



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ EDUARDO ALMEIDA ALBUQUERQUE E SOUSA

***A terapêutica com radiação ionizante na incidência do cancro
cutâneo – estado da arte***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR JOSÉ CARLOS PEREIRA DA SILVA CARDOSO

PROFESSOR DOUTOR OSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

FEVEREIRO/2020

A terapêutica com radiação ionizante na incidência do cancro cutâneo – estado da arte

José Eduardo Almeida Albuquerque e Sousa¹

José Carlos Pereira da Silva Cardoso^{1;2}

Oscar Eduardo Henriques Correia Tellechea^{1;2}

¹: Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra

²: Serviço de Dermatologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

E-mail: jose.eduardo.sousa@gmail.com

Coimbra, fevereiro 2020

Sumário

Lista de abreviaturas	1
Resumo	2
Abstract	3
Palavras-chave	4
Keywords	4
Introdução	4
Métodos	6
A terapêutica com radiação ionizante na incidência dos carcinomas basocelular e espinhocelular	7
A terapêutica da <i>tinea capitis</i> com radiação ionizante	9
Radioterapia do Cancro da Cabeça e Pescoço	11
Os profissionais de saúde que trabalham com radiação ionizante	12
Patogénese dos carcinomas basocelular e espinhocelular induzidos pela radiação ionizante terapêutica	13
Armas terapêuticas no carcinoma basocelular induzido pela radiação	17
A terapêutica com radiação ionizante na incidência do angiossarcoma	20
Radioterapia do Cancro da Mama	20
Patogénese do angiossarcoma induzido pela radiação ionizante terapêutica	21
Armas terapêuticas	22
Diagnóstico diferencial	24
Outros cancros cutâneos associados à radiação ionizante terapêutica	25
Discussão e Conclusão	26
Agradecimentos	30
Referências Bibliográficas	31

Lista de abreviaturas

FDA – Food and Drug Administration

GTV – Gross Tumor Volume

Gy – Gray

HH – Sonic Hedgehog Pathway

MYC – Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog

PTCH – Protein Patched Homolog

PTV – Planning Tumor Volume

R – Roentgen

SMO – Smoothed Protein

Sv – Siever

Resumo

Tanto a utilização inicial da radiação ionizante para fins terapêuticos de patologias maioritariamente benignas, como atualmente na terapêutica de patologias essencialmente malignas, resulta no aumento da incidência de diferentes formas de cancro cutâneo. A sua aplicabilidade no tratamento da *tinea capitis*, do cancro da cabeça e pescoço ou utilização pelos profissionais de saúde leva essencialmente ao aparecimento de carcinomas basocelulares (frequentemente múltiplos), mas também de carcinomas espinhocelulares nas áreas irradiadas. Por outro lado, a radioterapia do cancro da mama associa-se a incidência aumentada de angiossarcomas.

Os carcinomas basocelular e espinhocelular, neste contexto, associam-se principalmente a maiores doses locais de radiação, com período de latência de 20 a 40 anos. O carcinoma basocelular apresenta-se frequentemente com lesões múltiplas (até 40 a 50 lesões num só doente), excluindo-se síndromes genéticas subjacentes. É a forma mais comum de cancro no ser humano, com malignidade essencialmente local, embora com potencial para maior invasão local neste contexto e recorrência em até 50% dos doentes, necessitando de cirurgia de margem alargada, muitas vezes ineficaz, assim como as terapêuticas neo ou adjuvantes de quimio e/ou radioterapia. A via HH é importante na sua iniciação e promoção, sendo o principal benefício deste conhecimento a aplicabilidade do vismodegib na redução da proliferação tumoral e do tamanho dos tumores, contribuindo para a maior facilidade na sua ressecabilidade. No que diz respeito ao carcinoma espinhocelular, a via HH funciona apenas como promotora destes tumores cutâneos e não como iniciadora, explicando o seu comportamento mais agressivo e com propensão metastática na cabeça e pescoço cerca de 20% aumentada em relação aos carcinomas espinhocelulares em áreas não irradiadas.

A incidência dos angiossarcomas é de até 0,5 % nas mulheres submetidas a radioterapia, com tempos de latência em média de 77,2 meses. O seu diagnóstico é frequentemente tardio, o que se traduz em tumores muito agressivos e com invasão local e metastática de difícil abordagem cirúrgica, sendo a excisão total o seu mais importante fator de prognóstico. São tumores letais, resistentes às modalidades terapêuticas de quimioterapia e radioterapia, com alto risco de recidiva local ou à distância, associados a muito mau prognóstico e sem terapêuticas *standard*. A importante associação com a amplificação c-MYC poderá ser útil na identificação precoce de angiossarcomas que carecem de estratégias terapêuticas urgentes em prol da sobrevivência dos doentes, assim como na pesquisa de estratégias profiláticas para doentes alvo de radioterapia no contexto do cancro da mama.

Abstract

The initial use of ionizing radiation with therapeutical purposes on mostly benign diseases, as well as its current use mostly in the treatment of malignant neoplasms, results in an increase of different types of skin cancer. Its applicability in treating *tinea capitis*, head and neck cancer, or the occupational exposure by health professionals may lead to the appearance of (often multiple) basal cell carcinomas, but also of squamous cell carcinomas in the irradiated areas. On the other hand, radiotherapy for breast cancer is associated with an increased incidence of angiosarcoma.

Basal cell and squamous cell carcinomas, in this context, are mainly associated with larger local doses of radiation, with a latency period of 20 to 40 years. Basal cell carcinoma frequently presents with multiple lesions (up to 40 to 50 lesions in a single patient), excluding associated genetic syndromes. It is the most common form of cancer in the human being, mostly associated with local malignant potential, though with risk of more prominent local invasion in this context, and recurring in up to 50% of patients, requiring excision with wide surgical margin, often ineffective, as well as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy procedures. The HH pathway is important in the initiation and promotion of carcinogenesis of basal cell carcinoma, the main benefit of this knowledge being the applicability of vismodegib in the reduction of tumoral cell proliferation and the size of tumors, contributing for a greater ease in its surgical resection. Regarding squamous cell carcinoma, HH pathway works just as a promoter of these skin tumours and not as an initiator, explaining its more aggressive behaviour and metastatic propensity in the head and neck, about 20% increased in comparison with squamous cell carcinoma in non-irradiated areas.

The incidence of angiosarcoma is up to 0,5% in women submitted to radiotherapy, with an average latency time of 77,2 months. Its diagnosis is often late, which results in very aggressive tumours with local invasion, difficult to approach surgically, being its total excision the most important prognostic factor. They are lethal tumours, often resistant to chemotherapy and radiotherapy, with a high risk of local or distant recurrence, associated with a very poor prognosis and, so far, with no standard therapeutic regimen. The important association with c-MYC amplification might be useful in the early identification of post-radiotherapy angiosarcoma, for which urgent therapeutical and prophylactic strategies are still lacking, in order to try to improve these patients' survival.

Palavras-chave

Radiação ionizante terapêutica; *Tinea capitis*; Cancro da Cabeça e Pescoço; Cancro da Mama; Carcinoma Basocelular; Carcinoma Espinhocelular; Angiossarcoma; Via Sonic Hedgehog; c-MYC.

Keywords

Ionizing radiation therapy; *Tinea capitis*; Head and Neck Cancer; Breast Cancer; Basal Cell Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Angiosarcoma; Sonic Hedgehog Pathway; c-MYC.

Introdução

Já há muito é cientificamente aceite o impacto ambiental da radiação ionizante na incidência de diversas patologias, entre as quais destaco o cancro cutâneo, dando como exemplo os casos de trabalhadores de minas de urânio, no contexto da explosão de bombas nucleares como em Nagasaki e Hiroshima em 1945, ou até no desastre nuclear de Chernobyl em 1986(1). Também no que toca ao uso da radiação para finalidades na área da medicina se reportam tumores malignos cutâneos desde 1902, 7 anos pós a descoberta do raio-X, sem grandes estudos epidemiológicos nessa altura. Porém, entre as décadas de 30 e de 60 registou-se um aumento significativo do seu uso no tratamento de patologias benignas como a *tinea capitis*, psoríase, eczema ou acne, e mais tarde no tratamento de doença oncológica, o que se relacionou com um importante impacto na incidência do cancro cutâneo não melanoma nas últimas décadas, dezenas de anos após o doente ter sido submetido a estes tratamentos. Na verdade, tem vindo a estimar-se que 10% dos doentes que foram irradiados para fins terapêuticos na área da cabeça e pescoço venham a desenvolver alguma forma de cancro cutâneo não melanoma nessa área (2).

Assim sendo, compreendemos o porquê de mais recentemente se ter vindo a investigar e publicar acerca da utilização desta radiação para fins terapêuticos e o seu impacto na carcinogénese. Visto isto, por meio de Revisão Narrativa, pretende-se rever a literatura acerca destes tumores cutâneos secundários, explorando o impacto da terapêutica com radiação ionizante na incidência do cancro cutâneo, em particular no que concerne às formas mais frequentes de cancro cutâneo não melanoma, nomeadamente o carcinoma basocelular e o carcinoma espinhocelular(3) e ainda o caso particular dos angiossarcomas, também eles associados à radioterapia(2). Particularmente no que concerne ao carcinoma basocelular, que é reconhecidamente o

cancro mais prevalente em todo o mundo, estimando-se que 1 em cada 3 pessoas nascidas após 1994 nos EUA venham a ter pelo menos uma lesão ao longo da sua vida desta forma de cancro, trata-se de uma neoplasia considerada relativamente inofensiva no panorama das doenças oncológicas dada a sua malignidade essencialmente local. Porém, particularmente nas últimas décadas, o surgimento de indivíduos com múltiplos carcinomas basocelulares de difícil tratamento com as abordagens tradicionais e com altas taxas de recidiva, associados a exposição prévia à radiação ionizante terapêutica, veio despoletar algum interesse resultando em investigação nesta área(1). Estima-se que até 2% dos doentes submetidos à radiação ionizante terapêutica venham a ter pelo menos um carcinoma basocelular(2).

Deste modo, em primeiro lugar visou explorar a relação entre as patologias em que a radiação ionizante é/foi com maior frequência aplicada e a sua relação com a incidência do cancro cutâneo, atendendo a variáveis no que toca à dosagem, latência de efeito para a carcinogénese, relação com fotótipos, sexo e idade dos doentes aquando da irradiação. Como tal, sabe-se que doentes antigamente tratados com radioterapia para a *tinea capitis*, após períodos de latência que se estendem em regra por dezenas de anos, apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro cutâneo não melanoma ao nível do couro cabeludo, em particular carcinomas basocelulares que são frequentemente múltiplos(4). O mesmo sucede com doentes com cancro da cabeça e pescoço que foram submetidos a esta modalidade terapêutica, e que, dado o aumento da sobrevivência atualmente, apresentam uma incidência aumentada destes carcinomas cutâneos anos depois. No caso dos angiossarcomas cutâneos, a sua incidência é particularmente baixa, representando somente 1% do total de sarcomas dos tecidos moles, o que contrasta com os casos de mulheres que foram submetidas a radioterapia para o cancro da mama, em que se estima que em até 0,5 % destas venham a ser diagnosticados angiossarcomas na área irradiada(2). Estas modalidades terapêuticas com radiação ionizante, além de não serem inócuas para os doentes a ela submetidas, também poderão trazer consequências da mesma ordem para os profissionais de saúde que as manuseiam, se não devidamente protegidos(1).

Em segundo lugar, o objetivo do trabalho é compreender em que medida a radiação produz o seu efeito em termos da patogénese do cancro cutâneo, no que toca à sua localização, multiplicidade das lesões, histopatologia, invasão local/distância e frequência da recidiva, estudando a potencial aplicabilidade prática do estudo das vias comuns aos efeitos deletérios da radiação e da patogenia do cancro cutâneo, como a via Sonic Hedgehog (HH) na pesquisa de potenciais alvos terapêuticos que possam melhorar o prognóstico e a morbilidade associados a estas neoplasias cutâneas(1).

Métodos

A pesquisa bibliográfica foi elaborada tendo como base a plataforma Pubmed, com os termos de pesquisa “postradiation”, “irradiation”, “radiotherapy” e sinónimos em correspondência “*tinea capitis*”, “head and neck cancer” “breast cancer” e em correspondência com “skin cancer”, “skin tumour”, “non melanoma cancer”, “basal cell carcinoma”, “squamous cell, carcinoma”, “angiossarcoma”. Os artigos incluídos foram publicados desde 1970 até 2019, com particular ênfase na bibliografia mais recente e publicada após 2010. Foram incluídos estudos com pacientes expostos a qualquer tipo de radiação ionizante usada para fins terapêuticos, independentemente da dosagem, sendo que nestes teriam que ser excluídos indivíduos com síndromes genéticas como o síndrome de Gorlin-Goltz ou xeroderma pigmentosum, dado o risco de viés, visto que estes indivíduos poderão ter lesões múltiplas agressivas e recorrentes de carcinoma basocelular, independentemente da exposição à radiação. Porém, em todos os estudos abrangidos se teriam que cumprir os critérios de tumor induzido pela radiação: diferença histológica do cancro/lesão primária, período de latência mínimo de 2 anos após irradiação e desenvolvimento na zona irradiada(5).

A terapêutica com radiação ionizante na incidência dos carcinomas basocelular e espinhocelular

No decorrer dos anos têm sido variadas as aplicações terapêuticas da radiação ionizante, porém desde os primórdios da sua utilização em 1935 que tem sido contestada a sua inocuidade e reportada a associação desta modalidade terapêutica com a incidência do cancro cutâneo não melanoma, designadamente o carcinoma basocelular e espinhocelular(3).

O carcinoma basocelular é aquele que mais frequentemente surge associado à radiação ionizante e cujo aumento de risco se encontra claramente descrito na literatura, ao invés do que sucede com o carcinoma espinhocelular em que essa associação está menos bem estabelecida. Há vários relatos em doentes submetidos a esta modalidade terapêutica por doença benigna, principalmente na década de 1940, como psoríase, eczema ou acne, já não utilizada nos dias de hoje, embora persista algum risco teórico de surgirem novos casos devido aos períodos latência tipicamente prolongados. O principal exemplo em Portugal e no mundo são os doentes com *tinea capitis*. Os usos atuais de tal modalidade terapêutica no tratamento de doenças benignas incluem esporadicamente os queratoacatomas, doença de Darier, pênfigo crónico benigno familiar (doença de Hailey-Hailey) e acrodermatite contínua de Hallopeau. Atualmente, o principal uso da radiação ionizante terapêutica restringe-se à patologia maligna, onde semelhante carcinogénese cutânea secundária se tem vindo a verificar, principalmente nos doentes irradiados por tumores da cabeça e pescoço. Outros exemplos descritos, embora mais raros e com relatos mais isolados, incluem sarcoma de Kaposi, linfoma de células T e carcinoma de células de Merkel(2).

Importa em primeiro lugar compreender que independentemente da indicação para a qual o indivíduo foi submetido a radiação ionizante com fins terapêuticas, estes tumores basocelulares secundários poderão surgir nas áreas irradiadas e com comportamento biológico semelhante. Daí que a esmagadora maioria dos estudos com estes doentes (1, 2, 6) surjam sem especificar em particular a patologia para a qual se recorreu à radioterapia, mas incluindo todas ou quase todas as supramencionadas. A revisão da bibliografia aponta para um risco superior deste carcinoma em doentes sujeitos a doses locais na ordem dos 30 Gy, particularmente em doentes que fizeram várias sessões em doses cumulativas, apesar da mínima dose de radiação se associar, mesmo assim, a aumento do risco de carcinogénese. Já os períodos de latência revelaram-se altamente variáveis entre 2 e 70 anos, com médias rondando os 20 a 40 anos. No que toca à idade dos doentes, também existe grande concordância de que quanto mais jovem o doente é exposto à radiação maior o risco de vir a desenvolver

carcinoma, principalmente antes dos 20 anos, podendo ainda associar tempos de latência inferiores em idades ainda mais jovens. Também se verifica correlação com fotótipos mais baixos mais sensíveis à exposição posterior à radiação UV e, conseqüentemente, maior preponderância na raça caucasiana(2).

Em termos de localização, as lesões descritas são claramente predominantes na região da cabeça e pescoço, onde se registaram aproximadamente 85% do total de carcinomas basocelulares induzidos pela radiação. Tal localização é, porém, reconhecidamente independente da exposição solar, isto é, ocorre em zonas menos expostas como é o caso do couro cabeludo. Estes são frequentemente múltiplos, podendo fazer-se contagens aberrantes de até 40-50 lesões num só doente, excluindo-se síndromes genéticas subjacentes, como xeroderma pigmentoso ou Gorlin-Goltz. Em termos histopatológicos estes são mais frequentemente nodulares (cerca de 85% dos casos), registando-se igualmente maior risco de invasão local, assim como de recidiva que surge em até aproximadamente 50% dos casos tratados, exigindo abordagem frequentemente mais agressiva, com maior número de intervenções cirúrgicas e necessidade de margem alargada para evitar tal recorrência(2, 7-9).

No que diz respeito ao carcinoma espinhocelular, os estudos são discordantes no que diz respeito ao aumento relativo do seu risco em doentes alvo de radioterapia. Alguns defendem o seu aumento na generalidade dos doentes (2), outros defendem que só surge aumento do risco em doentes com fotótipos mais baixos associados a risco de queimadura solar concomitante(6), outros não encontraram evidência do aumento do seu risco (3).

Não obstante, foi estabelecida a sua associação a lesões de radiodermatite por efeitos da radiação ionizante, como precedendo o aparecimento de carcinoma espinhocelular(10), estando a grande maioria dos casos descritos em associação à terapêutica da *tinea capitis*(9), com períodos médios de latência de 20 até 67 anos(2). A principal característica encontrada nestes casos particulares reside na importante agressividade evidenciada, com risco acrescido em cerca de 20% do surgimento de metástases ganglionares na cabeça e pescoço, comparativamente com os tumores espinhocelulares localizados em áreas não irradiadas(11).

A terapêutica da *tinea capitis* com radiação ionizante

Um dos principais exemplos do que foi atrás mencionado, refere-se à aplicabilidade encontrada para a radiação ionizante sob a forma de raios-X no tratamento da *tinea capitis*, também este praticado no nosso país no século passado com particular destaque para as décadas de 50 e 60 e, entretanto, extinto com o surgimento de antifúngicos orais. Estima-se que aproximadamente 200.000 pessoas a nível mundial terão sido sujeitas a este tratamento(8). A maioria dos indivíduos tratados teria entre 6-15 anos, os quais terão sido irradiados após inspeções escolares, segundo o método de Kienbock-Adamson, usando uma sessão de radiação-X entre 325 Roentgen(R) (2,85 Gy) e 400 R (3,5 Gy), sendo uma pequena percentagem sujeita a 2 ou 3 sessões(12).

No que toca a esta patologia, os resultados quer em estudos nacionais como internacionais são muito concordantes, apontando em última instância para um predomínio claro do carcinoma basocelular, correspondendo à quase totalidade de neoplasias malignas encontradas no couro cabeludo de doentes previamente irradiados e a cerca de 25% da totalidade das lesões, malignas e benignas cutâneas, quando comparado com incidência no couro cabeludo de doentes não irradiados(4, 13). De facto, os estudos retrospectivos mais fidedignos apontam para um risco calculado de 3,6 a 4 vezes superior de vir a desenvolver carcinoma basocelular no caso dos indivíduos sujeitos a esta terapêutica. A incidência comprovou-se, por sua vez, superior em indivíduos submetidos a radioterapia mais precocemente, com idades inferiores a 5 anos,(9) e do sexo feminino nos mais importantes estudos realizados em Portugal, embora em outros estudos mais abrangentes não se encontre relação com o sexo do indivíduo(1). Se os doentes foram expostos a níveis superiores de radiação de 600 ou mais R (5,3 Gy) e/ou foram submetidos a mais que uma sessão, com doses cumulativas, estima-se que o risco seja ainda superior. De igual modo, como se sabe, a radiação deve as suas consequências a efeitos indiretos num período de latência, estimado nestes casos entre 40 e 50 anos de maior risco de carcinoma basocelular após o primeiro tratamento. Por sua vez, realça-se que foi evidenciada relação estatisticamente significativa entre o fototipo dos doentes e esta forma de carcinoma basocelular induzido pela radiação, à semelhança do que sucede com as formas mais comuns deste carcinoma associadas à exposição solar(12). Quanto a outras apresentações de cancro cutâneo como o carcinoma espinhocelular, os estudos são muitas vezes incongruentes no que toca ao seu risco relativo relacionado, embora se julgue que esteja elevado. Não se estabeleceu qualquer relação com o melanoma maligno(2).

Neste caso particular, ressaltam-se algumas particularidades no que toca a esta forma de carcinoma basocelular, nomeadamente um nítido aumento da incidência de lesões múltiplas, verificado em até 38% dos doentes(9), com registo de até 40 lesões num mesmo doente, excluindo condições predisponentes como o síndrome de Gorlin(4), aumento esse ainda mais vincado em pacientes em idades mais jovens e expostos a níveis superiores de irradiação, apontando os estudos para uma média aproximada de 2 (1.82) lesões de carcinoma basocelular em cada doente(12).

No que toca à localização, ressalva-se o predomínio em regiões não expostas ao sol, como o couro cabeludo e o tronco em até 70% dos casos, e apenas na restante minoria dos casos na face e pescoço, o que contraria o padrão normal de surgimento daquela que é a forma de cancro cutâneo mais comum(12).

Em termos histopatológicos foram encontradas diversas formas de carcinoma basocelular, com predomínio do subtipo nodular em mais de 50% dos casos, sendo que aproximadamente metade destes se apresentam de forma múltipla. O subtipo superficial foi encontrado em até 40% dos casos. Mais raramente, observaram-se também lesões infiltrativas e ainda formas mistas com o carcinoma espinhocelular (carcinoma basoescamoso). Os estudos realizados até ao momento não revelaram associação entre o tipo histopatológico e fatores do doente como idade, sexo ou fototipo, ou com a dosagem de radiação (12).

No que diz respeito ao comportamento biológico destas formas de cancro cutâneo não melanoma, estudos recentes apontam para uma taxa de recidiva de aproximadamente 50%, muito mais comum que nas apresentações de carcinoma basocelular não associado à radiação ionizante terapêutica(2).

Em termos terapêuticos, nestes casos o método de eleição, à semelhança do que se pratica geralmente no carcinoma basocelular, foi a cirurgia. Apesar de a margem de ressecção usada nestas formas de carcinoma basocelular ser semelhante aos casos mais comuns associados à exposição solar, a literatura refere que estes casos necessitaram frequentemente de uma ressecção mais agressiva com maior dificuldade na reconstrução, maior tempo de hospitalização e mais intervenções, dada a sua recorrência mais frequente(7).

Em suma, o tratamento com radiação ionizante aplicado à erradicação da *tinea capitis*, principalmente e quase exclusivamente em doentes jovens, despoletou o aparecimento de formas particulares de carcinoma basocelular contrastando com a sua apresentação comum associada à exposição solar. Nomeadamente, apesar de igual predomínio do padrão nodular, a maior frequência de lesões múltiplas e também o

envolvimento mais comum do couro cabeludo e a sua taxa de recidiva muito superior e maior agressividade, com risco principalmente associado à dosagem da radiação ionizante aplicada, exibindo o seu efeito com uma latência estimada em 40-50 anos.

Radioterapia do Cancro da Cabeça e Pescoço

Mais recentemente, com o surgimento de novas modalidades terapêuticas para diversas doenças, as intervenções com radiação ionizante passaram a ser essencialmente reservadas à terapêutica de patologia maligna. Um exemplo da aplicabilidade da mesma são os cancros da cabeça e pescoço. À luz do supramencionado, a superfície cutânea da cabeça e pescoço é particularmente sensível à carcinogénese basocelular com proliferação de células atípicas nas zonas de irradiação(2).

Neste âmbito, existem vários estudos de caso e doentes incluídos em estudos mais abrangentes expostos a este tipo de radiação na terapêutica de cancro da cavidade oral, cancro da nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe ou glândulas salivares(14).

O protocolo de radioterapia destes cancros implica a irradiação circunscrita da região atingida pelo tumor designada por *gross tumour volume* (GTV), de modo a poupar ao máximo os tecidos circundantes, mas com atingimento indireto de uma área mais abrangente designada de *planning tumour volume* (PTV). Há interessantes descrições de casos de pacientes com, por exemplo, irradiação de tumor da nasofaringe que surgem com carcinomas basocelulares na área diretamente irradiada sujeita a 30 Gy e também na área circundante indiretamente exposta à radiação, sujeita a 10 Gy. Comparando os carcinomas, aqueles que se encontravam na área diretamente irradiada apresentavam dimensão média de 9,6 mm e contagem mitótica 33 células/mm², enquanto que na área sujeita a menor dose estes tumores apresentavam diâmetro médio de 2 mm e contagem de 9,5 células/mm². Tal vem reforçar o papel de doses mais elevadas na carcinogénese e o seu impacto em tumores potencialmente mais agressivos com maior risco de invasão local e dificuldade na terapêutica cirúrgica(15).

Estes estudos não trazem grandes acrescentos ao já descrito, comprovando mais uma vez o comportamento biológico destes tumores, revelando-se inclusive o carcinoma basocelular como o tumor secundário mais frequente em doentes com um outro tipo de tumor primário na cabeça e pescoço, precisamente pela sua relação já tão bem estabelecida com a radioterapia(14).

Os profissionais de saúde que trabalham com radiação ionizante

De referir ainda que esta falta de inocuidade da radiação terapêutica poderá ser tanto nociva para os doentes sujeitos a ela como para os profissionais de saúde que a manuseiam, destacando-se os radiologistas e cardiologistas de intervenção, principalmente os praticantes de técnicas de fluoroscopia. Outros elementos dignos de maior exposição são os técnicos de TC linear dentárias (ortopantomografias) e mamografias frequentes(16). Estima-se que cerca de 7 milhões de profissionais de saúde em todo o mundo estejam sujeitos a este tipo de radiação com aumento do seu uso nas últimas duas décadas, sem evolução no que toca ao acautelamento com medidas de prevenção de diminuição da exposição.

Estima-se que os técnicos de intervenção estejam expostos a doses de radiação equivalentes a 200-250 raio-X, o que corresponde a aproximadamente 20-25 mSv de radiação, o que em termos cumulativos de absorção cutânea se estima em valores na ordem de 55.8 mGy, associados a um aumento da gama de patologias associadas à radiação, de entre as quais se destaca o cancro cutâneo não melanoma (1, 17). Vários estudos em radiologistas de intervenção caucasianos, realizados neste âmbito, apontam para dados muito semelhantes. Refiro-me a um risco confirmado da carcinogénese cutânea em indivíduos expostos a esta radiação, principalmente aqueles que a manusearam antes da idade de 30 anos e antes da década de 1960. Tal deve-se ao facto de que o período compreendido entre as décadas de 1940 e 1950 corresponder à altura na qual se começou por iniciar o uso desta radiação em técnicas de intervenção e em doses mais elevadas. Dado que a investigação nesta área é recente e se aplicou essencialmente a indivíduos que começaram a usar estas técnicas a partir da década de 1980, este aumento de risco não foi confirmado nos mais variados estudos para outras faixas etárias (exposição inicial após os 30 anos de idade). O tempo de latência do efeito da radiação não foi ainda definido, estando estimado nos estudos para indivíduos que iniciaram a exposição antes dos 30 anos de idade em pelo menos aproximadamente 20 anos após o primeiro contacto(17). Associado a este risco mais elevado estaria uma dose cumulativa de mais de 15 anos de exposição a estas baixas doses de radiação(18).

Verificou-se um aumento do risco de carcinoma basocelular e não foi estabelecida relação no que toca ao carcinoma espinhocelular nestes clínicos(17). No que toca à sua apresentação clínica é em todo semelhante à das demais formas de apresentação de carcinoma basocelular associado à radiação, isto é, localizado nas áreas onde se regista maior radiação cumulativa média absorvida particularmente na cabeça, incluindo o couro cabeludo, e também ao nível do pescoço e antebraço(17) e/ou

nas áreas não cobertas pelos acessórios de proteção envergados pelos clínicos, incluindo ainda lesões nas pernas. Em cardiologistas de intervenção que praticam as técnicas de fluoroscopia caracteristicamente por cateterização à direita do doente, verificou-se um predomínio de lesões à esquerda do clínico, onde se registaria absorção de maiores doses cumulativas(16). Estas lesões seriam frequentemente múltiplas, com registo de mais de 40 lesões num só doente, excluindo qualquer síndrome genético como Gorlin-Goltz ou xeroderma pigmentoso, albinismo ou outro fator que explicasse esta multiplicidade à partida. Em termos histológicos destacou-se também a preferência pela variante nodular, embora se registem igualmente casos da variante superficial e morfeiforme, com registos de recidivas frequentes e tratamentos variados, desde cirurgia micrográfica de Mohs, criocirurgia, curetagem, cirurgia de margem alargada e cursos de imiquimod 5% para erradicação das lesões(1, 16).

Patogénese dos carcinomas basocelular e espinhocelular induzidos pela radiação ionizante terapêutica

Em primeiro lugar, o facto mais intrigante nestes casos é a quase exclusiva associação entre a exposição à radiação ionizante e o carcinoma basocelular, e não com outras formas de cancro cutâneo(1). Como tal, os mecanismos genéticos por detrás da diferente história natural destes tumores associados à radiação ionizante têm vindo a ser estudados.

Importa, à partida, perceber os mecanismos fisiopatológicos por detrás das formas mais comuns de apresentação do carcinoma basocelular que o tornam no carcinoma mais prevalente e perceber aquilo que as distingue desta apresentação mais peculiar. O grande fator de risco mais comumente implicado nesta patologia é a exposição à radiação ultravioleta UVA e UVB, principalmente em doentes com padrões de exposição cumulativa, em doentes com idades acima dos 50 anos. Outros fatores de risco incluem imunossupressão e fotótipos baixos I e II, nomeadamente indivíduos com fenótipos com cabelos e olhos claros, e baixa pigmentação cutânea. Acrescenta-se ainda o papel da radiação ionizante e da genética. Existem variados síndromes genéticos ou alterações hereditárias que associam a presença de lesões múltiplas de carcinoma basocelular, que também importam ser excluídas na destrição das formas potencialmente induzidas pela radiação ionizante, tais como o síndrome de Gorlin-Goltz (também conhecido como síndrome dos carcinomas basocelulares nevoides), xeroderma pigmentosa e albinismo(16). Outros agentes etiológicos estudados e mais relacionados com o carcinoma espinhocelular são o arsénio, o vírus HPV e cicatrizes de lesões traumáticas.

No que toca à base genética na carcinogénese do carcinoma basocelular, existe um importante papel da inativação dos genes supressores tumorais como o PTCH e o p53 na patogénese das formas de cancro cutâneo associadas à exposição solar (essencialmente UVA e UVB), levando a uma ativação aberrante da via sonic hedgehog (HH), através da proteína smoothed (SMO), proteína G acoplada a recetor que funciona como oncogene, levando ao crescimento tumoral. A mutação PTCH está inclusive associada às formas genéticas autossómicas dominantes no contexto do síndrome de Gorlin-Goltz(1).

Perceber qual a interação entre a radiação ionizante e estas vias de sinalização é um dos pontos chave na investigação, que visa compreender os motivos que possam eventualmente explicar o comportamento mais agressivo destes casos de carcinoma basocelular e ainda encontrar potenciais alvos terapêuticos. Como se sabe a radiação ionizante induz a sua ação através de efeitos diretos com lesão precoce do DNA e efeitos indiretos particularmente associados a danos tardios no DNA e à ação de radicais livres acumulados ao longo de vários anos de latência e muitas vezes necessitando de um segundo fator desencadeante para ocorrerem. Tal sucede pelo facto de estes efeitos resultarem de uma variedade de danos no DNA desde ionização, lesão de bases e lesões de cadeia simples ou dupla. Estes, por sua vez, tentarão ser reconhecidos ao longo dos check-points do ciclo celular e corrigidos pelos mecanismos de reparação do DNA no imediato, através de excisão de bases lesadas, recombinação homóloga ou junção de topos não homóloga. Qualquer alteração clínica é explicada à luz da resposta ao dano no DNA induzido pela radiação, onde poderão ocorrer um ou dois dos seguintes acasos: caso não ocorra tal reparação ocorrerá a morte celular precoce, levando aos chamados efeitos agudos da radiação; por outro lado, caso a reparação ocorra, existe ainda a possibilidade de persistirem alterações no DNA que escapem ao controlo do ciclo celular, perpetuando estas alterações por meio de mitoses sucessivas, estando assim mais suscetíveis a um segundo estímulo oncogénico e acrescentando a ação das espécies reativas de oxigénio a longo prazo, podendo levar a uma autêntica catástrofe mitótica e oncogénese e/ou a morte celular tardia pelos ditos efeitos indiretos da radiação. Esta morte celular pode ocorrer por apoptose (morte celular programada dependente da ação de caspase); autofagia independente de caspases; e pela ação do lisossoma ou necrose por depleção de NAD por ação da PARP e consequente perda da habilidade de produzir ATP vindo da glicose(19).

Nos últimos 20 anos de investigação, os estudos não revelaram diferenças significativas entre a carcinogénese do carcinoma basocelular comum e daquele secundário à radiação ionizante. Isto é, aplicando o raciocínio acima descrito à

patogenia do carcinoma basocelular associado à radiação, após a exposição de um doente à radiação ionizante terapêutica, nas suas células poderão ocorrer mutações em genes supressores tumorais como o PTCH ou p53, ou em oncogenes como o SMO, com ativação da via HH. Durante os variáveis anos de latência até à carcinogénese por ação indireta da radiação, presume-se que estas células lesadas irão escapando ao controlo do ciclo celular e perpetuando, pela sua replicação, estes erros em ainda mais células, também à custa de outros agentes como as espécies reativas de oxigénio ou outros que venham a causar semelhante dano no DNA(1). Um exemplo de dano adicional potencial é a própria exposição solar, havendo alguns estudos, nomeadamente em doentes com história de *tinea capitis*, que defendem a existência de efeito sinérgico entre a radiação ionizante e a ação subsequente da radiação ultravioleta no aparecimento do carcinoma basocelular(13). Outro fator relevante e coexistente relacionado com o hospedeiro é a imunossupressão, que de igual forma poderá desempenhar esse papel sinérgico à radiação ionizante e/ou ultravioleta(4). Outras alterações estudadas são as deleções PARP-1, associadas a diminuição da morte celular com consequente promoção tumoral, que em conjunto com a PTCH, à semelhança do que acontecia com a p53, poderão induzir estes tumores associados aos efeitos da radiação ionizante. Também alterações na desmogleína 2 poderão ter ação sinérgica com a via HH, assim como mutações BCL2. Já os estrogénios endógenos evidenciaram efeito protector relativamente ao carcinoma basocelular associado à radiação(1).

O funcionamento da via HH é algo mais complexo do que o descrito e, através deste, poderemos tentar compreender pontos chave na patogénese do carcinoma basocelular associado à radiação ionizante, nomeadamente explicar a sua agressividade e recorrência e o porquê do risco de carcinoma espinhocelular se relacionar com a radiação ionizante não estar tão bem estabelecido, apesar de se associar à radiação ultravioleta, particularmente UVB, e ainda perceber as armas terapêuticas neste tipo particular de carcinoma basocelular (ponto a considerar no seguinte capítulo). Esta via de sinalização está implicada na diferenciação e proliferação celular e inclui dois recetores PTCH 1 e 2, a proteína SMO transdutora de sinal acoplada a proteína G e três fatores de transcrição GLI 1, 2 e 3. Quando esta via não é ativada, tal ocorre graças à importante ação dos recetores PTCH que inibem a SMO. Contudo, a mutação PTCH1 (associada ao carcinoma basocelular) que funciona como gene supressor tumoral, desencadeará a ativação da via HH com consequente proliferação das células basais cutâneas e carcinogénese.

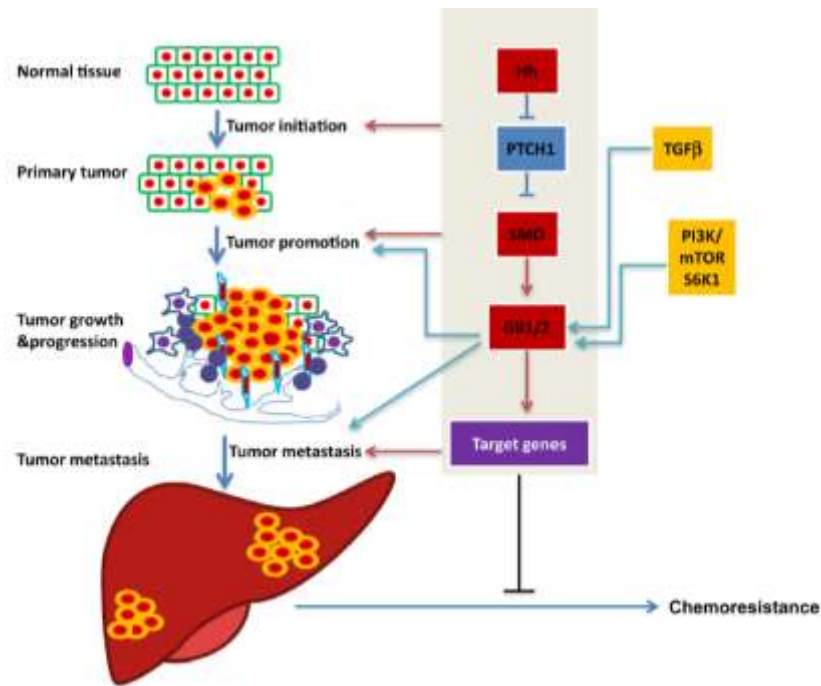


Fig1. O funcionamento da via HH, na patogênese e agressividade dos carcinomas basocelulares e espinhocelulares associados à radiação ionizante terapêutica(20).

A ação desta via na carcinogênese tem implicações na iniciação tumoral em tecido normal, na promoção tumoral numa lesão já existente, ou como preditor da resposta à terapêutica(20).

Relembrando, em primeiro lugar, que estamos perante um agente carcinogénico muito particular que é a radiação ionizante capaz de perpetuar e acumular sequencialmente lesões no DNA muitos anos após a exposição, com ativação aberrante da via HH, podemos especular que o seu papel na iniciação tumoral poderá explicar a multiplicidade de lesões e a sua tendência para recidiva. Por outro lado, o seu papel na promoção tumoral poderia explicar o padrão de crescimento e o comportamento mais agressivo de muitas destas neoplasias previamente descrito em alguns estudos(1).

Através do estudo desta via, também se conseguiu perceber o motivo pelo qual o risco de um indivíduo exposto à radiação ionizante terapêutica vir a desenvolver carcinoma espinhocelular não se encontrar tão bem estabelecido. Tal prende-se com o facto de que a via HH só é capaz de iniciar a proliferação de células basais cutâneas e não de células escamosas, não se estabelecendo associação entre a proliferação de células escamosas e as mutações PTCH. Neste contexto, as mutações de p53, não tão associadas aos efeitos deletérios no DNA da radiação ionizante, são as mais relevantes (1). Apesar disto, a via HH pode ocasionalmente ter um papel no processo de promoção tumoral em alguns casos de carcinoma espinhocelular, contribuindo para a sua

agressividade. Há inclusive estudos que sugerem que altas expressões de GLI se associam à presença de metástases ganglionares e progressão e invasão do carcinoma espinhocelular. Já o carcinoma basolulelar raramente metastiza, estando a sua agressividade quase exclusivamente associada a invasão local(20).

Apesar de tudo isto, os exactos mecanismos moleculares da carcinogénesse neste contexto continuam por definir(1).

Armas terapêuticas no carcinoma basocelular induzido pela radiação

Mais uma vez, as armas terapêuticas para estes tumores encontram-se muita mais bem estudadas no que toca ao carcinoma basocelular.

Visto que estes carcinomas cutâneos surgem imprevisivelmente muitos anos após o início da radioterapia com incidências relativamente baixas, o primeiro passo na sua prevenção primária passa pela auto-observação por parte do doente da zona previamente irradiada ao longo dos anos, na busca de qualquer alteração cutânea suspeita(2).

Em primeiro lugar, no que toca à abordagem terapêutica de qualquer doente que surja com um carcinoma basocelular, deverá haver o particular cuidado de o inquirir acerca da eventual exposição à radiação ionizante terapêutica, para efeitos de follow-up, dado a sua recorrência e de acautelamento na abordagem inicial ao carcinoma dada a sua potencial agressividade e invasão local(7).

A principal arma terapêutica e *gold standard*, à semelhança do que ocorre com o carcinoma basocelular comum, é a excisão cirúrgica convencional. Nestes casos comuns, preconiza-se uma margem de 4 mm para tumores inferiores a 2 cm e não morfeiformes e somente nos restantes casos ou perante recorrência se alarga a margem para 5 cm. Não obstante, dado que a radiação ionizante se relaciona com a promoção tumoral, nestes casos, apesar da apresentação nodular ser igualmente a mais frequente, dado o elevado potencial de invasão local com lesões de maior dimensão e o risco de recorrência superior, alguns autores preconizam muitas vezes a excisão cirúrgica de margem alargada(7).

A diferença major aqui reside na inutilidade da aplicação de técnicas neoadjuvantes e/ou adjuvantes de quimio e radioterapia no tratamento destas formas de carcinoma basocelular, dado que estes tumores se apresentam quimio e radio resistentes. A ativação aberrante da via HH associa-se com a formação de células estaminais tumorais com a expressão de marcadores tais como snail, PDGFR, CDD, c-MET que as tornam insensíveis às terapêuticas de quimio e radioterapia. Também

aumenta a expressão de BCL2, que se associa a proliferação celular protetora da apoptose induzida pela quimioterapia(20). Já na abordagem dos carcinomas com maior prevalência associados à radiação UV por vezes poderá recorrer-se à utilização da quimioterapia com uso do 5-fluorouracil ou imiquimod 5%, não por rotina, mas tendo em vista o tratamento de carcinomas superficiais e pequenos, ou em termos neoadjuvantes com o intuito de reduzir as dimensões do tumor pré cirurgia, ou adjuvante no tratamento de um componente superficial do carcinoma após a excisão de zonas mais invasivas (21). Também a radioterapia é considerada em doentes idosos ou com importantes comorbilidades cirúrgicas ou em termos adjuvantes quando a remoção total não foi atingida apenas com a cirurgia. De frisar que a radioterapia se encontra contraindicada no âmbito da tratamento de formas genéticas de carcinoma basocelular, nomeadamente no síndrome Gorlin-Goltz ou perante carcinomas basocelulares que recorrerem após o uso desta(20).

Estaríamos assim perante carcinomas basocelulares de alto potencial invasivo e recorrência, sendo a cirurgia a única arma terapêutica claramente indicada, dado a ausência de resposta a formas neoadjuvantes ou adjuvantes de quimioterapia e/ou radioterapia. As formas de carcinoma basocelular avançado constituem um desafio terapêutico, que conheceu alguns avanços nos últimos anos, fruto principalmente do conhecimento das principais vias de sinalização intracelular implicadas na sua carcinogénese, em particular a via HH. As armas terapêuticas que têm vindo a estudar-se assentam no bloqueio da via HH através de inibidores da SMO, estando o vismodegib atualmente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2012, inicialmente para o tratamento das formas genéticas como síndrome de Gorlin-Goltz e formas localmente avançadas e metastáticas de carcinoma basocelular não elegíveis para cirurgia. Atualmente encontra-se já estudada a sua aplicabilidade nas formas de carcinoma basocelular recorrentes associadas à radiação ionizante, dado o seu comportamento semelhante às formas genéticas(22). Os resultados dos estudos mais relevantes mostraram eficácia e relativa segurança com duração de tratamento médio de 30 semanas, com redução do diâmetro tumoral em pelo menos 20-50% na esmagadora maioria dos doentes, facilitando a excisão cirúrgica posteriormente. Como reações adversas destacaram-se os queratoacantomas, eritema multiforme, alopecia moderada a severa, espasmos musculares, mialgias e disgeusia(1, 22). No que concerne à resistência nos mais recentes ensaios clínicos, esta terapêutica fracassou em alguns dos casos dada a ativação dos fatores de transcrição GLI da via HH, independentemente da inativação da SMO, à custa de outras vias como PI3K ou TGFb(20). Atualmente a FDA também já terá aprovado o sonidegib para o mesmo efeito,

ainda sem estudos conclusivos no que toca à sua eficácia comparativamente ao vismodegib(1).

Outro importante agente terapêutico estudado neste âmbito é o itraconazol, um conhecido antifúngico, em ensaios clínicos como potencial antagonista da via HH, quer isolado quer em associação a anti-inflamatórios tem vindo a relevar-se eficaz como um agente de quimioprevenção/quimioterapia eficaz nestes doentes, ao contrário dos restantes habitualmente usados nas formas não associadas à radiação ionizante, como o 5-fluouracilo e imiquimod 5%(1). O itraconazol inibe a via HH de diferente modo dos inibidores da SMO, atuando ao reduzir a atividade do mRNA do fator de transcrição GLI1, porém após um mês de terapêutica demonstrou menos eficácia que o vismodegib (65% vs 90% inibição desta via), apesar de demonstrar redução da proliferação tumoral com redução do Ki67 e tamanho tumoral em médias a rondar os 20% após mais de 2 meses de terapêutica. Os seus efeitos adversos mais preocupantes prendem-se com o risco de insuficiência cardíaca congestiva após longos períodos de tratamento(21).

Assim, em doentes com carcinomas basocelulares recorrentes associados à radiação, em alternativa à cirurgia em doentes com contra-indicação cirúrgica ou como tratamento adjuvante, aceita-se atualmente o uso em primeira linha do vismodegib, que comprovou maior eficácia com menores doses comparativamente a qualquer outro agente. O itraconazol poderá ter um útil papel em segunda linha, uma vez que atua noutro ponto da via HH, podendo vir a desempenhar uma ação relevante nos casos de resistência ao vismodegib com redução das dimensões tumorais, apesar das preocupações no que toca ao seu uso a longo termo. Porém, investigações mais recentes têm vindo a demonstrar que no caso de tumores resistentes ao vismodegib, a combinação vismodegib e sonidegib revela melhores resultados no controlo do crescimento tumoral que o uso isolado do itraconazol, em segunda linha. Mais recentemente surgiram estudos com o trióxido de arsénio, inibidor da via HH através do GLI2, em casos de tumores resistentes ao vismodegib, ainda sem grandes resultados no caso particular dos tumores induzidos pela radiação ionizante(21).

Dado que estas formas de cancro cutâneo se revelaram mais agressivas e com altas taxas de recidiva, esta abordagem terapêutica deverá assentar num estreito follow-up dos doentes após o tratamento, particularmente no que toca àqueles que terão sido submetidos à radiação ionizante terapêutica em fases mais precoces da sua vida e/ou a maiores doses cumulativas, dada a maior prevalência de formas localmente mais agressivas, com maior tempo de hospitalização, maior número de intervenções, e recorrência mais elevada(7, 12).

A terapêutica com radiação ionizante na incidência do angiossarcoma

Em termos epidemiológicos, a incidência dos angiossarcomas cutâneos é particularmente rara, representando somente 1% do total de sarcomas de tecidos moles, ocorrendo sobre circunstâncias especiais. Os mais comuns localizam-se na face e couro cabeludo de doentes idosos, seguidos de angiossarcomas nos locais de linfedema (Síndrome de Stewart-Treves), em particular após tratamento de neoplasias da mama que incluam esvaziamento ou radioterapia ganglionar da axila. Em contraste, eles são muito mais comuns e agressivos em mulheres que foram submetidas a radioterapia para o cancro da mama(2).

Os angiossarcomas induzidos pela radiação encontram-se descritos após a radioterapia do cancro da mama, de cancros pélvicos genitais, como vulvar, colo uterino, endométrio, ovário e prepúcio, assim como de linfomas não-Hodgkin. No que toca a patologias benignas, foi estabelecida a sua associação com a terapêutica com radiação de hemangiomas congénitos e também da *tinea capitis*(2).

Importa perceber a distinção entre o comportamento destes angiossarcomas associados à radioterapia daqueles sem associação com tal exposição e a patogénese por detrás de tal comportamento para assim definir a melhor abordagem terapêutica.

Radioterapia do Cancro da Mama

No que toca aos angiossarcomas induzidos pela radiação, a revisão da bibliografia revela sobretudo a sua associação à radioterapia do cancro da mama. Tal é compreensível à luz da importante prevalência deste carcinoma na mulher e o importante risco de angiossarcoma posterior, determinado em cerca de 0,5% após radioterapia adjuvante. Desde a década de 1990 que a principal abordagem cirúrgica do cancro da mama é a tumorectomia, ao invés da mastectomia total, sendo na sequência da radioterapia adjuvante associada a essa cirurgia que maioritariamente surgem tais tumores cutâneos(2).

Em primeiro lugar, os angiossarcomas induzidos pela radiação surgem alguns anos de latência depois da exposição, em média 77,2 meses(23) apontando os estudos mais abrangentes para um intervalo possível entre 5,2 e 7,6 anos, com medianas a rondar os 70,6 anos de idade da mulher.(24). Não foram relatadas disparidades entre a latência para a carcinogénese em doentes irradiadas após tumorectomia ou mastectomia(2). Continua incerto o papel da dose de radiação, visto que na grande maioria dos doentes se utilizam doses semelhantes de 2Gy fracionada por sessão, num total de aproximadamente 50 Gy na esmagadora maioria dos doentes, sendo o

protocolo seguido semelhante em diferentes países (23). Como seria de esperar, a maioria dos doentes são do sexo feminino, existindo, porém, casos reportados em doentes do sexo masculino com cancro da mama(2).

A localização destes angiossarcomas restringe-se às áreas do tecido mamário irradiadas. Em termos macroscópicos as lesões são descritas como pequenas, com diferentes colorações desde violácea, azul ou negra, ou semelhantes a telangiectasias. Podem formar nódulos ou placas(23). Em termos histológicos apresentam-se como lesões mal circunscritas caracterizadas pela presença de vasos irregulares e angulosos, com proliferação endotelial e grau variável de atipia, localizadas na derme com propensão a infiltrar o tecido subcutâneo(2). O diagnóstico final é frequentemente moroso(23). São tumores agressivos, muitas vezes múltiplos em até 50% dos casos, frequentemente difíceis de controlar por intermédio de excisão cirúrgica, e resistentes à quimioterapia e radioterapia, com propensão significativa para invasão local e metastática, com preferência pelo pulmão, assim como altas taxas de recorrência, recidivando localmente ou à distância em média 15,9 meses após a terapêutica inicial(25).

Assim, o prognóstico é tipicamente mau, estando os tempos medianos de sobrevivência entre os 10,8 e os 33,5 meses, desde o momento do diagnóstico. O principal fator de melhor prognóstico é a recessão tumoral completa em tumores ainda não metastizados, porém assim que metastizados o prognóstico esperado é ainda pior, não se registando sobrevivência de nenhum doente após 2 anos de seguimento, distinguindo-se dos casos de doença localizada em que se registou 50% sobrevivência nesse mesmo período temporal(25).

Patogénese do angiossarcoma induzido pela radiação ionizante terapêutica

Como já sabemos, a radiação ionizante estabelece os seus efeitos nocivos por intermédio de danos no DNA que poderão traduzir-se nas mais diversas alterações, dependendo das células lesadas e da sua suscetibilidade.

Os estudos mais reconhecidos neste âmbito encontraram uma importante relação entre a radiação ionizante e a amplificação do proto-oncogene c-MYC no cromossoma 8q das células endoteliais no tecido da glândula mamária(26).

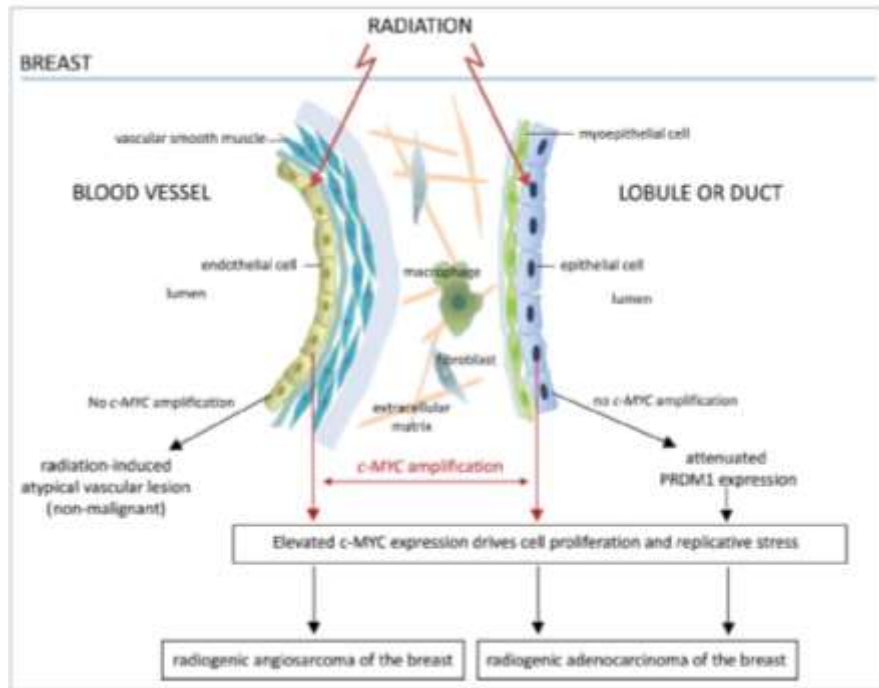


Fig.2 Patogênese dos angiossarcomas induzidos pela radioterapia no cancro da mama. Julga-se que os adenocarcinomas associados à radiação ionizante tenham semelhante patogênese, embora não sejam alvo desta revisão(26).

Por sua vez, a amplificação c-MYC revelou-se como potencialmente iniciadora e promotora da progressão tumoral para angiossarcoma(26). Aproximadamente em 100% dos angiossarcomas induzidos pela radiação estudados se pode observar esta amplificação c-MYC, sendo que este importante dado, se revelou importante na distinção das formas primárias de angiossarcoma e de lesões vasculares atípicas muito mais benignas que se poderão confundir com as formas de angiossarcoma letais induzidos pela radiação(2).

Armas terapêuticas

Nestes tumores destaca-se ainda mais que no caso dos carcinomas basocelulares a importância do estreito follow-up dos doentes após radioterapia do cancro da mama, uma vez que são lesões muito mais agressivas, com risco de metastização associado a muito pior prognóstico e aparecem em tempos de latência relativamente mais curtos após a irradiação. A auto-observação de qualquer alteração cutânea na região irradiada deverá ser incutida na rotina de todos os submetidos à radioterapia para o cancro da mama, de modo a estabelecer o seu diagnóstico precoce(2).

Não existe consenso no que toca à metodologia terapêutica standard nestes casos. Há autores que defendem o uso da mastectomia total sem terapias adjuvantes como primeira linha, praticada em até 83% dos casos de angiossarcomas induzidos pela radiação, previamente submetidos a cirurgia de tumorectomia. Em caso de recorrência ou metástases preconiza-se a quimioterapia, usada em 58% dos casos, e/ou radioterapia e/ou nova cirurgia, aplicadas em 30 e 33% dos doentes, respetivamente. Os regimes de quimioterapia privilegiados empiricamente são as antraciclina e os taxanos, isolados ou em associação a doxorrubicina e gemcitabina. Após a falência da quimioterapia standard, já em terceira linha, foram experimentados o sirolimus, inibidor do mTOR e agentes biológicos como sorafenib e brivanib. A cirurgia revelou resposta eficaz em 60% dos doentes, porém continua por compreender a eficácia destas terapêuticas de segunda e terceira linha nestes doentes, com rácios de resposta para a segunda linha de 30% e 10% para terceiras linhas. Apesar destas terapêuticas, os tempos livres de recidiva rondam os 15,9 meses e tempos médios de sobrevivência de 27,4 meses após o diagnóstico(23).

Outros autores, embora em minoria ainda, defendem mais recentemente o uso em primeira linha da excisão cirúrgica de margem alargada com radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante, optando por ciclos de doxorrubicina, visto que as antraciclina são ativas contra o cancro da mama e angiossarcoma e como tal desempenharem menor eficácia no tratamento do angiossarcoma. Só em caso de recidiva, se optaria então por mastectomia total, que apesar de aparentar melhores resultados, ainda não reuniu números suficientes para permitir tirar conclusões definitivas(23).

O facto da maioria dos autores privilegiarem em primeira linha a mastectomia total em doentes com angiossarcoma após irradiação de cancro da mama submetido somente a tumorectomia, prende-se com o facto de que o principal fator de prognóstico encontrado é a ressecção eficaz da margem tumoral, daí que taxas de sobrevivência superiores estejam associadas a doença localizada com ressecção tumoral total eficaz(23).

O facto deste tumores serem frequentemente resistentes à cirurgia, quimioterapia e radioterapia(25) desencadeou a necessidade de investigação de potenciais agentes terapêuticos com maior eficácia. De notar que continuam por existir dados concretos no que toca a agentes que racionalmente poderiam ser usados, como o bevacizumab, inibidor do VEGF e por consequente da angiogénese. Estudos de fase II apontam para que não traga benefício comparativamente às terapêuticas habitualmente praticadas. Também outro agente antiangiogénico, o pazopanib, já com

estudos importantes no âmbito da terapêutica destes angiossarcomas, continua sem estudos relevantes no tratamento destes cancros induzidos pela radiação(23).

Um importante fator preditor deste mau prognóstico é o atraso no diagnóstico, dada a falta de características patognomónicas e dificuldade de diagnóstico diferencial principalmente com lesões vasculares atípicas. A importante associação com a amplificação c-MYC poderá ser útil na identificação precoce de angiossarcomas que carecem de estratégias terapêuticas urgentes em prol da sobrevivência dos doentes, assim como na pesquisa de estratégias profiláticas para doentes alvo de radioterapia no contexto do cancro da mama(26).

Diagnóstico diferencial

A morosidade diagnóstica dos angiossarcomas induzidos pela radiação prende-se muitas vezes com o diagnóstico diferencial de outras lesões cutâneas induzidas pela radioterapia. O exemplo mais importante daquilo a que me refiro são lesões vasculares atípicas, lesões incluídas no espectro, e frequentemente consideradas sinónimas das pápulas linfangiomatosas benignas, linfangioma circunscrito ou linfangioma adquirido progressivo. Os tempos de latência após a irradiação até ao surgimento destas lesões são semelhantes, rondando nestes casos os 5 a 6 anos(2).

A distinção poderá fazer-se pela clínica, visto que as lesões vasculares atípicas são predominantemente papulosas e eritematosas, enquanto que os angiossarcomas apresentam outras colorações como o violáceo e formam placas ou nódulos, frequentemente infiltrados. O diagnóstico diferencial confirmatório é feito, contudo, através de biópsia, sendo as lesões vasculares atípicas circunscritas à derme, com associação de inflamação crónica e ausência de atipia citológica significativa ou mitoses. Contudo, alguns estudos defendem que o angiossarcoma é um fenómeno tardio, resultante de lesões vasculares atípicas e não um fenómeno totalmente independente, sendo o único aspeto chave no diagnóstico a identificação da amplificação c-MYC que só ocorre no angiossarcoma(2).

Outros cancros cutâneos associados à radiação ionizante terapêutica

Existem ainda publicações esporádicas sob a forma de estudos de casos que relatam a potencial incidência de outros tumores cutâneos em doentes previamente irradiados para fins terapêuticos. Estes relatos contemplam tumores tais como carcinoma das células de Merkel, hamartomas, sarcoma de Kaposi, nevo displásico e melanoma maligno., No entanto, dado que se tratam sobretudo de descrições de casos clínicos isolados, não é possível estabelecer de forma conclusiva a eventual existência de relação causa-efeito entre a radiação e estas neoplasias(2).

Discussão e Conclusão

Em suma, independentemente da patologia que a radiação terapêutica visava tratar e do cancro cutâneo não melanoma mais frequentemente associado, basocelular, espinhocelular ou angiossarcoma, poderemos tirar uma série de conclusões comuns, visto que estes tumores secundários poderão surgir nas áreas irradiadas e com alguns aspetos biológicos semelhantes.

Em primeiro lugar, no que toca ao carcinoma basocelular e espinhocelular, apesar da inconclusividade de alguns estudos no que toca ao aumento da incidência do segundo associado à radiação ionizante, estudos mais recentes e fidedignos apontam para um aumento do risco de ambos estritamente confinado à área irradiada. A revisão da bibliografia aponta para um risco superior destes carcinomas em doentes sujeitos a doses locais mais elevadas ou maiores doses cumulativas em doentes que fizeram várias sessões e nos quais não foram tomadas as devidas medidas de proteção. Já os períodos de latência, revelaram-se altamente variáveis, em média rondando os 20 a 40 anos, facto possivelmente explicável pela imprevisibilidade dos efeitos indiretos causados pela radiação, que compreende importantes lesões no DNA e a ação deletéria de radicais livres de oxigénio, bem como pela possível associação de outros fatores de risco concomitantes como imunossupressão ou exposição a radiação UV, que podem influenciar a carcinogénese de forma sinérgica. Também em diferentes âmbitos se concorda que quanto mais jovem o doente é exposto à radiação, maior o risco de vir a desenvolver carcinoma, principalmente antes dos 20 anos de idade, podendo ainda associar tempos de latência inferiores. Também se verifica correlação com fotótipos mais baixos I e II mais sensíveis à radiação UV, maior preponderância na raça caucasiana, igualmente congruente com a importância do papel concomitante da exposição solar.

Irrefutavelmente, o carcinoma basocelular é de todos aquele que mais frequentemente se encontra associado à radiação terapêutica, com aumento do risco universalmente aceite. A importância destes estudos prende-se essencialmente com o facto do carcinoma basocelular ser reconhecidamente a forma mais comum de cancro no ser humano, com malignidade essencialmente local, embora com potencial para maior agressividade neste contexto.

No que toca às patologias primárias exploradas na revisão e mais comumente associadas a este carcinoma, algumas curiosas conclusões se puderam extrair. Em termos de localização, as lesões são claramente predominantes nas regiões expostas à radiação ionizante, como o couro cabeludo na *tinea capitis*, cabeça e pescoço em doentes que fizeram radioterapia para cancro da cabeça e pescoço e antebraços,

pernas e pescoços desprotegidos de técnicos de radiologia de intervenção, e particularmente em cardiologistas de intervenção de um só lado do corpo mais próximo da fonte de radiação. Estes são frequentemente múltiplos, podendo fazer-se contagens aberrantes de até 40-50 lesões num só doente, excluindo-se síndromes genéticas subjacentes, até pela distinta localização das lesões múltiplas comparativamente com a verificada nestes síndromes.

Comparativamente ao carcinoma basocelular comum associado à radiação UV, em termos histopatológicos os carcinomas induzidos pela radiação ionizante são de igual modo mais frequentemente nodulares, o que se verifica em até 85% dos doentes. Porém, verifica-se maior risco de invasão local com maior dimensão tumoral explicada à luz da iniciação e promoção tumoral aberrantes pela ação da via HH, assim como de recidiva que surge em até aproximadamente 50% dos casos, contrastando com o risco de 5% nos casos comuns deste carcinoma. É necessário interpretar estes números com alguma precaução e sentido crítico face ao seu afastamento relativamente ao esperado para os carcinomas basocelulares comuns. Embora estes apontem claramente, pelo menos em alguns estudos, para uma maior agressividade destes tumores associados à radiação, poderão existir vieses, nomeadamente de referenciação, que expliquem algum inflacionamento das percentagens de recidiva. Em função destes achados, a abordagem terapêutica poderá ter de ser ajustada. Embora a principal arma terapêutica e *gold standard*, à semelhança do que ocorre com o carcinoma basocelular comum, seja a excisão cirúrgica convencional, há importantes diferenças a considerar. Nos casos mais comuns, preconiza-se uma margem de 4 mm para tumores inferiores a 2 cm e não morfeiformes e somente nos restantes casos ou perante recorrência se alarga a margem para 5 cm. Não obstante, nos casos associados à radiação ionizante, dado o elevado potencial de invasão local com lesões de maior dimensão e risco de recorrência superior, alguns autores preconizam muitas vezes a excisão cirúrgica de margem alargada. Também se têm verificado, em muitos destes casos, necessidade de maior número de intervenções cirúrgicas, com técnicas de reconstrução e maior tempo de hospitalização. A diferença major aqui reside na inutilidade da aplicação de técnicas neoadjuvantes e/ou adjuvantes de quimio e radioterapia no tratamento destas formas de carcinoma basocelular, dado que estes tumores se apresentam quimio e rádio-resistentes.

A justificação para o seu comportamento biológico tem vindo a ser esclarecida à luz das alterações cumulativas no DNA secundárias à radiação ionizante, com ativação da via HH que desempenha um papel fundamental na sua iniciação e promoção. O principal benefício deste conhecimento reside na aplicabilidade essencialmente do

vismodegib na eficaz redução da proliferação tumoral e do tamanho dos tumores, contribuindo para a maior facilidade na sua ressecabilidade. Outros importantes estudos com o itraconazol e outros agentes se seguiram.

No que diz respeito ao carcinoma espinhocelular, os estudos são discordantes relativamente ao aumento relativo da sua incidência em doentes submetidos a radioterapia. Estudos mais recentes afirmam esta associação em doentes com fotótipos baixos com maior propensão à queimadura solar, apesar de em menor proporção comparativamente ao que sucede com o carcinoma basocelular. Um dado relevante é a sua associação patogénica com alterações da via HH, que funciona apenas como promotora destes tumores cutâneos e não como iniciadora, explicando o seu comportamento mais agressivo e com maior propensão metastática, quando surgem associados à radiação ionizante. Não obstante, foi estabelecida a sua associação a lesões de radiodermatite por efeitos da radiação ionizante, estando a grande maioria dos casos descritos em associação à terapêutica da *tinea capitis*. A principal característica encontrada nestes casos particulares reside então na importante agressividade encontrada, com risco de metáteses na cabeça e pescoço cerca de 20% aumentado em relação aos carcinomas espinhocelulares em áreas não irradiadas.

Os angiossarcomas são um tumor raro na panóplia de todas as doenças oncológicas, contudo os angiossarcomas induzidos pela radioterapia do cancro da mama têm uma incidência preocupante, registando-se em até 0,5 % das mulheres submetidas a esta modalidade terapêutica. Distinguem-se dos demais angiossarcomas, pela sua incidência associada a tempos de latência relativamente curtos, em média 77,2 meses após radioterapia do tecido mamário.

O tecido mamário deverá ser interpretado como um órgão independente e radiosensível com alta suscetibilidade à amplificação c-MYC associada à oncogénese. A principal preocupação reside no diagnóstico tardio que deverá incluir confirmação por biópsia sem características patognomónicas e difícil diagnóstico diferencial com lesões vasculares atípicas também induzidas pela radiação. Esta morosidade diagnóstica traduz-se muitas vezes em tumores muito agressivos e com invasão local e metastática de difícil abordagem cirúrgica, sendo a excisão total das margens o seu mais importante fator de prognóstico. São tumores letais, resistentes às modalidades terapêuticas de quimioterapia e radioterapia, com alto risco de recidiva local ou à distância, associados a muito mau prognóstico e sem terapêuticas absolutamente eficazes ou *standard*. Como tal, a importante associação com a amplificação c-MYC poderá ser útil na identificação precoce de angiossarcomas que carecem de estratégias terapêuticas urgentes em prol

da sobrevivência dos doentes, assim como na pesquisa de estratégias profiláticas para doentes alvo de radioterapia no contexto do cancro da mama.

Em todos os casos é importante igualmente inculcar a autovigilância ativa de lesões cutâneas suspeitas de neoplasia maligna em doentes que foram expostos à radiação terapêutica, para que, caso ocorram, se possa proceder ao diagnóstico em fases precoces, o que facilitará a terapêutica cirúrgica em primeira instância, e reduzirá as comorbilidades associadas a estas e a preocupante mortalidade associada aos angiossarcomas induzidos pela radiação.

O surgimento destas novas formas de angiossarcoma associadas à radiação constitui um importante problema cuja incidência poderá vir a aumentar devido à generalização da radioterapia como modalidade terapêutica adjuvante num número muito significativo de casos de neoplasias da mama. Ao contrário do carcinoma basocelular, que corresponde a uma neoplasia com agressividade essencialmente local, o angiossarcoma é uma neoplasia agressiva com importante potencial metastático e que poderá contribuir para um agravamento significativo do prognóstico de muitas doentes irradiadas por neoplasia da mama caso esse aumento da incidência se venha a verificar no futuro.

Aplicando o *primum non nocere*, aquele princípio que deverá ser compreendido por todos como um dos pilares aonde assentam as decisões terapêuticas, a nossa reflexão deverá fazer-nos ver estas neoplasias como importantes casos de iatrogenia, muitas vezes preveníveis. Esta atitude preventiva deve começar pelas técnicas e objetos de proteção do doente e do profissional de saúde que trabalha com a radiação e em última análise terminar na cautelosa ponderação dos potenciais riscos e benefícios da radioterapia em cada doente. Cada caso é um caso e na medicina não há doenças, há doentes com doenças.

Agradecimentos

Termino com o agradecimento e sincera gratidão a todos aqueles que à sua maneira contribuíram para a elaboração deste trabalho, em jeito de culminar de um percurso de vários anos como estudante de medicina.

Ao Dr. José Carlos Cardoso, em primeiro lugar pela proposta inicial deste tema, que veio a desencadear em mim o espírito científico para a redação do trabalho e, em segundo, por toda a colaboração a pronto prestada ao longo dos últimos meses. Neste período, pude admirar a maneira como concilia o exercer rigoroso da sua profissão, com a sua simpatia e disponibilidade em ajudar e cooperar com os outros. Ficaré para a posterioridade, certamente toda a minha admiração e agradecimento pelo seu trabalho.

De referir ainda o Professor Doutor Oscar Tellechea, quer como reconhecido clínico na área da Dermatologia, quer como orientador do trabalho que validou e possibilitou a sua realização.

Não posso deixar de mencionar o Professor Doutor Américo Figueiredo, Diretor do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Professor Regente da Unidade Curricular de Dermatologia, pelo interesse que despoletou em mim, desde há dois anos, na patologia cutânea, que de certa forma culminou com a realização da minha tese na área científica de Dermatologia.

E pelo trabalho, que também se faz em silêncio:

Aos meus avós, por todo o orgulho depositado naquilo que faço de bom, que me faz querer que me vejam a continuar a fazer mais e melhor, a cada dia.

Aos meus pais, por serem os pilares do meu quotidiano, por me terem possibilitado chegar até onde cheguei e ser o que sou e por continuarem a tornar o amanhã mais fácil.

Aos meus amigos, ao Tista, ao Gustavo, ao Sequeira, ao Hugo, ao Coimbra, à Kika, à Figueiras, à Cláudia, à Sofia, ao Nuno e à Canha, os meus companheiros dos últimos anos, que sei que me apoiaram e me apoiarão nas minhas decisões e estarão sempre aqui, quando for preciso lembrar que a vida não se resume só ao trabalho.

À Sisi, a minha companheira de todas as horas, que no mal e no bem me ajuda a seguir o caminho certo e o percorre comigo.

Referências Bibliográficas

1. Li C, Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis. *Radiat Res.* 2016;185(3):217-28.
2. Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):749-57.
3. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(24):1848-53.
4. Tessone A, Amariglio N, Weissman O, Jacob-Hirsch J, Liran A, Stavrou D, et al. Radiotherapy-induced basal cell carcinomas of the scalp: are they genetically different? *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(6):1387-92.
5. Arai T, Nakano T, Fukuhisa K, Kasamatsu T, Tsunematsu R, Masubuchi K, et al. Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer.* 1991;67(2):398-405.
6. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1007-11.
7. Hassanpour SE, Kalantar-Hormozi A, Motamed S, Moosavizadeh SM, Shahverdiani R. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients. *Ann Plast Surg.* 2006;57(5):509-12.
8. Zargari O. Radiation-induced basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5(2):109-12.
9. Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res.* 2002;157(4):410-8.
10. van Vloten WA, Hermans J, van Daal WA. Radiation-induced skin cancer and radiodermatitis of the head and neck. *Cancer.* 1987;59(3):411-4.
11. Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer.* 1970;25(1):61-71.
12. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood X-ray epilation for tinea capitis treatment. *Eur J Dermatol.* 2012;22(2):225-30.

13. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD, Jr. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res.* 1991;125(3):318-25.
14. Schmidt Jensen J, Gronhoj C, Ruud Kjaer EK, Charabi BW, von Buchwald C, Hjuler T. Second primary cancers in pediatric head and neck cancer survivors in Denmark during 1980-2014: A nationwide study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109648.
15. Fukumoto T, Sasaki R, Yada R, Fujiwara S, Sakaguchi M, Oka M, et al. Radiotherapy-induced basal cell carcinoma in irradiated and surrounding areas in relation to exposure dose of radiation. *J Dermatol.* 2017;44(11):e272-e3.
16. Eagan JT, Jr., Jones CT. Cutaneous cancers in an interventional cardiologist: a cautionary tale. *J Interv Cardiol.* 2011;24(1):49-55.
17. Lee T, Sigurdson AJ, Preston DL, Cahoon EK, Freedman DM, Simon SL, et al. Occupational ionising radiation and risk of basal cell carcinoma in US radiologic technologists (1983-2005). *Occup Environ Med.* 2015;72(12):862-9.
18. Sun Z, Inskip PD, Wang J, Kwon D, Zhao Y, Zhang L, et al. Solid cancer incidence among Chinese medical diagnostic x-ray workers, 1950-1995: Estimation of radiation-related risks. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2875-83.
19. Biedermann KA, Sun JR, Giaccia AJ, Tosto LM, Brown JM. scid mutation in mice confers hypersensitivity to ionizing radiation and a deficiency in DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(4):1394-7.
20. Jia Y, Wang Y, Xie J. The Hedgehog pathway: role in cell differentiation, polarity and proliferation. *Arch Toxicol.* 2015;89(2):179-91.
21. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):745-51.
22. Tauber G, Pavlovsky L, Fenig E, Hodak E. Vismodegib for radiation-induced multiple basal cell carcinomas (BCCs) of the scalp. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):799-801.
23. Dogan A, Kern P, Schultheis B, Häusler G, Rezniczek GA, Tempfer CB. Radiogenic angiosarcoma of the breast: case report and systematic review of the literature. *BMC Cancer.* 2018;18(1):463.
24. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer.* 2005;104(12):2682-8.

25. Fodor J, Orosz Z, Szabo E, Sulyok Z, Polgar C, Zaka Z, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3):499-504.
26. Wade MA, May FE, Onel K, Allan JM. Does radiation-induced c-MYC amplification initiate breast oncogenesis? *Mol Cell Oncol.* 2016;3(1):e1010950.