (27, 17, 22) Esta característica é especialmente relevante para mitigar custos futuros relacionados com o tratamento de efeitos secundários graves, reforçando o seu papel como uma opção sustentável e custo-efetiva. (17, 22, 39)

No que concerne ao impacto financeiro para as doentes, a braquiterapia oferece vantagens significativas, ao reduzir o tempo total de tratamento. A diminuição do número de visitas hospitalares, juntamente com menores taxas de toxicidade aguda e tardia, traduz-se numa redução de custos associados ao acompanhamento médico e ao tratamento de efeitos secundários. (17, 22, 60) Além disso, ao proporcionar uma melhor qualidade de vida, minimiza a necessidade de intervenções adicionais. (17, 22, 60)

Todavia, em alguns países, barreiras financeiras podem limitar o acesso à braquiterapia, como é exemplo a Bulgária, onde os tratamentos de radioterapia pós-operatória são geralmente gratuitos, contudo, no caso da braquiterapia com aplicadores específicos, como o balão para IORT, frequentemente não é reembolsada pelos sistemas de saúde. (19) Este cenário destaca a importância de políticas de saúde que garantam o acesso equitativo a estas técnicas inovadoras. (19)

Numa análise de custo-efetividade, embora os custos iniciais da braquiterapia possam ser elevados devido à necessidade de instalações e equipamentos especializados, a sua capacidade de reduzir recidivas e complicações posiciona-a como uma opção custo-efetiva a longo prazo. (19, 22, 29, 60) Para pacientes que desejam minimizar a duração do tratamento e o risco de recidiva local, a braquiterapia representa uma alternativa atrativa, com uma relação custo-benefício favorável. (19, 22, 60) A possibilidade de realizar o tratamento em regime ambulatorio, reduzindo internamentos e custos hospitalares, reforça ainda mais essa viabilidade. (64)

Outro aspeto digno de registo, embora já destacado, é de que a implementação bem-sucedida da braquiterapia exige a especialização de equipas, o que pode aumentar os custos associados a este tratamento, tornando-se, assim, menos apelativo. (22) Apesar disso, o potencial desta técnica em melhorar os resultados clínicos e reduzir os custos globais do tratamento do cancro da mama coloca-a como uma opção relevante no cenário atual da oncologia. (22)

É, assim, necessário que a implementação da braquiterapia seja estratégica, avaliando os custos-benefício de acordo com as características específicas de cada centro de tratamento e das doentes, para que o potencial desta técnica possa ser aproveitado de forma otimizada e economicamente viável. (22, 41)

3.3.9. Inovações e Pesquisa Futura

A inovação continua a moldar o campo da PBI e da APBI com novas abordagens a emergirem a partir de tratamentos já estabelecidos, aliados à braquiterapia.

Recentemente, têm sido explorados diferentes regimes de dose na braquiterapia, como o hipofracionamento moderado e o ultra-hipofracionamento, com o objetivo de reduzir o número de sessões de tratamento sem comprometer a eficácia. (29, 60, 63) Além disso, investigações sobre a combinação da braquiterapia com técnicas inovadoras, como o *thermal boost* (aquecimento do leito tumoral), têm demonstrado grande potencial para aumentar a precisão e os resultados terapêuticos. (43)

A utilização da IORT representa uma abordagem promissora, oferecendo maior conveniência às doentes ao reduzir a duração total do tratamento. Entre as modalidades de IORT, destacam-se a eletrónica (IOERT) e a de raios X de baixa energia (kV IORT), ambas em estudo para identificar os regimes de dose mais adequados e os perfis de doentes que mais podem beneficiar desta técnica. (29) Paralelamente, a MIBT tem vindo a ser explorada dado o seu elevado potencial de eficácia das terapêuticas em análise. De acordo com vários estudos, incluindo de fase III, que comparam a APBI com a WBI, durante 10 anos, revelam que a APBI com a MIBT é uma alternativa eficaz à WBI para doentes com cancro de mama de baixo risco. (38) Os autores sugerem que a técnica não apenas proporciona uma alta taxa de controlo (e baixa recidiva) local, como também oferece menos efeitos adversos, menor toxicidade, melhor resultado cosmético e preserva melhor a qualidade de vida. (38) Para além disto, é possível encurtar o tempo de tratamento, o que o torna uma opção bastante viável especialmente para doentes idosas ou com dificuldades de mobilidade, tendo em consideração as classificações de risco e as indicações da terapêutica. (38) Os autores também destacam que o estudo apoia o princípio da exposição mínima necessária - ALARA

(*As Low As Reasonably Achievable*) ao irradiar apenas o volume necessário da mama para controlar o tumor, poupando assim os tecidos saudáveis. (22, 24, 38)

Em 2024, investigou-se o uso do *Intraoperative Multibeam Irradiation* - IOMBI - para a APBI. Realizado durante a CCM e seguido de PHDRBT, este método surge como uma alternativa eficaz à WBI, oferecendo elevadas taxas de controlo local e regional, através da irradiação parcial mínima acelerada, baixa toxicidade e excelentes resultados estéticos. (39) O IOMBI representa uma estratégia inovadora de redução do volume irradiado, ideal para doentes bem selecionadas, permitindo tratamentos mais breves e com menor exposição dos tecidos saudáveis. (39)

Como já mencionado, recentemente também se averiguou, no estudo de Hannoun-Lévi et al, a eficácia da vAPBI como alternativa para o tratamento de baixo risco no cancro da mama em idosas. (52) Com uma a quatro frações, os resultados mostram uma taxa baixa de toxicidade e excelentes resultados estéticos em mais de metade das doentes, enquanto as taxas de recidiva local, regional e à distância foram muito baixas. Sugere-se, assim, a vAPBI com braquiterapia como uma opção eficaz e segura para reduzir a toxicidade no tratamento do cancro da mama, oferecendo um controlo local eficiente e minimizando os efeitos adversos, embora sejam necessários mais estudos de acompanhamento para consolidar estes resultados preliminares. (11, 52) Salienta-se, ainda, a preponderância da APBI em doentes idosas com cancro de mama em estadio inicial, combinando a eficácia do tratamento com uma redução de toxicidade, do tempo de tratamento e da necessidade de deslocações. (41, 52, 77)

Entre as técnicas mais recentes, destaca-se a *Multicatheter Interstitial Brachytherapy-Accelerated Partial Breast Irradiation* (MIB-APBI), que utiliza entre 14 e 20 cateteres flexíveis colocados na mama ao redor da cavidade de tumorectomia. (16, 48) Esta abordagem permite administrar a radiação diretamente na área do tumor, minimizando a exposição do tecido mamário saudável e otimizando os resultados clínicos e cosméticos. (16, 48) No entanto, devido à sua complexidade técnica, a MIB-APBI exige alta perícia da equipa médica, o que pode limitar a sua implementação. (16, 48)

Para além da MIBT, também a braquiterapia com cateter de entrada única está a ser comparada à PBI, avaliando a eficácia oncológica, a toxicidade e os resultados cosméticos, de forma a determinar a melhor prática clínica. (29) Embora geralmente indicada para casos de cancro da mama em estadio inicial, existem investigações que estão a expandir o uso da PBI para outras situações clínicas, como o tratamento de recidivas, cancro da mama masculino e casos em que foi realizada terapia sistémica neoadjuvante. (29) A incorporação

de painéis genómicos no processo de decisão tem mostrado potencial para personalizar ainda mais os tratamentos, permitindo uma estratificação baseada em fatores genéticos e características específicas da doença. (29)

Adicionalmente, abordagens como a técnica DIBH, do inglês *Deep Inspiration Breath Hold*, têm mostrado benefícios específicos para doentes com cancro da mama no lado esquerdo, ao aumentar a distância entre o coração e o volume-alvo, minimizando o impacto na saúde cardiovascular. (34, 50) Esta técnica pode ainda ser combinada com *boost* integrado - *Simultaneous Integrated Boost* (SIB) - para otimizar a dose no leito tumoral e reduzir o tempo total de tratamento. (20, 34, 50)

Ensaio clínicos continuam a avaliar os efeitos a longo prazo da braquiterapia, com foco na recidiva local, toxicidades tardias e impacto estético. (29) Tecnologias emergentes, como o uso de prótons para PBI, têm sido testadas, com técnicas como o feixe de lápis a apresentarem menor toxicidade em comparação com abordagens anteriores. (29) Adicionalmente, o desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão, como as recomendadas pela ASTRO no caso da IORT, tem vindo a capacitar doentes, oferecendo maior clareza e adaptando os tratamentos às suas necessidades individuais. (29)

Por fim, é importante salientar o papel que a inteligência artificial poderá desempenhar na evolução da braquiterapia, em todos os cancros, incluindo o da mama. (79) Aplicações de *machine learning* para rastreio, diagnóstico, prognóstico e personalização de tratamentos apresentam um potencial promissor para melhorar ainda mais os métodos terapêuticos e o cuidado com as doentes. (79)

Capítulo 4. Conclusão

A presente tese procurou aprofundar e consolidar o papel da braquiterapia como uma abordagem inovadora no tratamento do cancro da mama, destacando o seu impacto na evolução dos cuidados oncológicos e as suas promissoras aplicações clínicas. Foi possível demonstrar que esta técnica, ao oferecer uma irradiação precisa e direcionada, não só preserva a qualidade de vida das doentes como também promove um equilíbrio inigualável entre eficácia terapêutica e redução de toxicidades. Ao longo deste trabalho, revelou-se que a braquiterapia transcende os paradigmas convencionais de tratamento, apresentando-se como uma solução personalizada que se adapta às características clínicas e individuais de cada doente.

Entre os principais contributos da braquiterapia, destacam-se a PBI e o boost, ou reforço da dose. Ambas as abordagens demonstraram equivalência em controlo local e sobrevivência global quando comparadas à WBI, mas com vantagens adicionais, como menor toxicidade e melhores resultados cosméticos. Estas características fazem da braquiterapia uma escolha preferencial em pacientes com tumores de baixo risco, permitindo tratamentos mais localizados e rápidos.

Entre as principais vantagens desta modalidade, salienta-se a sua capacidade de preservar órgãos críticos como o coração e os pulmões, mitigando significativamente os riscos de toxicidades tardias, como a fibrose ou a cardiotoxicidade. Este benefício é particularmente evidente em casos de tumores localizados na mama esquerda, onde a braquiterapia minimiza a exposição desnecessária de tecidos adjacentes. Tal característica reafirma o seu potencial em tratamentos que visam não apenas a cura oncológica, mas também a preservação do bem-estar integral da paciente. Para além disso, o tempo reduzido de tratamento, muitas vezes concluído em poucos dias, traduz-se num benefício prático substancial, diminuindo o impacto logístico para as doentes e reforçando a sua adesão ao plano terapêutico.

A flexibilidade da braquiterapia é outro ponto forte, e reflete-se no desenvolvimento de técnicas avançadas, como a braquiterapia multicateter e os dispositivos híbridos, que possibilitam uma adaptação precisa às características de cada paciente e às especificidades anatómicas e clínicas de cada caso. A personalização do tratamento é, desta forma, particularmente relevante em situações desafiadoras, como a reirradiação em casos de recidiva local, onde a braquiterapia se apresenta como uma alternativa viável à cirurgia mais invasiva ou à radioterapia externa. Estas abordagens não só ampliam o leque de

possibilidades terapêuticas, como também reforçam a importância de uma medicina centrada na doente.

No entanto, apesar das suas inegáveis vantagens, subsistem desafios significativos que necessitam de ser superados para que a braquiterapia atinja o seu pleno potencial. A sua implementação requer investimentos consideráveis em infraestruturas especializadas e a nível tecnológico, bem como na formação contínua de equipas médicas multidisciplinares, algo que nem todos os centros oncológicos e hospitais podem oferecer. A desigualdade no acesso a equipamentos e serviços, como evidenciado em regiões mais periféricas, reforça a necessidade de políticas públicas que assegurem a equidade no tratamento oncológico em Portugal.

Outro desafio que merece atenção é a padronização de protocolos, essencial para garantir a comparabilidade de resultados e a confiança na sua aplicação. Ensaios clínicos mais robustos, com maior diversidade populacional e de longo prazo, são fundamentais para consolidar o papel da braquiterapia em cenários clínicos menos explorados e para delinear diretrizes claras de prática clínica.

Olhando para o futuro, é notório que os avanços tecnológicos desempenharão um papel crucial na evolução da braquiterapia. A integração de inteligência artificial para planeamento e dosimetria promete otimizar ainda mais a precisão dos tratamentos, enquanto novos regimes hipofracionados poderão oferecer soluções ainda mais práticas e eficazes. Este contínuo progresso confirma que a braquiterapia não é apenas uma ferramenta terapêutica, mas também um símbolo do avanço médico, onde a inovação tecnológica se alinha com um profundo respeito pelas necessidades e o bem-estar das pessoas tratadas.

Em jeito de conclusão, a braquiterapia exemplifica o equilíbrio entre ciência, inovação e humanidade. Representa um marco no progresso da radioterapia, não apenas pela sua precisão tecnológica, mas também pelo compromisso com a preservação da qualidade de vida das pacientes. Como afirmou Victor Hugo, 'Nada é tão poderoso quanto uma ideia cujo tempo chegou', e a braquiterapia é a materialização dessa ideia, consolidando a ideia de que o progresso médico vai além da tecnologia e integra soluções eficazes no combate ao cancro com um cuidado atento e uma valorização genuína da dignidade dos que enfrentam esta doença.

Capítulo 5. Referências Bibliográficas

1. Cancer Today [Internet]. Who.int. 2024 [cited 2024 Dec 7]. Available from: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&sexes=2&populations=903_904_905_908_909_935
2. Monsanto F, Lança C, Cravo E Sá A, Coelho CM, Carolino E. Influência do tratamento de radioterapia na qualidade de vida dos doentes com cancro de mama.
3. de Campos TPR, de Lima CF, Cuperschmid EM. Radioterapia adjuvante em câncer de mama com balão de ^{99m}Tc comparativo ao balão HDR ¹⁹²Ir. *Radiologia Brasileira*. 2016 Mar 1;49(2):92–7.
4. Reis I, Pereira H, Azevedo I, Conde J, Bravo I, Craveiro R, et al. Breast cancer local recurrence under the form of inflammatory carcinoma, treated with concurrent radiation and chemotherapy, a case report. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2014;19(1):65–8.
5. Radioterapia - IPO Lisboa [Internet]. IPO - Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. Available from: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/tratamento/radioterapia/>
6. Manuel L, Marques L. INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA Avaliação das necessidades da braquiterapia contemporânea e os desafios de implementação do paradigma: cuidados de Radioterapia baseados no valor.
7. Balgobind B v., Koedooder K, Zúñiga DO, Fajardo RD, Rasch CRN, Pieters BR. A review of the clinical experience in pulsed dose rate brachytherapy. Vol. 88, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
8. Periasamy K, Karunanithi G, Cholayil S, Dharanipragada K, Neelakanadan V. Dosimetric comparison between interstitial brachytherapy and volumetric-modulated arc therapy for tumor bed boost in breast cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2021;13(3):302–9.
9. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;9(6):581–9.
10. Eaton DJ. Electronic brachytherapy-current status and future directions. Vol. 88, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
11. Lim YK, Kim D. Brachytherapy: A Comprehensive Review. *Progress in Medical Physics*. 2021 Jun 30;32(2):25–39.
12. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 Sep;69(5):386–401.

13. Mayer C, Kumar A. Brachytherapy [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562190/>
14. Chen D, Parsa R, Chauhan K, Lukovic J, Han K, Taggar A, et al. Review of brachytherapy clinical trials: a cross-sectional analysis of ClinicalTrials.gov. *Radiation Oncology*. 2024 Dec 1;19(1).
15. Pinheiro J, Rodrigues D, Fernandes P, Pereira A, Trigo L. Synchronous bilateral breast cancer patients submitted to conservative treatment and brachytherapy – The experience of a service. Vol. 23, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Urban and Partner; 2018. p. 322–30.
16. Garduño-Sánchez S, Villanego-Beltrán I, de las Peñas-Cabrera MD, Jaén-Olasolo J. Comparison between Accelerated Partial Breast Irradiation with multicatheter interstitial brachytherapy and Whole Breast Irradiation, in clinical practice. *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Jan 1;24(1):24–33.
17. Skowronek J, Chicheł A. Brachytherapy in breast cancer: An effective alternative. Vol. 18, *Przegląd Menopauzalny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2014. p. 48–55.
18. Balgobind B v., Koedooder K, Zúñiga DO, Fajardo RD, Rasch CRN, Pieters BR. A review of the clinical experience in pulsed dose rate brachytherapy. Vol. 88, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
19. Kostova-Lefterova D, Vasileva-Slaveva M, Maslyankov S, Konsoulova A, Atanasova M, Paycheva T, et al. Intraoperative radiotherapy with balloon-based electronic brachytherapy system—A systematic review and first Bulgarian experience in breast cancer patients. Vol. 28, *Current Oncology*. MDPI; 2021. p. 3932–44.
20. Dzhugashvili M, Veldeman L, Kirby AM. The role of the radiation therapy breast boost in the 2020s. *Breast*. 2023 Jun 1;69:299–305.
21. Götz TI, Lahmer G, Brandt T, Kallis K, Strnad V, Bert C, et al. On the use of particle filters for electromagnetic tracking in high dose rate brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2017 Sep 12;62(19):7617–40.
22. Cozzi S, Augugliaro M, Ciammella P, Botti A, Trojani V, Najafi M, et al. The Role of Interstitial Brachytherapy for Breast Cancer Treatment: An Overview of Indications, Applications, and Technical Notes. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
23. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2024;46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
24. Li C, Lin JF, Yeh HL. Dosimetric characteristics of accelerated partial breast irradiation by interstitial multicatheter brachytherapy with intraoperative free-hand

- implantation in the treatment of early breast cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2021 Mar 1;22(3):27–34.
25. Feizi N, Arvandi S, Feli M, Mohammadian F, Zahiri Z, Shamsi A, et al. Predictors of poor cosmesis in breast cancer patients treated with adjuvant whole breast radiation therapy plus high-dose-rate interstitial brachytherapy boost after breast conservation surgery. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2022;14(5):429–37.
 26. Sarmiento S, Costa F, Pereira A, Lencart J, Dias A, Cunha L, et al. Attenuation measurements show that the presence of a TachoSil surgical patch will not compromise target irradiation in intra-operative electron radiation therapy or high-dose-rate brachytherapy. *Radiation Oncology*. 2015 Jan 9;10(1).
 27. Wang L, Sun M, Yang S, Chen Y, Li T. Intraoperative Radiotherapy Is Not a Better Alternative to Whole Breast Radiotherapy as a Therapeutic Option for Early-Stage Breast Cancer. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 28. Shah C, Al-Hilli Z, Vicini F. Advances in Breast Cancer Radiotherapy: Implications for Current and Future Practice. 2024; Available from: <https://doi.org/>
 29. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, et al. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2024 Mar 1;14(2):112–32.
 30. Cozzi S, Jamal DN, Slocker A, Laplana M, Tejedor AG, Krengli M, et al. Second breast-conserving therapy with interstitial brachytherapy (APBI) as a salvage treatment in ipsilateral breast tumor recurrence: A retrospective study of 40 patients. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019;11(2):101–7.
 31. Major T, Fröhlich G, Ágoston P, Polgár C, Takácsi-Nagy Z. The value of brachytherapy in the age of advanced external beam radiotherapy: a review of the literature in terms of dosimetry. Vol. 198, *Strahlentherapie und Onkologie*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 93–109.
 32. Dipro S, Bloomfield DJ. A Potential Blind Spot in Breast Radiotherapy: The Importance of Volume in Breast Boosts. Vol. 36, *Clinical Oncology*. Elsevier Ltd; 2024. p. 406–8.
 33. Zamagni A, Buwenge M, Ammendolia I, Ferioli M, Mandrioli A, Morganti AG, et al. Radiotherapy in elderly patients with breast cancer: A literature review of acute and late toxicity. Vol. 9, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2020. p. S173–88.
 34. Knippen S, Schönherr S, Schwedas M, Teichmann T, Howitz S, Mäurer M, et al. Low doses to the heart in daily practice for treating left-sided breast cancer using accelerated partial-breast irradiation by multicatheter brachytherapy and deep-

- inspiration breath-hold using a SIB. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2023 Apr 1;199(4):389–95.
35. Ikushima H, Ii N, Noda SE, Masui K, Murakami N, Yoshida K, et al. Patterns of care for brachytherapy in Japan. *Journal of Radiation Research*. 2024 Mar 1;65(2):168–76.
36. Brandaõ M, Morais S, Lopes-Conceicaõ L, Fontes F, Araújo N, Dias T, et al. Healthcare use and costs in early breast cancer: A patient-level data analysis according to stage and breast cancer subtype. *ESMO Open*. 2020 Nov 24;5(6).
37. Bagchi A, Jaiswal I. BRACHYTHERAPY IN BREAST CANCER. In: *Futuristic Trends in Medical Sciences Volume 3 Book 1*. Iterative International Publisher, Selfypage Developers Pvt Ltd; 2024. p. 74–84.
38. Rodríguez-Ibarria NG, Pinar B, García L, Cabezón A, Rey-Baltar D, Rodríguez-Melcón JI, et al. Ten-Year Results of Accelerated Partial-Breast Irradiation with Interstitial Multicatheter Brachytherapy after Breast-Conserving Surgery for Low-Risk Early Breast Cancer. *Cancers*. 2024 Mar 1;16(6).
39. Gimeno-Morales M, Martínez-Monge R, Martínez-Lage A, Jablonska PA, Blanco J, Martínez-Regueira F, et al. Long-term results of intraoperative multicatheter breast implant (IOMBI) for accelerated partial breast irradiation (APBI) on early breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2024 May 1;194.
40. Chirilă ME, Kraja F, Marta GN, Neves Junior WFP, de Arruda GV, Gouveia AG, et al. Organ-sparing techniques and dose-volume constrains used in breast cancer radiation therapy – Results from European and Latin American surveys. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2024 May 1;46.
41. Sirák I, Hodek M, Jandík P, Grepl J, Paluska P, Petera J. Accelerated partial breast irradiation in elderly breast cancer patients. Vol. 9, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2020. p. S29–36.
42. Lichter KE, Baniel CC, Anderson J, Bhatia R, Frick MA, Thiel CL, et al. Environmentally sustainable brachytherapy care. Vol. 21, *Brachytherapy*. Elsevier Inc.; 2022. p. 712–7.
43. Chicheł A, Burchardt W, Chyrek AJ, Bieleða G. Thermal Boost Combined with Interstitial Brachytherapy in Early Breast Cancer Conserving Therapy—Initial Group Long-Term Clinical Results and Late Toxicity. *Journal of Personalized Medicine*. 2022 Sep 1;12(9).
44. Cholewka A, Szlag M, Białas B, Kellas-Ślęczka S, Śłosarek K. The importance of the implant quality in APBI - Gliwice experience. Dosimetric evaluation. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2013;5(4):227–31.

45. González-Hernández LM, Vásquez-Trespacios E, Gallegos-Téllez EP, Corrales-Cruz LM, Javier-Gallón L, Naranjo AM. Overall Survival and Related Factors of Patients Undergoing Breast-Conserving Surgery with Boost Through Interstitial Brachytherapy in a Cancer Center in Medellin, Colombia. *South Asian Journal of Cancer*. 2023 Nov 9;12(2):112–7.
46. Kauer-Dorner D, Berger D. The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer. Vol. 13, *Breast Care*. S. Karger AG; 2018. p. 157–61.
47. Chicheł A, Burchardt WM, Kluska A, Chyrek AJ. Thermally boosted interstitial high-dose-rate brachytherapy in high-risk early-stage breast cancer conserving therapy – large cohort long-term results. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2023;28(5):661–70.
48. Turcas A, Simões R. *OncoFlash – Research Updates in a Flash!* Clinical Oncology. Elsevier Ltd; 2024.
49. Breast cancer outcomes. In 2020 [cited 2024 Nov 23]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_c63a671a-en
50. Sirak I, Pohanková D, Kašaová L, Hodek M, Motyčka P, Asqar A, et al. Cardiac doses with deep inspiration breath hold in breast cancer radiotherapy: direct comparison between WBI, PBI, and interstitial APBI. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2024;29(2):155–63.
51. Chin YS. Extreme hypofractionation in radiation therapy for patients with early breast cancer: what is the optimal technique? Vol. 69, *Journal of Medical Radiation Sciences*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. p. 143–6.
52. Hannoun-Lévi JM, Lam Cham Kee D, Gal J, Schiappa R, Hannoun A, Fouche Y, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-Year results of the single fraction elderly breast irradiation (SiFEBI) phase I/II trial. *Brachytherapy*. 2020 Jan 1;19(1):90–6.
53. Aristei C, Kaidar-Person O, Boersma L, Leonardi MC, Offersen B, Franco P, et al. The 2022 Assisi Think Tank Meeting: White paper on optimising radiation therapy for breast cancer. Vol. 187, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2023.
54. Shumway DA, Corbin KS, Farah MH, Viola KE, Nayfeh T, Saadi S, et al. Partial breast irradiation compared with whole breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2023 Sep 1;115(9):1011–9.
55. Bilski M, Konat-Bąska K, Zerella MA, Corradini S, Hetnał M, Leonardi MC, et al. *Advances in breast cancer treatment: a systematic review of preoperative*

- stereotactic body radiotherapy (SBRT) for breast cancer. Vol. 19, Radiation Oncology. BioMed Central Ltd; 2024.
56. Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiotherapy and Oncology*. 2018 Sep 1;128(3):411–20.
57. Fontes F, Pereira S, Costa AR, Gonçalves M, Lunet N. The impact of breast cancer treatments on sleep quality 1 year after cancer diagnosis. *Supportive Care in Cancer*. 2017 Nov 1;25(11):3529–36.
58. Nwachukwu CT, Henrichsen T. Radiation-associated breast angiosarcoma after strut-adjusted volume implant brachytherapy. *Radiology Case Reports*. 2024 Sep 1;19(9):3888–94.
59. Domínios de Intervenção dos Enfermeiros em Radioterapia [Internet]. AEOP. Available from: <https://www.aeop.pt/dominios-de-intervencao-dos-enfermeiros-em-radioterapia/>
60. Anderson B, Arthur D, Hannoun-Levi JM, Kamrava M, Khan A, Kuske R, et al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society. *Brachytherapy*. 2022 Nov 1;21(6):726–47.
61. Fernandes I, Cortes P. Manual de Oncologia SPO: Abordagem e tratamento do cancro da mama. 1ª Edição: Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2020.
62. for Healthcare Research A. Comparative Effectiveness Review Number 259 Partial Breast Irradiation for Breast Cancer Executive Summary [Internet]. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/accelerated-partial-breast->
63. Aristei C, Camilli F, Epifani V, Borghesi S, Palumbo I, Bini V, et al. A systematic review and meta-analysis of intraoperative electron radiation therapy delivered with a dedicated mobile linac for partial breast irradiation in early breast cancer. Vol. 76, *Breast*. Churchill Livingstone; 2024.
64. Quéro L, Guillerm S, Taright N, Michaud S, Teixeira L, Cahen-Doidy L, et al. 10-Year follow-up of 621 patients treated using high-dose rate brachytherapy as ambulatory boost technique in conservative breast cancer treatment. *Radiotherapy and Oncology*. 2017 Jan 1;122(1):11–6.
65. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female

- breast: A randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):229–38.
66. Aristei C, Maranzano E, Lancellotta V, Chirico L, Zucchetti C, Italiani M, et al. Partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. Long-term results of a phase II prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2017 Aug 1;124(2):208–13.
67. Cuttino LW, Arthur DW, Vicini F, Todor D, Julian T, Mukhopadhyay N. Long-term results from the contura multilumen balloon breast brachytherapy catheter phase 4 registry trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014 Dec 1;90(5):1025–9.
68. Pires P, Monsanto F, Furtado A. SGRT no tratamento de mama esquerda em inspiração forçada: revisão sistemática de literatura.
69. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Version 6.2024 Breast Cancer [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/>
70. CONSENSO NACIONAL DE CANCRO DA MAMA [Internet]. [cited 2024 Dez 15]. Available from: <https://api.spap.pt/estatutosdocs/56/estatutos-doc-1709309967.pdf>
71. Vavassori A, Riva G, Cavallo I, Spoto R, Dicuonzo S, Fodor C, et al. High-dose-rate brachytherapy as adjuvant local reirradiation for salvage treatment of recurrent breast cancer (balestra): A retrospective mono-institutional study. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2020;12(3):207–15.
72. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. Vol. 12, *Radiation oncology* (London, England). 2017. p. 23.
73. Guinot JL, Baixauli-Perez C, Soler P, Tortajada MI, Moreno A, Santos MA, et al. High-dose-rate brachytherapy boost effect on local tumor control in young women with breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2015 Jan 1;91(1):165–71.
74. Terheyden MM, Melchert C, Kovács G. External beam boost versus interstitial high-dose-rate brachytherapy boost in the adjuvant radiotherapy following breast-conserving therapy in early-stage breast cancer: A dosimetric comparison. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2016;8(4):294–300.
75. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Aug;108(2):197–202.

76. Clínica de Mama - IPO-PORTO [Internet]. IPO-PORTO. 2021 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://ipoport.pt/clinica/mama/>
77. Genebes C, Chand ME, Gal J, Gautier M, Raoust I, Ihrai T, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-year results of high-dose rate multi-catheter brachytherapy. *Radiation Oncology*. 2014 May 16;9(1).
78. Madaleno -Escola Superior de Saúde Lopes Dias -Instituto Politécnico de Castelo Branco D, Fernandes -Escola Superior de Saúde Lopes Dias -Instituto Politécnico de Castelo Branco P, João -Radioterapeuta no Centro Oncológico Dr^a Natália Chaves - Grupo Joaquim Chaves Saúde I. REPLANEAMENTO DE MAMA EM IMRT-REVISÃO DA LITERATURA REPLANNING OF BREAST CANCER IN IMRT TECHNIQUE Autores.
79. Lucy H. OECD Health Policy Studies Beating Cancer Inequalities in the EU SPOTLIGHT ON CANCER PREVENTION AND EARLY DETECTION.
80. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Jul 1;120(1):119–23.
81. Knippen S, Duma MN, Schwedas M, Schrott S, Drozd S, Mäurer I, et al. Cost-benefit ratio of modern medical education using micro-costing: a model calculation using the example of an innovative breast brachytherapy workshop. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2024 Apr 1;200(4):325–34.