

**Luiz Fernando Andrade Feijó**

---

**Radioterapia complementar sem reforço no  
tratamento conservador por câncer de mama:  
Impacto na recidiva local**

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. César Cabello dos Santos**

**UNICAMP**  
-2004 2005

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

**Luiz Fernando Andrade Feijó**

---

**Radioterapia complementar sem reforço no  
tratamento conservador por câncer de mama:  
Impacto na recidiva local**

---

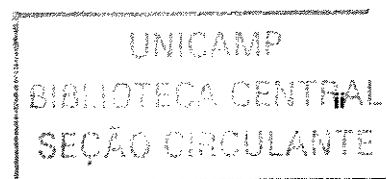
Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Ciências Médicas

**ORIENTADOR: Prof. Dr. César Cabello dos Santos**

**UNICAMP**

~~2004~~

2005



|            |                                     |
|------------|-------------------------------------|
| UNIDADE    | BC                                  |
| Nº CHAMADA | T/UNICAMP<br>F324r                  |
| V          | EX                                  |
| TOMBO BC/  | 63127                               |
| PROC.      | 16-P-00066-05                       |
| C          | <input type="checkbox"/>            |
| D          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO      | 11,00                               |
| DATA       | 15/04/05                            |
| Nº CPD     |                                     |

Bib.id 345962

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

F324r

Feijó, Luiz Fernando Andrade

Radioterapia complementar sem reforço no tratamento conservador por câncer de mama: Impacto na recidiva local / Luiz Fernando Andrade Feijó. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : César Cabello dos Santos

Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias mamárias. 2. Mamas - Câncer. 3. Quimioterapia. 4. Cirurgia. 5. Estadiamento de neoplasias. I. César Cabello dos Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: Luiz Fernando Andrade Feijó**

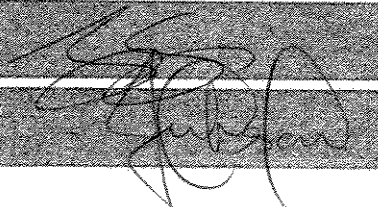
**Orientador: César Cabello dos Santos**

### **Membros:**

1.



2.



3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 28/01/2005**

***Dedico este trabalho...***

*A Elizabete minha mãe,*

*a minha mulher Laura e ao meu maior tesouro, minha filha Julia.*

# *Agradecimentos*

---

*A Sueli Chaves e a Fernanda Fraguas, por todo o carinho que recebi em todos os momentos.*

*Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, por ter me orientado nesta jornada.*

*A todos os professores da pós-graduação, em especial a Prof. Dra. Hellen Hardy e Prof. Dr. Guilherme Cecatti, pelos ensinamentos na área da pesquisa.*

*As grandes amigas Patricia, Adriana e Cássia, pelo maravilhoso período de convivência que tivemos na pós-graduação.*

*Ao Prof. Dr. Julio César Teixeira e ao Prof. Dr. José Antonio Simões, pela inestimável contribuição a esta tese no processo de qualificação.*

*A Sirlei Siani Moraes, por toda a análise estatística e principalmente por toda a ajuda que me deu nos momentos de dificuldade.*

*Aos colegas radioterapeutas Prof. Dr. Sergio Carlos B. Esteves e Dr. Maércio Oliveira da Cunha, por serem os médicos responsáveis pelo atendimento das pacientes deste estudo.*

*A ASTEC, por todo seu trabalho na produção desta tese.*

*Ao SAME, em especial a Rita e a Rogéria pela ajuda durante a coleta de dados.*

# *Sumário*

---

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                  | <b>9</b>  |
| 2.1. OBJETIVO GERAL .....                                  | 9         |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                           | 9         |
| <b>3. PUBLICAÇÃO .....</b>                                 | <b>10</b> |
| <b>4. CONCLUSÕES .....</b>                                 | <b>31</b> |
| <b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                 | <b>32</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES .....</b>              | <b>40</b> |
| <b>7. ANEXOS .....</b>                                     | <b>41</b> |
| 7.1. ANEXO 1: FICHA DE COLETA DE DADOS .....               | 41        |
| 7.2. ANEXO2: BANCO DE DADOS SEGUNDO A RECIDIVA LOCAL ..... | 44        |

## *Símbolos, Siglas e Abreviaturas*



# ***Símbolos, Siglas e Abreviaturas***

---

|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| <b>Gy</b>      | Gray                                               |
| <b>UICC</b>    | União Internacional de Combate ao Câncer           |
| <b>CAISM</b>   | Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher       |
| <b>CIE</b>     | Componente intra ductal extenso                    |
| <b>NSABP</b>   | <i>"National Surgical Adjuvant Breast Project"</i> |
| <b>Mevs</b>    | Mega eletrons volts                                |
| <b>DP</b>      | Desvio padrão                                      |
| <b>UNICAMP</b> | Universidade Estadual de Campinas                  |
| <b>HZ</b>      | Razão de risco ( <i>harzard risk</i> )             |
| <b>IC</b>      | Intervalo de confiança                             |

*Resumo*

---

## *Resumo*

---

**Objetivo:** Avaliar as taxas de recidiva local após o tratamento cirúrgico conservador de câncer de mama em mulheres submetidas à radioterapia complementar sem reforço. **Pacientes e métodos:** Foi realizado um estudo de coorte reconstituído com 128 pacientes portadoras de câncer de mama estádios I e II, que foram tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia sem reforço, no período de janeiro de 1989 a dezembro de 1996, no Setor de Mastologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A cirurgia da mama foi a quadrantectomia com axilectomia, seguida de radioterapia com 25 frações diárias de 2Gy ou 1,8Gy, cinco dias por semana. As pacientes receberam dose total de 50 ou 45Gy, respectivamente. Foi considerada recidiva local a presença de carcinoma (invasivo ou ductal in situ), confirmado através de exame anátomo-patológico, na mama tratada em qualquer momento do período de seguimento. As pacientes foram estudadas segundo os seguintes critérios: faixa etária, tamanho do tumor, presença de gânglios linfáticos axilares comprometidos e intervalo entre a data da cirurgia e a data do início da radioterapia. A análise estatística foi realizada utilizando Curvas de Kaplan Meyer para apresentar as taxas de recidivas locais e os testes de Log Rank, Wilcoxon e razão de risco para avaliar a relação entre os valores de recidiva local e as variáveis: faixa etária, tamanho do tumor, gânglios linfáticos comprometidos e intervalo entre a data da cirurgia e a data do início da radioterapia. Foi também realizada uma análise multivariada para avaliar

a independência e a associação entre as variáveis estudadas e a recidiva local.

**Resultados:** A taxa de recidiva local na população geral foi de 28% em 12 anos de seguimento. As pacientes com idade abaixo de 35 anos apresentaram risco de recidiva local três vezes maior do que as com idade acima de 35. Esses valores encontraram-se no limite da significância ( $p=0,05$ ); ( $HR=3,0$ ;  $95\%IC=1,0 - 9,0$ ). Os tumores com tamanho maior de dois centímetros apresentaram risco de recidiva local três vezes maior do que os tumores menores. Esses valores também se encontraram no limite da significância ( $p=0,05$ ); ( $HR=3,0$ ;  $95\%IC=1,0 - 9,0$ ). As taxas de recidivas locais não se associaram ao estado dos gânglios linfáticos axilares ( $p=0,09$ ); ( $HR=1,9$ ;  $95\%IC=0,8-4,9$ ), assim como não se associaram ao intervalo entre a data da cirurgia e a data do início da radioterapia ( $p=0,5$ ); ( $HR=0,9$ ;  $95\%IC=0,3-2,8$ ). Segundo a análise multivariada, a idade abaixo de 35 anos foi a que apresentou a maior associação às recidivas locais ( $HR=5,0$ ;  $95\%IC=1,6-18$ ), seguida dos tumores maiores de dois centímetros ( $HR= 4,0 - IC= 1,2 - 14$ ).

**Conclusão:** As pacientes tratadas de forma conservadora por câncer de mama e submetidas à radioterapia complementar com dose de 45 ou 50GY sem reforço apresentaram 28% de recidivas locais após 12 anos. Essa taxa foi mais elevada do que as observadas em outros estudos que utilizaram radioterapia com reforço. As com idade abaixo de 35 anos, bem como as portadoras de tumores maiores de dois centímetros, associaram-se a um maior risco de recidivas locais. Esses dados sugerem que essa forma de radioterapia seja insuficiente para o tratamento local dessas mulheres, principalmente nos casos de pacientes com idade inferior a 35 anos ou com tumores maiores de dois centímetros.

## *Summary*

---

## *Summary*

---

**Purpose:** To evaluate local recurrence rates after breast-conserving surgery for breast cancer treatment in women undergoing adjuvant radiotherapy without a boost. **Patients and methods:** A retrospective cohort study was conducted on 128 patients diagnosed with stages I and II breast cancer, who were treated with conservative surgery and radiotherapy without a boost dose in the Division of Senology at the Women's Integral Health Care Center (CAISM) of the Campinas State University (Unicamp) from January 1989 to December 1996. The type of breast surgery was quadrantectomy with axillary lymph node dissection, followed by radiotherapy delivered in 25 daily fractions of 2 Gy or 1.8 Gy, five days a week. The patients received a total radiation dose of 50 or 45 Gy, respectively. Local recurrence was defined as the presence of carcinoma (invasive or ductal in situ) in the treated breast, confirmed by histopathologic exam, at any given time during the follow-up period. The patients were studied according to the following criteria: age range, tumor size, presence of involved axillary lymph nodes and the interval between the date of surgery and the date when radiotherapy began. Statistical analysis was performed using Kaplan Meyer curves to show local recurrence rates. The log-rank test, the Wilcoxon test and risk ratio were used to evaluate the relationship between local recurrence values and variables, e.g. age range, tumor size, lymph node involvement and the interval between date of surgery and date when

radiotherapy began. Multivariate analysis was also performed to evaluate independence and the association between the variables studied and local recurrence. **Results:** The local recurrence rate was 28% in the general population at twelve years of follow-up. Patients under 35 years had three times more risk of developing local recurrence than those older than 35 years. These values were found within the significance limit ( $p=0.05$ ); ( $HR=3.0$ ;  $95\%CI=1.0 - 9.0$ ). Women with tumors larger than 2 centimeters had three times more risk of developing local recurrence than those with smaller tumors. These values were also found within the significance limit ( $p=0.05$ );( $HR=3.0$ ;  $95\%CI=1.0 - 9.0$ ). Local recurrence rates were neither associated with axillary lymph node status ( $p=0.09$ ); ( $HR=1.9$ ;  $95\%CI=0.8-4.9$ ), nor with the interval between the date of surgery and the date when radiotherapy began ( $p=0.5$ ); ( $HR=0.9$ ;  $95\%CI=0.3-2.8$ ). According to multivariate analysis, age under 35 years was most strongly associated with local recurrences ( $HR=5.0$ ;  $95\%CI=1.6-18$ ), followed by tumors larger than 2 centimeters ( $HR= 4.0$ ;  $95\%CI= 1.2 - 14$ ). **Conclusion:** Patients treated conservatively for breast cancer and undergoing adjuvant radiotherapy in doses of 45 or 50 Gy without a boost had local recurrence rates of 28% after 12 years. This rate was higher than those observed in other studies using radiotherapy with a boost. Age under 35 years and tumors larger than 2 centimeters were associated with a higher risk of local recurrences. Our data suggest that this type of radiotherapy was insufficient for the local treatment of these women, especially patients under 35 years of age or those with tumors larger than two centimeters.

## ***Introdução***

---

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



# *1. Introdução*

---

A cirurgia conservadora para o tratamento do câncer de mama é a opção preferencial das mulheres (CURRAN *et al.*, 1998; VERONESI *et al.*, 1990). A possibilidade da preservação parcial da glândula mamária contribui de forma evidente na manutenção da imagem corporal e da auto-estima (SCHAIN *et al.*, 1994).

A prática dessa abordagem cirúrgica passou a ser utilizada na década de 70, tendo sido avaliada através de ensaios clínicos, anos após por VERONESI *et al.*, (1981) e FISHER *et al.*, (1986). Após vinte anos de seguimento, observaram-se índices de sobrevida equivalentes entre as mulheres submetidas às mastectomias ou ao tratamento conservador (MANSFIELD *et al.*, 1995; FISHER *et al.*, 2002; VERONESI *et al.*, 2002; ARRIAGADA *et al.*, 2003).

Os tipos mais utilizados de cirurgia conservadora para o câncer de mama são a quadrantectomia e a lumpectomia, sendo que o esvaziamento dos gânglios linfáticos axilares é preconizado em ambas as técnicas. Além disso, a radioterapia complementar na mama operada é fundamental para a diminuição das recidivas locais (VERONESI *et al.*, 1995).

A radioterapia, associada à cirurgia no tratamento do câncer de mama, foi iniciada na década de 50 com McWHIRTER (1955). Apoiado na hipótese da disseminação tumoral devido ao comportamento de extensão local de Halsted, (1894), McWHIRTER preconizava uma cirurgia menos radical: a mastectomia total associada à radioterapia na parede torácica e nas drenagens linfáticas. Esta técnica obteve resultados semelhantes ao tratamento feito com a mastectomia radical (KAAE e JOHANSEN, 1977; FISHER *et al.*, 1985).

Algumas décadas após, quando surgiu o desenho do tratamento conservador, menos agressivo e mutilante, baseado na retirada da área mamária comprometida com margens de segurança, surge também a possibilidade de associar radioterapia na mama restante para complementar esse tratamento (VERONESI *et al.*, 1981; FISHER *et al.*, 1985).

Após 20 anos de seguimento de mulheres operadas com essa técnica e submetidas à radioterapia complementar, observaram-se taxas de recorrências locais muito baixas, em torno de 8% a 9%. Esse conhecimento, agregado ao fato de o tratamento conservador apresentar valores de sobrevida semelhantes aos observados nas mastectomias, nos permitiram validar essa modalidade de tratamento (VERONESI *et al.*, 2002).

Apesar dos resultados satisfatórios para o tratamento conservador com relação às recidivas locais, ainda não há consenso com relação à dose total e à necessidade ou não de um reforço com radiação no leito cirúrgico da mama operada. Pelo fato da maior parte das recidivas locais ocorrerem na área do tumor e estarem relacionadas à presença de doença residual, devido ao

caráter de multifocalidade do câncer da mama, doses mais baixas de radiação não seriam suficientes para esterilizar células tumorais ainda viáveis após o ato cirúrgico (KURTZ *et al.*, 1989; VERONESI *et al.*, 2002). Por esse motivo, o uso de um reforço de dose nesse local, poderia aumentar o controle dessa área (ROMESTAING *et al.*, 1997). Em contra partida, uma dose muito elevada de radioterapia, que não ocasionasse uma diminuição na taxa de recidiva local, estaria apenas agregando toxicidade para as pacientes, além do aumento desnecessário do custo e do tempo de tratamento, reduzindo a capacidade de atendimento dos serviços (HEIMANN *et al.*, 1996).

Classicamente, a radioterapia realizada após a cirurgia conservadora deve estender-se por toda a mama restante. Também podem ser irradiadas as áreas dos gânglios linfáticos regionais, a da mamária interna e fossa supraclavicular, assim como em situações particulares, a da região axilar.

As doses preconizadas para o tratamento da mama restante são de 45 ou 50Gy, entretanto, por ainda não estar definida a necessidade de complementação de dose no leito cirúrgico, existem grupos que utilizam reforços que variam de 10 a 20Gy (HEIMANN *et al.*, 1996; RUTQVIST, 1996; ROMESTAING *et al.*, 1997; ZISSIADIS *et al.*, 1997; VERONESI *et al.*, 2002).

Em contra partida, há um grupo, com grande importância histórica, pertencente ao “*National Surgical Adjuvant Breast Project*” (NSABP) que utilizou apenas a dose de 50Gy sem reforço após tumorectomia com margens livres que obteve uma taxa de recidiva local pouco maior que a dos que utilizaram

reforços de dose locais, na ordem de 14% em vinte anos (FISHER *et al.*, 1989; FISHER *et al.* 2002) (Quadro 1).

| <b>Autor</b>                   | <b>Cirurgia</b>          | <b>Dose de Radioterapia</b> | <b>Taxa de Recidiva (%)</b> |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| FISHER <i>et al.</i> , 2002    | Tumorectomia             | 50Gy (sem reforço)          | 14,3 (20 anos)              |
| VERONESI <i>et al.</i> , 2002  | Quadrantectomia          | 50Gy + 10Gy (reforço)       | 8,8 (20 anos)               |
| ROMESTAING <i>et al.</i> 1997  | Tumorectomia             | 50Gy + 10 Gy (reforço)      | 3,6 (5 anos)                |
| ARRIAGADA <i>et al.</i> , 2003 | Tumorectomia             | 45Gy + 15Gy (reforço)       | 12 (22 anos)                |
| ZISSIADIS <i>et al.</i> , 1997 | Tumorectomia / Quadrant. | 50Gy + 20Gy (reforço)       | 10 (10 anos)                |

**Quadro 1:** Recidiva local segundo tratamento por tempo de seguimento

O uso da complementação de dose de radioterapia não é o único aspecto que poderia influenciar o resultado final em termos de controle local. Existem outros fatores intrínsecos ao paciente e ao tumor que também podem fazê-lo. A identificação de fatores clínicos e/ou anatomopatológicos associados à recidiva local, facilitaria a seleção de mulheres que poderiam melhor se beneficiar com doses complementares de radioterapia (RECHT *et al.*, 1985; RUTQVIST, 1996).

Observou-se que mulheres com fatores associados a bom prognóstico, obtiveram melhor controle local ao receberem a complementação de dose (BOYAGES *et al.*, 1990; CLARKE e MARTINEZ 1992 ; HEIMANN *et al.*, 1996). No entanto, esse controle tornou-se ainda maior quando o grupo apresentou fatores de maior risco para recidiva local.

Os fatores que mais estão relacionados com o risco de recidiva local são: a faixa etária, o tamanho do tumor, o comprometimento dos gânglios linfáticos, o tempo entre a data da cirurgia e início da radioterapia, a presença de margens cirúrgicas comprometidas, a presença de componente intra-ductal extenso e a utilização de tratamento sistêmico adjuvante (HAFFTTY *et al.*, 1989; KURTZ *et al.*, 1989; LOCKER *et al.*, 1989).

Apesar de muitos estudos, alguns desses fatores prognósticos apresentam valores controversos na literatura (PEZNER *et al.*, 1988; RECHT e HARRIS, 1990; GALINSKY *et al.*, 1994; ZISSIADIS *et al.*, 1997; FREEDMAN *et al.*, 1999). Os mais reconhecidos são: a faixa etária e margens cirúrgicas comprometidas (SCHNITT *et al.*, 1994; SMITT *et al.*, 1995; MACMILLAN *et al.*, 1997; FRAZIER *et al.*, 2001).

Dos fatores vinculados ao hospedeiro, o mais relacionado à recidiva local é a faixa etária da paciente. As mulheres com idade menor de 35 anos apresentaram maior risco de recidiva local (MATTEWS *et al.*, 1988; RECHT *et al.*, 1988; NEFF *et al.*, 1996; ZISSIADIS *et al.*, 1997).

O tamanho e o estágio clínico são fatores prognósticos reconhecidos para recidivas locais e sistêmicas (GAMEL *et al.*, 1996). Porém, para os tumores iniciais, nos casos de pacientes submetidas a tratamento conservador, esses fatores, por vezes, não influenciam a recidiva local (CALLE *et al.*, 1986; DUBOIS *et al.*, 1988). Essa discrepância de resultados pode ser explicada pela avaliação não adequada das margens de ressecção tumoral e pelas diferenças de técnicas

do tratamento radioterápico; como por exemplo, o uso de complementação de dose de radioterapia. (PEZNER *et al.*, 1988; FRAZIER *et al.*, 2001).

A presença de gânglios linfáticos axilares envolvidos pela doença está associada à piora dos índices de sobrevida dessas pacientes, no entanto em relação às recidivas locais, ainda não se estabeleceu o mesmo comportamento (HALVERSON *et al.*, 1993; MAGEE *et al.*, 1996).

O tempo entre a data da cirurgia e o início da radioterapia tem mostrado influência na presença de recidivas locais. Esse conhecimento modifica o planejamento terapêutico. Frequentemente as pacientes devem ser submetidas à quimioterapia adjuvante. Por vezes, não é aconselhável o uso concomitante da radioterapia com citostáticos, devido ao aumento da toxicidade locoregional. Dessa forma, a determinação da melhor seqüência de tratamentos tem que ser avaliada criteriosamente. O atraso no início da radioterapia poderia piorar o controle locorregional. Esse fato teria sua explicação porque quanto maior o intervalo entre os tratamentos, maiores as chances de haver proliferações celulares que dificultariam a erradicação das células tumorais residuais pela radioterapia (BUCHHOLZ *et al.*, 1993; FROUD *et al.*, 2000).

As margens cirúrgicas comprometidas constituem o fator intrínseco ao tumor com maior associação ao risco de falha local, após o tratamento conservador (LOCKER *et al.*, 1989; RECHT e HARRIS, 1990; MACMILLAN *et al.*, 1997; FREEDMAN *et al.*, 1999). As mulheres com margens comprometidas por tumor, apresentam um índice de recidiva local significativamente maior quando comparadas às mulheres com margens livres

(PEZNER *et al.*, 1988; GALINSKY *et al.*, 1994; ZISSIADIS *et al.* 1997). A presença de multifocalidade e, ou multicentricidade tumorais, dificultam a realização do tratamento conservador, aumentando a probabilidade de haver doença residual após a cirurgia, bem como as falhas locais neste tipo de tratamento (FISHER, *et al.*, 1975).

Uma das manifestações da multicentricidade e multifocalidade do carcinoma invasivo de mama é o componente intra-ductal extenso (CIE). O CIE é um achado histológico caracterizado pela presença de 25% ou mais do extensão tumoral como carcinoma ductal "*in situ*" (HARRIS e HELLMAN, 1983; RECHT *et al.*, 1988; SCHNITT *et al.*, 1989). Esse fator também parece aumentar o risco de recidivas locais (FISHER *et al.*, 1986, CLARKE *et al.*, 1985).

Dessa forma, o estudo da necessidade da realização do reforço de dose em pacientes submetidas ao tratamento conservador por câncer de mama pode trazer importantes contribuições. Se for estabelecido que essa modalidade de radioterapia não apresenta controle local melhor do que a não realização do reforço, pode-se poupar às pacientes receber uma dose extra e desnecessária de irradiação. Isto diminuiria o tempo de tratamento, os efeitos tóxicos colaterais e os custos, aumentando assim a disponibilidade dos serviços de radioterapia para alocar novas pacientes. Porém, se isso não se mostrar verdadeiro, deve-se realizar a complementação de dose no leito tumoral, de outra forma os tratamentos estariam incompletos e com menor eficiência no controle da doença (LEVITT, 1994).

Neste contexto atual, na busca de melhores modalidades de radioterapia, estão sendo realizados ensaios que também estudam a utilização exclusiva de irradiação no leito tumoral. Apenas o local onde poderia ser aplicado o reforço é tratado nestes grupos. Para isto, utilizam-se doses únicas, equivalentes às doses totais realizadas no tratamento conservador, sem que toda a mama receba a irradiação (VERONESI *et al.*, 2003; VAIDYA *et al.*, 2004).

Dessa forma é fundamental avaliar as pacientes submetidas às diferentes modalidades de radioterapia e às respectivas taxas de recidivas locais para que se possa buscar tratamentos mais adequados.

Durante um determinado tempo, realizamos um protocolo de tratamento de mulheres portadoras de cânceres de mama iniciais, submetidas a quadrantectomias com axilectomias, no setor de radioterapia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Essas pacientes foram tratadas com doses de 45 ou 50GY sem o reforço local, baseando-se nos dados do NSABP-B06 (FISHER *et al.*, 1989). Após mais cinco anos, tivemos a possibilidade de estudar de forma longitudinal o comportamento dessa população, segundo a recidiva local. Acreditamos que esses dados podem trazer alguns benefícios para a decisão da melhor forma radioterápica de se abordar o tratamento conservador por câncer de mama.



## ***Objetivos***

---

## ***2. Objetivos***

---

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar as taxas de recidivas locais após dez anos de seguimento em mulheres com câncer de mama estádios I e II, que foram submetidas à cirurgia conservadora com radioterapia complementar sem reforço.

### **2.2. Objetivos específicos**

2.2.1. Detectar a taxa de recidiva local na população estudada.

Avaliar as associações entre recidiva local e:

2.2.2. A faixa etária das mulheres no início do tratamento;

2.2.3. O tamanho do tumor;

2.2.4. O comprometimento dos gânglios linfáticos axilares;

2.2.5. O intervalo de tempo entre a data da cirurgia e o início da radioterapia.

***Publicação***

---

### *3. Publicação*

---

**Successful Submission Confirmation**      12 Jan 2005 15:40

Your manuscript has been successfully uploaded to The Breast Journal. You will receive future communications via e-mail.

Your manuscript number is: **TBJ-00005-2005**

Please make note of your manuscript number. You will receive an e-mail from TBJ within 24 hours of the end of this process, confirming receipt of your submission.

**Adjuvant radiotherapy without a boost in conservative treatment for breast cancer: Impact on local recurrence**

Luiz Fernando Andrade Feijó<sup>1</sup>

César Cabello dos Santos<sup>2</sup>

Sergio Esteves<sup>1</sup>

Henrique Benedito Brenelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiotherapy Service of the Women's Integral Health Care Center/CAISM –  
The Campinas State University/UNICAMP

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology –The Campinas State  
University/UNICAMP

**Correspondence:**

César Cabello dos Santos

Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP

Cidade Universitária

cabello@correionet.com.br

## Summary

**Purpose:** To evaluate local recurrence rates after breast-conserving surgery for breast cancer treatment in women undergoing adjuvant radiotherapy without a boost. **Patients and methods:** A retrospective cohort study was conducted on 128 patients diagnosed with stages I and II breast cancer, who were treated with conservative surgery and radiotherapy without a boost dose in the Division of Senology at the Women's Integral Health Care Center (CAISM) of the Campinas State University (Unicamp) from January 1989 to December 1996. The type of breast surgery was quadrantectomy with axillary lymph node dissection, followed by radiotherapy delivered in 25 daily fractions of 2 Gy or 1.8 Gy, five days a week. The patients received a total radiation dose of 50 or 45 Gy, respectively. Local recurrence was defined as the presence of carcinoma (invasive or ductal in situ) in the treated breast, confirmed by histopathologic exam, at any given time during the follow-up period. The patients were studied according to the following criteria: age range, tumor size, presence of involved axillary lymph nodes and the interval between the date of surgery and the date when radiotherapy began. Statistical analysis was performed using Kaplan Meyer curves to show local recurrence rates. The log-rank test, the Wilcoxon test and risk ratio were used to evaluate the relationship between local recurrence values and variables, e.g. age range, tumor size, lymph node involvement and the interval between date of surgery and date when radiotherapy began. Multivariate analysis was also performed to evaluate independence and the association between the variables studied and local

recurrence. **Results:** The local recurrence rate was 28% in the general population at twelve years of follow-up. Patients under 35 years had three times more risk of developing local recurrence than those older than 35 years. These values were found within the significance limit ( $p=0.05$ ); (HR=3.0; 95%CI=1.0 – 9.0). Women with tumors larger than 2 centimeters had three times more risk of developing local recurrence than those with smaller tumors. These values were also found within the significance limit ( $p=0.05$ ); (HR=3.0; 95%CI=1.0 – 9.0). Local recurrence rates were neither associated with axillary lymph node status ( $p=0.09$ ); (HR=1.9; 95%CI=0.8-4.9), nor with the interval between the date of surgery and the date when radiotherapy began ( $p=0.5$ ); (HR=0.9; 95%CI=0.3-2.8). According to multivariate analysis, age under 35 years was most strongly associated with local recurrences (HR=5.0; 95%CI=1.6-18), followed by tumors larger than 2 centimeters (HR= 4.0; 95%CI= 1.2 – 14). **Conclusion:** Patients treated conservatively for breast cancer and undergoing adjuvant radiotherapy in doses of 45 or 50 Gy without a boost had local recurrence rates of 28% after 12 years. This rate was higher than those observed in other studies using radiotherapy with a boost. Age under 35 years and tumors larger than 2 centimeters were associated with a higher risk of local recurrences. Our data suggest that this type of radiotherapy was insufficient for the local treatment of these women, especially patients under 35 years of age or those with tumors larger than two centimeters.

## Introduction

Determining the optimal dose and the anatomic areas requiring treatment have always been the greatest challenges in radiotherapy. In early-stage breast cancers treated with breast-conserving surgery, the importance of adjuvant radiotherapy has become well established <sup>1,2</sup>. However, less than a decade ago, the total dose of radiation required and the use of a boost dose for treatment had not yet been defined <sup>3,4</sup>. There is clear evidence that delivery of a boost dose to the involved quadrant is efficient to lower local recurrence rates <sup>5</sup>. However, the local recurrence rates found by some authors using a boost dose were not much different from those found in the classic NSABP-B06 study. The NSABP used the dose recommended for breast treatment without a boost dose and obtained local control rates that were equivalent to those seen in boost treatment <sup>2</sup>. Based upon these data, there are currently authors who do not use the boost treatment model <sup>6</sup>.

In practice, increasing the final radiotherapy dose, when it is not associated with a better outcome, may produce more toxicity, prolonging treatment time and raising the financial cost. This leads to a decrease in the institution's treatment capacity.

In addition to using radiotherapy with or without a boost dose, it is imperative to study other factors also associated with local recurrence that can define subgroups at risk for recurrence. These associated factors could determine the need for a boost dose or the most efficient type of radiotherapy for these patients.



Historically, the Division of Senology in the Women's Integral Health Care Center (CAISM) at the Campinas State University (Unicamp) had treated a group of women with breast-conserving surgery, followed by radiotherapy to the affected quadrant of the breast. Radiotherapy was delivered in 25 sessions of 45 to 50 Gy without using a boost dose. The purpose of this paper was to detect the local recurrence rates in this group, gain understanding and seek to define a better radiotherapy regime for early-stage breast cancer treated with conservative surgery.

## Patients and Methods

This study was approved by the Research Ethics Institutional Committee (CEP:086/2003). A retrospective cohort study was conducted to assess medical records of 310 women treated in CAISM/UNICAMP, from January 1, 1989 to December 1996. Patients with breast carcinoma were diagnosed by histopathologic exam and underwent quadrantectomy with axillary lymph node dissection for pathologic stages I or II (UICC-1987).

Approximately 85 patients were excluded from the study for receiving neoadjuvant chemotherapy, since chemotherapy could have a confounding effect on the pathologic staging of the disease. A patient with a tumor larger than 5 centimeters, and six patients with intraductal carcinomas were also excluded. Approximately 80 patients did not have minimum data, i.e. histopathologic results, free resection margins in the quadrant or any postoperative follow-up. Patient medical records describing free surgical margins that were located less than 1 millimeter from the tumor component (invasive carcinoma or carcinoma "in situ") and examined under light microscope (400X) were excluded. Thus, the total number of patients evaluated in this study was 128 patients. Of the total number of patients analyzed, about 80% received adjuvant treatment with chemotherapy and/or hormone therapy. The remaining patients received hormone therapy or only follow-up.

A cobalt-60 machine was used to perform radiotherapy in 89% of the patients. In the remaining patients, a 10 MeV-linear accelerator was used to provide energy. All patients received irradiation to the remaining breast with

tangential and opposite fields. Sixty-two per cent of the patients received radiotherapy to the supraclavicular fossa with a targeted field and a dose prescribed within the 100% curve. Sixty-two per cent of the patients received radiotherapy to the internal mammary field and only 5% received treatment with a posterior axillary field. In 22% of the patients, the total treatment dose was 45 Gy in daily fractions of 1.8 Gy, five days a week. In the remaining patients, the total dose delivered was 50 Gy, in daily fractions of 2 Gy, five fractions per week. Thus, overall radiotherapy treatment time was a mean of 42 days.

Clinical follow-up of the patients was done in the outpatient facilities at the Surgical and Medical Oncology Departments in the Division of Senology. At each visit, anamnesis and a complete physical examination were performed. Subsidiary exams were done according to the institution's follow-up guidelines.

For statistical analysis, Kaplan Meyer survival curves were constructed to show local recurrence rates. The log-rank test, the Wilcoxon test and risk ratio were used to evaluate the correlation between local recurrence rates and the following variables: age range, tumor size, nodal involvement and interval between the date of surgery and the date when radiotherapy began. Multivariate analysis was also performed to study independence and the association between the variables studied and local recurrence rates. Values lower than 5 % ( $p < 0.05$ ) were considered significant.

## Results

The mean follow-up time was eight years (0.5–14; SD= 3). The mean age of the group was 52 years (24–78; SD=14). Regarding age distribution, ten women were under 35 and 108 women were 35 or older. Concerning tumor size, 38% of the patients had tumors smaller than 2 centimeters, 57% had tumors between 2 and 5 centimeters and in 5% of the patients, tumor size was unidentified. Regarding lymph node status, 55% of the patients had no nodal involvement, 31% had 1 to 3 lymph nodes involved and 14% had 4 or more nodes involved.

Time between date of surgery and the beginning of radiotherapy was a mean of three months (DP = 1.5).

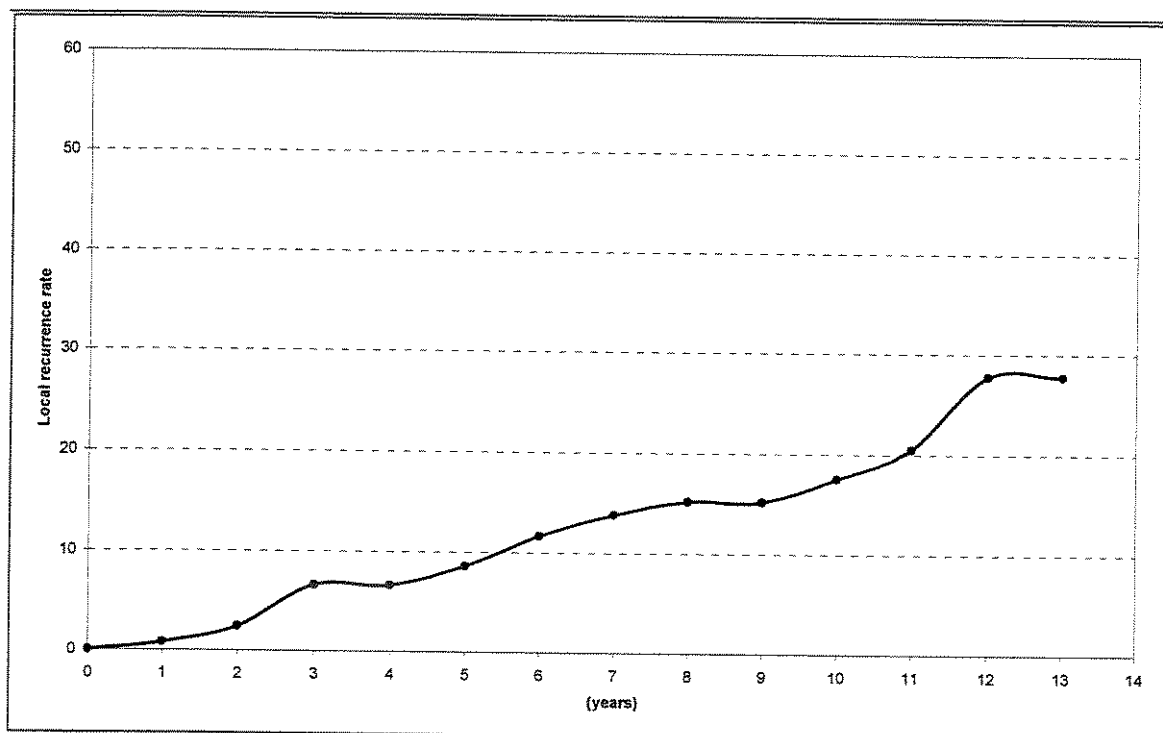
Local recurrences were observed in 28% of the population studied at 12 years of follow-up. Recurrence rates remained constant throughout time (Graph 1).

In women under 35 years of age (n=10), local recurrences were observed in 55% compared to 26% in the group that was 35 or older (n=108) ( $p= 0.05$ ). Younger patients had three times more risk of developing local recurrences than those aged 35 or older (HR=3.0; 95% CI=1.0-9.0). Local recurrence rate was 41% in patients with tumors larger than 2 centimeters (n=72) and 7% in patients with tumors smaller than two centimeters (n=49), ( $p= 0.05$ ) (Table1, Graph 2). Patients with tumors larger than two centimeters had three times the risk of developing local recurrences than those with smaller tumors (HR=3,0; 95%CI=1,0-9,0) (Table 1, Graph 3).

Regarding lymph node involvement, recurrence rates were 28% for patients with nodal involvement (n=54), and 28.2% for patients without nodal involvement (n=67); (p=0.09) (Table1; Graph 4). No differences between groups were observed.

Regarding the time between date of surgery and the beginning of radiotherapy, patients who started treatment within two months after surgery (n=35) had a local recurrence rate of 70%, while those beginning treatment more than two months after surgery (n=96) had a local recurrence rate of 21% (p=0.45) (Table 1; Graph 5). No differences between groups were observed.

According to multivariate analysis, age under 35 years was the variable most strongly associated with local recurrences (HR=5,0; 95%CI=1.6-18), followed by tumors larger than 2 centimeters (HR= 4.0; 95%CI= 2 – 14) (Table 2).

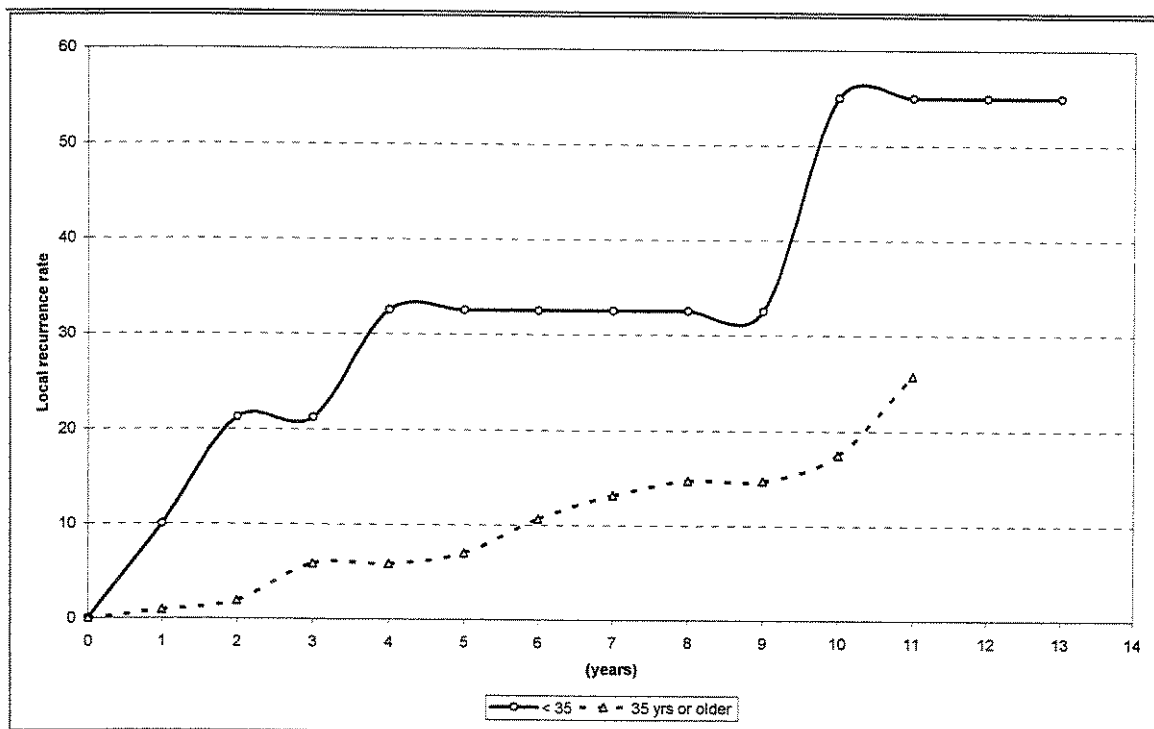


**Graph 1: Local recurrence rates according to time (n=128)**

**Table 1 – Distribution of local recurrences in time according to age range, tumor size, nodal involvement and time between surgery and beginning of radiotherapy**

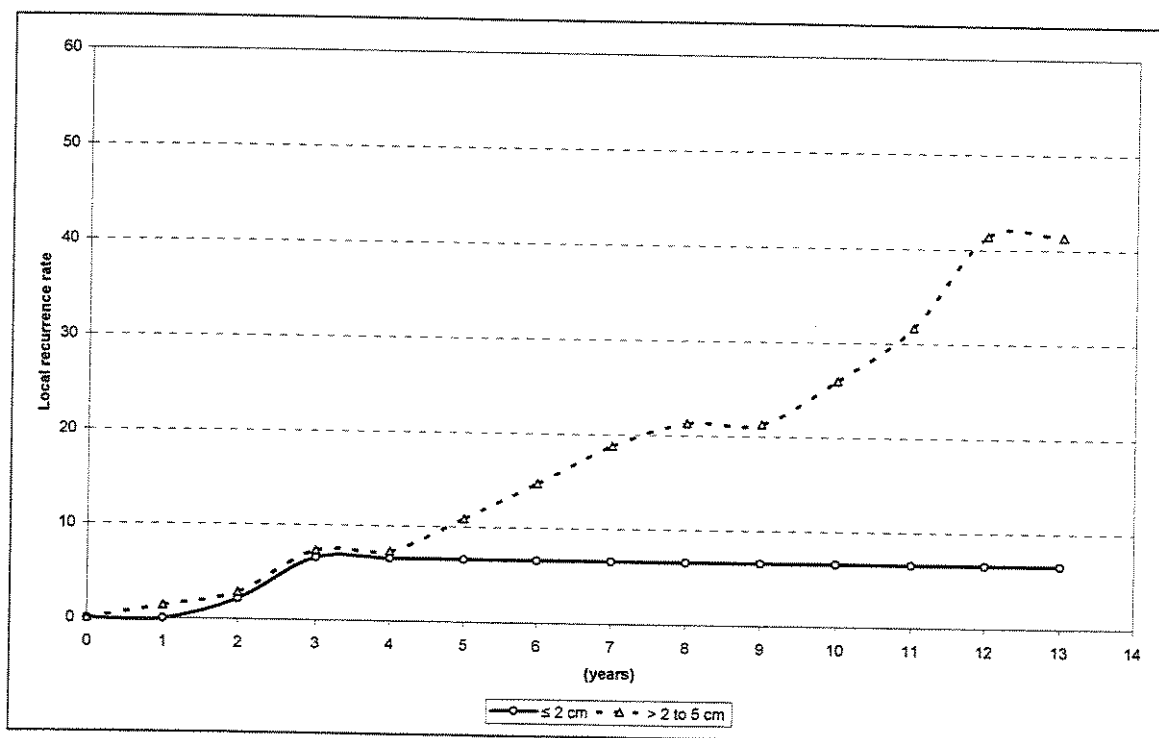
|                                | n   | Recurrences |      | Non Recurrences |      | Recurrence Rate |                |          | HR                 | (95%)CI | p-value |
|--------------------------------|-----|-------------|------|-----------------|------|-----------------|----------------|----------|--------------------|---------|---------|
|                                |     | n           | %    | n               | %    | within 2 years  | within 5 years | 12 years |                    |         |         |
|                                |     |             |      |                 |      | %               | %              | %        |                    |         |         |
| <b>Total</b>                   | 128 | 19          | 14.8 | 109             | 85.2 | 2.3             | 8.1            | 17.3     |                    |         |         |
| <b>Size</b>                    |     |             |      |                 |      |                 |                |          |                    |         |         |
| ≤ 2 cm                         | 49  | 4           | 8.2  | 45              | 91.8 | 2.0             | 3.6            | 4.2      | 2.9 ( 1.0 a 8.8 )  |         | 0.0464* |
| >2 to 5 cm                     | 72  | 15          | 20.8 | 57              | 79.2 | 2.8             | 10.1           | 25.4     | Reference          |         |         |
| <b>Age range</b>               |     |             |      |                 |      |                 |                |          |                    |         |         |
| < 35                           | 10  | 4           | 40.0 | 6               | 60.0 | 10.0            | 30.0           | 41.7     | 3.0 ( 1.0 a 9.1 )  |         | 0.0528  |
| 35 or more                     | 108 | 15          | 13.9 | 93              | 86.1 | 1.9             | 6.8            | 16.4     | Reference          |         |         |
| <b>Age range</b>               |     |             |      |                 |      |                 |                |          |                    |         |         |
| < 35                           | 10  | 4           | 40.0 | 6               | 60.0 | 10.0            | 30.0           | 41.7     | 3.6 ( 1.0 a 13.0 ) |         | 0.1350  |
| 35 to 49                       | 52  | 9           | 17.3 | 43              | 82.7 | 3.9             | 9.9            | 19.3     | 1.4 ( 0.5 a 4.0 )  |         |         |
| 50 or more                     | 56  | 6           | 10.7 | 50              | 89.3 | 0.0             | 3.9            | 13.5     | Reference          |         |         |
| <b>Lymph nodes</b>             |     |             |      |                 |      |                 |                |          |                    |         |         |
| positive                       | 54  | 11          | 20.4 | 43              | 79.6 | 1.9             | 15.6           | 23.3     | 1.9 ( 0.8 a 4.8 )  |         | 0.0904  |
| negative                       | 67  | 8           | 11.9 | 59              | 88.1 | 3.0             | 3.0            | 14.0     | Reference          |         |         |
| <b>Time to begin Treatment</b> |     |             |      |                 |      |                 |                |          |                    |         |         |
| within 2 mo.                   | 35  | 4           | 11.4 | 21              | 60.0 | 0.0             | 4.2            | 19.3     | Reference          |         | 0.4523  |
| more than 2 mo.                | 96  | 15          | 15.6 | 81              | 84.4 | 3.1             | 9.8            | 17.9     | 0.9 ( 0.3 a 2.8 )  |         |         |

Wilcoxon Test

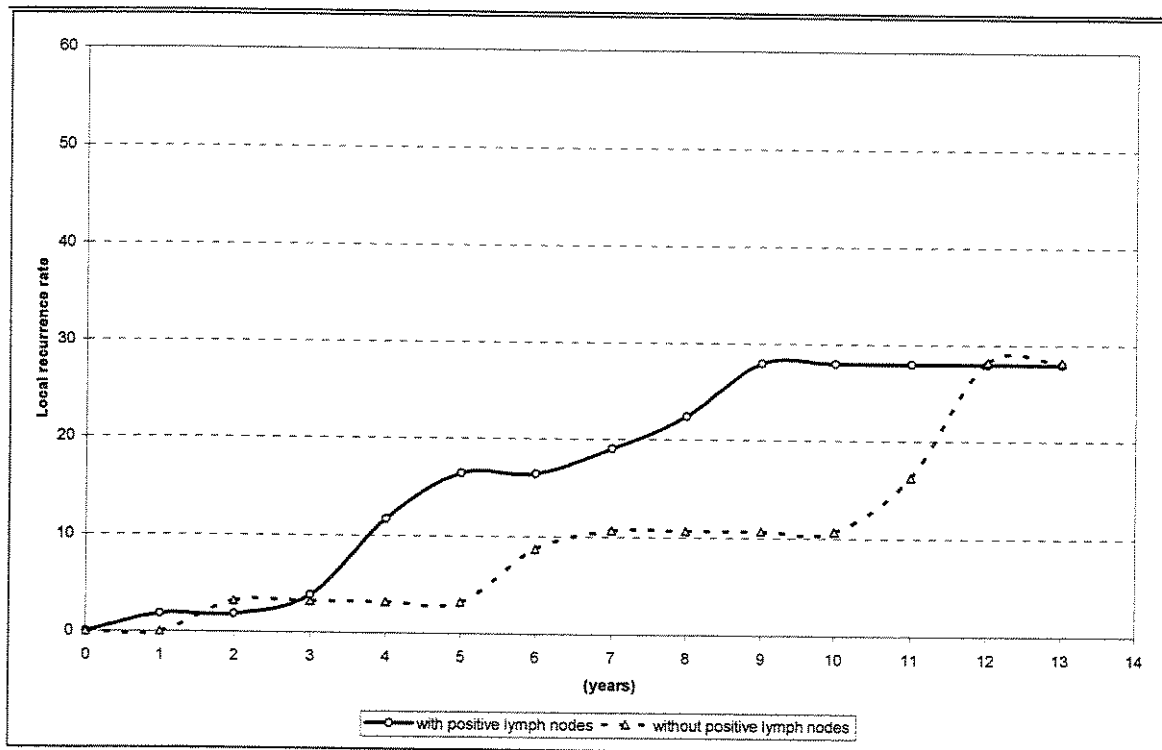


**Graph 2: Local recurrence rate according to age range ( n=128)**

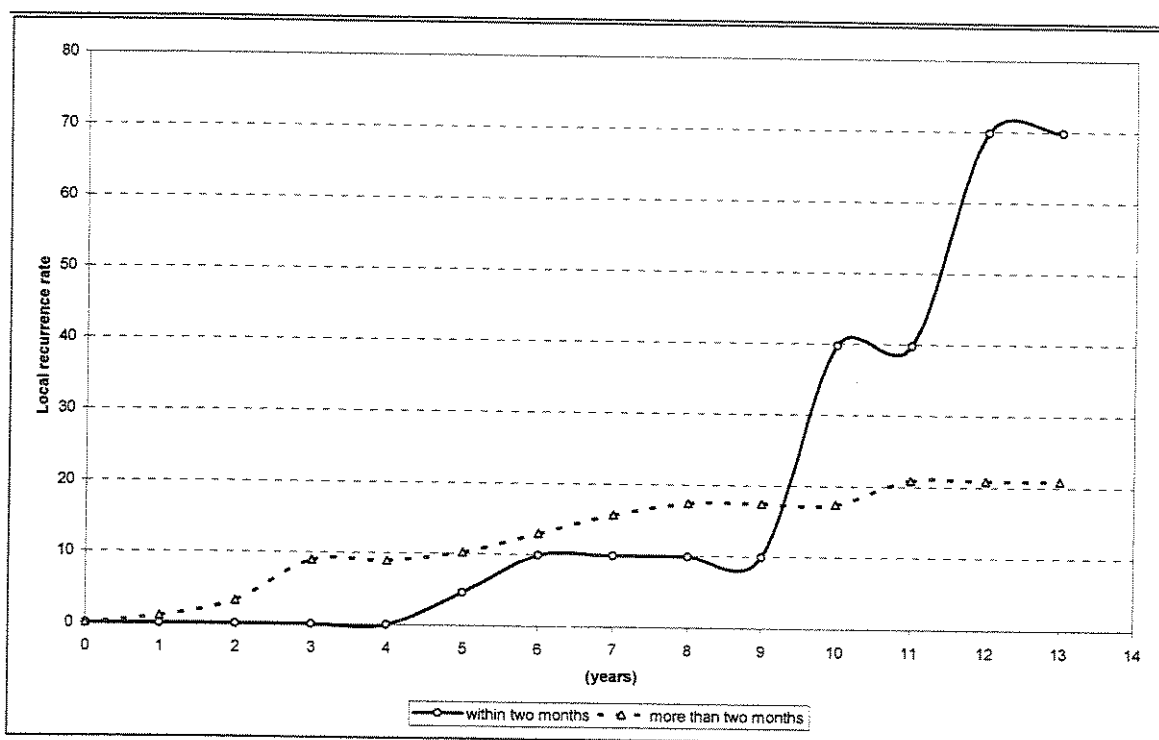




**Graph 3: Local recurrence rate according to tumor size (n=121)**



**Graph 4: Local recurrence rate according to nodal involvement (n=121)**



**Graph 5: Local recurrence rate according to time between surgery and the beginning of radiotherapy (n=121)**

**Table 2 - Multivariate analysis according to local recurrence rate**

|                                | HR        | (95%)CI        |
|--------------------------------|-----------|----------------|
| <b>Total</b>                   |           |                |
| <b>size</b>                    |           |                |
| ≤ 2 cm                         | Reference |                |
| >2 to 5 cm                     | 4.1       | ( 1.2 a 13.8 ) |
| <b>Age range</b>               |           |                |
| < 35                           | 5.3       | ( 1.6 a 17.9 ) |
| 35 or older                    | Reference |                |
| <b>Lymph nodes</b>             |           |                |
| positive                       | Reference |                |
| negative                       | 1.7       | ( 0.7 a 4.3 )  |
| <b>Time to Begin Treatment</b> |           |                |
| within 2 mon                   | Reference |                |
| more than 2 mon                | 0.8       | ( 0.2 a 2.4 )  |

## Discussion

In the present study, the local recurrence rate was 28% after 12 years of follow-up in women undergoing conservative treatment for stages I and II breast cancer, who had received radiotherapy to the breast in doses of 45-50 Gy without a boost. The recurrence rate found in our study was higher than that found in the NSABP B-06 study, which was 14% at a follow-up time of 20 years. In other studies, patients receiving adjuvant radiotherapy with a boost dose that resulted in higher irradiation doses (60-65 Gy) had local recurrence rates of 8 to 12% in 10 to 20 years of follow-up.

In this study, the final irradiation dose delivered to the breast may have been inadequate to eliminate occult foci of tumor cells in the surgical bed, justifying the higher local recurrence rates. In general, the most adequate radiotherapy schedule recommended is a dose of 45-50 Gy, associated with a boost dose of 10 – 16 Gy. The final dose of radiation delivered would be 60-65 Gy.

Another aspect that could be related to our higher rates was the time to begin treatment. On average, radiotherapy was started three months after surgery. During this period, remaining tumor cells were likely to multiply, reducing the chance of local control by lower radiotherapy doses. Cellular proliferation is more rapid during this period due to primary tumor removal. It is accepted that this factor does not influence local recurrence rates, if patients are undergoing chemotherapy, since this treatment could limit the proliferation of residual tumor cells. In this study, chemotherapy was used in 80% of the patients. We adopted a policy of not performing radiotherapy and chemotherapy

simultaneously. The delay in starting radiotherapy could be justified on the grounds that most patients had already started treatment with chemotherapy.

Another important aspect is that longer intervals between the date of surgery and the beginning of radiotherapy, would also lead to a greater amount of fibrosis, lowering tissue oxygenation and posing a higher risk for radiation resistance. Dose requirement would have to be increased to obtain the same biological effect.

It is possible that we did not observe a correlation between local recurrences and the time between surgery and the beginning of radiotherapy, because our sample showed a high average delay in beginning irradiation. A worse treatment outcome could have already been established after a certain period.

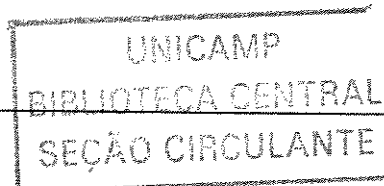
Of the variables studied, age is a major risk factor for recurrences in conservative treatment due to breast cancer. In our data, age range was the independent variable most strongly associated with local recurrences. Patients under 35 years of age had five times more local recurrence rates than older women. The biological behavior of the disease in young patients is known to be more aggressive than in older women. Furthermore, younger patients have a greater amount of fibroglandular breast tissue, making it difficult to adequately evaluate resection margins by imaging procedures such as mammography. This situation may increase the risk of residual breast disease in younger women after quadrantectomy.

Tumor size was also independently associated with a higher risk of local recurrence. Tumors larger than 2 centimeters posed four times more risk of local recurrences than smaller tumors. Larger lesions, although adequately excised, could be associated with a higher rate of residual disease. In this situation, when radiotherapy was delivered without a boost and radiation doses were lower, tumor size became a variable of primary importance.

The presence of nodal involvement was not relevant to local recurrence. This aspect could be more related to systemic rather than local involvement.

This study showed some limitations inherent in its design. Retrospective data collection increased the frequency of "statistical censoring." It also failed to give us access to all patient data, leading to sample reduction. Another relevant aspect was that we could not use a control group in our institution that had undergone boost radiotherapy.

The results in this study are in agreement with the concept that a boost radiation dose is necessary in patients undergoing conservative treatment for breast cancer. Basically, this practice should be adopted in women under 35 years of age or in those whose tumors are larger than 2 centimeters.



## References

1. Veronesi, U.; Cascinelli, N.; Mariani, L.; Greco, M.; Saccozzi, R.; Luini, A. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002 347:1227-32,
2. Fisher, B.; Anderson, S.; Bryant, J.; Margolese, R.G.; Deutsch, M.; Fisher, E.R. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002 347:1233-41.
3. Rutqvist, L.E. Breast cancer. *Acta Oncol*, 1996 35:54-63.
4. Bartelink H., Horiot, J.C., Van Der Schueren, E., et al. Is a boost dose essential in breast conserving therapy ? An EORTC phase III study (22881/10882). *Radiother Oncol*, 1996, 40 (suppl 1): a 274, s 72.
5. Romestaing, P.; Lehingue, Y.; Carrie, C.; Coquard, R. Montbarbon, X.; Ardiet, J.M. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997 15:963-8.
6. Rodrigues, N., Sanz, X., Algara, M., Foro, P. Aunon, C., Morilla, I., Reig, A., Ferrer, F. et al. Conservative treatment in noninvasive breast cancer. *Tumori*, 2004, 90(1): 17-21.



## *Conclusões*

---

## *4. Conclusões*

---

- 4.1. A taxa de recidiva local em pacientes tratadas por câncer de mama com cirurgia conservadora e radioterapia sem reforço foi de 28% em 12 anos.
- 4.2. As pacientes com idade inferior a 35 anos apresentaram cinco vezes mais recidivas locais do que as com idade acima de 35 anos. Essas diferenças foram significativas
- 4.3. As pacientes com tumores maiores de dois centímetros tiveram um risco aumentado em quatro vezes em relação às com tumores menores. Essas diferenças foram significativas
- 4.4. A presença de gânglios linfáticos comprometidos bem como o tempo entre a data da cirurgia e o início da radioterapia não estiveram associados às recidivas locais

## *Referências Bibliográficas*

## ***5. Referências Bibliográficas***

---

ARRIAGADA, R.; GUINEBRETIERE, A.; DUNANT, A.; ROCHARD, E.; TURSZ, T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol*, 14:1617-22, 2003.

BARTELINK H., HORIOT JC., VAN DER SHUEREN E., et al. Is a boost dose essential in breast conserving therapy ? An EORTC phase III study (228811/10882). *Radiother Oncol*, 40 (suppl 1): a 274, s 72, 1996.

BOYAGES, J.; RECHT, A.; CONNOLLY, J.L.; SCHNITT, S.J.; GELMAN, R.; KOOY, H. et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol*, 19:29-41, 1990.

BUCHHOLZ, T.A.; AUSTIN-SEYMOUR, M.M.; MOE, R.E.; ELLIS, G.K.; LIVINGSTON, R.B.; PELTON, J.G. et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30:183-5, 1993.

CALLE, R.; VILCOQ, J.R.; ZAFRANI, B.; VIELH, P.; FOURQUET, A. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12:873-8, 1986.

CLARKE, D.H.; LE, M.G.; SARRAZIN, D.; LACOMBE, M.J.; FONTAINE, F.; TRAVAGLI, J.P. et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Radiat Oncol Biol Phys*, 11:137-45, 1985.

CLARKE, D.H.; MARTINEZ, A.A. Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol*, 10:474-83, 1992.

CURRAN, D.; VAN DONGEN, J.P.; AARONSON, N.K.; FENTIMAN, I.S.; MIGNOLET, F.; BARTELINK, H. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC. *Eur J Cancer*, 34:307-14, 1998.

DUBOIS, J.B.; GARY-BOBO, J.; POURQUIER, H.; PUJOL, H. Tumorectomy and radiotherapy in early breast cancer: a report 392 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15:1275-82, 1988.

FISHER, E.R.; GREGORIO, R.; REDMOND, C.; VELLIOS, F. SOMMERS, S.C.; FISHER, B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n° 4). I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer*, 35:247-54, 1975.

FISHER, B.; REDMOND, C.; FISHER, E.R.; BAUER, M.; WOLMARK, N.; VICKERHAM, D.L. et al. Ten-year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*, 312:674-81, 1985.

FISHER, E.R.; SASS, R.; FISHER, B.; GREGORIO, R.; BROWN, R.; WICKERHAM, L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II Relation of local breast recurrence to multicentricity. **Cancer**, 57:1717-24, 1986.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; REDMOND, C.K.; WOLMARK, N.; VICKERHAM, D.L.; CRONIN, W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N Engl J Med**, 33:456-61, 1989.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; MARGOLESE, R.G.; DEUTSCH, M.; FISHER, E.R. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, 347:1233-41, 2002

FRAZIER, R.C.; KESTIN, L.L.; KINI, V.; MARTINEZ, A.A.; CHEN, P.Y.; BAGLAN, K.L.; VICINI, F.A. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy **Am J Clin Oncol**, 24:26-32, 2001.

FREEDMAN, G.; FOWBLE, B.; HANLON, A.; FEIN, D.; HOFFMAN, J.; SIGURDSON, E. et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 44:1005-15, 1999.

FROUD, P.J.; MATES, D.; JACKSON, J.S.; PHILLIPS, N.; ANDERSEN, S.; JACKSON, S.M. et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 46:363-72, 2000.

GALINSKY, D.L.; SHARMA, M.; HARTSELL, W.F.; GRIEM, K.L.; MURTHY, A. Primary radiation therapy to T1 and T2 breast cancer following conservative surgery. **Am J Clin Oncol**, 17:60-3, 1994.

GAMEL, J.W.; MEYER, J.S.; FEUER, E. MILLER, B.A. The impact of stage and histology on the long-term clinical cour of 163,808 patients with breast carcinoma. **Cancer**, 77:1459-64, 1996.

HAFFTTY, B.G.; GOLDBERG, N.B.; FISCHER, D.; McKHANN, C.; BEINFELD, M.; WEISS, J.B. et al. Conservative surgery and radiation therapy in breast carcinoma local recurrence and prognostic implications. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 17:727-32, 1989.

HALVERSON, K.J.; PEREZ, C.A.; TAYLOR, M.E.; MYERSON, R.; PHILPOTT, G.; SIMPSON, J.R. et al. Age as factor for breast cancer and regional nodal recurrence following breast conservative surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 27:1045-50, 1993.

HARRIS, J.R.; HELLMAN, S. Primary radiation therapy for early breast cancer. **Cancer**, 51:2547-52, 1983.

HEIMANN, R.; POWERS, C.; HALPERN, H.J.; MICHEL, A.G.; EWING, C.A.; WYMAN, B. et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. **Am Cancer Society**, 78:1722-9, 1996.

KAAE, S.; JOHANSEN, H. Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2:1163-6, 1977.

KURTZ, J.M.; AMALRIC, R.; BRANDONE, H.; AYME, Y.; JACQUEMIER, J.; PIETRA, J.C. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. **Cancer**, 63:1912-7, 1989.

LEVITT, S.H. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. **Cancer**, 74:1840-6, 1994.

LOCKER, A.P.; ELLIS, I.O.; MORGAN, D.A.; ELSTON, C.W.; MITCHELL, A.; BLAMEY, R.W. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. **Br J Surg**, 76:890-4, 1989.

MACMILLAN, R.D.; PURUSHOTHAM, A.D.; MALLON, E.; LOVE, J.G.; GEORGE, W.D. Tumour bed positivity predicts outcome after breast-conserving surgery. **Br J Surg**, 84:1559-62, 1997.

MAGEE, B.; SWINDELL, R.; HARRIS, M.; BANERJEE, S.S. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomized trial. **Radiother Oncol**, 39:223-7, 1996.

MANSFIELD, C.M.; KOMARNICKY, L.T.; SCHWARTZ, G.F.; ROSENBERG, A.L.; KRISHNAN, L.; JEWELL, W.R. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. **Cancer**, 75:2328-36, 1995.

MATHEWS, R.H.; McNEESE, M.D.; MONTAGUE, E.D.; OSWALD, M.J. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 14:659-63, 1988.



McWHIRTER, R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Br J Radiol*, 28:128-39, 1955.

NEFF, P.T.; BEAR, H.D.; PIERCE, C.V.; GRIMES, M.M.; FLEMING, M.D.; ARTHUR, D. et al. Long-term results of breast conservation therapy for breast cancer. *Ann Surg*, 223:709-16, 1996.

PEZNER, R.D.; LIPSETT, J.A.; DESAI, K.; VORA, N.; TERZ, J.; HILL, R. et al. To boost or not to boost:: decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when "inked" tumor resection margins are pathologically free of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:873-7, 1988.

RECHT, A.; SILVER, B.; SCHNITT, S.J.; CONNOLLY, J.L.; HELLMAN, S.; HARRIS, J.R. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11:1271-6, 1985.

RECHT, A.; CONNOLLY, J.L.; SCHNITT, S.J.; SILVER, B.; ROSE, M.A.; LOVE, S. et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:3-10, 1988.

RECHT, A.; HARRIS, J.R. Selection of patients with early-stage breast cancer for conservative surgery and radiation. *Oncology*, 4:23-30, 1990.

RODRIGUES, N., SANZ, X., ALGARA, M., FORO, P. AUNON, C., MORILLA, I., REIG, A., FERRER, F. et al. Conservative treatment in noninvasive breast câncer. *Tumori*, 90(1): 17-21, 2004.

- ROMESTAING, P.; LEHINGUE, Y.; CARRIE, C.; COQUARD, R.  
MONTBARBON, X.; ARDIET, J.M. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 15:963-8, 1997.
- RUTQVIST, L.E. Breast cancer. *Acta Oncol*, 35:54-63, 1996.
- SCHAIN, W.S.; D'ANGELO, T.M.; DUNN, M.E.; LICHTER, A.S.; PIERCE, L.J. Mastectomy versus conservative surgery and radiation therapy. Psychosocial consequences. *Cancer*, 73(4):1221-8, 1994.
- SCHNITT, S.J.; CONNOLLY, J.L.; RECHT, A.; SILVER, B.; HARRIS, J.R. Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Cancer*, 64:448-54, 1989.
- SCHNITT, S.J.; ABNER, A.; GELMAN, R.; CONNOLLY, J.L.; RECHT, A.; DUDA, R.B. et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*, 74:1746-51, 1994.
- SMITT, M.C.; NOWELS, K.W.; ZDEBLICK, M.J.; JEFFREY, S.; CARLSON, R.W.; STOCKDALE, F.E. et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer*, 76:259-67, 1995.
- VAIDYA, J.S.; TOBIAS, J.S.; BAUM, M.; KESHTGAR, M.; JOSEPH, D.; WENZ, F. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet*, 358:165-73, 2004.

VERONESI , U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M.; BANFI, A.; CLEMENTE, C.; DE LENA, M. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **N Engl J Med**, 305(1): 6-11, 1981.

VERONESI, U.; BANFI, A.; SALVADORI, B.; LUINI, A.; SACCOZZI, R.; ZUCALI, R. et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. **Eur J Cancer**, 26(6): 653-5, 1990.

VERONESI, U.; SALVADORI, B.; LUINI, A.; GRECO, M.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M. et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. **Eur J Cancer**, 31:1567-9, 1995.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L.; GRECO, M.; SACCOZZI, R.; LUINI, A. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, 347:1227-32, 2002.

VERONESI, U.; GATTI, G.; LUINI, A.; INTRA, M.; ORECHIA, R.; BORGES, P. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. **Breast J**, 9:106-12, 2003.

ZISSIADIS, Y.; LANGLANDS, A.O.; BARRACLOUGH, B.; BOYAGES, J. Breast conservation: long-term results from Westmead Hospital. **Aust NZ J Surg**, 67:313-9, 1997.

## ***Bibliografia de Normatizações***

## ***6. Bibliografia de Normatizações***

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98  
(alterada 2002).

*Anexos*

---

## 7. Anexos

---

### 7.1. Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados

#### *Controle locorregional com radioterapia, sem reforço*

Numero de identificação

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Idade no início do tratamento

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

Data da cirurgia

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Estádio T patológico

|                     |  |
|---------------------|--|
| 1. T1               |  |
| 2. T2               |  |
| 3. T3               |  |
| 9. Não identificado |  |

Grau histopatológico

|                     |  |
|---------------------|--|
| 1. grau I           |  |
| 2. grau II          |  |
| 3. grau III         |  |
| 9. Não identificado |  |

Número de linfonodos acometidos/retirados

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

Radioterapia realizada

|                      |  |
|----------------------|--|
| 1. cobalto           |  |
| 2. acelerador linear |  |

Área tratada

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 1. mamaria interna       |  |
| 2. mama                  |  |
| 3. fossa supraclavicular |  |
| 4. axila                 |  |

Dose total

|    |
|----|
| Gy |
|----|

Fração

|    |
|----|
| Gy |
|----|

Data de início

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Data de término

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Quimioterapia adjuvante

|        |  |
|--------|--|
| 1. sim |  |
| 2. não |  |
|        |  |

Recidiva

|                       |  |
|-----------------------|--|
| 1. recidiva local     |  |
| 2. recidiva sistêmica |  |
| 3. sem recidiva       |  |

Local da recidiva

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 1. mama                  |  |
| 2. mamaria interna       |  |
| 3. fossa supraclavicular |  |

Data da recidiva

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Recidiva sistêmica

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 1. sistema nervoso central |  |
| 2. osso                    |  |
| 3. pulmão                  |  |
| 4. fígado                  |  |
| 5. pele                    |  |



|          |  |
|----------|--|
| 6.outros |  |
|----------|--|

Data da recidiva sistêmica

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Data da ultima consulta

|       |       |         |
|-------|-------|---------|
| dia   | mês   | ano     |
| 1.vcd | 2.vsd | 3.obito |

Status

Data do óbito

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| dia | mês | ano |
|-----|-----|-----|

Causa do óbito

|                   |  |
|-------------------|--|
| 1. tumor primario |  |
| 2.outras causas   |  |

## 7.2. Anexo2: Banco de Dados segundo a Recidiva Local

| número | idade | Tamanho  | RECIDIVA LOCAL | LINFONODOS POSITIVOS | QUIMIOTERAPIA | TEMPO ENTRE CIRURGIA E INÍCIO DA RADIO (MESES) |
|--------|-------|----------|----------------|----------------------|---------------|------------------------------------------------|
| 1      | 39    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 2      | 34    | < 2 cm   | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 3      | 40    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 4      | 24    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 5      | 28    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 6      | 55    | < 2 cm   | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 7      | 41    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 8      | 31    | < 2 cm   | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 9      | 42    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 10     | 44    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 11     | 65    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 12     | 51    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 13     | 40    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 14     | 60    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 15     | 57    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 16     | 56    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 17     | 45    | 2 a 5 cm | SIM            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 18     | 42    | 2 a 5 cm | SIM            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 19     | 47    | < 2 cm   | SIM            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 20     | 52    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 21     | 61    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 22     | 47    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 23     | 39    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | ate 2 m                                        |
| 24     | 47    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 25     | 74    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 26     | 40    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 27     | 42    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 28     | 59    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 29     | 40    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 30     | 51    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 31     | 73    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 32     | 48    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 33     |       | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 34     | 63    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 35     | 74    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 36     | 53    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 37     | 46    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 38     | 34    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 39     | 47    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 40     | 45    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 41     | 42    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 42     | 63    |          | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 43     | 62    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 44     | 77    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 45     | 44    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |

| número | idade | Tamanho  | RECIDIVA LOCAL | LINFONODOS POSITIVOS | QUIMIOTERAPIA | TEMPO ENTRE CIRURGIA E INÍCIO DA RADIO (MESES) |
|--------|-------|----------|----------------|----------------------|---------------|------------------------------------------------|
| 46     | 44    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 47     | 65    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 48     | 54    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 49     | 47    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 50     | 50    |          | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 51     | 43    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 52     | 40    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 53     | 41    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 54     | 36    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 55     |       |          | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 56     | 45    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 57     | 46    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 58     | 70    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 59     | 71    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 60     | 38    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 61     | 61    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 62     | 72    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 63     | 69    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 64     | 61    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 65     | 30    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 66     | 60    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 67     | 52    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 68     | 53    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 69     | 35    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 70     | 56    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 71     | 49    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 72     | 47    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 73     | 38    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 74     | 61    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 75     | 57    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 76     | 33    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 77     | 49    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 78     | 54    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 79     | 75    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 80     | 66    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 81     | 67    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 82     | 72    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 83     | 42    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 84     | 75    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | NAO           | mais de                                        |
| 85     | 48    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 86     | 58    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 87     | 31    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 88     | 45    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 89     | 49    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 90     | 41    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |

| número | idade | Tamanho  | RECIDIVA LOCAL | LINFONODOS POSITIVOS | QUIMIOTERAPIA | TEMPO ENTRE CIRURGIA E INÍCIO DA RADIO (MESES) |
|--------|-------|----------|----------------|----------------------|---------------|------------------------------------------------|
| 91     | 44    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 92     | 66    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 93     | 31    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 94     | 78    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | NAO           | ate 2 m                                        |
| 95     | 39    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 96     | 49    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 97     | 71    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | NAO           | mais de                                        |
| 98     | 78    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | ate 2 m                                        |
| 99     | 72    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | ate 2 m                                        |
| 100    | 44    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 101    | 68    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 102    | 62    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 103    |       | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 104    | 60    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 105    | 62    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 106    | 37    |          | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 107    | 46    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 108    | 53    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 109    | 68    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | ate 2 m                                        |
| 110    | 35    |          | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 111    | 76    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 112    | 38    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 113    | 39    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 114    |       | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 115    | 73    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 116    | 53    | 2 a 5 cm | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 117    | 42    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 118    | 31    | < 2 cm   | NÃO            | Com Linf             | SIM           | ate 2 m                                        |
| 119    | 56    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 120    | 66    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 121    | 46    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 122    | 73    |          | NÃO            | Com Linf             | NAO           | mais de                                        |
| 123    | 73    |          | NÃO            | Sem linf             | NAO           | mais de                                        |
| 124    | 44    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 125    | 75    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | NAO           | mais de                                        |
| 126    | 43    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |
| 127    | 76    | < 2 cm   | NÃO            | Sem linf             | SIM           | mais de                                        |
| 128    | 43    | 2 a 5 cm | NÃO            | Com Linf             | SIM           | mais de                                        |