

Colégio Brasileiro de Radiologia
Critérios de Adequação do ACR

CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Painel de Especialistas em Radioterapia – Grupo de Trabalho de Mama: Marsha D. McNeese, Médica¹; Sandra E. Mitchell, Médica²; Brenda M. Shank, Médica, PhD³; Bruce G. Haffty, Médico⁴; Francine E. Halberg, Médica⁵; Alvaro A. Martinez, Médico⁶; Beryl McCormick, Médico⁷; Nancy P. Mendenhall, Médica⁸; Rachel Abrams Rabinovitch, Médica⁹; Lawrence J. Solin, Médico¹⁰; Marie E. Taylor, Médica¹¹; Sonja Eva Singletary, Médica¹²; Steven Leibel, Médico¹³.

Resumo da Revisão da Literatura

O tratamento do câncer de mama localmente avançado deve incluir duas principais metas: o controle da doença locorregional e a erradicação de metástases sistêmicas ocultas. A probabilidade de recidiva após a mastectomia é uma consequência do tamanho do tumor primário, o grau de envolvimento linfonodal axilar, a presença ou ausência de envolvimento da pele ou da parede torácica e o tipo de procedimento cirúrgico realizado.

Neste documento, o câncer de mama localmente avançado é definido como todas as pacientes com a doença no estágio III e pacientes no estágio II com 4 ou mais linfonodos positivos, bem como aquelas com metástases limitadas aos nódulos linfáticos supraclaviculares ipsilaterais, classificadas desde 1988 como M1 (estádio IV). Alguns estudos também incluíram pacientes com lesões T3 N0, que são agora classificadas com estágio IIB, e alguns estudos incluíram carcinomas inflamatórios no relato dos resultados finais (1). Certamente, este grupo de pacientes é muito heterogêneo, com tamanhos de tumor e estados linfonodais variados. Devido à necessidade de individualizar os planos de tratamento com base na resposta à terapia, estudos randomizados são frequentemente difíceis de conduzir.

Bloom e colaboradores (2), relatando o resultado de pacientes não tratadas com câncer de mama, notaram uma sobrevida média de 2,7 anos. A taxa de sobrevida de 5 anos foi de 18%, e a taxa de sobrevida de 10 anos foi de 4%. A terapia local melhorou estes números em muitos casos, mesmo nas pacientes com câncer de mama avançado. Depois que Haagensen e Stout (9) mostraram que não houve benefícios com a mastectomia radical em pacientes com ulceração de pele, edema de pele (*peau d'orange*) ou eritema, linfonodos satélites na pele ou fixação à musculatura da parede torácica, apenas as pacientes com doença operável foram tratadas com mastectomia, com ou sem radioterapia (RT), enquanto que a doença inoperável foi tratada por radioterapia isolada (3-5). A maioria das pacientes morreu devido a metástases à distância.

Para as pacientes operáveis que passaram por mastectomia sem irradiação, certos subgrupos com risco mais alto de recorrência foram identificados. Os estados clínico e patológico dos linfonodos axilares foram considerados um indicador importante do risco, tanto de recorrência local subsequente, como de metástases distantes (6,7). O *Instituto Nazionale Tumori* relatou os padrões de recorrência e sobrevida após mastectomia sem nenhuma terapia adicional em 716 pacientes. Das 335 pacientes com linfonodos axilares histologicamente negativos, apenas 8% desenvolveram uma recorrência locorregional em 10 anos, enquanto 26,9% das pacientes com metástase linfonodal histologicamente comprovada desenvolveram doença locorregional (8). Como mais de 90% das pacientes linfonodos negativas nunca manifestaram recorrência locorregional, este estudo sugere que a maioria daquelas pacientes que tinha linfonodos axilares negativos não se beneficiariam da irradiação locorregional. Outras séries (4,9-11) observaram que, após a mastectomia isolada, a maioria das pacientes com doença linfonodo negativa têm menos que 10% de risco de recorrência locorregional; mas

¹Co-Autor, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Tex; ²Co-Autor, University of Florida, Shands Cancer Center, Gainesville, Fla; ³Presidente do Painel - Grupo de Trabalho de Mama, Doctor's Medical Center, San Pablo, Calif; ⁴Yale University School of Medicine, New Haven, Conn; ⁵Marin Cancer Institute, Greenbrae, Calif; ⁶William Beaumont Hospital, Royal Oak, Mich; ⁷Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁸University of Florida, Shands Cancer Center, Gainesville, Fla; ⁹University of Colorado Cancer Center, Denver, Colo; ¹⁰Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa; ¹¹Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, Mo; ¹²University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Tex, American College of Surgeons; ¹³Presidente do Painel de Radioterapia, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

O trabalho completo sobre os Critérios de Adequação do ACR (ACR Appropriateness Criteria™) está disponível, em inglês, no American College of Radiology (1891, Preston White Drive, Reston, VA, 20191-4397) em forma de livro, podendo, também, ser acessado no site da entidade www.acr.org e em português no site do CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem www.cbr.org.br. Os tópicos adicionais estarão disponíveis on-line assim que forem finalizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

as taxas de recorrência estão na faixa de 11% a 29% no grupo linfonodo positivo. Pacientes com 4 ou mais linfonodos envolvidos na mastectomia tiveram taxas de recorrência locorregional de 22%-38% e têm um risco significante de recorrência locorregional, independente do tamanho do tumor primário (4,8-10).

Os primeiros relatórios sobre quimioterapia (QT) induzida foram publicados na década de 70. A seqüência de tratamento é variável: a mastectomia freqüentemente precede outra terapia para as pacientes operáveis, embora muitas instituições prefiram usar a terapia sistêmica pré-operatória ou a radioterapia (RT), ou ambas (12-14). Estudos randomizados e a metanálise de Oxford mostraram que a terapia sistêmica adjuvante tem resultado em taxas mais baixas de recorrência e aumentado a sobrevida (15). Poucos estudos avaliaram apenas a doença no estágio III, e estes, em sua maioria, excluíram as pacientes com a doença inoperável. Entretanto, não foi identificado nenhum subgrupo prognóstico que não se beneficie com a terapia sistêmica (16).

Estudos comparando a combinação de quimioterapia com irradiação ou cirurgia em pacientes com câncer de mama avançado, reportaram taxas de recorrência local inaceitavelmente altas (25% a 30%) (23-25). Estudos que usam a cirurgia mais irradiação com quimioterapia mostraram um controle locorregional significativamente melhor mas, há alguma controvérsia se isto se traduz em uma melhora da sobrevida (26,27). Embora alguns estudos não tenham mostrado nenhum efeito, ou mesmo uma taxa de sobrevida menor com radioterapia adjuvante, muitos deles incluíram pacientes linfonodos negativos que tinham um risco menor de recorrência e, portanto, não esperavam se beneficiar significativamente, e/ou pacientes tratados com doses inadequadas ou técnicas de radiação ultrapassadas, tais como a ortovoltagem (28-30). Resultados indicando um benefício para a sobrevida foram baseados na terapia com megavoltagem para pacientes com nódulos linfáticos histologicamente positivos (27,31). Uma atualização da metanálise de Oxford sugere uma taxa reduzida de morte por câncer naquelas pacientes tratadas com terapia com megavoltagem (26).

A despeito da melhora definitiva no controle locorregional vista com a adição de irradiação pós-mastectomia, apenas uns poucos estudos mostraram benefício para a sobrevida, e tem havido muita discussão quanto à veracidade desta afirmação. As críticas aos estudos incluem as seguintes:

1. Falta de um processo de randomização consistente;
2. Estratificação inadequada;
3. Distribuição desigual das pacientes entre os grupos de tratamento;
4. O uso de terapia adjuvante confusa;
5. Radiação inadequada (em termos de dose total ou regiões tratadas);
6. Tempos curtos de seguimento;
7. Inclusão de pacientes com risco baixo ou intermediário de recorrência; e
8. Mortalidade tardia por técnicas mais antigas ou irradiação.

Os progressos, nas duas últimas décadas, na administração de radiação permitiram uma diminuição significativa na toxicidade, especialmente na toxicidade cardiovascular vista nos primeiros estudos sobre irradiação da parede torácica e/ou linfonodal regional. Ao mesmo tempo, avanços no estadiamento e na terapia sistêmica permitiram que o controle locorregional e a terapia tivessem um impacto maior não só sobre a recorrência local como também sobre a sobrevida geral, como indicado por alguns estudos randomizados mais recentes (35,45).

O *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* publicou uma metanálise em 1995 de 36 estudos, dos quais 32 avaliaram a radiação pós-mastectomia com ou sem quimioterapia. Destes 32 estudos, 28 tiveram a causa da morte avaliadas. Novamente, a radiação resultou em uma diminuição no número de mortes por câncer de mama, mas um aumento no número de mortes que não por câncer de mama. A taxa de recorrência local foi diminuída em 67%. Este achado sugere novamente a possibilidade de melhorar a sobrevida nos subgrupos que ainda não tiveram metástases ou nos quais a quimioterapia erradicou a metástase com técnicas melhores de radiação projetadas para minimizar a morbidade em longo prazo.

Resultados de Estudos Randomizados

Os estudos de Estocolmo são alguns dos estudos randomizados prospectivos melhor desenhados para avaliar o papel da radioterapia pós-mastectomia. O primeiro estudo relatando um seguimento de 15 anos, em 1993 (32), comparou a

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

radioterapia pré-operatória ou pós-operatória, com a mastectomia radical modificada isolada. A terapia sistêmica não foi usada. Houve uma significativa diminuição na recorrência locorregional com a adição de radiação, mas nenhuma vantagem significativa na sobrevida.

O segundo estudo comparou a quimioterapia adjuvante com CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) com a radioterapia pós-mastectomia em pacientes com alto risco na pré e pós-menopausa. Em 6,5 anos não houve nenhuma diferença significativa na sobrevida sem doença entre os dois tratamentos. Entretanto, as pacientes na pós-menopausa que receberam radioterapia tiveram recorrência locorregional e metástases à distância significativamente menores do que aquelas que receberam quimioterapia adjuvante.

Arriagada e colaboradores (33), analisaram os estudos de Estocolmo quanto à ocorrência de “primeiros eventos”, incluindo insucesso locorregional, metástases à distância, câncer na mama contralateral, segunda doença maligna, câncer não mamário e morte devido a outras causas. Eles notaram que a adição de radiação diminuiu significativamente a incidência cumulativa em 15 anos de insucesso local como primeiro evento (6% versus 26%) ou qualquer evento (11% versus 36%) e a incidência cumulativa global em 15 anos de metástases à distância foi significativamente diminuída pela adição de radiação (37% versus 45%). Este benefício foi limitado a pacientes linfonodos positivos (54% versus 72%).

Os maiores estudos de modalidades combinadas para avaliar a contribuição da irradiação locorregional são aqueles do *Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials*. Pacientes na pré e pós-menopausa com tumores T3 e T4 e linfonodos axilares positivos, ou ambos, foram elegíveis para participação. O tratamento inicial para todas as pacientes foi mastectomia com dissecação axilar e remoção total do tumor. Um total de 1708 pacientes na pré e pós-menopausa foram randomizadas para receber só quimioterapia com CMF ou CMF e irradiação locorregional e 1120 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para receber só tamoxifeno ou tamoxifeno e irradiação. A conformidade com a radiação foi alta. Em cinco anos, a taxa atuarial de recorrência locorregional foi significativamente mais baixa nas pacientes irradiadas comparadas àquelas que tiveram somente tratamento sistêmico. Na época da análise, pacientes na pré-menopausa tratadas no grupo de modalidade combinada tiveram uma sobrevida global significativamente superior quando comparadas com aquelas que receberam somente quimioterapia. Em 10 anos, eles atualizaram o relatório sobre as 1708 pacientes pré e pós-menopausa tratadas com CMF pós-mastectomia, com e sem irradiação locorregional. Nas pacientes que receberam radiação, a recorrência locorregional foi de 9%, a sobrevida livre de doença de 48% e sobrevida global de 54%. Para o grupo com somente CMF, a recorrência locorregional foi de 32%, a sobrevida sem doença 34% e a sobrevida global 45%. Todos estes resultados mostraram significativa melhora com a adição da radiação pós-mastectomia para as pacientes tratadas com CMF (45).

Em 1988, Fowble e colaboradores (20), reportaram os resultados de um estudo do *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* com 627 pacientes que participaram de estudos de quimioterapia adjuvante de 1978 a 1982, demonstrando que alguns subgrupos de pacientes com linfonodos axilares histologicamente positivos tinham particularmente probabilidade de se beneficiarem com a radioterapia pós-operatória. Pacientes com 4 a 7 linfonodos axilares, ou com um tumor maior do que 5 cm, tiveram uma chance de desenvolver uma recorrência locorregional isolada que se aproximou do risco de metástases à distância. A RT pós-operatória beneficiou a sobrevida livre de doença e, no subgrupo de 4-7 linfonodos positivos, afetou favoravelmente a sobrevida geral. Sugeriu-se que este subgrupo de pacientes com um risco intermediário de metástases à distância, são os que têm mais probabilidade de se beneficiarem da irradiação. Nas pacientes que têm mais de 8 linfonodos positivos, o risco de metástases distantes foi igual ou mais alto do que o risco de doença locorregional, negando qualquer potencial impacto da irradiação sobre a sobrevida.

Em 1997, o ECOG reportou um seguimento de 9,1 anos em 312 pacientes de seu estudo de RT locorregional pós-mastectomia no câncer de mama localmente avançado, tecnicamente ressecável. A quimioterapia consistiu em CAFTH (ciclofosfamida, doxorrubicina, 5-fluorouracil, tamoxifeno e aminoglutetimida) por 6 ciclos. Nas pacientes que realmente receberam radiação, a recorrência locorregional foi de 10% como primeira recorrência; a sobrevida global foi de 46%. Para o grupo de apenas CAFTH, a recorrência locorregional foi de 24% como primeira recorrência e a sobrevida global foi de 47%. Portanto, nenhum benefício à sobrevida foi observado com a adição de irradiação locorregional como adjuvante para estas pacientes de alto risco tratadas com cirurgia agressiva mais quimioterapia. Notou-se no

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

artigo que 30 das 164 pacientes designadas para receber irradiação não receberam e 11 destas tiveram insucesso que na época do primeiro foi locorregional (46).

Outro estudo randomizado em pacientes com câncer de mama do estágio III, Helsinki demonstrou claramente a eficácia de combinar todas as três modalidades terapêuticas a cirurgia, a quimioterapia e a irradiação. Neste estudo, 120 pacientes com câncer de mama no estágio IIIA foram randomizadas para um dos três grupos após mastectomia radical modificada: apenas irradiação locorregional, quimioterapia sistêmica com VAC (vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida) (com ou sem levamisole) ou VAC + RT. Tanto aos 3 quanto aos 5 anos, a radioterapia reduziu os insucessos locais relativos ao grupo de quimioterapia, enquanto a VAC reduziu o número de insucessos à distância. As melhores taxas de sobrevida livre de doença e de controle local foram observadas no grupo de modalidades combinadas (34).

O estudo da *British Columbia* foi relatado com um seguimento por 15 anos por Ragaz e colaboradores (35), em 1997. 318 pacientes na pré-menopausa linfonodos positivos no estágio II foram tratadas após mastectomia radical modificada com quimioterapia CMF, com e sem irradiação locorregional. Nas pacientes que receberam radiação a recorrência locorregional foi de 13%, a sobrevida livre de doença de 50% e a sobrevida global de 54%. Para o grupo que recebeu somente CMF, a recorrência locorregional foi de 33%, a sobrevida livre de doença de 33% e a sobrevida global de 46%. Eles também notaram uma diminuição nas metástases à distância (49% no grupo de radiação com ciclofosfamida + metotrexate + fluorouracil (CMF) versus 66% no grupo que recebeu somente CMF) e melhora na sobrevida específica ao câncer de mama de 57% com radioterapia versus 47% sem ($p=0.05$).

Com base nos estudos acima, bem como em outros estudos anteriormente mencionados, parece que a cirurgia e a radioterapia produzem taxas de controle local essencialmente equivalentes quando usadas isoladamente com terapia sistêmica, mas estas taxas de controle estão na faixa de apenas 60%-70%, enquanto, quando usadas juntas, taxas de controle de 80%-90% podem ser alcançadas. Esta abordagem multidisciplinar para o câncer de mama localmente avançado mostra mais pacientes livres de doença e as modificações da técnica de irradiação para poupar as estruturas cardíacas podem promover melhorias das taxas de sobrevida.

Terapia de Conservação da Mama

A literatura recente incluiu diversos relatórios sobre pacientes com doença nos estádios II ou III, que, normalmente, não são candidatas à terapia conservadora da mama que conseguiram rebaixar o estágio com quimioterapia neo-adjuvante e, depois, tratadas com ressecção segmentar e irradiação. Este tratamento para a doença no estágio III atualmente ainda é melhor administrado dentro do âmbito de protocolos de pesquisa, mas os resultados preliminares parecem ser incentivadores e podem proporcionar a muitas mulheres a chance de evitarem a mastectomia (36,37,48-50).

Câncer de Mama Inflamatório

O câncer de mama inflamatório é observado apenas em um subconjunto de pacientes, mas é muito agressivo e, em muitos casos, é uma doença altamente letal. Antes do advento da quimioterapia sistêmica, as taxas de sobrevida de 5 anos estavam na faixa de apenas 5% (4). Em uma pesquisa realizada por oncologistas americanos, Belanger e colaboradores (38), notaram que todos tratariam essas pacientes inicialmente com quimioterapia, seguida de cirurgia e/ou irradiação, dependendo da resposta do tumor. Desde o uso da quimioterapia induzida, os números relativos à sobrevida de 5 anos subiram para 30%-50% (38).

Todas as pacientes neste grupo têm um alto risco de recorrência locorregional. Embora a mastectomia neste grupo de pacientes seja, por um lado, considerada contra-indicada, relatórios recentes mostraram uma melhora no controle local quando se adiciona a mastectomia, mas apenas em pacientes que têm uma boa resposta à quimioterapia pré-operatória (39,40). Diversas séries mostraram uma melhora nas taxas de controle locorregional e sobrevida livre de doença nas pacientes que receberam todas as 3 modalidades de tratamento, mas nenhuma diferença significativa nas taxas de sobrevida (40,41). Entretanto, Fields e colaboradores (42), reportaram taxas de controle locorregional significativamente

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

melhores para as pacientes que receberam cirurgia como parte do tratamento inicial: 19% das pacientes operadas tiveram insucesso locorregional versus 70% das não operadas ($p < 0.0001$), bem como melhores taxas de sobrevida, 37% versus 7% aos 5 anos ($p = 0.0004$). Isto pode ter sido um reflexo da resposta da paciente à quimioterapia, porque outras séries mostraram que aquelas que respondem inicialmente também terão as melhores taxas de sobrevida. Naquelas que não mostram nenhuma ou uma pequena resposta, a adição da mastectomia proporciona pouco ou nenhum benefício (39). O *M.D. Anderson Cancer Center* usou um regime de tratamento hiperfracionado (2 vezes ao dia), reportando uma melhora na taxa de controle local (39), enquanto outros preferem usar a quimioterapia e a irradiação concomitantes. Não existe nenhuma forte evidência de que uma escolha seja superior à outra.

É importante que se leia cuidadosamente a literatura para determinar se pacientes com câncer não inflamatório localmente avançado foram incluídas juntamente com aquelas portadoras de doença inflamatória, ou se o grupo de pacientes inclui aquelas com alterações inflamatórias “secundárias” que se desenvolvem depois de algum tempo que o tumor está presente (frequentemente mais de um ano) e eventualmente invade a pele. Tais pacientes tendem a ter um curso mais indolente do que aquelas que apresentam a doença inflamatória “clássica”. A apresentação “clássica” está associada a uma história de crescimento rápido e uma tendência para envolver grandes áreas de pele e vasos linfáticos dérmicos. Os estudos tendem a mostrar melhores resultados de tratamento do que aqueles que estão restritos ao subgrupo com câncer de mama inflamatório “clássico” e devem ser interpretados de forma apropriada (38).

Quimioterapia de Alta Dose com ou sem Transplante de Medula Óssea

O uso de combinações de altas doses de agentes alquilantes e transplante autólogo de medula óssea e/ou fator de crescimento hematopoiético, e suporte de célula-tronco para pacientes com risco extremamente alto, tais como aquelas com 10 ou mais linfonodos axilares positivos ou câncer de mama inflamatório, tem se tornando cada vez mais comum. Programas com doses intensivas podem levar a mais melhoras na sobrevida de pacientes selecionados com esta doença (38,43). Entretanto, estudos publicados mostraram que a recorrência local é ainda um problema importante naquelas pacientes que não receberam irradiação locorregional. Peters e Marks (43,44) relataram uma experiência com esta terapia na *Duke University* e notaram uma taxa de recorrência locorregional de 30% se a irradiação não fosse incluída como parte do regime de tratamento. Eles não recomendam que todas as pacientes recebam irradiação local como parte do curso de tratamento planejado.

Sincronização e Técnica

Os dados disponíveis não esclarecem qual a sincronização ideal da radioterapia nas pacientes tratadas com modalidades combinadas como acima descrito. A maioria das instituições está administrando irradiação locorregional seqüencialmente após o término da quimioterapia sistêmica, o que pode ocorrer 8 ou mais meses após a mastectomia. Nenhum estudo discute especificamente esta questão em pacientes pós-mastectomia. Nestas pacientes de alto risco tratadas com regimes de doses intensivas a abordagem seqüencial parece mais factível para evitar atrasos ou redução de doses devido a toxicidade aguda; mas, futuros estudos, especialmente usando abordagens concomitantes, podem responder esta questão com mais clareza.

Com relação à técnica, está claro que o planejamento complexo para administração de radioterapia nestas pacientes diminui a toxicidade, especialmente eventos cardíacos e pneumonite. Nos principais estudos randomizados, que mostraram melhora na sobrevida pela radiação no câncer de mama localmente avançado, volumes linfonodais (supraclaviculares, axilares e mamários internos) e a parede torácica foram tratados.

Toxicidade

A maior toxicidade notada nos estudos mais antigos foi um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes tratadas com irradiação locorregional pós-mastectomia. No grande estudo realizado pelo *Danish Breast Cancer Cooperative Group*, com técnicas mais recentes, não houve nenhuma diferença na mortalidade para o tratamento do lado esquerdo ou do lado direito nas pacientes pós-irradiação. No estudo da *British Columbia*, com seguimento de 15

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

anos, não houve aumento na mortalidade cardiovascular, apenas um episódio de pneumonite intersticial que exigiu tratamento com esteróides, uma incidência de 10% de edema de braço nas pacientes irradiadas, com 4% exigindo tratamento, e nenhum episódio de plexopatia braquial no acompanhamento de 15 anos. O estudo do ECOG, que incluiu doxorubicina, não observou um aumento significativo nos eventos cardiovasculares com a adição de irradiação adjuvante locorregional no seguimento limitado (35,44,46).

Shapiro e colaboradores (47), relataram 299 pacientes que receberam quimioterapia com doxorubicina e irradiação locorregional em 1998. Nas pacientes que receberam 5 ciclos de ciclofosfamida e doxorubicina (AC) com 45 mg de doxorubicina/m² administradas a cada 21 dias, não houve nenhuma diferença nos eventos cardíacos nas pacientes que receberam radiação versus aquelas que não receberam, e nenhum aumento do risco observado na população feminina global como previsto pelo *Framingham Heart Study*. Com 10 ciclos de AC, houve um significativo aumento no risco de eventos cardíacos, entretanto, isto foi particularmente observado nas pacientes que tiveram radiação de volumes cardíacos moderados ou altos (47). A pneumonite pode ocorrer em mais de 30% das pacientes tratadas após quimioterapia com doses intensivas devido a um aumento na sensibilidade tecidual e está relacionada ao volume de pulmão na área de tratamento (43,44).

Questões sobre Qualidade de Vida

Embora alguns possam argumentar que melhorar a sobrevida é o único objetivo pelo qual a eficácia de um certo tratamento deveria ser medida, o efeito da melhora no controle locorregional sobre a qualidade de vida não deve ser desprezado. A opinião global de que as recorrências podem ser controladas com sucesso assim que elas aparecem não é apoiada pela literatura. Bedwinek e colaboradores (41), demonstraram que a recorrência locorregional do carcinoma de mama prejudica a qualidade de vida. Mais de 60% das pacientes desenvolvem seqüelas, tais como ulceração, sangramento, dor (exigindo narcóticos), grave edema de braço e/ou plexopatia braquial.

Resumo

Existe uma evidência sólida e indivisível de que a radiação pós-mastectomia diminui a recorrência locorregional. Os radioterapeutas precisam determinar se o risco relativo de recidiva em cada área é alto o suficiente para justificar o tratamento e, depois de ponderar os riscos e benefícios de tal tratamento; também devem restringir a irradiação o máximo possível às áreas de alto risco, evitando estruturas normais, tais como o coração e o pulmão.

A irradiação locorregional adjuvante é recomendada para todas as pacientes nos estádios III e II com uma lesão com mais de 5 cm de tamanho, 4 ou mais linfonodos axilares envolvidos ou margens inadequadas de ressecção. Muitos radioterapeutas incluiriam, também, as pacientes cujos linfonodos com extravasamento extracapsular estivessem envolvidos, independente do número de linfonodos envolvidos, e as pacientes com linfonodos positivos com uma dissecação axilar limitada. Para pacientes no estágio II com 1 a 3 linfonodos positivos, a irradiação locorregional adjuvante deve ser considerada e um estudo randomizado para discutir esta questão está sendo atualmente desenvolvida pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (51).

Exceções Previstas

Nenhuma.

Informação de Revisão

Esta diretriz foi originalmente desenvolvida em 1996. Uma análise e uma revisão completas foram aprovadas em 1999. Todos os tópicos dos Critérios de Adequação são revistos anualmente e, sendo necessário, são atualizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Câncer de Mama Localmente Avançado

Variante 1: Mulher, 40 anos, tumor primário de 4 cm, invasão direta da pele, linfonodo satélite. Doença N2 complicada, receptor de estrógeno (RE) positivo e receptor de progesterona (RP) negativo.

Tratamento	Índice de adequação	Comentários
<i>Princípios do tratamento</i>		
QT inicial	9	
Cirurgia inicial	2	
RT inicial de parede torácica e linfonodal	2	
Hormonioterapia inicial	2	
Escala dos critérios de adequação 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado		

Variante 2: Mulher, 80 anos, tumor primário de 4 cm, invasão direta da pele, linfonodo satélite. Doença N2 complicada. RE positivo e RP negativo.

Tratamento	Índice de adequação	Comentários
<i>Princípios do tratamento</i>		
Hormonioterapia inicial	9	
Cirurgia inicial	2	
RT inicial de parede torácica e linfonodal	2	
QT inicial	Sem consenso	Depende da condição geral.
Escala dos critérios de adequação 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado		

Variante 3: Mulher, 50 anos, doença T3N2M0, com resposta clínica completa após 4 ciclos de QT multidrogas.

Tratamento	Índice de adequação	Comentários
<i>Princípios do tratamento</i>		
Mastectomia	8	
QT e RT pós mastectomia	8	
Dissecção axilar	8	
QT pós-mastectomia, sem RT	2	
RT pós-mastectomia, sem QT posterior	2	
Excisão local; se margens negativas, fazer RT + QT	Sem consenso	Estudos em andamento.
Escala dos critérios de adequação 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Câncer de Mama Localmente Avançado

Variante 4: Mulher, 38 anos, T4 inflamatório, doença N1, sem resposta após 3 ciclos de QT multidrogas.

Tratamento	Índice de adequação	Comentários
<i>Princípios do tratamento</i>		
Mudar QT; se não responder, começar RT	8	
Mudar QT; se responder, mastectomia	8	
Mastectomia imediata	2	
QT de alta dose imediata, fator de crescimento de granulócitos, transplante de medula óssea	2	
QT+RT imediatas (quimioterapia radiosensibilizante)	2	
RT imediata	2	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Variante 5: Mulher, 42 anos, doença T2N2M0, 11/12 linfonodos positivos; Câncer de mama esquerda. Mastectomia + QT + QT de alta dose com transplante de medula óssea quando remissão completa.

Tratamento	Índice de adequação	Comentários
<i>Princípios do tratamento</i>		
RT da parede torácica adjuvante	9	
RT supraclavicular adjuvante	8	
RT axilar adjuvante	8	
RT mamária interna adjuvante	Sem consenso	Dados insuficientes.
<i>RT em parede torácica: (180-200 cGy/dia)</i>		
DT: 5000-5500 cGy (boost inclusive)	8	
DT: 5600-6000 cGy (boost inclusive)	6	
DT: 6100-6500 cGy (boost inclusive)	2	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Referências

1. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 5th Edition. 1997 Update.
2. Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933): comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 1962; 2:213-221.
3. Fletcher GH, Montague ED. Radical irradiation of advanced breast cancer. *Am J Roentgenol* 1965; 93:573.
4. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976; 37(3):1422-1431.
5. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(10):1751-1757.
6. Williams MR, Hinton CP, Todd JH, Morgan DA, Elston CW, Blamey RW. The prediction of local or regional recurrence after simple mastectomy for operable breast cancer. *Br J Surg* 1985; 72(9):721-723.
7. Toma S, Bonassi S, Puntoni R, Nicolo G. Primary tumor site, size, patient's age and axillary lymph nodes in breast cancers. *Tumori* 1986; 72(3):259-265.
8. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival in operable breast carcinoma with positive and negative axillary nodes. *Tumori* 1978; 64(3):241-258.
9. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: results of Tratamento. *Ann Surg* 1942; 16:801.
10. Ahmann DL, O'Fallon JR, Scanlon PW, et al. A preliminary assessment of factors associated with recurrent disease in a surgical adjuvant clinical trial for patients with breast cancer with special emphasis on the aggressiveness of therapy. *Am J Clin Oncol* 1982; (4):371-381.
11. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41(3):1170-1178.
12. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, Langlands A, Boyages J. Câncer de Mama Localmente Avançado: defining an optimum Tratamento regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4):867-875.
13. Graham MV, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Fineberg B. Locally advanced (noninflammatory) carcinoma of the breast: results and comparison of various Tratamento modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(2):311-318.
14. Loprinzi CL, Rasmussen PW, Tormey DC, Carbone PP. Combined modality Tratamento of local regionally advanced breast cancer patients. 5 to 10 year follow-up. *Am J Clin Oncol* 1989; 2(3):208-212.
15. Glick JH, Fowble BL, Haller DG, et al. Integration of full-dose adjuvant chemotherapy with definitive radiotherapy for primary breast cancer: four-year update. *NCI Monogr* 1988; 6:297-301.
16. Rivkin SE, Glucksberg H, Foulkes M. Adjuvant therapy of breast cancer: a Southwest Oncology Group experience. *Recent Results Cancer Res* 1984; 96:166-174.
17. Brinkley D, Haybittle JL. The curability of breast cancer. *Lancet* 1975; 2(7925):95-97.
18. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312(11):674-681.
19. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al. Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:660-665.
20. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, Goodman RL, Taylor S, Tormey DC. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6(7):1107-1117.
21. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1987; 5(10):1546-1555.
22. Sykes HF, Sim DA, Wong CJ, Cassady JR, Salmon SE. Local-regional recurrence in breast cancer after mastectomy and adriamycin-based adjuvant chemotherapy: evaluation of the role of postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(3):641-647.
23. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal Tratamento for Câncer de Mama Localmente Avançado. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4(3):229-236.
24. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6(2):261-269.
25. Pierce L, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:949-960.
26. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(3):447-453.
27. Auquier A, Rutqvist L, Høst H, Rotstein S, Arriagada R. Post-mastectomy megavoltage radiotherapy: the Oslo and Stockholm Trials. *Eur J Cancer* 1992; 28:433-437.
28. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(1):15-29.
29. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(1):7-14.
30. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer—long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(5):727-732.
31. Lê MG, Arriagada R, de Vathaire F, et al. Can internal mammary chain Tratamento decrease the risk of death for patients with medical breast cancer and positive axillary lymph nodes? *Cancer* 1990; 66(11):2313-2318.
32. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiation Oncol* 1993; 26:104-110.
33. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A and Rotstein S. Adequate locoregional Tratamento for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13(12):2869-2878.
34. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, Holsti L, Holsti P. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. II. 5-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987; 60(5):936-942.
35. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(14):956-962.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

36. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(19):1539-1545.
37. Singletary S, McNeese M, Hortobagyi G. Feasibility of Breast-Conservation Surgery After Induction Chemotherapy for Locally Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* 1992; 69(11):2849-2852.
38. Swain SM, Lippman ME. Systemic therapy of locally advanced breast cancer: review and guidelines. *Oncology (Huntingt)* 1989; 3(1):21-34.
39. Thoms WW, McNeese MD, Fletcher GH, Buzdar AU, Singletary SE, Oswald MJ. Multimodal Tratamento for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4):739-745.
40. Donegan WL, Padrta B. Combined therapy for inflammatory breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125(5):578-82.
41. Bedwinek J, Rao DV, Perez C, Lee J, Fineberg B. Stage III and localized stage IV breast cancer: irradiation alone vs irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:31-36.
42. Fields JN, Perez CA, Kuske RR, Fineberg BB, Bartlett N. Inflammatory carcinoma of the breast: Tratamento results on 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(2):249-255.
43. Peters W, Ross M, Vredenburg J, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(6):1132-1143.
44. Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, et al. post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with > 10 positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(5):1021-1026.
45. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(14):949-955.
46. Olson JE, Neuberger D, Pandya KJ, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; 79(6):1138-1149.
47. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3493-3501.
48. Clark J, Rosenman J, Cance W, Halle J, Graham M. Extending the indications for breast conserving Tratamento to patients with Câncer de Mama Localmente Avançado. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2):345-350.
49. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15(8):2873-2881.
50. Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, et al. Possibility of conservative local Tratamento after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(5):1019-1028.
51. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):989-990.
52. Fowble B. Postmastectomy radiation: then and now. *Oncology(Huntingt)* 1997; 11(2):213-234, 239.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.