



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**

DIEGO DE SOUSA DANTAS

**REPERCUSSÕES PULMONARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA**

CAMPINA GRANDE

2010

DIEGO DE SOUSA DANTAS

**REPERCUSSÕES PULMONARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA**

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado, na modalidade de artigo
científico, ao Departamento de
Fisioterapia da UEPB como requisito
para a obtenção do título de Bacharel
em Fisioterapia**

CAMPINA GRANDE

2010

D192r

Dantas, Diego de Sousa.

Repercussões pulmonares em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia [manuscrito] / Diego de Sousa Dantas. – 2010.

13 f.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2010.

“Orientação: Prof. Dr. Railda Shelsea Taveira Rocha do Nascimento, Departamento de Fisioterapia”.

1. Câncer de mama. 2. Radioterapia. 3. Tratamento de câncer. 4. Pulmão. I. Título.

21. ed. CDD 616.994

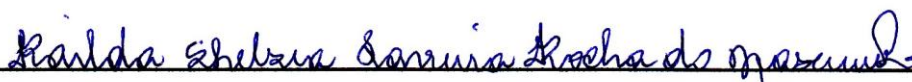
DIEGO DE SOUSA DANTAS

REPERCUSSÕES PULMONARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA

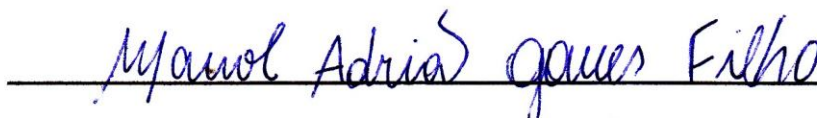
Trabalho de conclusão de curso
apresentado, na modalidade de artigo
científico, ao Departamento de
Fisioterapia da UEPB como requisito
para a obtenção do título de Bacharel
em Fisioterapia

Aprovada em 02/12/2010.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dra. Railda Shelsea Taveira Rocha do Nascimento
Orientadora/UEPB



Prof^o. Dr. Manoel Adrião Gomes Filho
Examinador externo/UFRPE



Prof^o Dr. Ademar Marques Caldeira Filho
Examinador externo/ CPE

REPERCUSSÕES PULMONARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA

Diego de Sousa Dantas¹

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais freqüente entre as mulheres. Dentre os tratamentos, destaca-se a radioterapia que visa o controle de recidivas locais e a promoção de uma sobrevida livre de doença. Contudo, decorrente da irradiação outros órgãos torácicos podem ser comprometidos desencadeando vários efeitos colaterais agudos e tardios. Esse estudo teve por objetivo a partir de uma revisão sistemática, identificar as complicações pulmonares decorrentes da radioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama descritas na literatura. Para levantamento bibliográfico foram consultadas as bases de dados: LILACS, MEDLINE, PUBMED, SciELO e *Science Direct*. Os principais descritores utilizados foram Pulmonary complications, radiotherapy e breast cancer. Foram incluídos estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados ou não, e excluídos artigos de revisão e relato de caso. *Ooi et al* (2001) observaram redução gradual significativa dos volumes e capacidades pulmonares. *Vagane et al* (2009) verificaram aumento na densidade pulmonar ao longo de todo o pulmão ipsilateral à irradiação. *Rancati et al* (2007) mostraram considerável ocorrência de pneumonite clínica; alterações radiológicas e na densidade pulmonar relacionadas com a radiação. Após esta revisão pôde-se observar que os estudos existentes na literatura apontam que a radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama, determina efeitos nocivos ao tecido pulmonar, provocando diminuição de volumes e capacidades, induzindo quadros de pneumonite e fibrose pulmonar

Palavras-chave: Complicações pulmonares; Radioterapia, Câncer de mama,;

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres do mundo ocidental e o número de casos está aumentando significativamente (Sjovall et al, 2010). A International Union Against Cancer (UICC) estima que em 2020, haverá 15 milhões

¹ Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba.

de novos casos no mundo, dos quais cerca de 53% estarão em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (2009), no Brasil para 2010, está previsto pouco mais de 49 mil novos casos.

A depender da situação clínica e do estadiamento do câncer, o tratamento para o câncer de mama pode incluir terapêuticas loco-regional, a exemplo dos eventos cirúrgicos e radioterapia, e sistêmicas, como a quimioterapia e a hormonioterapia (MAURI; PAVLIDIS; IOANNIDIS, 2005).

Sepah e Bower (2009) definem a radioterapia como um tratamento indolor, no qual se utiliza radiação ionizante em células malignas, danificando a estrutura do DNA celular e, conseqüentemente, interferindo no crescimento tumoral e metástase.

No que diz respeito a radioterapia para tratamento do câncer de mama, Bergmann (2000) demonstra que sua indicação pode ocorrer em quatro momentos distintos do tratamento: no pré-operatório (radioterapia neo-adjuvante), em casos de carcinoma inflamatório e insucesso com a quimioterapia neo-adjuvante; no pós-operatório (radioterapia adjuvante), como seguimento terapêutico de cirurgias radicais em pacientes com alto risco de recidiva local, em tumores invasivos *in situ* e tumores ocultos de mama; exclusiva, em lesões inoperáveis ou no carcinoma inflamatório e paliativa, em metástases ósseas, ganglionares, cerebrais e com compressão medular.

Para *Utheina et al* (2009) o objetivo da radioterapia adjuvante não é apenas curar o paciente, ou diminuir o risco de recidiva locorregional, mas permitir alta qualidade de vida após o tratamento.

O local de aplicação da radioterapia pode ser a mama residual, a parede torácica, ou áreas de drenagem linfática, incluindo linfonodos da axila, fossa supraclavicular e mamária interna (BERGMANN, 2000).

Para *Stewart et al* (1995) a toxicidade provocada pela radiação, em um estado inicial pode provocar alterações cutâneas, a exemplo de eritemas, descamação e necrose da pele, sem grande significância clínica, no entanto, as reações tardias estão associadas a alterações mais severas e significativas nos tecidos cardíaco e pulmonar.

Dessa forma, o comprometimento de órgãos torácicos, como o coração, pulmão (MUREN *et al*, 2002; BORGER; HOONING; BOERSMA, 2006) e medula espinhal (VAGANE *et al*, 2009) são fatores limitantes para esse tratamento.

Levando em consideração que a irradiação da mama e dos linfonodos regionais geralmente inclui a irradiação do tecido pulmonar, e que essa última pode gerar efeitos adversos, que venham a comprometer a qualidade de vida pós-tratamento, torna-se importante identificar e descrever tais efeitos, agudos ou tardios, decorrentes da interação da radiação com o tecido pulmonar, a fim de que se possa fomentar a discussão e otimizar o tratamento personalizado para futuros pacientes.

Nesse sentido, esse estudo teve por objetivo a partir de uma revisão sistemática, identificar as complicações pulmonares decorrentes da radioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama descritas na literatura.

2 METODOLOGIA

Para levantamento bibliográfico foram consultadas as seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); MEDLINE (*US National Library of Medicine*); PUBMED (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*); SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e *Science Direct*.

A estratégia de busca envolveu a utilização dos termos diferenciados para cada base de dados exploradas, no LILACS a busca foi realizada com os termos *lung injury radiotherapy breast cancer*, no Medline *pulmonary complication* [Descritor de assunto] *and radiotherapy* [Descritor de assunto] *and breast cancer* [Descritor de assunto]; no Pubmed e SciELO *pulmonary complication radiotherapy breast cancer* e no *Science Direct pulmonary complication radiotherapy breast cancer and limit-to(contenttype,"Journal") and limit-to(topics, "breast cancer") and limit-to(topics, "radio therapy")*.

Após uma busca independente de dois revisores, os artigos foram pré-selecionados e o teste estatístico de *Kappa* foi utilizado para verificação da concordância entre ambos, quanto a seleção ou não dos artigos para análise ($K = 0,629$; $p < 0,0001$), mostrando boa concordância na análise. Quando havia dissenso na seleção dos estudos, ambos discutiram e entraram em consenso.

Foram incluídos estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados ou não, que demonstraram nos resultados alterações pulmonares decorrentes da radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama; disponibilizados em formato completo independente do idioma. Foram excluídos os demais tipos de estudos, a exemplo dos artigos de revisão, relatos de caso, bem como aqueles que não faziam distinção entre as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia ou quimioterapia e que não fossem relacionados com câncer de mama, além daqueles que não se relacionavam com o objeto de estudo. Aqueles artigos que se apresentaram em mais de uma base de dados exploradas foram contabilizados apenas uma vez.

Nas bases MEDLINE foram explorados os artigos publicados no período de 1966-2010, não tendo sido estabelecido limites para as demais bases. No total foram encontrados duzentos e nove (209) artigos, distribuídos na seguinte proporção por base de dados: seis (6) artigos no LILACS, quarenta e nove (49) no PUBMED, cento e dois (102) no MEDLINE, cinquenta e dois (52) no *Science Direct*, nenhum no SciELO. Em seguida, utilizou-se os resumos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o que resultou em doze artigos. Desses, após avaliação do texto completo, foram selecionados sete artigos.

3 RESULTADOS

Os achados verificados na literatura estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1: Estudos que analisaram as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia adjuvante (RTA) em mulheres com câncer de mama.

Estudo	Métodos	Variáveis Analisadas	Principais Resultados
<i>Lind et al (1999)</i>	As pacientes foram acompanhadas com avaliação clínica, teste de função pulmonar e TC.	Função pulmonar e alterações radiológicas.	Foram encontradas correlações entre as alterações radiológicas e complicações pulmonares/perda da função pulmonar.

Estudo	Métodos	Variáveis Analisadas	Principais Resultados
<i>Kwa et al (1998)</i>	Investigação da incidência de pneumonite por radiação, após seis meses da RTA.	Pneumonite por radiação	O grupo de pacientes com câncer de mama teve uma pequena incidência de pneumonite, sem significância estatística.
<i>Ooi et al (2001)</i>	Pacientes foram submetidas à prova de função pulmonar, radiografia e TC antes e 1, 3, 6 e 12 meses após a RTA.	Função pulmonar	A RTA esteve associada a reduções irreversíveis na função pulmonar, acompanhadas de evidências radiológicas de lesão pulmonar persistente.
<i>Rancati et al (2007)</i>	Acompanhamento no 1º, 4º e 7º mês após a RTA.	Pneumonite por radiação e densidade pulmonar.	Observou-se a ocorrência considerável de pneumonite clínica, bem como alterações da densidade pulmonar traduzidas em alterações radiológicas.
<i>Sjovall et al (2010)</i>	Avaliação dos efeitos colaterais da RTA, por meio de questionário.	Dispneia	Houve diferença significativa entre o relato de dispneia pós-radio, quando comparado com o pré-tratamento.
<i>Utheina et al (2009)</i>	Mulheres com estágio inicial de câncer de mama (estadiamento I e II) submetidas a RTA.	NTCP para o pulmão homolateral a radiação.	Baixa probabilidade de pneumonite clínica homolateral a radiação.
<i>Vagane et al (2009)</i>	Comparativo entre dose irradiada e exames de TC antes e 35-51 semanas após a RTA.	Densidade pulmonar	O tratamento provocou alterações na densidade pulmonar e essas estiveram associadas ao volume irradiado e a dose fornecida.

NTPC = Probabilidade de complicações no tecido normal; **TC** = Tomografia Computadorizada

4 DISCUSSÃO

Os artigos selecionados na literatura analisaram variáveis diferentes do funcionamento pulmonar, bem como de afecções clínicas decorrentes da radiação.

Com relação aos parâmetros da função pulmonar *Lind et al* (1999), realizaram acompanhamento com mulheres portadoras de neoplasia mamária, incluindo avaliação clínica (1º, 4º e 7º mês após término da RTA), teste da função pulmonar (antes e após o 5º mês da RTA) e tomografia computadorizada (antes e após o 4º mês da RTA). Embora o estudo relate a avaliação da capacidade residual funcional e capacidade vital, os resultados não contemplam esses dados, evidenciando apenas uma correlação entre as anormalidades radiológicas do pulmão induzidas pela radiação com o volume irradiado e correlação de tais anormalidades com as complicações pulmonares.

Ooi et al (2001) observaram que ao longo de um ano pós-radioterapia, houve uma redução gradual significativa do volume expiratório forçado no primeiro segundo, capacidade vital forçada e capacidade de difusão do monóxido de carbono. A capacidade pulmonar total também apresentou redução gradual e significativa, porém apenas a partir do sexto mês pós-radioterapia. Com relação as alterações radiológicas, após um mês do término da RTA, 30% dos pacientes apresentaram opacidade, seguidos por 80% no terceiro mês e 87% no sexto e décimo segundo.

Em relação aos sistemas de desconforto respiratório *Sjovall et al* (2010) observaram aumento no relato de dispnéia após seis meses do término da RTA, através do questionário Treatment Toxicity Assessment Tool (OTTAT).

Vagane et al (2009) após análises comparativas dos exames de tomografia computadorizada pré e pós RTA, observaram aumento na densidade pulmonar ao longo de todo o pulmão ipsilateral à irradiação, e alterações divergentes entre os participantes para a densidade do pulmão contralateral. As alterações na densidade pulmonar foram correlacionadas significativamente com o volume e as doses irradiadas. Nesse estudo, associada à mensuração da densidade pulmonar, foi observada diminuição da fração pulmonar preenchida por ar, indicando uma diminuição nos volumes pulmonares.

O *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) é um índice que representa a probabilidade de uma determinada complicação ocorrer em um tecido que esteja recebendo quaisquer doses de irradiação (JUSTINO *et al*, 2003). Utehina *et al* (2009) utilizaram tal índice para estratificar a probabilidade dos pacientes desenvolverem pneumonite clínica, e verificaram que tal probabilidade foi de 0,6%.

Segundo Lind *et al* (1997) e Vagane *et al* (2009) dentre as alterações pulmonares decorrentes da irradiação torácica, um efeito agudo frequente, caracterizado pela exudação e proliferação celular, é a pneumonite por radiação (RP), que muitas vezes é clinicamente silenciosa, embora os pacientes possam experimentar a auto-limitação, dispnéia, tosse, febre e desconforto respiratório. Numa fase posterior, a depender do tamanho e localização da lesão e dose absorvida, pode-se desenvolver fibrose pulmonar.

Vários estudos mostraram que a probabilidade de desenvolvimento de complicações tardias de coração e pulmão e o grau de tais complicações são correlacionados com o volume relativo de órgãos que receberam doses clinicamente relevantes (LIND *et al*, 2002; RANCATI *et al*, 2007).

Contudo, não há evidências suficientes que demonstrem diferenças entre as complicações pulmonares e as regiões pulmonares acometidas. No entanto, acredita-se que o ápice pulmonar seja de pequena importância devido ao pequeno volume em relação ao pulmão e ao baixo fluxo sanguíneo nessa região (LIND *et al*, 1999).

Rancati *et al* (2007) verificaram que 28% das pacientes desenvolveram pneumonite clínica; 35% tiveram alterações radiológicas na radiografia de tórax e 15% demonstraram alterações na densidade pulmonar na tomografia computadorizada.

Kwa *et al* (1998) em estudo multicêntrico observaram que apenas 1,4% das pacientes com câncer de mama, desenvolveram pneumonite por radiação após seis meses do término da RTA. E o grau de pneumonite esteve associado a dose e volume irradiado.

Com relação ao tempo para aparecimento da pneumonite, estudos abordam um aparecimento entre quatro e doze semanas do término da radioterapia (DAVIS; YANKELEVITZ; HENSCHKE, 1992), enquanto Kwa *et al* (1998) defendem um espaço maior de tempo, por volta de seis meses para o aparecimento desse tipo de complicação.

A radioterapia está associada à maior incidência de câncer de pulmão secundário, provocado por radiação, à diminuição da função pulmonar e às lesões pulmonares irreversíveis (*LIND et al, 1998; OOI et al, 2001; DARBY et al, 2005*).

5 CONCLUSÃO

Não há consenso na literatura atual acerca dos efeitos da radioterapia sobre a função pulmonar, e os estudos disponíveis não avaliam os parâmetros fisiológicos, clínicos e radiológicos concomitantemente. Além disso, os resultados encontrados foram divergentes, principalmente quanto a ocorrência de pneumonite, possivelmente devido à não uniformidade no seguimento, amostras não representativas, com situações clínicas diversas e falta de padronização nos protocolos de radioterapia.

Contudo os estudos apontam que a radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama, possui efeitos nocivos ao tecido pulmonar, provocando diminuição de volumes e capacidades, induzindo quadros de pneumonite e fibrose pulmonar. E tais complicações estão associadas com o volume irradiado, campos tangenciais e a dose utilizada na irradiação.

Tais achados demonstram a necessidade de um programa terapêutico que leve em consideração as repercussões sistêmicas da radiação, para que ofereça ao paciente uma assistência mais segura e resolutiva que vá além da prevenção de uma recidiva locorregional e possibilite uma melhor qualidade de vida pós-tratamento e reduza os índices de morbidade e mortalidade pela doença.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer among women. Among the treatments, there is radiation therapy that targets the control of local recurrences and the promotion of a disease-free survival. However, due to the scattering of radiation other thoracic organs can be compromised, triggering various acute and late side effects. This study aimed from a systematic review to identify the pulmonary

complications resulting from adjuvant radiotherapy in women with breast cancer described in the literature. To literature have been consulted databases: LILACS, MEDLINE, PUBMED, Science Direct and SciELO. The main keywords used were Pulmonary Complications, radiotherapy and breast cancer. We included prospective studies and randomized clinical trials or not, and excluded review articles and case report. Ooi et al (2001) observed a significant gradual reduction in volumes and lung capacities. Vagan et al (2009) found an increase in lung density over the entire ipsilateral lung irradiation. Rancati et al (2007) showed considerable incidence of clinical pneumonitis, radiographic changes in lung density and related to the radiation. Following this review it was observed that the studies in the literature indicate that adjuvant radiotherapy in patients with breast cancer, it determines the harmful effects to the lung tissue, causing reduction of volume and capacity, inducing pictures of pneumonitis and pulmonary fibrosis.

Keywords: pumlomary complications; radiotherapy; breast cancer.

REFERÊNCIAS

BERGMANN, A. **Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro.** [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.

BORGER, J.; HOONING, M.; BOERSMA L. Cardiotoxic effects of breast cancer conserving therapy in patients with left-sided breast cancer treated with tangential fields. **Radiotherapy and oncology**, v. 87 (Suppl 1): S37, 2006.

DARBY, S. C. et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. **Lancet Oncol**, v. 6, p. 557-565, ago., 2005.

DAVIS, S. D.; YANKELEVITZ, D.F.; HENSCHKE, C. I. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. **Am J Roentgenol**, v. 159, p. 1157-1164, 1992.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. **Estimativa 2010:** Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2009.

JUSTINO, P. B. Planejamento tridimensional para radioterapia de tumores de esôfago: comparação de técnicas de tratamento e análise da probabilidade de complicações. **Radiol Bras**, v. 36, n. 3, p. 157-162, 2003.

KWA, S. L. S. et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. **J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 42, n. 1, p. 1-9, 1998.

LIND, P. A. et al. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer, and the issue of three-dimensional treatment planning. **Radiotherapy and oncology**, v. 49, p. 245-254, 1998.

LIND, P. A. R. et al. Descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. **Acta Oncologica**, v. 36, p-509-515, 1997.

LIND, P. A. R. M. et al. Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer. **J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 43, n. 3, p. 489-496, 1999.

LIND, P. A. R. M. et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. **Int J Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 52, p. 137-143, 2002.

MAURI, D.; PAVLIDIS, N.; IOANNIDIS, J. P. A.; Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast-cancer: a meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 3, fev. 2005.

MUREN, L. P. et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. **Radiotherapy and oncology**, v. 62, n. 2, p. 173-183, 2002.

OOI, G. C. et al. Pulmonary sequelae of tratamet for breast cancer: a prospective study. **J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 50, n. 2, p. 411-419, 2001.

RANCATI, T. et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTPC fit with four different models. **Radiotherapy and Oncology**, v. 82, p. 308-316, 2007.

SEPAH, S.C.; BOWER, J.E. Positive affect and inflammation during radiation treatment for breast and prostate cancer. **Brain, Behavior and Immunity**. v. 23, n. 8, nov 2009.

SJOVALL, K. et al. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer – information, support and side-effects. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 14, p. 147-153, 2010.

STEWART J. R., et al. Radiation injury to the heart. **Int J Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 31, n. 5, p. 1205-1211, 1995.

UTEHNIA, O. et al. Analysis of cardiac and pulmonary complication probabilities after radiation therapy for patients with early-stage breast cancer. **Medicina (Kaunas)**, v. 45, n. 4, p. 276-285, 2009.

VAGANE, R. et al. Late regional density changes of the lung after radiotherapy for breast cancer. **Radiotherapy and oncology**, v. 90, p. 148-152, 2009.