

COMPLICAÇÕES PULMONARES DECORRENTES DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PULMONARY COMPLICATIONS DUE TO RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

Diego de Sousa Dantas¹, Diego Neves Araújo² e Railda Shelsea Taveira Rocha do Nascimento³

¹ Bacharel em Fisioterapia, pela Universidade Estadual da Paraíba – UEPB; integrante do Laboratório de Aplicações Biotecnológicas da Universidade Estadual da Paraíba – LBA/UEPB. Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto, Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba, Campina Grande.

² Bacharel em Fisioterapia, pela Universidade Estadual da Paraíba – UEPB; integrante do Laboratório de Aplicações Biotecnológicas da Universidade Estadual da Paraíba – LBA/UEPB. Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto, Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba, Campina Grande.

³ Doutora em Engenharia de Processos, pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG; docente do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual da Paraíba – CCBS/UEPB; Laboratório de Aplicações Biotecnológicas da Universidade Estadual da Paraíba – LBA/UEPB. Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto, Hospital da FAP – Fundação Assistencial da Paraíba, Campina Grande.

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais frequente entre as mulheres. Dentre os tratamentos, destaca-se a radioterapia que visa ao controle de recidivas locais e à promoção de uma sobrevida livre de doença. Contudo, decorrente da irradiação, outros órgãos torácicos podem ser comprometidos, desencadeando vários efeitos colaterais agudos e tardios. Este 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 seguintes 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 relatos de caso. Os estudos relatam redução gradual significativa dos volumes e capacidades pulmonares, aumento na densidade pulmonar ao longo de todo o pulmão ipsilateral à irradiação, 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, e induzindo quadros de pneumonite e fibrose pulmonar.

Palavras-chave: complicações pulmonares, radioterapia, câncer de mama.

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. Studies report a significant gradual reduction in volumes and lung capacities, an increase in lung density over the entire ipsilateral lung irradiation, 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: pulmonary complications, radiotherapy, breast cancer.

I. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres do mundo ocidental, e o número de casos está aumentando significativamente (SjÖVALL *et al.*, 2010). A *International Union Against Cancer* (UICC) estima que, em 2020, haverá 15 milhões 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 (INCA, 2009), no ano de 2010, estavam previstos para o Brasil 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 locais, a exemplo dos eventos cirúrgicos e de radioterapia, e sistêmicas, como a quimioterapia e a hormonioterapia (MAURI, PAVLIDIS & IOANNIDIS, 2005).

A radioterapia pode ser definida 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 na metástase (SEPAH & BOWER, 2009).

No que diz respeito à radioterapia para tratamento do câncer de mama, sua indicação pode ocorrer em quatro momentos distintos do tratamento (BERGMANN, 2000): no pré-operatório (radioterapia neoadjuvante), em casos de carcinoma inflamatório e insucesso com a quimioterapia neoadjuvante; 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.

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

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 mamas interna (BERGMANN, 2000).

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 (STEWART *et al.*, 1995); no entanto, as reações tardias estão associadas a altera-

ções mais severas e significativas no tecido cardíaco e pulmonar (LIND *et al.*, 1997).

Dessa forma, o comprometimento de órgãos torácicos, como coração, pulmão (MUREN *et al.*, 2002; BORGER *et al.*, 2006) e medula espinhal (VÁGANE *et al.*, 2009), evidencia-se como um fator limitante para esse tratamento.

Levando-se 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 personificado para futuros pacientes.

Nesse sentido, este 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. DESENVOLVIMENTO

Para o 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 Eletronic Library On-line*) e *Science Direct*.

A estratégia de busca envolveu a utilização dos termos diferenciados para cada base de dados explorada. No Lilacs, a busca foi realizada com os termos *lung injury radiotherapy breast cancer*; no Medline, *pulmonary complication* [descriptor de assunto] and *radiotherapy* [descriptor de assunto] and *breast cancer* [descriptor 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 à seleção ou não dos artigos para análise ($K = 0,629$; $p < 0,0001$), mostrando boa concordância neste procedimento. 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, independentemente 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 manifestassem vínculo 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 estabelecidos limites para as demais bases. No total, foram encontrados 209 trabalhos, distribuídos na seguinte proporção por base de dados: seis artigos no Lilacs; 49 no PubMed; 102 no Medline; 52 no *Science Direct*; nenhum no SciELO. Em seguida, utilizaram-se os resumos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o que resultou em 12 artigos. Desses, após avaliação do texto completo, foram selecionados sete publicações. Os achados verificados na literatura estão sumarizados na Tabela 1, ao final do artigo.

Os artigos selecionados no conjunto de obras publicadas sobre a matéria analisaram variáveis diferentes do funcionamento pulmonar, bem como de afecções clínicas decorrentes da radiação.

Com relação aos parâmetros da função pulmonar, Lind e colaboradores (1999), realizaram acompanhamento com mulheres portadoras de neoplasia mamária, incluindo avaliação clínica (primeiro, quarto e sétimo mês após término da RTA), teste da função pulmonar (antes e após o quinto mês da RTA) e tomografia computadorizada (antes e após o quarto mês da RTA). Embora o referido estudo relate a avaliação da capacidade residual funcional e da 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 uma correlação de tais anormalidades com as complicações pulmonares.

Outro estudo (Ooi *et al.*, 2001) observou 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 capa-

cidade pulmonar total também apresentou redução gradual e significativa, porém apenas a partir do sexto mês pós-radioterapia. Com relação às 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 no 12^o mês.

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

Estudo relatando análises comparativas dos exames de tomografia computadorizada pré e pós-RTA demonstrou 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 (VÁGANE *et al.*, 2009). 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). Tal índice foi utilizado para estratificar a probabilidade de os pacientes desenvolverem pneumonite clínica, e demonstrou uma probabilidade, relativamente baixa, de 0,6% (MUREN *et al.*, 2002).

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

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 (RANCATI *et al.*, 2007; LIND *et al.*, 2002).

Contudo, não há evidências suficientes que demonstrem diferenças entre as complicações pulmonares e as regiões pulmonares acometidas. Apesar disso, 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).

Estudos 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 (RANCATI *et al.*, 2007).

Em contrapartida, um estudo multicêntrico demonstrou que apenas 1,4% das pacientes com câncer de mama desenvolveram pneumonite por radiação após seis meses do término da RTA (KWA *et al.*, 1998). E o grau de pneumonite esteve associado à dose e ao volume irradiado.

Com relação ao tempo para aparecimento da pneumonite, os estudos utilizam períodos diferentes, que se situam entre quatro e 12 semanas do término da radioterapia (DAVIS, YANKELEVITZ & HENSCHKE, 1992), ou por volta de seis meses para o aparecimento desse tipo de complicação (KWA *et al.*, 1998).

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 (OOI *et al.*, 2001; LIND *et al.*, 1998; DARBY *et al.*, 2005).

3. CONCLUSÃO

Não há consenso na literatura atual acerca dos efeitos da radioterapia sobre a função pulmonar, e os estu-

dos disponíveis não avaliam os parâmetros fisiológicos, clínicos e radiológicos concomitantemente. Além disso, os resultados encontrados foram divergentes, principalmente quanto à ocorrência de pneumonite, possivelmente devido à não uniformidade no seguimento e à presença de 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, e 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 local-regional e possibilite uma melhor qualidade de vida pós-tratamento, reduzindo os índices de morbidade e mortalidade pela doença.

AGRADECIMENTOS

Os nossos sinceros agradecimentos ao Prof. Manoel Adrião Gomes Filho (Laboratório de Fisiologia Animal Molecular Aplicada da Universidade Federal Rural de Pernambuco – Fama/UFRPE) e ao Físico Ademar Marques Caldeira Filho, pela assistência intelectual e confiança demonstradas durante a execução do estudo.

REFERÊNCIAS

- BERGMANN, Anke. *Prevalência de linfedema subsequente a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Rio de Janeiro*. 2000. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz.
- BORGER, Jacques H.; HOONING, Maartje J.; BOERSMA, Liesbeth; ALEMAN, Berthe M. P.; LINTZEN, Eelke; VAN DER TOORN, Peter-Paul; SNIJDERS-KEILHOLZ, Antonia; VAN BRUSSEL, Sara & VAN LEEUWEN, Flora E. Cardiotoxic effects of breast conserving therapy in patients with left-sided breast cancer treated with tangential fields. A retrospective multicenter study. *Radiotherapy and Oncology*, v. 87 (Suppl 1), p. S37, 2006.
- DARBY, Sarah C.; MCGALE, Paul; TAYLOR, Carolyn W. & PETO, Richard. 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. *The Lancet Oncology*, v. 6, n. 8, p. 557-565, August, 2005.
- DAVIS, Sheila D.; YANKELEVITZ, David F. & HENSCHKE, Claudia I. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *American Journal of Roentgenology*, v. 159, p. 1.157-1.164, December, 1992.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Inca, 2009.
- JUSTINO, Pitágoras B.; CARVALHO, Heloisa de A.; FERAUCHE, Débora & ROS, Renato. Planejamento tridimensional para radioterapia de tumores de esôfago: comparação de técnicas de tratamento e análise da probabilidade de complicações. *Radiologia Brasileira*, v. 36, n. 3, p. 157-162, São Paulo, maio/junho, 2003.
- KWA, Stefan L. S.; LEBESQUE, Joos V.; THEUWS, Jacqueline C. M.; MARKS, Lawrence B.; MUNLEY, Mike T.; BENTEL, Gunilla; OETZEL, Dieter; SPAHN, Uwe; GRAHAM, Mary V.; DRZYMALA, Robert E.; PURDY, James A.; LICHTER, Allen S.; MARTEL, Mary K. & TEN HAKEN, Randall K. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 42, n. 1, p. 1-9, August, 1998.
- LIND, Pehr A. R. M.; GAGLIARDI, Giovanna; WENNBERG, Berit & FORNANDER, Tommy. Descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncologica*, v. 36, n. 5, p. 509-515, 1997.
- LIND, Pehr A. R. M.; MARKS, Lawrence B.; HARDENBERGH, Patricia H.; CLOUGH, Robert; FAN, Ming; HOLLIS, Donna; HERNANDO, Maria Lourdes; LUCAS, Daniel; PIEPGRASS, Anna & PROSNITZ, Leonard R. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 52, n. 1, p. 137-143, January, 2002.
- LIND, Pehr A. R. M.; ROSFORS, Stefan; Wennberg, B; GLAS, Ulla; BEVEGÅRD, Sture & FORNANDER, Tommy. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer, and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, v. 49, n. 3, p. 245-254, December, 1998.
- LIND, Pehr A. R. M.; SVANE, Gunilla; GAGLIARDI, Giovanna & SVENSSON, Christer. Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 43, n. 3, p. 489-496, February, 1999.
- MAURI, David; PAVLIDIS, Nicholas & IOANNIDIS, John P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast-cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 97, n. 3, February, 2005.
- MUREN, Ludvig P.; MAURSTAD, Gjertrude; HAFSLUND, Rune; ANKER, Gun & DAHL, Olav. 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, February, 2002.
- OOI, Gaik C.; KWONG, Dora L.; HO, James C.; LOCK, D. T.; CHAN, F. L.; LAM, Wah K.; NGAN, Henry; AU, Gordon & TSANG, Kenneth W. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 50, n. 2, p. 411-419, June, 2001.
- RANCATI, Tiziana; WENNBERG, Berit; LIND, Pehr A. R. M.; SVANE, Gunilla & GAGLIARDI, Giovanna. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTPC fit with four different models. *Radiotherapy and Oncology*, v. 82, n. 3, p. 308-316, March, 2007.
- SEPAH, Saviz C. & BOWER, Julianne E. Positive affect and inflammation during radiation treatment for breast and prostate cancer. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 23, n. 8, p. 1.068-1.072, November, 2009.

REFERÊNCIAS

SJÖVALL, Katarina; STRÖMBECK, Gertrude; LÖFGREN, Anette; BENDAHL, Par-Öla & GUNNARS, Barbro. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer – information, support and side-effects. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 14, n. 2, p. 147-153, April, 2010.

STEWART, J. Robert; FAJARDO, Luís Felipe; GILLETTE, Sharon M. & CONSTINE, Louis S. Radiation injury to the heart. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 31, n. 5, p. 1.205-1.211, March, 1995.

UTEHINA, Olga; POPOVS, Sergejs; PURINA, Dace; SLOSBERGA, Ingrida; VEVERE, Ilga; EMZINS, Dzintars; BERZINS, Juris; VALUCKAS, Konstantinas P.; JANULIONIS, Ernestas & MILLER, Albert. 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.

VÅGANE, Randi; DANIELSEN, Turi; FOSSÅ, Sophie Dorothea; LØKKEVIK, Erik & OLSEN, Daq R. Late regional density changes of the lung after radiotherapy for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, v. 90, n. 1, p. 148-152, January, 2009.

Endereço para correspondência:

Diego de Sousa Dantas. Rua Luiz Vidal de Negreiros, n. 98 – Malvinas. Campina Grande – Paraíba – CEP 58432-753. Tel (83) 9649-1615.
E-mail: diegosdantas@hotmail.com.