

Márcia Helena Kanda

**COMPLICAÇÕES LOCORREGIONAIS TARDIAS ASSOCIADAS À RADIOTERAPIA ADJUVANTE
NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em oncologia

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo

Co-Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Barretos, São Paulo

2019

Márcia Helena Kanda

**COMPLICAÇÕES LOCORREGIONAIS TARDIAS ASSOCIADAS À RADIOTERAPIA ADJUVANTE
NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em oncologia

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo
Co-Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Barretos, São Paulo

2019

Ficha catalográfica

K16c Kanda, Marcia Helena.

Complicações locorregionais tardias associadas à radioterapia no tratamento do câncer de mama: Revisão sistemática e metanálise. / Marcia Helena Kanda. - Barretos, SP 2019.

106 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo.
Coorientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2019.

1. Câncer de mama. 2. Complicações. 3. Radioterapia. 4. Métodos. 5. Sequela. 6. Radioterapia adjuvante. I. Autor. II. Araújo, Raphael Leonardo Cunha de. III. Vieira, René Aloisio da Costa. IV. Título.

CDD 616.994 49

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570 Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós – Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Nenhum dos autores envolvidos neste estudo apresentam conflitos de interesse com este tema ou com este estudo.

Dedico à minha família, aos amigos, aos pacientes e seus familiares que foram de alguma maneira fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Raphael Leonardo Cunha de Araújo pela confiança, dedicação, incentivo e por todo o tempo dispensado na orientação deste projeto.

Ao Prof. Dr René Aloisio da Costa Vieira pela paciência, generosidade e atenção. Exemplo de pesquisador, ensinou-me muito mais que oncologia.

Aos Drs Carlos Eduardo Paiva e João Paulo da Silveira Nogueira Lima que tão gentilmente estiveram presentes nas bancas de acompanhamento e qualificação, obrigada por toda a contribuição na elaboração desta pesquisa.

À pós graduação do Hospital de Cancer de Barretos pelo suporte durante estes anos. Em especial à Mariana Evangelista da Silva, Dely Ester Ferreira de Assis, Marco Antonio Oliveira, Isabela Castro, Martins Fideles dos Santos Neto, Milene Girio Marques e Thiago Lima pela delicadeza e solicitude.

À equipe do Ambulatório da Mulher meu profundo agradecimento por todo o apoio para que eu pudesse me ausentar, pela assistência e pelo carinho.

À minha família e às amigas Daniele Vieira de Menezes e Fernanda Seredynsky, agradeço imensamente o incentivo, o apoio e o respeito nos momentos de ausências e inquietações.

SUMÁRIO

1	Introdução	
1.1	Aspectos epidemiológicos do câncer de mama	1
1.2	Considerações sobre o o tratamento locorregional no câncer de mama	1
1.2.1	Tratamento cirúrgico	1
1.2.2	Tratamento por radioterapia	2
1.3	Considerações sobre tratamento locorregional e associação à complicações locais	3
2	Justificativa	6
3	Objetivos	
3.1	Objetivo geral	7
3.2	Objetivo específico	7
4	Materiais e Métodos	
4.1	Aspectos éticos	8
4.2	Critérios de inclusão dos estudos	8
4.2.1	Tipos de estudos	8
4.2.2	Participantes	8
4.2.3	Intervenção	8
4.3	Desfechos	8
4.4	Estratégia de pesquisa para identificação des estudos	9
4.4.1	Busca eletrônica	9
4.5	Coleta e análise dos dados	10
4.5.1	Seleção dos estudos	10
4.5.2	Extração e gerenciamento dos dados	10
4.5.3	Análise de qualidade metodológica	11
4.6	Avaliação dos dados	11

5	Resultados	
5.1	Resultados da pesquisa	12
5.2	Estudos excluídos	13
5.3	Estudos incluídos	13
5.3.1	Estudos comparativos	14
5.3.1.1	Tratamento cirúrgico <i>versus</i> tratamento cirúrgico e radioterápico	14
5.3.1.2	Metanálise dos estudos comparativos agrupados por tipo de complicação	18
5.3.1.3	Linfedema	20
5.3.1.3	Contratura capsular	20
5.3.1.4	Limitação de movimento de membro superior	21
5.4	Estudos comparativos – comparações não específicas	21
5.5	Estudos não comparativos	30
6	Avaliação de qualidade metodológica	40
7	Discussão	43
8	Conclusão	49
	Referências	50
	Apêndice	
	Apêndice 1 - Formulário padrão para extração de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática	62
	Apêndice 2 – Planilha dos estudos comparativos cirurgia vs cirurgia e RT	63
	Apêndice 3 – Planilha dos estudos comparativos – complicações gerais	67
	Apêndice 4 – Planilha dos estudos não comparativos	77

Anexos

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	82
Anexo B - Ferramenta da Colaboração Cochrane utilizado para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados	83
Anexo C - Itens metodológicos para análise de estudos não randomizados - MINORS	88
Anexo D - Lista de itens de verificação para análise da revisão sistemática e meta- análise - PRISMA	89
Anexo E – Escala LENT/SOMA	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da estratégia de busca	12
Figura 2 -	Esquema de classificação dos estudos incluídos	14
Figura 3 -	Forest plot de estudos avaliando o linfedema em modelo randômico	20
Figura 4 -	Forest plot de estudos avaliando a contratatura capsular em modelo randômico	20
Figura 5 -	Forest plot de estudos avaliando limitação de movimento de membro superior em modelo randômico	21
Figura 6 -	Proporção de ocorrência do linfedema em estudos comparativos. (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado	31
Figura 7 -	Proporção de ocorrência de dor em estudos não comparativos. (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado	33
Figura 8 -	Proporção de ocorrência de plexopati braquial em estudos não comparativos. (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado	34
Figura 9 -	Proporção de ocorrência de limitação de movimento em estudos não comparativos. (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado	35
Figura 10 -	Proporção de ocorrência de fibrose pulmonar em estudos não comparativos: (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado	38
Figura 11 -	Proporção de ocorrência de pneumonite em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado	39
Figura 12 -	Análise de qualidade de estudos comparativos não randomizados pelo instrumento MINORS	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição da estratégia PICOTS	9
Tabela 2 - Estratégias de busca utilizadas segundo as bases de dados	10
Tabela 3 - Descrição dos estudos incluídos em metanálise segundo o tipo de complicação	19
Tabela 4 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos randomizados pela Ferramenta Cochrane	40
Tabela 5 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pelo instrumento MINORS	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ASTRO	Sociedade Americana de Radiação Oncológica
CTCAE	Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
IC	Intervalo de confiança
Gy	Unidades Gray
LENT/SOMA	Late Effects Normal Tissue / Subjective Objective Management Analytic
MINORS	Índice metodológico para ensaios clínicos não randomizados
NSBP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OR	Odds Ratio – razão de chances
PRISMA	Itens preferencialmente relatados para revisões sistemáticas e metanálises
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RR	Risco relativo
RT	radioterapia
vs	versus

RESUMO

Justificativa: as complicações locorregionais tardias associadas à radioterapia (RT) adjuvante no câncer de mama são evidenciadas na literatura em um contexto de grande variabilidade, visto que não há uma padronização na metodologia utilizada no seu diagnóstico, demonstrando assim, a necessidade de síntese sobre este tema. **Objetivos:** Analisar a incidência de complicações locorregionais associadas ao tratamento radioterápico adjuvante em câncer de mama. **Materiais e métodos:** trata-se de revisão sistemática com metanálise, onde foram identificados inicialmente 2.120 títulos com seleção final de 81 estudos. Estatísticas descritivas foram utilizadas para resumir as características dos estudos. Para os estudos comparativos a medida metanalítica utilizada foi o Risco relativo (RR) com ajustes dos modelos de efeitos fixos e randômicos. Para os estudos não comparativos foram estimadas a proporção de ocorrência do evento. Para todas as estimativas foram estimado também o Intervalo de Confiança 95% (IC 95%). Para verificar a heterogeneidade dos estudos inseridos estimamos a estatística I^2 . **Resultados:** Doze estudos comparavam as complicações em pacientes submetidos à cirurgia versus cirurgia e RT. Entre estas 12 publicações foi possível o agrupamento e realização de metanálise de 10 destes estudos, que demonstraram uma importante heterogeneidade estatística. Foram identificadas 3 principais complicações tardias: linfedema (RR 2,41, IC 95% 0,97 – 5,97, $p < 0,001$) em modelo randômico, com heterogeneidade de 91%; contratura capsular (RR: 3,62, IC 95% 1,79 – 7,31) em modelo de efeito randômico, $p = 0,08$, heterogeneidade de 55%, e limitação de movimento de membro superior (RR 3,0, IC 95% 1,49 – 6,06) em modelo randômico, $p = 0,18$, apresenta moderada heterogeneidade $I^2 : 42\%$. Quarenta e dois estudos não comparativos foram agrupados e estimados as proporções de ocorrência para linfedema (11% [0,07 – 0,15], $p < 0,001$, $I^2: 90\%$), dor (26% [0,18 – 0,36], $p < 0,001$, $I^2:94\%$), plexopatia braquia (9,6% [0,02 -0,3], $p < 0,005$, $I^2: 97\%$), fibrose pulmonar (12% [0,03 – 0,34], $p < 0,001$, $I^2: 95\%$), pneumonite (1,6% [0,005 – 0,06], $p < 0,001$, $I^2: 95\%$); fibrose mamária (33% [0,23 – 0,46], $p < 0,001$, $I^2: 94,5$). **Conclusões:** Foi possível realizar metanálise para linfedema, a contratura capsular e limitação de movimento e todas mostraram aumento da risco de complicações com a RT. Outras complicações identificadas foram a fibrose mamária, dor crônica, fibrose pulmonar, plexopatia braquial, pneumonite. A RT eleva a incidência das complicações pós-tratamento, porém esta não é fator isolado para o aparecimento das mesmas. Há uma diversidade muito

grande de metodologias diagnósticas em diferentes espaços de tempo, fato que leva a uma discrepância muito grande de resultados.

Palavras-chave: Câncer de mama, complicações, radioterapia, métodos, sequela, radioterapia adjuvante

ABSTRACT

Background: There are great variability of late locoregional complications associated with adjuvant radiotherapy (RT) in breast cancer, but there is no standardization in the methodology used in the diagnosis, demonstrating the need for synthesis on this topic.

Objective: Analyze the incidence of locoregional complications associated with adjuvant RT for breast cancer. **Materials and methods:** this is a systematic review with meta-analysis, where 2120 titles were finally identified with a final selection of 81 studies. For the comparative studies, the meta-analytic measure used was both the Relative Risk (RR) with adjustments of the fixed and random effects models. For non-comparative studies, the meta-proportion of occurrence of the event was estimated. To verify the heterogeneity of the inserted studies, we estimated the I^2 statistic. **Results:** 12 studies compared complications in patients undergoing surgery versus surgery and radiotherapy. It was possible to perform meta-analysis of 10 of these studies, which demonstrated an important statistical heterogeneity (87.8%). Regarding specific complications, three main late complications were identified: lymphedema (RR 2.41, IC 95% 0.97 – 5.97, $p < 0,001$); capsular contracture (RR 3.62, 95% CI 1.79 – 7.31, $p = 0.089$, $I^2 55\%$); and upper limb movement limitation (RR 0.3, 95%CI 1.49 - 6.06, $p=0.18$, $I^2 42\%$). Forty-two comparative studies were not grouped and estimates the occurrence ratios for lymphedema (11% [0.07-0.15], $p < 0.001$, $I^2 90\%$), pain (26% [0.18 - 0.36], $p < 0.001$, $I^2 94.2\%$); plexopathy short (9.6% [0.02- 0.03]; $p < 0.001$, $I^2 97.1\%$); pulmonary fibrosis (12,5% [0.038 to 0.34]; $p < 0.001$, $I^2 95.1\%$) pneumonitis (1.6% [0.005 - 0.06]; $p < 0.001$, $I^2 95\%$), breast fibrosis (33% [0.23 to 0.46]; $p < 0.001$, $I^2 94.5\%$). **Conclusions:** The complications, that it was possible to perform metanalysis, were lymphedema, capsular contracture and limitation of movement. Other complications identified were breast fibrosis, chronic pain, pulmonary fibrosis, brachial plexopathy, pneumonitis. Radiotherapy increases the incidence of post-treatment complications, but this is not an isolated factor for the appearance of these complications. There is a great diversity of diagnostic methodologies in different time frames, which leads to a very large discrepancy in results.

Key words: Breast cancer, complications, radiotherapy, methods, sequel, adjuvant radiotherapy

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama

O câncer é considerado um problema de saúde pública, que causou no ano de 2018 mais de 2 milhões de novos casos e mais de 626 mil mortes no mundo, neste cenário, a neoplasia de mama destaca-se como o tipo de tumor mais frequente e como a principal causa de morte por câncer na população feminina. No Brasil, foi estimado para 2018 e 2019 a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos, sendo o sítio primário de maior incidência no sexo feminino as neoplasias de mama (29,5%)².

As taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama não são globalmente homogêneas, fato este que podemos relacionar aos níveis socioeconômicos dos países analisados, pois tais divergências estatísticas podem ser explicadas pela discrepância ao acesso do diagnóstico precoce e ao tratamento, além da exposição à fatores de riscos para esta neoplasia^{3, 4}. Ainda neste contexto, pode-se inferir que os avanços terapêuticos e o aumento no número dos casos diagnosticados precocemente possibilitaram uma melhora significativa da sobrevida em portadores de câncer de mama⁵.

1.2 Considerações sobre tratamento locorregional no câncer de mama

1.2.1 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é o principal tratamento no câncer de mama localizado e os avanços na prática cirúrgica possibilitaram maior preservação de tecidos e conseqüentemente menor morbidade. Isto pode ser observado no curso da evolução das técnicas cirúrgicas em direção à cirurgia conservadora da mama ao longo do tempo.

Fica evidente o avanço terapêutico quando a dissecação total da mama, dos músculos peitorais e linfonodos axilares descritas por Halsted puderam ser substituídos pela mastectomia modificada de Patey, que preservava o músculo peitoral maior e posteriormente pela mastectomia modificada de Madden-Auchincloss, que defendia a preservação também dos músculos peitoral maior e menor⁶⁻⁸.

Na década de 1980, Veronesi e colaboradores demonstraram que a exérese cirúrgica parcial da mama seguida de dissecação axilar completa e radioterapia (RT), conduta denominada de tratamento conservador, apresentavam semelhantes taxas de sobrevida global quando comparados à mastectomia radical⁹. Desta forma, o tratamento cirúrgico para o câncer de mama modificou-se continuamente com a finalidade de atingir elevado nível de segurança oncológico, aceitável taxa de recorrência local e um melhor resultado estético¹⁰.

Com a difusão dos programas de rastreamento e melhorias no diagnóstico precoce, as neoplasias de mama diagnosticadas em estágios iniciais passaram a ser passíveis à tratamentos de menor morbidade¹¹. Além da identificação em estágio precoce, um importante fator prognóstico no câncer de mama é a presença de metástases em linfonodos regionais. O objetivo de reduzir a morbidade relacionada ao procedimento cirúrgico estendeu-se também ao manejo dos linfonodos axilares, onde a dissecação completa pôde, em casos específicos, ser substituído pela dissecação regional com o uso da dissecação do linfonodo sentinela, sem comprometimento da segurança oncológica^{11, 12}.

1.2.2 Tratamento por radioterapia

O progresso tecnológico em RT associado ao desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, ao melhor entendimento sobre a radiobiologia e eventos adversos tardios, possibilitou que o tratamento conservador substituísse em cenários específicos, o tratamento radical¹³. Um desses avanços é o uso da tecnologia tridimensional, que permite que seu planejamento seja realizado com uma melhor delimitação da área alvo e conseqüentemente menor dano aos tecidos adjacentes, o que possibilita um tratamento personalizado por meio da visualização anatômica individual¹⁴.

A RT no tratamento do câncer de mama reduz tanto o risco de recorrência locorregional quanto à distância, aumentando a sobrevida livre de doença¹³. Estudos randomizados demonstraram que a RT adjuvante juntamente com a cirurgia conservadora apresenta semelhantes taxas de sobrevida global quando comparados a realização de mastectomia radical isolada^{9, 15}.

O protocolo padrão de RT mais utilizado é de 50 Gy, sendo 25 frações em 5 semanas¹⁶. Ensaio clínico randomizado fundamentaram a publicação de diretrizes pela Sociedade Americana de Radiação Oncológica (ASTRO) pertinentes à irradiação total da mama. Estes

protocolos abordam a possibilidade de esquemas hipofracionados, visando redução dos custos sem alterar a segurança e a tolerância do tratamento oncológico¹⁷

1.3 Considerações sobre tratamento locorregional e associação à complicações locais

Organizações responsáveis por grandes estudos oncológicos multicêntricos na Europa e América do Norte desenvolveram na década de 1990 instrumentos sensíveis à avaliação de eventos adversos decorrentes do tratamento radioterápico. A padronização científica e o desenvolvimento de pesquisas sobre esta temática permitiu melhor avaliação dos resultados do tratamento de acordo com a percepção do paciente. Isto proporcionou uma extensão das pesquisas para além da sobrevida global, passando também a considerar a toxicidade do tratamento realizado¹⁸.

As complicações tardias são aquelas que ocorrem meses ou anos após a intervenção. Podemos inferir que quanto maior a sobrevida das mulheres submetidas à radioterapia no tratamento de câncer de mama, maior será o risco de desenvolver complicações tardias relacionadas ao tratamento conservador da mama, visto que os efeitos da RT são duradouros e acumulativos. Entre as complicações tardias relacionadas ao tratamento locorregional do câncer de mama podemos citar: linfedema, plexopatia braquial, diminuição da amplitude de movimento, dor, alterações de sensibilidade e toxicidade cardíaca¹⁹⁻²².

Linfedema é definido como o acúmulo de líquido, rico em proteínas, no membro onde a drenagem linfática é comprometida devido aos tratamentos cirúrgico e radioterápico no tratamento conservador da mama. A sua prevalência apresenta variação considerável, entre 3,5 e 44,8%, provavelmente devido a diversidade dos métodos utilizados no seu diagnóstico^{21, 21, 23-27}. O risco relativo para desenvolvimento de linfedema é maior nos primeiros 5 anos, mas mantém-se elevado ao longo do período de seguimento^{26, 28}. São fatores de risco para o desenvolvimento de linfedema, além da dissecação dos linfonodos axilares, a radioterapia axilar, possivelmente por causar fibrose e conseqüentemente constrição dos vasos linfáticos, a idade avançada em decorrência da fibrose dos vasos linfáticos iniciados a partir da quarta década de vida²⁹.

A plexopatia braquial, embora de baixa incidência, constitui importante complicação, apresentando elevada morbidade. Não há consenso sobre o seu mecanismo de desenvolvimento, sendo sugerido como principal causa a fibrose e a compressão local

ocasionadas pela RT³⁰. O diagnóstico é baseado em informações clínicas, como a presença de parestesia, dormência, dor e fraqueza em braço e mão, sendo muitas vezes o seu tratamento considerado ineficaz³¹. Assim, a prevenção é de fundamental importância através de cuidados no planejamento radioterápico. A definição da dose de radiação ionizante por fração e a dose total tem papel significativo neste cenário, onde a dose fracionada entre 2.2 e 2.5 Gy e uma dose total entre 34 e 40 Gy apresenta risco menor que 1% para o desenvolvimento de plexopatia braquial. Observou-se que a dose fracionada entre 2.2 e 4.58 Gy com dose total entre 43.5 e 60 Gy aumentou o risco de plexopatia braquial de 1.7 % para 73% ³². Além disso, a restrição de amplitude de movimento do ombro homolateral apresenta incidência de 16,7% em mulheres após o tratamento de câncer de mama³³. A incidência de complicações músculo esqueléticas é maior em mulheres acima dos 50 anos, submetidas à linfadenectomia e a mastectomia ³⁴.

Neste contexto, observa-se que diversas morbidades de extremidades superiores relacionadas ao tratamento de câncer de mama, como a neuropatia, doença do manguito rotador, capsulite adesiva, síndrome pós mastectomia e neuralgia intercostobraquial, apesar de apresentarem menor incidência em comparação a outras complicações, podem afetar negativamente a qualidade de vida das pacientes por serem causa comum de dor ³⁵.

O tratamento radioterápico está relacionado à elevado número de complicações locorregionais em portadores de câncer de mama, apresentando como provável mecanismo desencadeador as alterações músculo esqueléticas e neurológicas^{14, 31, 32, 36}.

Protocolos antigos de RT acometendo região torácica aumentam a longo prazo a mortalidade relacionada a causas cardíacas³⁷. Em mulheres submetidas a dose média de radiação ionizante em mama esquerda de 2,9 Gy e em mama direita de 4,9 Gy a taxa de eventos coronarianos aumentou 7,4% para cada aumento de 1 Gy da dose de radiação média no coração (intervalo de confiança [IC] 95%, 2,9-14,5; P <0,001) ³⁶.

Assim como na área cirúrgica, com a evolução da tecnologia e das técnicas no tratamento radioterápico destas pacientes houve, conseqüentemente uma redução de radiação em área cardíaca. Entre as medidas adotadas para se alcançar esta finalidade tivemos a redefinição nas doses de radiação ionizante total e fracionada administradas, realização de radioterapia em posição prona, alteração do padrão de respiração, mantendo-se uma inspiração profunda durante o procedimento, além da utilização de RT com feixe de intensidade modulada^{32, 38}.

As principais toxicidades pulmonares relacionadas ao tratamento adjuvante do câncer de mama são a pneumonite e a fibrose pulmonar, consideradas complicações com baixa taxa de incidência. Alguns estudos evidenciam relação entre a pneumonite induzida pela radioterapia e irradiação de cadeias linfonodais ^{39, 40}. Um estudo avaliou 3.866 mulheres que foram selecionadas de forma randomizadas para realização ou não de RT adjuvante em mama interna e região supraclavicular (EORTC 22922/10925), com dose de 50Gy em 25 frações. Após seguimento de 3 anos, evidenciou-se aumento significativo na incidência de fibrose pulmonar (0,9% vs 2,8% $p < 0,0001$), dispneia (0,1% vs. 0,7% $p = 0,0007$) e pneumonite (0,1% vs. 0,7% $p < 0,0012$) no grupo submetido a RT ⁴¹

Considerando a grande variabilidade de informações que permeiam a temática das complicações locorregionais tardias, este estudo tem como proposta apresentar uma síntese dos dados acerca das taxas de incidência das principais complicações e métodos diagnósticos utilizados.

2 Justificativa

Considerando o índice crescente de sobreviventes do câncer de mama, evidenciamos a necessidade de abordagem das complicações associadas ao tratamento. A incidência e prevalência de complicações tardias associadas ao tratamento de câncer de mama relaciona-se à abordagem terapêutica, à metodologia utilizada no diagnóstico destas complicações e no tempo de seguimento. Em meio a diversidade de variáveis que permeiam este contexto, a revisão sistemática justifica-se em decorrência da necessidade de sintetização das variações presentes na literatura.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Analisar a incidência de complicações locorregionais associadas à radioterapia adjuvante em portadoras de câncer de mama.

3.2 Objetivos específicos

Comparar os tratamentos cirúrgico e radioterápico com a taxa de incidência e prevalência das complicações.

Avaliar a metodologia utilizada para diagnóstico da complicação, comparando possíveis metodologias diagnósticas.

4 Materiais e Métodos

4.1 Aspectos éticos

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Programa de Pós Graduação em Oncologia da Fundação Pio XII e foi aprovado. A carta de autorização para realização deste estudo (Anexo A) justificando que por tratar-se de uma revisão sistemática da literatura e não envolver a pesquisa direta em seres humanos este estudo não se enquadra na Resolução nº 466.

Após devida autorização a pesquisa foi iniciada.

4.2 Critérios de inclusão dos estudos:

4.2.1 Tipos de estudos

Todos os estudos com a temática de complicações locorregionais relacionadas à RT adjuvante no tratamento de câncer de mama.

4.2.2 Participantes

Todos os pacientes que foram submetidos à RT adjuvante no tratamento de câncer de mama, independentemente de gênero ou idade.

4.2.3 Intervenção

RT adjuvante, considerando-se neste estudo todas as técnicas de radioterapia.

4.3 Desfechos

Presença de complicações locorregionais associada à RT, sendo as principais complicações reportadas na literatura:

- Linfedema
- Dor mamária ou no plástão
- Disfunção musculo esquelética: diminuição da amplitude de movimento, lesão do manguito rotador

- Cardiopatia: pericardite, doença coronariana, cardiomiopatia, disfunção valvular e distúrbios de condução
- Neuropatia: plexopatia braquial, hipoestesia
- Contratura capsular
- Edema mamário e/ou fibrose tecidual

4.4 Estratégia de pesquisa para identificação dos estudos

4.4.1 Busca eletrônica

Para elaboração da questão deste estudo foi utilizada a estratégia PICO⁴²

Tabela 1. Descrição da estratégia PICOTS

Acrônimo	Descrição	Descrição
P	Problema	câncer de mama
I	Intervenção	radioterapia adjuvante
C	Comparação	cirurgia vs cirurgia e radioterapia
O	Resultados	complicações locorregionais
T	Tempo	tardio
S	cenário	tratamento adjuvante

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: US National Library of Medicine (PUBMED), Excerpta Medica Database (EMBASE) e SCOPUS, sem restrição de idioma e datas.

Utilizou-se as seguintes palavras-chaves: complicações (complications), radioterapia (radiotherapy), radioterapia linfática (lymphatic radiotherapy), câncer de mama (breast cancer) e morbidade (morbidity).

A estratégia de busca foi adaptada de acordo com as bases de dados acessadas, sendo realizada em 10 de Junho de 2016, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Estratégias de busca utilizadas segundo as bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	(((((complications[MeSH Terms] OR morbidity*[MeSH Terms] OR sequelae[MeSH Terms]) OR sequels[MeSH Terms])) AND ((((((radiotherapy[MeSH Terms] OR radiation therapy[MeSH Terms] OR radiation therapy, lymphatic[MeSH Terms]) OR lymphatic radiotherapy[MeSH Terms])) AND ((breast cancer[MeSH Terms] OR breast neoplasm[MeSH Terms]))))
Embase	(complications OR morbidity OR sequelae OR sequels) AND (radiotherapy OR lymphatic radiotherapy) AND ((breast cancer) OR breast neoplasm)
Scopus	((breast cancer) OR (breast neoplasm)) AND (((radiotherapy) OR (radiation therapy) OR (radiation therapy, lymphatic) OR (lymphatic radiotherapy))) AND (morbidity)

4.5 Coleta e análise dos dados

4.5.1 Seleção dos estudos

Os estudos foram organizados com auxílio do software Endnote®, sendo submetidos a análise no software para identificação e exclusão de registros duplicados.

Os títulos e resumos foram avaliados por dois pesquisadores independentes (R.A.C.V. e M.H.K.) e classificados segundo os critérios de inclusão. As pesquisas qualificadas de forma divergente nesta primeira etapa de seleção foram analisadas pelos dois pesquisadores em conjunto, que definiram sua elegibilidade em concordância.

4.5.2 Extração e gerenciamento dos dados

Foi utilizado um formulário padrão elaborado pelos pesquisadores (Apêndice 1) para a extração de dados abordando as seguintes variáveis:

- Características do estudo (desenho, período de estudo)
- Participantes (número de participantes, critérios de inclusão, caracterização do tratamento cirúrgico, caracterização do tratamento quimioterápico)
- Intervenção (técnica radioterápica, tecnologia, duração, dose fracionada, dose total, campo irradiado)
- Desfecho (presença de complicação locorregional, taxa de incidência, método diagnóstico, tempo de seguimento).

4.5.3. Análise de qualidade metodológica.

Para avaliação do risco de viés nos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta Cochrane para avaliação de risco de viés (Anexo B) para os ensaios clínicos randomizados. Os estudos foram classificados em alto, médio e baixo risco de vieses ⁴³.

Para avaliação de qualidade metodológica para ensaios clínicos não randomizados, foi utilizado o instrumento MINORS (Methodological index for non-randomized studies) (Anexo C)⁴⁴.

A síntese da seleção dos artigos foi realizada utilizando a recomendação do roteiro PRISMA (Preferred reporting Items for systematic review and meta-analyses) (Anexo D)⁴⁵.

4.5.4. Avaliação dos dados

Os dados foram extraídos em ficha padronizada e planilhados no programa Excel for Windows.

Para a realização dos cálculos de metanálises utilizamos o software Comprehensive Meta Analysis versão 2 e o Software STATA versão 14.

Para os estudos comparativos a medida meta-analítica utilizada foi o risco relativo (RR) com ajustes dos modelos de efeitos fixos e randômicos. Para os estudos não comparativos foram estimadas a proporção de ocorrência do evento. Para todas as estimativas foram estimado também o Intervalo de Confiança 95% (IC 95%).

O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse seja equivalente nos estudos e que diferenças apresentadas sejam decorrentes de erros amostrais. No modelo de efeito randômico, entende-se que haja uma diferença entre o efeito de interesse e considera que os estudos incluídos nesta metanálise formem uma amostra aleatória de uma população hipotética. Ambos os modelos foram utilizados e descritos na seção de resultados⁴⁶

Para verificar a heterogeneidade dos estudos inseridos estimamos a estatística I^2 e realizamos o teste Q-Cochran. Para identificação de possíveis vieses de publicação, foram utilizados gráficos de funil quando a amostra foi representativa em números para tal.

Estatísticas descritivas foram utilizadas para resumir as características dos estudos.

5. Resultados

5.1 Resultados da pesquisa

Por meio da estratégia de busca foram selecionados 2117 títulos e ao considerar-se a relevância sobre a temática os autores identificaram outros 3 estudos, totalizando 2120 títulos. Após verificação de duplicidade foram removidas 96 destas referências, sendo selecionados 166 artigos para realização de leitura de texto completo e nova seleção de estudos de acordo com os critérios de inclusão. Conforme representado na Figura 1, foram incluídos 81 artigos para esta revisão sistemática.

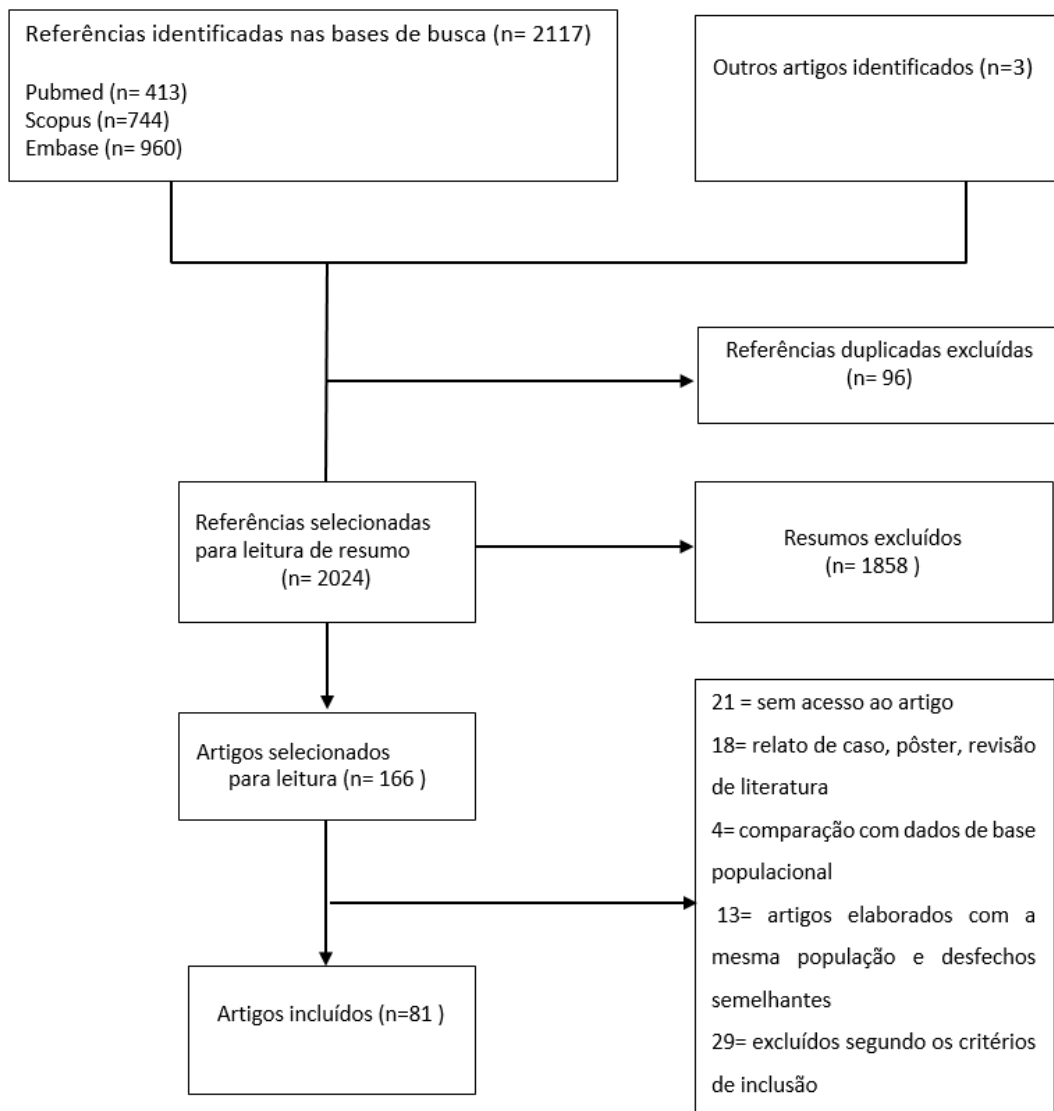


Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca

5.2 Estudos excluídos

Vinte e um estudos foram excluídos devido inacessibilidade para leitura do artigo na íntegra (Gavala S., 1957⁴⁷; Schoenheinz W.,1955⁴⁸; Kolar J e Vrabec R.,1957⁴⁹; Rabinovich RM e Kantin AV., 1957⁵⁰; Walchshofer E., 1957⁵¹; Rimondini C e Gelmetti P., 1958⁵²; Mattheiem W e Smets W., 1969⁵³; KAAE S, JOHANSEN H.,1974⁵⁴; Pressman PI.,1974⁵⁵; Abbatucci JS. 1975⁵⁶; Alund M. et al., 1977⁵⁷; Selivanov IS e Bardychev MS., 1984⁵⁸; Basso-Ricci et al., 1985⁵⁹; Blichert-Toft et al., 1985⁶⁰; Ferguson DJ et al., 1985⁶¹; Weshler Z et al., 1990⁶²; Zeidman SM. et al., 1993⁶³; Seegenschmiedt MH., 2000⁶⁴; Hiraoka M et al., 2002⁶⁵; Li YY et al.,2004⁶⁶; Miwa S.et al., 2004⁶⁷).

Os artigos publicados por Gyenes G et al., 1998⁶⁸;Hooning MJ et al., 2007⁶⁹; Patt D A et al., 2005⁷⁰e Boekel N B., 2014⁷¹foram excluídos por considerarmos que a utilização de dados de registros de base populacional no desenho metodológico destes estudos poderiam representar dados publicados de demais séries.

Dezoito publicações tratavam-se de pôsteres e revisão de literatura. Treze artigos compreendiam publicações com a mesma população de artigos previamente incluídos e desfechos semelhantes. Vinte e nove estudos não apresentaram os critérios de inclusão e só puderam ser identificados após leitura integral dos respectivos artigos.

5.3 Estudos incluídos

Para a elaboração da revisão sistemática e metanálise foram selecionados 81 artigos, que agruparam-se em duas categorias: os comparativos e os estudos não comparativos.

Classificou-se os artigos comparativos de acordo com o tipo de comparação apresentada: aqueles que compararam cirurgia vs cirurgia e RT ou que fizeram qualquer outro tipo de comparação entre dois ou mais grupos, denominado como comparações não específicas.

O resumo esquemático destas classificações está representado na Figura 2.

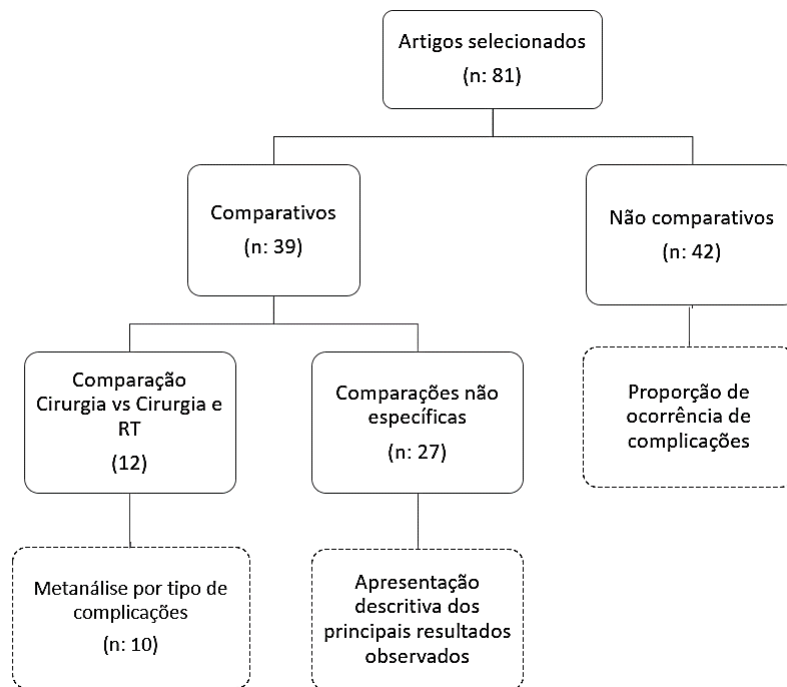


Figura 2. Esquema de classificação dos estudos incluídos

5.3.1 Estudos comparativos

5.3.1.1 Tratamento cirúrgico versus tratamento cirúrgico e radioterápico

Doze artigos descreveram as taxas de complicações locorregionais tardias segundo o tipo de tratamento, comparando-se uma população submetida a tratamento cirúrgico versus cirurgia acompanhada de radioterapia.

O estudo de Fergusson 1984⁷² analisou 1353 mulheres que realizaram mastectomia com dissecação axilar, sendo 617 delas submetidas também à RT, com dose de 26.22 a 74.32 Gy. A incidência foi de 65.9% vs 9.3% no grupo que realizou apenas cirurgia, onde a metodologia diagnóstica utilizada foi a medida da circunferência e o tempo de seguimento de 1 ano. Identifica-se alto risco de viés pois a avaliação de linfedema foi realizada apenas em parte da amostra.

Olsen 1993⁷³ comparou uma amostra de 161 mulheres após realização de mastectomia com dissecação axilar e quimioterapia. Entre as 161 pacientes, 128 foram submetidas também a radioterapia, cuja dose total foi de 50 Gy em 25 frações. Não houve identificação de nenhum caso de plexopatia braquial, enquanto no grupo de comparação a incidência foi de 19,5%,

diagnosticado por meio de avaliação clínica neurológica. A mediana de tempo de seguimento é 25.4 meses (3,4 - 82,6).

Hojiris et al publicaram 2 análises de subgrupo nos anos de 1999⁷⁴ e 2000⁷⁵, onde avaliaram respectivamente, complicações cardiológicas e alterações do membro superior homolateral à mama tratada.

A primeira publicação avaliou a realização de mastectomia e dissecação axilar seguida de quimioterapia em mulheres com neoplasia de mama esquerda. Nesta amostra a incidência de doença cardíaca isquêmica foi de 3,44% e a morbidade aguda por infarto do miocárdio 1,65%. Comparou-se à mulheres com acometimento em mama esquerda, submetidas a RT com dose total 48 – 50 Gy aplicados em 22 a 25 frações. A incidência de doença cardíaca isquêmica foi de 2,91% e a morbidade aguda por infarto do miocárdio 1,85%. Os dados foram extraídos de um registro de base populacional, não apresentando diferença estatisticamente significativa. O tempo mediano de seguimento foi de 117 meses (81 – 171 meses).

As características dos grupos avaliados na segunda publicação são semelhantes as descritas acima. Nesta análise de subgrupo para a mensuração do linfedema (2.3% vs. 14.2%) utilizou-se a circunferência e para avaliação da morbidade em ombro (5% vs. 38%) foi utilizada a escala LENT/SOMA (Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic) em um período de seguimento de 108 meses.

Tengrup 2000⁷⁶ avaliou uma população de 110 mulheres que realizaram quadrantectomia e dissecação axilar e radioterapia (50 Gy em 25 frações). Definiu-se como linfedema o aumento no volume de deslocamento de água maior que 10% quando comparados as mensurações pré e pós operatórias. A alteração de mobilidade do ombro foi diagnosticada por goniômetro, considerando-se como complicação a redução de mais de 15° em qualquer direção em relação ao valor pré-operatório. A taxa de linfedema foi de 12 vs 22% enquanto a de limitação de movimento foi de 30 vs 57%, a favor da cirurgia isolada. O estudo evidencia que 2/3 dos diagnósticos de linfedema ocorreram nos 2 primeiros anos. O período de seguimento de 5 anos.

Johansen 2000⁷⁷ avaliou em uma coorte retrospectiva com população de 266 mulheres, sendo 145 delas submetidas a quadrantectomia com dissecação axilar e quimioterapia. Neste grupo a incidência de linfedema foi de 4,9%, diminuição da amplitude de movimento 3,44%, diminuição da força de membro superior 18,6%, reflexos de estiramento muscular 4,8% e dor 13,1%. A RT com dose total de 50 Gy aplicada em 25 frações foi indicado para 121 mulheres,

relevante informar que houve irradiação da axila em subgrupos. A incidência de linfedema foi de 17,35% ($p=0,001$), diminuição da amplitude de movimento 10,7% ($p=0,007$), diminuição da força de membro superior 27,2%, reflexos de estiramento muscular 9,9% e dor 18,1%. Para diagnóstico de linfedema foi avaliado a circunferência do membro superior, as demais complicações foram identificadas por meio de avaliação física e a dor utilizando-se o auto relato. O tempo de seguimento foi de 78 meses

Deutsch 2008⁷⁸ comparou a incidência de linfedema em 3 grupos: 577 mulheres submetidas à mastectomia radical (Halsted), 568 mulheres submetidas à mastectomia radical modificada (Patey) seguido de radioterapia, cuja dose total foi de 50 Gy em 25 frações e 312 mulheres submetidas apenas à cirurgia Patey. Utilizou-se como instrumento para a avaliação de linfedema a mensuração da circunferência do membro superior, considerando o aumento de 4 cm como ponto de corte. A incidência de linfedema encontrada foi de 30,7%, 14,8% e 15,4% nos respectivos grupos avaliados ($p < 001$). Embora a técnica cirúrgica não seja equivalente nos 3 grupos, este estudo foi inserido na metanálise por tratar-se de uma análise de subgrupo (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] protocolo B-04) considerando para tal os grupos submetidos a mastectomia radical modificada. O seu tempo de seguimento foi de 5 anos.

Contant 2000⁷⁹, Benediktsson 2006⁸⁰ e Korwar 2014⁸¹ analisaram a presença de contratura capsular.

Em um estudo transversal retrospectivo, Contant 2000, avaliou uma população de 100 mulheres divididas em três grupos: submetidas à mastectomia com reconstrução mamária imediata após realização de RT, submetidas à mastectomia com reconstrução imediata seguida de RT adjuvante, ou submetidas somente à cirurgia. A dose total irradiada variou entre 45 e 50Gy em 25 frações seguido de 16 a 20Gy constituindo a dose de reforço em leito tumoral (boost). A metodologia utilizada para avaliação da contratura capsular foi a classificação de Baker. A incidência desta complicação no grupo submetido a cirurgia isolada foi de 11%, enquanto na população submetida também à radioterapia adjuvante foi de 60%. Houve significância estatística comparando-se radioterapia pré ($P<0.0005$) e pós operatória ($P=0.001$). O tempo mediano de seguimento foi de 30 meses (7-67 meses).

Benediktsson 2006 e Kowar 2014 em coorte prospectiva e estudo transversal, respectivamente, compararam a incidência de contratura capsular. Em uma população de 107 mulheres submetidas a mastectomia subcutânea com reconstrução mamaria imediata e RT

(46 Gy em 23 frações). Utilizando a classificação de Baker e a técnica de tonometria de aplanção, Bebediktsson evidenciou proporção de incidência de 41,6% de contratura nas mulheres irradiadas e 14,5% no grupo submetido a cirurgia isolada ($p=0,01$). Houve significância estatística ($p < 0,05$) ao comparar o tipo de implante em todas as pacientes e no grupo não submetido à RT, sugerindo que a prótese com poros de maior diâmetro e profundidade apresentavam com maior frequência a contratura. No entanto, ao considerar-se o grupo de pacientes irradiados, o resultado não foi estatisticamente significativo. A mediana do tempo de seguimento foi de 60 meses.

Korwar 2014 avaliou 92 mulheres que realizaram mastectomia com reconstrução imediata, sem descrição das características do tratamento radioterápico. Utilizou a classificação de Baker para avaliar a incidência de contratura capsular, sendo 13% no grupo submetido a cirurgia e 24% no grupo submetido também à radioterapia, não havendo significância estatística entre as amostras. A mediana do tempo de seguimento é de 20 meses.

Warren 2014⁸² em uma coorte prospectiva comparou 402 mulheres submetidas a mastectomia ou quadrantectomia com pesquisa de linfonodo sentinela ou dissecação axilar a 1.099 mulheres que realizaram além da cirurgia, também o tratamento radioterápico (50 Gy em 25-28 frações). Considerando que a dissecação axilar e a RT em fossa supraclavicular possam estar relacionados a um aumento da incidência de complicações locais, como o linfedema e a plexopatia braquial, neste sentido, a comparação entre amostras submetidas a procedimentos cirúrgicos diferentes poderia ser um viés, motivo pelo qual este estudo não foi incluído na metanálise global. A taxa de linfedema foi de 3% em cada grupo, diagnosticado pela volumetria e o tempo de seguimento de 64 meses.

Whitfield 2009⁸³ comparou em um estudo transversal a incidência de contratura capsular em uma população submetida à mastectomia subcutânea com reconstrução mamária imediata. O grupo de comparação recebeu RT com dose total de 40 Gy aplicados em 15 frações e quimioterapia baseada em antraciclina. A incidência de contratura severa grave foi de 19,5% presente apenas no grupo submetido à RT ($p < 0,001$), sendo o diagnóstico definido como a necessidade de capsulectomia. A mediana do tempo de seguimento consistiu em 47 e 37 meses, respectivamente. Este estudo não foi inserido na metanálise por apresentar tratamento não compatível com os demais artigos.

5.3.1.2 Metanálise dos estudos comparativos agrupados por tipo de complicação

Ao agrupar os estudos para realização da metanálise, identificou-se a possibilidade de comparação de 10 artigos que analisaram o linfedema, a contratura capsular e a limitação de movimento de membro superior como complicações locorregionais. Não foram incluídos os estudos de Olsen 1993 e Hojiris 2009 por não haver outros resultados para comparação, respectivamente plexopatia braquial e cardiopatia.

As taxas de incidência das complicações avaliadas, os métodos diagnósticos segundo o tipo de complicação locorregional e o tempo de seguimento estão detalhadas na tabela 3.

Tabela 3 - Descrição dos estudos incluídos em metanálise segundo o tipo de complicação

Linfedema									
Estudo (Anos)	N cirurgia	Linfedema no grupo cirurgia	N cirurgia + RT	Linfedema no grupo cirurgia + RT	OR	Delineamento	Método Diagnóstico	Rt (Dose Gy / frações)	Tempo de seguimento (meses)
Ferguson, 1984	247	247	44	44	0,05	Coorte	Circunferência	26.22 - 74.32	12
Hojiris, 2000	42	42	42	42	0,15	Análise de Subgrupo	Circunferência	48- 50 Gy /25	108
Tengrup, 2000	35	35	75	75	0,44	Coorte	Volumetria	50Gy/ 25	60
Johansen, 2000	145	145	121	121	0,24	Coorte	Circunferência	50 Gy/ 22 a 25	78
Deutsch, 2008	312	1457	568	568	0,95	Análise de Subgrupo	Circunferência	50 Gy/ 25	12 a 60
Warren, 2014	402	402	790	790	0,98	Coorte	Volumetria	50 Gy/ 25 a 28	5.4
Contratura capsular									
Estudo (Anos)	N cirurgia	Contratura no grupo cirurgia	N cirurgia + RT	Contratura no grupo cirurgia + RT	OR	Delineamento	Método Diagnóstico	Rt (Dose Gy / frações)	Tempo de seguimento (meses)
Contant, 2000	10	100	14	28	0,11	Coorte	Baker	45 - 50 Gy/25	30
Benediktsson, 2006	12	83	10	24	0,24	Coorte	Baker	46 Gy/23	56
Whitfield, 2009	0	120	8	41	0,02	Transversal	Capsulectomia	40Gy/ 15	47
Korwar, 2014	6	45	12	47	0,45	Coorte	Baker	—	20
Limitação de movimento de membro superior									
Estudo (Anos)	N cirurgia	Limitação no grupo cirurgia	N cirurgia + RT	Limitação no grupo cirurgia + RT	OR	Delineamento	Método Diagnóstico	Rt (Dose Gy / frações)	Tempo de seguimento (meses)
Hojiris, 2000	2	42	16	42	0,08	Análise de Subgrupo	LENT/SOMA	48- 50 Gy /25	108
Tengrup, 2000	10	35	44	75	0,28	Coorte	Goniômetro	50Gy/ 25	60
Johansen, 2000	5	145	13	121	0,30	Coorte	Avaliação física	50 Gy/ 22 a 25	78

Baker: classificação de Baker para avaliação de contratura capsular

5.3.1.3. Linfedema

Análise referente ao linfedema demonstrou RR 2,41 (IC 95% 0,97 – 5,97 , $p < 0,001$) a favor da cirurgia isolada, porém com moderada heterogeneidade: 91%. Na figura 6, há a representação de forest plot incluindo estudos comparativos não randomizados comparando cirurgia isolada versus cirurgia e radioterapia em modelo de efeito randômico para linfedema.

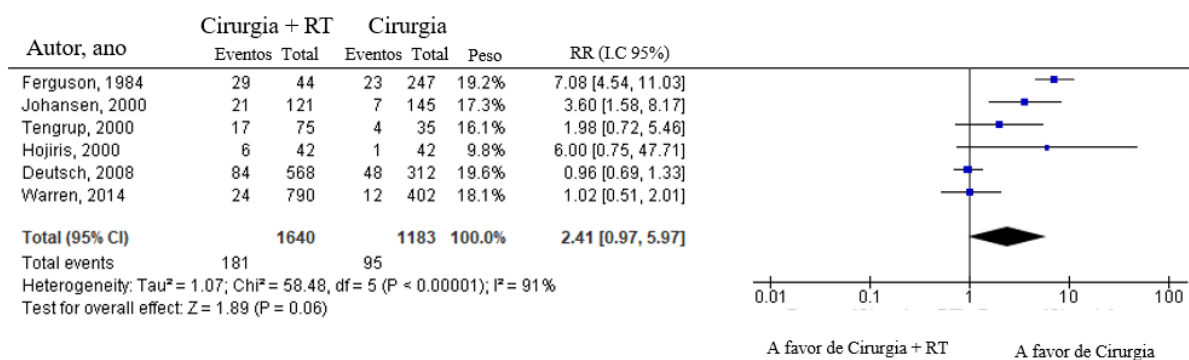


Figura 6. Estudos avaliando o linfedema em modelo randômico.

5.3.1.4. Contratura capsular

Em relação a contratura capsular, a cirurgia seguida de radioterapia adjuvante demonstrou maior risco para contratura capsular em relação à cirurgia isolada, onde RR: 3,62 (IC 95% 1,79 – 7,31) em modelo de efeito randômico, $p = 0,08$, com heterogeneidade de 55%, conforme representado na figura 7.

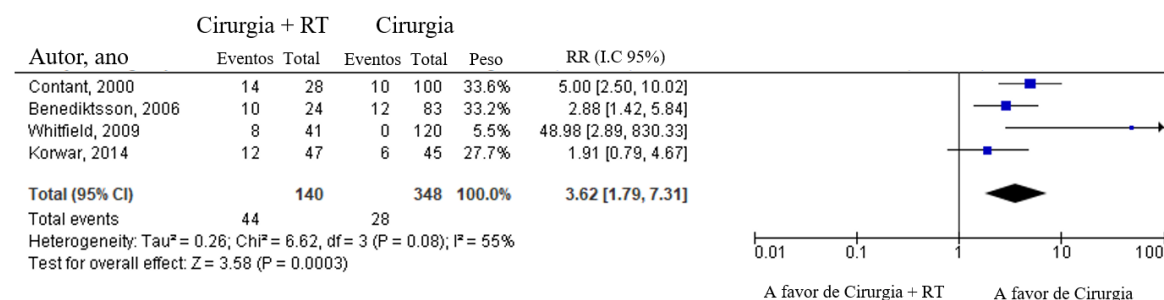


Figura 7. Estudos avaliando a contratura capsular em modelo randômico.

5.3.1.5 Limitação de movimento de membro superior

O risco relativo para limitação de movimento do membro superior encontrado foi 3,0 (IC 95% 1,49 – 6, 06) em modelo randômico, $p = 0,18$ e heterogeneidade entre o estudos de 42%, favorecendo o grupo submetido a tratamento cirurgico isolado em relação ao grupo que recebeu também radioterapia adjuvante. Comparada as metanálises anteriores, nota-se que neste tipo de complicação, todos os estudos incluídos para análise favoreceram o grupo submetido apenas à cirurgia.

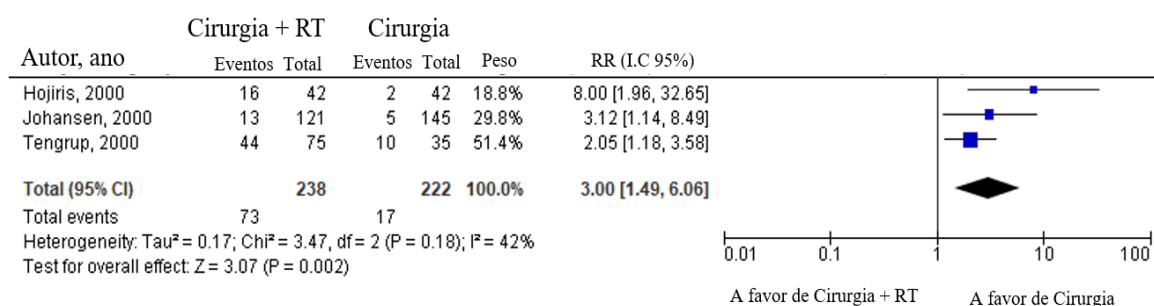


Figura 8. Estudos avaliando a limitação de movimento de membro superior em modelo randômico

5.4 Estudos comparativos – comparações não específicas

Os 27 artigos aqui descritos comparam diferentes desfechos em dois ou mais grupos, sendo todos eles submetidos à radioterapia:

- Comparação de fracionamento: Powell 1990⁸⁴, Rodger 1996⁸⁵, Fehlauser 2005⁸⁶, Inomata 2007⁸⁷, Yarnold 2008 (START A)⁸⁸, Yarnold 2008 (START B)⁸⁹.

Powell 1990 comparou em uma amostra de 449 mulheres o fracionamento de 51 Gy em mama e 46 Gy em plexo braquial aplicado em 15 frações a 60 Gy em mama e 54 Gy em plexo braquial durante 30 frações. O tratamento cirúrgico foi semelhante nos 2 grupos: cirurgia conservadora com dissecação axilar. Em um tempo de seguimento de 36 a 66 meses, a incidência de plexopatia braquial foi de 5,9% no grupo submetido a hipofracionamento e 1% no grupo comparativo ($p=0,09$). Para diagnóstico desta complicação os autores utilizaram tomografias após identificação de alterações no exame físico.

Rodger 1996 em estudo de coorte analisou em uma amostra de 773 mulheres após realização de mastectomia, a incidência de complicações tardias comparando-se o fracionamento de 45 Gy em 10 versus 20 aplicações. A incidência de complicações cutânea e tecido subcutâneo foram maiores do grupo que recebeu radioterapia hipofracionada. Linfedema e alteração óssea foram identificadas em 29,1% e 51,9% no primeiro grupo e em 14,1% e 10,9% no segundo, respectivamente. Deve-se considerar que o tempo de seguimento nas duas populações não foi semelhante. Não houve significância estatística apenas na análise de linfedema. Para avaliação das complicações utilizou-se a escala EORTC/RTOG.

Fehlauer 2005 e Inomata 2007 utilizaram a escala LENT/SOMA para avaliar as complicações tardias comparando-se diferentes protocolos de tratamento. O primeiro autor compara o fracionamento de 55 Gy em 22 ou 28 frações após quadrantectomia. A incidência de complicações foi maior no grupo submetido a hipofracionamento, sendo estatisticamente significativa na comparação de telangiectasia, fibrose, atrofia e retração da mama. Não houve significância entre as incidências de linfedema e dor. O período de seguimento variou entre 72 e 94 meses, com mediana de 86 meses.

O segundo autor comparou em uma coorte retrospectiva 2 esquemas de fracionamento: 196 mulheres receberam 50 Gy em 25 frações com boost de 10 Gy em 5 frações versus grupo de 154 mulheres que receberam dose total de 44 Gy em 16 frações e boost de 9 Gy em 3 frações após cirurgia conservadora e quimioterapia. Além da escala LENT/ SOMA foi utilizado a escala CTCAE (Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos) v2.0. As taxas de incidência para as complicações foram, respectivamente para os 2 grupos: telangiectasia 3,1% vs 6,5%, alteração de pigmentação 27,6% vs 31,8%, hiperestesia 12,8% vs 13,6%, edema 9,7% vs 7,8%, dor persistente 6,1% vs 3,9%, dor intermitente 29,6% vs 26,6%, enrijecimento 21,9% vs 33,1%, ressecamento da pele 15,8% vs 18,6%. O tempo médio de seguimento foi de 5,77 anos.

Dois ensaios clínicos randomizados foram iniciados paralelamente pelo National Cancer Research Institute em 1998 com o objetivo de padronizar o tratamento radioterapico adjuvante no câncer de mama em estadio inicial. Denominados START A e START B, em ambos os estudos o protocolo padrão representado pelo grupo controle submetido a 50 Gy em 25 frações foi comparado a esquemas de hipofracionamento.

Com uma amostra de 2236 mulheres alocadas em 3 grupos, START A comparou 749 pacientes do grupo controle à 750 que receberam 41,6 Gy em 13 frações (dose fracionada de

3.2Gy) e 737 mulheres submetidas à 39 Gy em 13 frações (dose fracionada de 3 Gy), sendo o tempo de duração de 5 semanas em todos os protocolos. Os desfechos analisados foram recidiva locorregional, complicações tardias e qualidade de vida. A incidência de doença cardíaca isquêmica, fratura óssea em arco costal e fibrose pulmonar nos 3 grupos foi respectivamente de 0,4%, 0,1 e 0 no grupo controle, enquanto o grupo com dose fracionada de 3.2 Gy apresentou a mesma incidência de 0,3% para as 3 complicações. No braço submetido a 3 Gy por fração as incidências foram de 0,7%, 0,1% e 0,1 % para doença isquêmica, fratura óssea e fibrose pulmonar, respectivamente. Para o diagnóstico das complicações tardias, as pacientes foram avaliadas por 3 investigadores de forma independente e, posteriormente realizados exames de imagem. O tempo de seguimento foi de 5 anos.

START B comparou o protocolo padrão com dose total de 50Gy aplicados em 25 frações durante 5 semanas a um esquema com dose total de 40 Gy em 15 frações durante 3 semanas. A amostra foi composta por 1105 mulheres no braço controle e 1110 no braço experimental. As incidências de fratura óssea em arco costal foram equivalentes a 0,2% nos 2 grupos, que também apresentaram taxas de incidência semelhantes para fibrose pulmonar, sendo 0,1% no grupo controle e 0,3% no grupo experimental. Com relação a doença isquêmica, o grupo submetido a 40Gy apresentou a menor incidência de 0,6% comparado a 1,1% no grupo controle. Todas as complicações foram confirmadas por meio de exames de imagem e o período de seguimento foi de 6 anos.

- Comparação de diferentes protocolos de tratamento: Albrecht 2002⁹⁰, Johansson 2002⁹¹, Johansen 2002⁹², Bartelink 2007⁹³, Lovey 2007⁹⁴, Hayes 2008⁹⁵, McDonald 2008⁹⁶, Poortmans 2009⁹⁷, Claeys 2010⁹⁸, Varga 2011⁹⁹, Budrukkar 2012¹⁰⁰, Veronesi 2013¹⁰¹, Livi 2015¹⁰².

Albrecht 2002 em uma coorte prospectiva comparou 379 pacientes submetidas a cirurgia conservadora e dissecação axilar seguido de radioterapia. Em 122 mulheres foi realizado também a radioterapia em axila. A incidência de linfedema foi de 19% versus 3%, linfedema permanente 1% versus 9%, dor e limitação de movimento foram identificados apenas no grupo que recebeu radioterapia na mama, sendo 4% e 13%, respectivamente. Não houve significância estatística nos resultados. O período mediano de seguimento foi de 3 anos.

Johansson 2002 pesquisou características do tratamento radioterápico e o período de latência com complicações teciduais tardias. Foram revisados 150 casos de pacientes tratados na década de 1960, divididos em 3 séries temporais de acordo com o tipo de protocolo terapêutico utilizado. As duas primeiras séries de pacientes receberam 11 frações de 4 Gy, sendo o segundo grupo exposto a megavoltagem nos campos paraesternal e supraclavicular, enquanto a terceira série foi submetida a 14 – 15 frações de 3 Gy. A incidência para fibrose foi de 81% com período de latência de 2 anos, o edema mamário apresentou incidência de 54% e período de latência entre 2 e 4 anos, já a plexopatia 43% e latência entre 3 e 5 anos e a neuropatia grau 4 com incidência de 29% e período de latência de 7 a 14 anos. Observa-se que em 34 anos de seguimento os grupos que receberam frações de 4 Gy apresentaram maior taxa de incidência das complicações locorregionais em comparação ao grupo que recebeu dose fracionada de 3Gy, sendo: fibrose 86% vs 100% vs 66%, edema mamário 70% vs 69% vs 25%, plexopatia braquial 63% vs 48% vs 14% e neuropatia 49% vs 22% vs 5%, respectivamente nos grupos 1, 2 e 3. Para avaliação e diagnóstico utilizou-se a Escala LENT/SOMA, além do exame clínico.

Johansen 2002 e colaboradores publicaram os resultados do ensaio clínico randomizado (protocolo DBCG – 82 TM) desenvolvido na Dinamarca referentes a cosmeses. A amostra foi composta por 266 mulheres submetidas a cirurgia conservadora com dissecação axilar e radioterapia adjuvante. Para 73% das pacientes o resultado foi considerado bom ou excelente vs 47% avaliados pelo oncologista ($p < 0.001$). Identificou-se por meio de análise univariada que as pacientes que receberam irradiação por feixes de prótons apresentaram melhores resultados em comparação as pacientes tratadas com feixes de elétrons, com diferenças significativas na incidência de complicações tardias grau 2 e 3: despigmentação 32% vs. 9% ($p < 0,001$), telangiectasia 42% vs. 3% ($p < 0,001$) e fibrose mamária 29% vs. 18% ($p < 0,05$). O tempo de seguimento foi de 6.6 anos.

Bartelink, 2007 em uma análise de subgrupo comparou 443 mulheres submetidas a quadrantectomia. Um grupo composto por 278 mulheres recebeu 55Gy em 25 frações apresentou fibrose severa em 4,4% (99% IC, 3.5% a 5.7%) dos casos enquanto o segundo grupo composto por 165 mulheres que receberam também uma dose de reforço em leito tumoral de 16 Gy apresentou incidência de fibrose severa de 1,6% (99% IC, 1% a 2.3%)($P.0001$). Analisando-se a incidência cumulativa de fibrose moderada em 10 anos, identificou-se 28.1%

(99% CI, 27.6% a 28.6%) versus 13.2% (99% CI, 11.5% a 15.0%; $P = .0001$). O tempo de seguimento mediano deste estudo foi de 10,8 anos e o método diagnóstico não foi descrito.

Lovey, 2007 comparou 258 mulheres com câncer de mama em estágio inicial submetidas a cirurgia conservadora com dissecação axilar ou pesquisa de linfonodo sentinela randomizadas para radioterapia, sendo: 129 receberam irradiação de mama completa (50 Gy – frações diárias de 2Gy), 87 fizeram braquiterapia e 40 receberam irradiação parcial da mama com feixe de elétrons (50 Gy – frações diárias de 2Gy). Para avaliação de necrose gordurosa foram analisadas as mamografias e classificadas de acordo com score desenvolvido pelos pesquisadores, visto que não há um método padronizado para seu diagnóstico. A taxa bruta de necrose gordurosa nos grupos foi de 28,7% no grupo que recebeu irradiação em mama toda, 36,8% no grupo submetido à HDR e 17,5% nas mulheres que receberam irradiação parcial da mama, no entanto, a taxa em 4 anos foi de 31,9%, 36,5% e 17,7%, nos respectivos grupos. Não houve diferença estatística significativa entre o grupo submetido a HDR ($p = 0,26$; RR = 0,76; IC95% = 0,48–1,23). Contudo, a presença de necrose gordurosa em mulheres submetidas à irradiação parcial com feixe de elétrons foi significativamente menor quando comparadas ao grupo HDR ($p = 0,025$; RR = 0,42; IC95% = 0,18-0,94). O tempo de seguimento foi de 48 meses.

No estudo de Hayes 2008, 2579 mulheres foram avaliadas quanto ao linfedema divididas em 3 grupos: onde 2169 recebeu radioterapia em mama (46 Gy), 226 recebeu RT em mama e região supraclavicular (46Gy) e 184 em mama, região supraclavicular e também axila (46 Gy). Com relação à cirurgia, os 3 grupos foram compostos por mulheres submetidas a cirurgia conservadora associada à dissecação axilar, pesquisa de linfonodo sentinela, ou ainda não apresentarem avaliação axilar. O diagnóstico foi realizado pelo médico durante consulta de rotina, sem critérios pré estabelecidos. A taxa de linfedema foi de 16% (RT apenas em mama), 23% (mama e supraclavicular) e 31% (mama, supraclavicular e axila), sendo estatisticamente significativa em análise univariada o número de linfonodos dissecados, o campo irradiado, a realização e o período de quimioterapia. A análise multivariada evidenciou que a realização de RT em mama e região supraclavicular aumentou 2 vezes a chance de linfedema ($p = 0,0012$), enquanto a realização de RT nos 3 campos estudados aumenta 3 vezes a chance de linfedema em comparação à RT apenas na mama ($p < 0,0001$). Apresentaram maior taxa de linfedema as mulheres submetidas a quimioterapia e hormonioterapia com tamoxifeno

quando comparadas a quimioterapia isolada ($p= 0,0002$) e tamoxifeno isolado ($p= 0,0009$) ou nenhuma terapia sistêmica ($p= 0,0025$). O tempo de seguimento variou entre 6 e 12 meses.

McDonald, 2008 comparou 240 mulheres submetidas a RT convencional (n: 112) versus RT de intensidade modulada (IMRT) (n: 87) após cirurgia conservadora de mama e tratamento quimioterápico, que incluiu antraciclina e ciclofosfamida. Para ambos os grupos a dose total irradiada foi de 45 a 50 Gy em 25 frações seguido de 10 a 20 Gy boost. A incidência de pneumonite foi de 2% versus 1% para IMRT ($p=1,0$), linfedema 4% ($P=0,006$) e necrose gordurosa 2% ($p = 0.5$) foram encontrados apenas no grupo submetido a Rt convencional. O tempo médio de seguimento para os grupos foi de 6,3 anos (3,7 a 104 meses) e 7,5 anos (4,9 a 112 meses) para RT convencional e IMRT, respectivamente.

Poortmans, 2009 avaliou em uma análise de subgrupo (EORTC 22881-10882 “boost” trial uma amostra de 251 mulheres que foram submetidas a quadrantectomia e receberam dose total de 50Gy em 25 frações. Destas, 123 receberam Boost de 10 Gy e 123 receberam boost de 26 Gy. Em um período de seguimento de 11,3 anos identificou-se hematoma em 8,7% e 11,2% dos casos, edema 4% e 5,6%, seroma 2,4% e 4%. A incidência cumulativa de fibrose severa em 10 anos foi de 14,4% no grupo submetido a 26Gy de boost (95% CI: 8.0–20.7%) versus 3.3% (95% IC: 1.1–6.5%) no grupo com boost de 10 Gy ($p = 0.002$).

Claen 2010 comparou a taxa de fibrose em 109 mulheres em uma coorte retrospectiva. As pacientes foram submetidas a cirurgia de reconstrução autóloga ou heteróloga, sendo a RT pré ou pós operatória. Foi utilizado a classificação de Baker para reconstruções heterólogas (n: 86) e CTCAE para todos os pacientes. A incidência de fibrose grau 3 foi de 20% pelo escore de Baker e 43% de acordo com a classificação CTCAE. O Tempo mediano de seguimento neste estudo foi de 34 meses (3 – 227 meses).

Varga 2011 comparou 328 pacientes submetidos a mastectomia ou cirurgia conservadora. Um grupo de 238 mulheres recebeu tratamento quimioterápico (paclitaxel/ docetaxel/ doxorubicina/ epirrubicina e hormonioterapia com inibidor de aromatase e tamoxifeno). A dose total de irradiação foi de 50Gy fracionado em 25 aplicações, em ambos os grupos. A incidência de fibrose foi de (30,6% versus 25,6%) e pneumonite (49,1% versus 43,3%), comparando-se o grupo que recebeu tratamento sistêmico com o grupo exposto apenas a RT. Houve associação positiva entre a dose e a irradiação de linfonodos regionais com a taxa de pneumonite e fibrose grau 1. Em análise multivariada identificou-se que entre

outros fatores, a dose pulmonar e a terapia sistêmica foram significantes no desenvolvimento de fibrose pulmonar grau 1.

Budrukkar, 2012 e Veronesi 2013 comparam RT pós operatória versus intraoperatória.

O primeiro autor em uma coorte com 171 mulheres avaliou a taxa de incidência de necrose gordurosa entre os grupos compostos por 107 submetidas a RT intraoperatória (17%) versus RT pós operatória (18%), cuja dose total foi de 34Gy em 10 frações, sendo 2 frações por dia. O grupo que recebeu RT pós operatória realizou tratamento quimioterápico previamente. Foi utilizado a mamografia como método diagnóstico. O período de seguimento foi de 24 meses (4–62).

Veronesi 2013 em um ensaio clínico randomizado comparou RT intraoperatória e pós operatória em grupo com 651 e 654 mulheres, respectivamente. A cirurgia realizada foi conservadora com dissecação axilar. Para a RT intraoperatória utilizou-se 21 Gy e para a RT pós operatória 50 Gy aplicada em 25 frações somado a boost de 10 Gy em frações. A escala de LENT/SOMA foi empregada para análise das complicações. Somente 464 mulheres do grupo submetido a RT intraoperatória e 412 de RT pós operatória foram avaliadas para identificação das complicações tardias. Pacientes que fizeram RT intraoperatória apresentaram menor taxa de complicações cutâneas comparadas a RT pós operatória: eritema ($p<0.0001$), descamação ($p=0.04$), hiperpigmentação ($p=0.0004$), prurido ($p=0.002$). Foram identificados fibrose pulmonar em 9,5% das pacientes examinadas que receberam RT intraoperatória e 90,5% das pacientes examinadas que foram submetidas a RT pós operatória apresentaram fibrose pulmonar ($p<0,0001$).

Livi 2015 relatou um ensaio clínico randomizado comparando RT convencional em toda a mama versus RT parcial com intensidade modulada em uma população de 520 pacientes após realização de cirurgia conservadora. A dose total aplicada em 260 mulheres foi de 50 Gy em 25 frações acompanhado de boost de 10 Gy em 5 frações. O outro grupo recebeu uma dose total de 30 Gy em 5 frações realizados em dias alternados. Identificou-se fibrose mamaria em 0,8% do grupo que recebeu RT convencional. Para avaliação das complicações utilizou-se a escala LENT/SOMA.

- Comparação de lateralidade com objetivo de analisar complicações cardíacas : Gyenes 1994¹⁰³, Seddon 2002¹⁰⁴, Harris 2006¹⁰⁵, Borger 2007¹⁰⁶, Correa 2007¹⁰⁷, Mc Gale 2011¹⁰⁸, Park 2011¹⁰⁹ e Chan 2013¹¹⁰.

Estudos comparativos relacionados a complicações cardíacas são geralmente desenhados comparando-se a lateralidade da mama tratada.

Gyenes 1994 publicou uma análise de subgrupo comparando complicações cardíacas em pacientes que trataram neoplasia em mama esquerda (n: 20) com pacientes submetidas a tratamento em mama direita (n: 17). A cirurgia realizada em ambos os grupos foi a mastectomia radical modificada e a dose de radiação total à esquerda foi 45 Gy aplicada em 25 frações, abrangendo os campos da cadeia mamaria interna, supraclavicular e axilar. O tempo mediano de seguimento foi de 18,4 (16,8 a 21,2) nas mulheres irradiadas à esquerda e de 19 anos (16,2 – 21,4) no grupo comparativo. Os exames diagnósticos utilizados foram a teste de exercício, eletrocardiograma e cintilografia miocárdica. Os resultados foram: hipertrofia ventricular esquerda (30 % vs 20%), disfunção diastólica (40% e 53%), disfunção valvular significativa (15% e 23,5%). Houve significância estatística favorecendo o grupo de pacientes cujo tratamento foi realizado à direita, demonstrou-se que mesmo mulheres assintomáticas apresentavam alteração reversível ou parcialmente reversível na cintilografia miocárdica.

Em uma coorte retrospectiva, foram avaliadas 750 pacientes no estudo de Seddon 2002 após cirurgia conservadora, quimioterapia com antraciclina e radioterapia. A dose total irradiada à esquerda foi de 50 Gy (46 – 54 Gy) em 12 frações e boost 14.0 (10.0–15.54) versus RT à direita com dose total de 50.0 Gy (50.0–54.0) e tumor boost 14.0 Gy (11–14.0). Identificou-se em tomografia que houve alteração na perfusão miocárdica em 70,8% para radioterapia à esquerda e 16,7% para radioterapia à direita (IC 95%: 26.3–81.9%), (P =0:002). O tempo médio de seguimento foi de 6.65 anos (5.75–8.75) e 8.30 anos (6.30–10.05), respectivamente. Após cirurgia conservadora e tratamento quimioterápico com antraciclina, 961 pacientes foram submetidas à RT.

Tratando-se especificamente de toxicidade cardíaca, Harris 2006, comparou a incidência de doença arterial coronariana (12% e 4%) (P < 0.001), infarto miocárdico (6 % e 2%) (P≤0,002), doença cardíaca isquêmica (8% e 6%), arritmia (12% e 8%) e disfunção valvar (9% e 9%), respectivamente para RT em mama esquerda e mama direita. A dose total de

irradiação foi equivalente nos 2 grupos analisados, 60 Gy e o período médio de seguimento foi de 12 anos. O estudo demonstrou que não houve diferença estatística significativa na mortalidade por causas cardíacas.

Correa 2007 e Park 2011 em coortes retrospectivas avaliaram a incidência de complicações cardíacas em pacientes submetidas a cirurgia conservadora e tratamento quimioterápico. A análise foi realizada comparando-se a lateralidade da mama tratada. Correa 2007 identificou correlação estatisticamente significativa ($p=0,0004$) entre anormalidade em teste de estresse e irradiação em mama esquerda (59% versus 8% em mama direita). Não foi evidenciado significância estatística quando comparado com a realização de tratamento sistêmico. A proporção de cateterização cardíaca foi de 3% versus 0,2%, respectivamente tratamento do lado esquerdo e lado direito ($p=0,01$). A mediana do tempo de seguimento foi de 12 anos (2 a 24 anos).

Park 2011 não demonstrou em seus resultados diferença estatisticamente significativa entre morbidade cardíaca comparando-se a lateralidade da mama tratada. Pacientes submetidas a tratamento em mama esquerda (n: 59) desenvolveram complicações em 13,5% dos casos versus 7% em pacientes que trataram a mama direita (n: 70) ($p=0,25$). Os desfechos analisados foram: doença arterial coronariana, cardiopatia congestiva, arritmia e morte. Uma paciente de cada grupo foi submetida a tratamento quimioterápico com antraciclina. O período de seguimento foi de 8 anos.

Borger 2007 comparou a incidência de doença cardiovascular em pacientes com cancer em mama esquerda (16%) e direita (11,6%) em um período de 16 anos. A amostra consistia em 1601 mulheres submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia com dose total de 50 Gy aplicada em 25 frações. Identificou-se maior morbidade por doença cardiovascular no grupo que recebeu tratamento à esquerda: HR 1.38 (95% IC, 1,05-1,81), no entanto, não houve significância estatística quando comparado a mortalidade por isquemia cardíaca: 1.99 (95% IC, 0.71–5.59).

Macgale 2011 em um estudo com tempo de seguimento de 30 anos acompanhou prospectivamente 72,134 mulheres com câncer de mama, sendo 34,825 delas submetidas a radioterapia e avaliadas de acordo com a lateralidade da mama tratada. Os resultados comparando-se o lado esquerdo ao direito foram, para IC 95%: infarto agudo do miocárdio 1.22 (95% IC 1.06–1.42), angina 1.25 (1.05–1.49), pericardite 1.61 (1.06– 2.43) e doença cardiovascular 1.54 (1.11–2.13). Não foi evidenciado significância estatística na mortalidade.

Chan 2013 comparou eventos cardíacos em uma coorte prospectiva com 5334 pacientes. A radioterapia convencional (dose total de 45-50 Gy em 25 frações ou 50.4 Gy em 28 frações acompanhado de boost) foi comparada ao esquema fracionado (40 – 44 Gy em 16 frações acompanhado de boost) em um tempo de seguimento mediano de 13.2 anos. A taxa de morbidade cardíaca em 15 anos foi de 21% com IC de 95% (19-22), para o grupo que recebeu radioterapia hipofracionada e 21% (17-25) para o grupo submetido a radioterapia convencional. Não houve diferença estatística significativa quando comparado o esquema de fracionamento com a lateralidade da mama irradiada.

5.5 Artigos não comparativos

Na avaliação destes estudos, procurou-se selecionar apenas as complicações que tivessem repercussão clínica, isto é, linfedema, dor, plexopatia braquial, alteração da força, alteração no movimento, resultado cosmético, e contratura capsular. A seguir apresentaremos os principais resultados observados.

Treze estudos avaliam os resultados frente ao linfedema: Martinez et al 1983¹¹¹, Sheldon 1987¹¹², Arrigada 1993¹¹³, Keramopoulos 1993¹¹⁴, Meric 2002¹¹⁵, Kawan 2002¹¹⁶, Hinrichs 2004¹¹⁷, Ishiyama 2006¹¹⁸, Lauridsen 2008¹¹⁹, Nesvold 2011, Lyngholm 2013¹²⁰, Johansen 2014¹²¹, Timothy 2015¹²². O linfedema foi descrito na ordem de 3% (Arraigada 1993) a 26% (Hinrichs 2004). As amostras variaram de 76 pacientes (Martinez, 1983) a 372 pacientes (Arraigada 1993). Torna-se difícil colocar considerações, visto que foram utilizadas diferentes classificações, fato que pode hipo ou hiperestimar o linfedema. Assim, Arrigada et al 1993 considerou medidas superiores a 2cm; e Hinrichs et al, considerou a avaliação do médico, não descrevendo metodologia específica. Outros consideraram como linfedema o edema intermitente (Meric, 2002), mensuração de dois pontos (Lyngholm 2013), 200ml (Kawan 2002), e diferença em 10% do volume (Johansen 2014), questionando a paciente, utilizando as perguntas do LENT/SOMA (Ishiyama, 2006). Frente ao tempo de seguimento relatado, alguns descrevem em torno de 2 anos (Martinez et al 1983, Meric 2002, Hinrichs 2004), 3 anos (Ishiyama 2006), 3 anos e meio (Johansen 2014), ou sem descrição do tempo. Johansen, 2014, considerando o linfedema em diferencial de 200ml, comparou a taxa total, sintomáticos e assintomáticos, observando-se linfedema em 7% dos assintomáticos e 17.5% dos sintomáticos. A diversidade de definição frente ao linfedema e tempo de seguimento pode

explicar a grande variação entre os estudos. Por outro lado, a taxa de linfedema, se eleva principalmente com a elevação do número de linfonodos ressecados, associado a realização da radioterapia. A proporção de linfedema nos estudos acima citados foi de 10% (IC 95% 0,09-0,11; $p < 0,001$) em modelo fixo e 11% (IC 95% 0,07 - 0,15, $p < 0,001$) em modelo randômico e heterogeneidade significativa dos estudos ($p < 0,001$; $I^2 : 90\%$), como demonstrado na Figura 9.

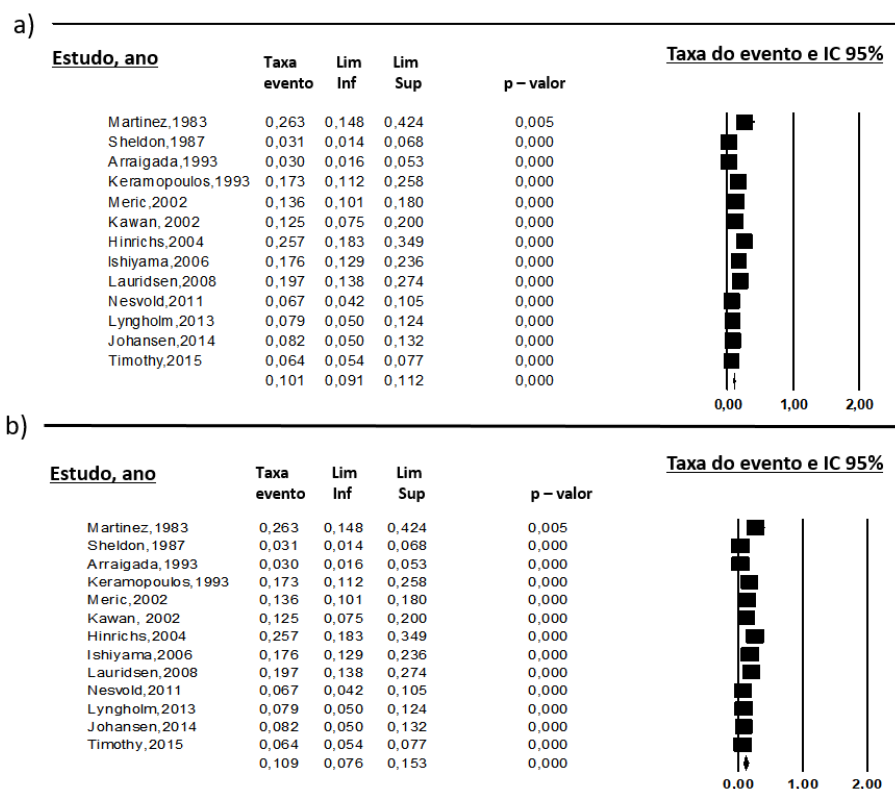


Figura 6. Proporção de ocorrência do linfedema em estudos não comparativos. (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado

A dor foi descrita em dez estudos, com heterogeneidade em relação ao local analisado, onde alguns consideraram dor mamária/ cicatriz enquanto outros avaliaram a dor no ombro, no braço e ainda na axila. Com coleta de dados de uma amostra submetida a tratamento na década de 1960 e seguimento de 34 anos, Johansson e colaboradores⁷⁷ observou que 27% das mulheres apresentaram queixa de dor grau 3 pelo instrumento LENT/SOMA. Da mesma forma, avaliando 481 pacientes através de questionário próprio a dor (ocorrência, tempo de

início, localização, forma, em seguimento médio de 39 meses, observou a ocorrência de dor em 43.5%, sendo 48.9% início < 3 meses; 61.7% na axila, 19.8% no ombro; 17.7% no braço; 37.5% na cicatriz, onde 25% apresentavam dor contínua e 75% intermitente, sendo 44.7% relacionado a atividade física; 8.5% necessidade de analgésico (Amichett, 2003¹²³). Lauridsen et al 2008¹¹⁹, avaliaram mobilidade do ombro em 132 pacientes, tendo seguimento médio de 36 meses. Utilizando de questionário próprio, avaliou a dor na cicatriz, sendo esta na ordem de 30%, a qual se eleva quando se associam alterações na mobilidade do braço (20% para 50%). Observou também elevação da dor na associação mastectomia e radioterapia (55%), em relação tratamento conservador 23% e mastectomia sem radioterapia 24%. Johansen et al 2014¹²¹, avaliou a dor no braço aos 183 meses, utilizando classificação própria, sendo esta ausente em 78%, eventual em 16%, substancial em 5% e severa em 1%.

Três estudos utilizaram a escala LENT/SOMA (Hoeller, 2003¹²⁴; Johansson, 2000⁷⁷ e Ishiyama, 2006¹¹⁸), que avaliou um total de 523 pacientes em seguimento médio que variou entre 3.8 anos (Ishiyama) e 34 anos (Johansson). A incidência de dor mamária foi de 27 a 55%, sendo que a maioria é ocasional ou mínima (Ishiyama, 2006). Berrang et al 2011¹²⁵, avaliando 104 paciente em seguimento médio de 37 meses, tomou o cuidado de avaliar a dor mamária prévia ao tratamento, sendo a dor grau 1 pré-tratamento de 12%, elevando-se para 26% após 1 ano e 23% aos 3 anos. Um único estudo (Nose et al, 2015)¹²⁶ avaliou a dor mamária após braquiterapia realizada em 46 pacientes aos 26 meses, sendo a de grau 1 39%, grau 2 7% e grau 3 2%.

Quando avaliados conjuntamente sob uma análise meta-proporção, a presença de dor no pós-operatório tardio de pacientes submetidos a mastectomia e radioterapia para câncer de mama apresentou-se como 31% (IC 95% 0,29 – 0,34) no modelo fixo e 26% (IC 95% 0,18 – 0,36), com uma elevada heterogeneidade de 94% ($p < 0,001$), como representado na Figura 10.

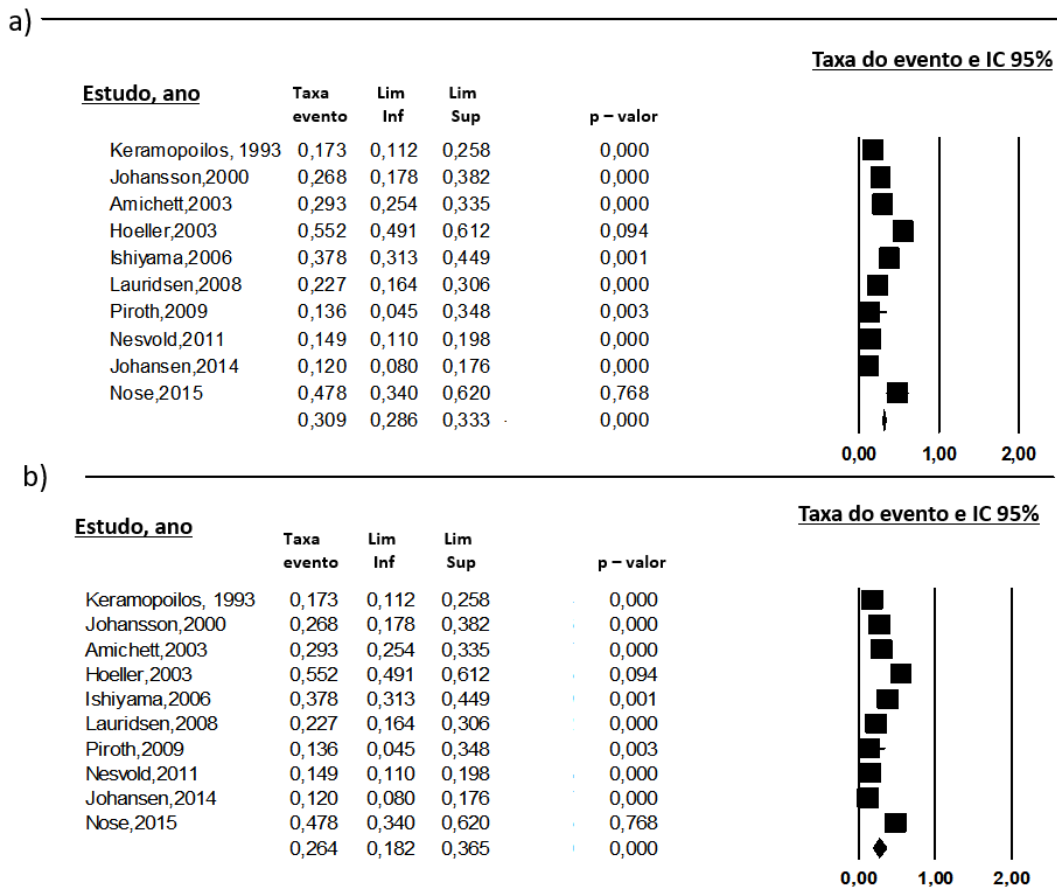


Figura 7. Proporção de ocorrência de dor em estudos não comparativos: (a) modelo de efeito fixo; (b) modelo randomizado

A plexopatia braquial foi avaliada em cinco estudos (Shelton 1987¹¹²; Arraigada 1993¹¹³, Johansson 2000⁷⁷, Meric 2002¹¹⁵; Bajovic 2004¹²⁷;). Observa-se que tal evento é pouco frequente, sendo inferior a 2% (Meric et al, Bajovic et al). No estudo de Bajorvic (n=140) o diagnóstico foi baseado na história clínica (19/19), avaliação neurológica (19/19), ressonância magnética (12/19) e avaliação eletrofisiológica (18/19), Johansson que apresentou maior taxa de ocorrência de plexopatia utilizou a escala LENT/ SOMA, Meric e Arraigada fizeram o diagnóstico por meio de instrumento de avaliação próprio, enquanto no estudo de Shelton et al não houve referência ao método utilizado para identificação desta complicação. Em geral os sintomas clínicos (progressiva dormência, dor, e distúrbios motores) se elevam com o tempo (Barjovic, 2004). A proporção de plexopatia braquial encontrada, de acordo com modelo de efeito fixo foi de 14% (IC 95% 0,11 – 0,17) e 9,6% (IC 95% 0,02 – 0,3) no modelo randômico, $p < 0,005$ e alta heterogeneidade: 97%, representado na Figura 11.

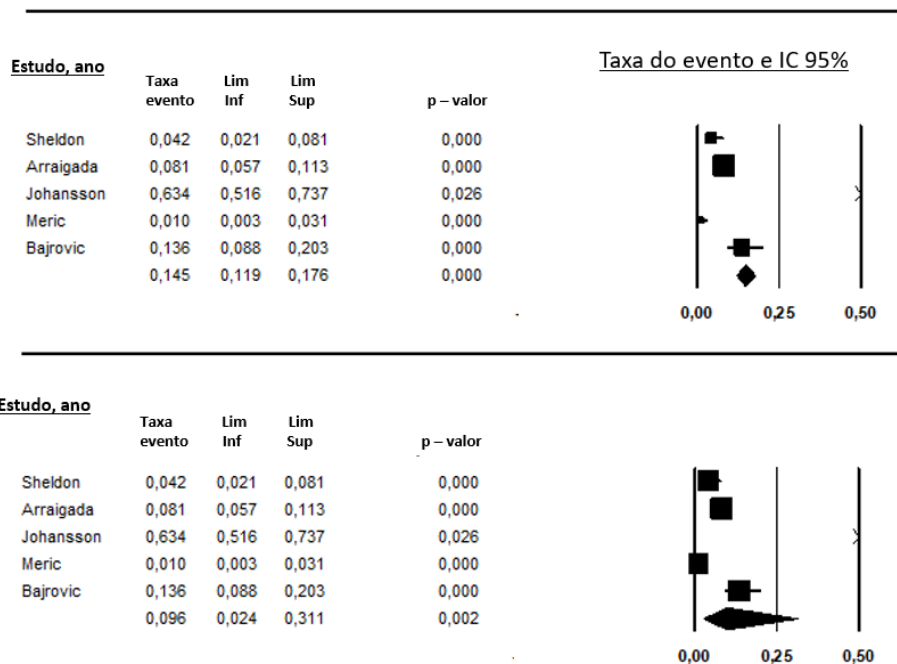


Figura 8. Proporção de ocorrência de plexopatia braquial em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado

Alteração da força foi descrita em um estudo (Rietman, 2004)¹²⁸, considerando a força de ombro na abdução e a força da mão, em estudo prospectivo, utilizando-se de dinamômetros específicos. Avaliando 204 pacientes previamente a cirurgia e após um ano do tratamento, observaram uma perda da força dos abdutores do ombro, fato que foi mais acentuado nas paciente submetidas a linfadenectomia axilar.

A alteração da mobilidade foi avaliada em seis estudos (Keramopoulos 1993¹¹⁴, Meric 2002¹¹⁵, Laurisen 2008¹¹⁹; Nesvold 2011¹²⁹; Lyngholm 2013¹²⁰ e Jonhansen 2014¹²¹). Observa-se variação entre 5% e 17% na proporção de ocorrência desta complicação nos estudos analisados, destacando-se as diferentes metodologias para sua identificação, onde Laurisen (2008), utilizou uma escala denominada Constant Shoulder Score, utilizando parâmetros objetivos e subjetivos, além de goniômetro, evidenciando 15% de alteração. O grupo de Nesvold (2011) e Johansen (2014), utilizaram diferentes critérios como uma diferença $>$ ou $=$ 25° na abdução e a escala de KAPS (Kwan's arm/shoulder problem scale). Assim, em uma amostra de 183 pacientes, em período médio de 42 meses, 91% tiveram alguma alteração, porém pelos critérios de 25°, 22% alteração na abdução e 11% na flexão. Fato é que a

alteração da mobilidade se acentua na presença do linfedema (Nesvold 2011), sugerindo então uma diminuição do volume da radioterapia no ombro, visando diminuir a taxa de complicações.

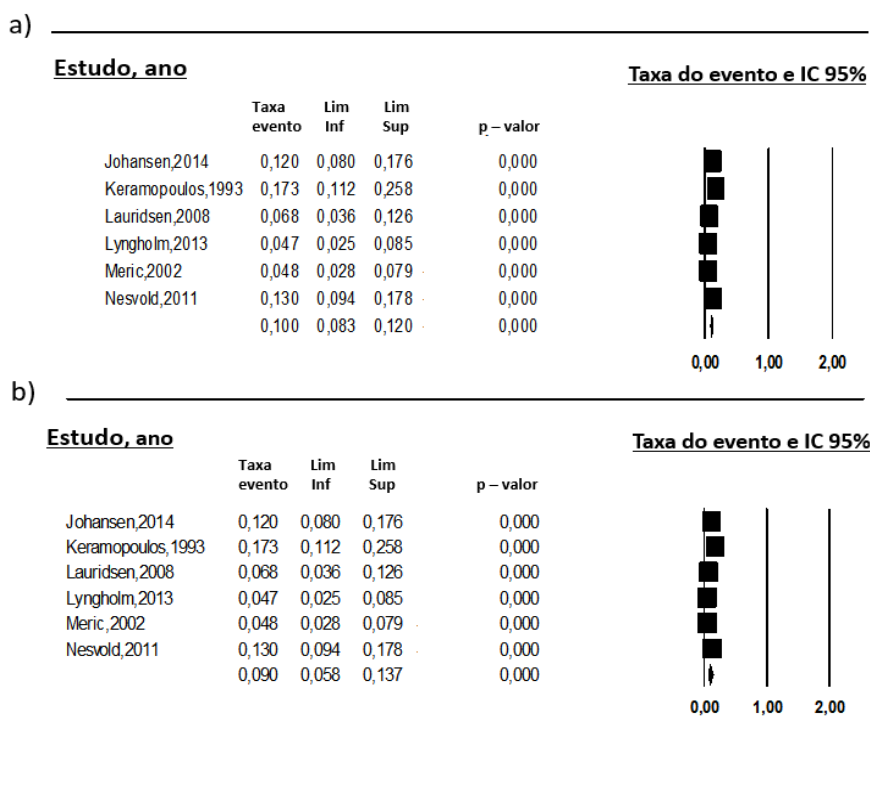


Figura 9. Proporção de ocorrência de limitação de movimento em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado

Frente ao resultado cosmético, apenas três estudos avaliaram este quesito. Martinez et al 1983¹¹¹ avaliaram 76 pacientes submetida a biópsia e radioterapia, com seguimento de 26 meses. Destas 32 (41.0%) eram T1 e 59% T2. Resultado cosmético auto-avaliado foi considerado excelente (78%), satisfatório (18%) e insatisfatório (4%), sendo nas pacientes com resultado insatisfatório, observado severa fibrose da mama. A cosmese foi melhor nas pacientes com melhor volume mamário. Shelton et al 1987¹¹² avaliaram 192 pacientes com tumores localmente avançados que foram submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia. O resultado cosmético foi avaliado em 43 pacientes que tiveram um intervalo mínimo sem

doença de 2 anos por meio de avaliação pelo clínico ou revisão do prontuário. O resultado foi excelente em 19%, bom em 37%, moderado em 25% e pobre em 19%. Lyngholm et al 2013¹²⁰ avaliaram 214 pacientes com seguimento médio de 12 anos, sendo a cosmese identificada através de entrevista, foto e questionário de imagem corporal. Foram utilizados 4 pontos de avaliação em função da simetria mamária, onde os tumores pequenos estiveram relacionados a melhores resultados. Comparando-se o tipo de avaliador, identifica-se uma tendência a melhor classificação do escore no auto relato e uma pior classificação quando a avaliação é realizada pelo clínico.

No que se refere a contratura capsular, tal complicação foi observada em dois estudos (Mark 1996¹³⁰ e Carnevale 2013¹³¹). Mark et al 1996, avaliaram 21 pacientes que haviam realizado mamoplastia de aumento previamente à lumpectomia e radioterapia. Em seguimento mediano de 22 meses, 12 (57%) desenvolveram contratura capsular, sem correlação estatisticamente significativa com o tipo e o local do implante, realização de quimioterapia e dose de radioterapia. Carnevale et al (2003), avaliaram 46 pacientes submetida a mastectomia com reconstrução imediata e radioterapia. Das 29 pacientes com prótese ou expansor, 65% (19) desenvolveram contratura Baker 2, 11% (3) Baker 3, e duas (7%) Baker IV. Em seguimento de 19 meses, foi necessária correção cirúrgica em 3 (7%) pacientes.

Piroth et al avaliaram 22 pacientes submetidas reconstrução imediata com implantes, seguido de radioterapia, identificando fibrose capsular grau 1 em 9,1%, grau 2 em 18,2%, grau 3 em 15,8% e grau 4 em 9,1%, classificados de acordo com o escore de Spear e Baker. Em seguimento médio de 24,9 meses, 5 pacientes (22,7%) perderam o implante devido a fibrose capsular dolorosa. Quando analisados de forma conjunta através de meta-proporção, os estudos demonstram uma proporção de ocorrência de fibrose mamária de 32% com IC 95% variando entre 0,3 e 0,34 no modelo fixo e proporção de 33%, (IC 95% 0,23 – 0,46), com elevada heterogeneidade de 94%, e $p < 0,001$, conforme demonstrado na Figura 12.

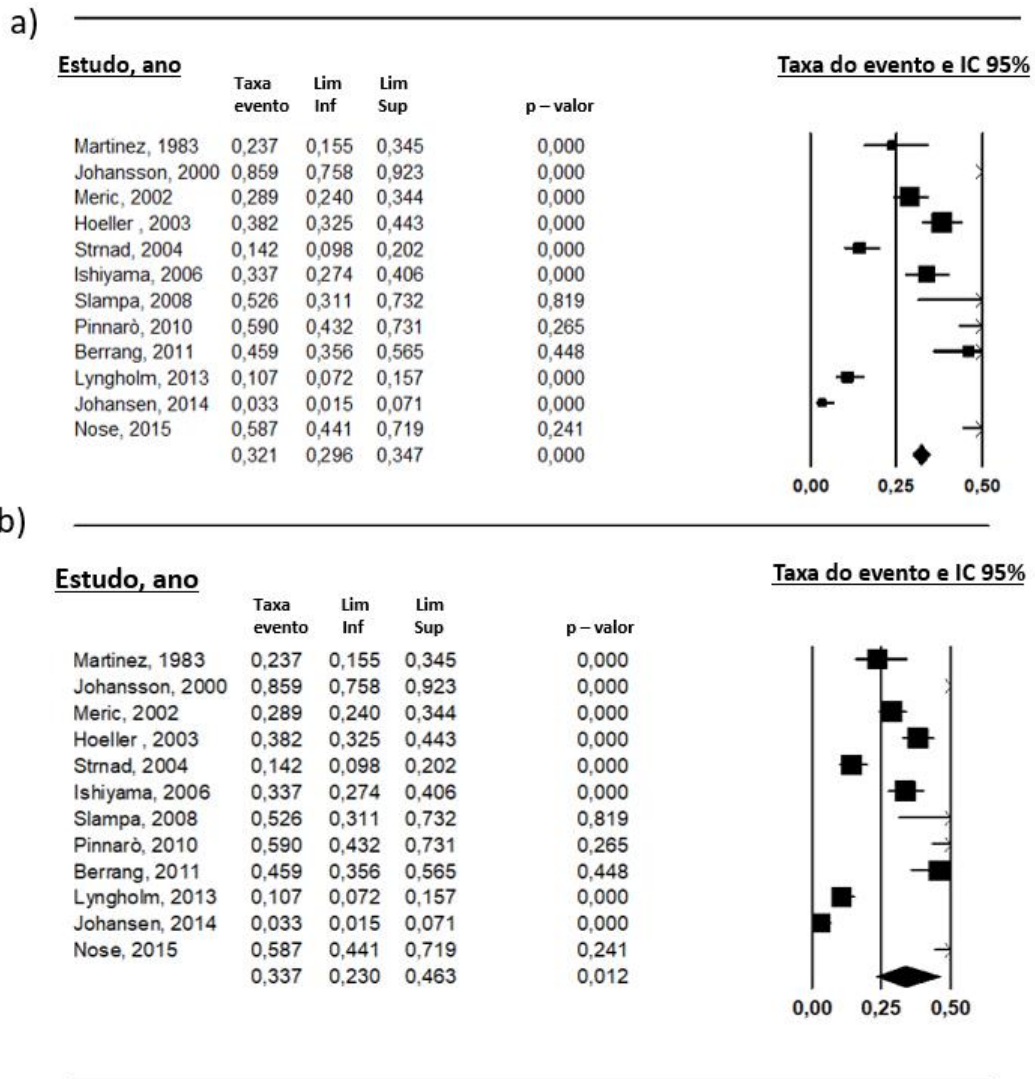


Figura 9. Proporção de ocorrência de fibrose mamária em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado

A fibrose pulmonar foi descrita em 4 estudos: Huang, 2000¹³², Meric, 2002¹¹⁵, Malas, 2004¹³³ e Amin-Zimmerman, 2005¹³⁴ que demonstraram taxas variáveis desta complicação, assim como métodos diagnósticos que variou entre a escala RTOG/EORTC^{132, 133}, escore elaborado pelos autores do estudo¹¹⁵ e exames de imagem¹³⁴. As características dos tratamentos apresentaram variações quanto a cirurgia realizada, equipamento de RT que abrangeu o cobalto (Meric, 2002) e o acelerador linear, o tempo de seguimento (entre 8 a 78 meses). Huang, 2000 encontrou associação entre o uso do tamoxifeno e o risco de desenvolver fibrose pulmonar, contrariamente ao achado por Malas 2004. A meta-proporção de fibrose

pulmonar foi de 15% no modelo randomizado e 12% no modelo randômico, com (IC 95% 0,12–0,18) e (IC 95% 0,03 – 0,34), respectivamente, apresentando também elevada heterogeneidade: 95%, $p < 0,001$, como representado na Figura 13.

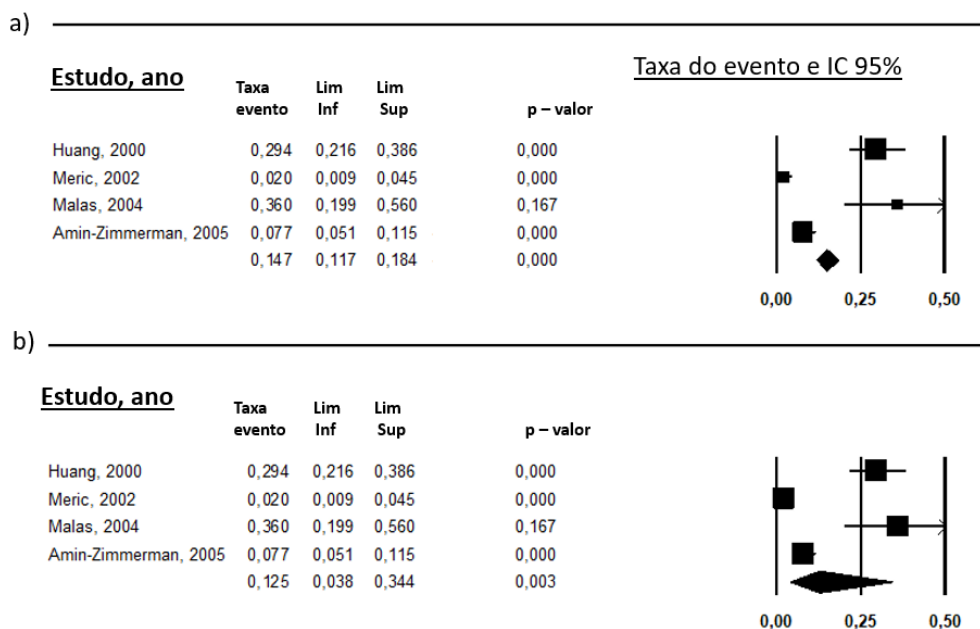


Figura 10. Proporção de ocorrência de fibrose pulmonar em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado.

Em relação as complicações pulmonares, a pneumonite foi identificada em 10 estudos, variando entre 0,01 e 22%, tendo a avaliação abrangido técnicas de radioterapia variadas. Kalos 2015 analisou a RT intraoperatória e sugeriu associação da pneumonite com a realização do boost, mantendo uma proporção baixa desta complicação nesta técnica radioterápica, portanto, não justificando contra indicação desta terapêutica. Lind, 2002 realizou uma coleta retrospectiva dos dados por meio de revisão de prontuário e seu resultado mostra que a RT linfonodal aumenta ligeiramente a incidência de pneumonite ($p = 0,030$ na análise multivariada). Na análise de meta-proporção, a presença de pneumonite foi de 9% (IC 95% 0,08 – 0,11) no modelo fixo e 1,6 % no modelo randomizado, apresentando heterogeneidade de 95%, $p < 0,001$, conforme demonstrado na Figura 14.

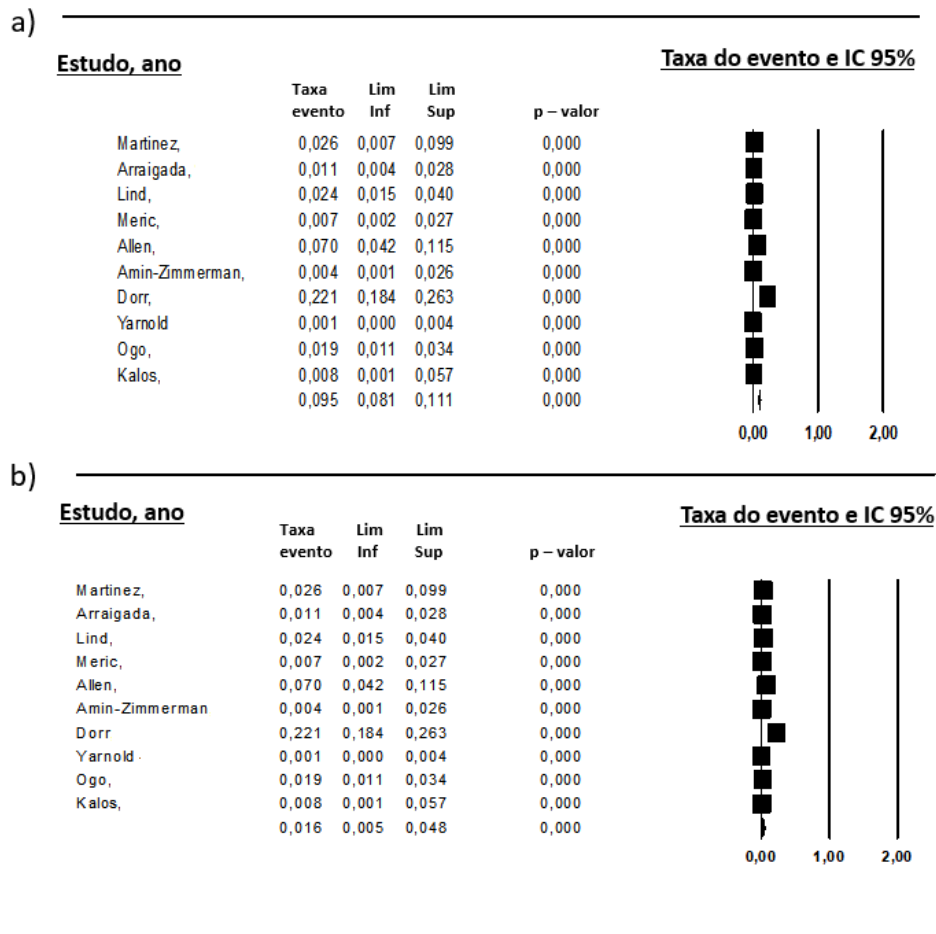


Figura 11. Proporção de ocorrência de pneumonite em estudos não comparativos em modelo de efeito fixo e randomizado

6. Avaliação de qualidade metodológica

Os estudos randomizados foram avaliados de acordo com a Ferramenta Cochrane, conforme demonstrado abaixo:

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos randomizados pela Ferramenta Cochrane

	1 Geração da sequência aleatória	2 Ocultação de alocação	3 Cegamento de participantes e profissionais	4 Cegamento de avaliadores de desfecho	5 Desfechos incompletos	6 Relato de desfecho seletivo	7 Outras fontes de viés
Hojris, 1999	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Love, 2007	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Baixo
Deutsch, 2008	Incerto	Alto	Incerto	Alto	Alto	Incerto	Baixo
Yarnold, 2008 (START A)	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Yarnold, 2008 (START B)	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Portman, 2009	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Incerto	Baixo
Veronesi, 2013	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Levi, 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Incerto	Baixo

Os estudos classificados como comparativos não randomizados foram avaliados por meio do instrumento MINORS. A variação no score foi de 9 a 21, sendo os scores entre 18, 19 e 20 os mais frequentes, conforme demonstrado na Tabela 5 e na Figura 15.

Tabela 5 . Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pelo instrumento MINORS

Autor/ Ano	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Adicional estudos comparativos			
									Grupo controle adequado	Grupos contemporâneos	Similaridade entre os grupos	Análise estatística adequada
Ferguson, 1984	0	2	1	2	0	0	1	0	1	2	0	0
Powell, 1990	2	0	1	2	1	2	2	1	1	1	2	2
Olsen, 1993	2	0	2	2	1	2	1	1	1	2	0	1
Gyenes, 1994	2	2	1	2	1	2	1	1	2	2	2	1
Rodger, 1996	2	1	1	2	1	2	1	1	2	1	2	1
Contant, 2000	2	2	1	2	0	2	2	1	2	2	2	1
Hojiris, 2000	2	0	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2
Johansen, 2000	2	0	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2
Tengrup, 2000	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1
Albrecht, 2002	2	0	1	2	0	2	2	1	2	2	2	1
Seddon, 2002	2	0	1	2	0	2	1	2	2	2	2	2
Johansen, 2002	2	0	1	2	2	2	1	0	2	2	2	2
Fehlauer, 2003	2	0	2	2	1	2	1	0	2	1	2	2
Johansson, 2002	2	0	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2
Benediktsson, 2005	2	0	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2
Harris,2006	2	0	0	2	1	2	2	1	2	2	2	2
Bartelink, 2007	2	2	2	2	0	2	1	1	2	2	2	2
Borger, 2007	2	0	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2
Correa, 2007	2	0	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2
Hayes, 2008	2	0	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2
Inomata, 2007	2	0	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2
McDonald, 2008	2	0	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2
Whitfield, 2009	2	0	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2
Claen, 2010	2	0	1	2	1	1	2	1	2	2	0	2
McGale, 2011	2	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2
Park, 2011	2	1	1	2	2	2	0	1	2	2	2	2
Varga, 2011	2	0	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2
Budrukkar, 2012	2	0	2	2	1	2	2	0	2	2	2	2
Chan, 2014	2	1	1	2	2	2	0	1	2	2	2	1
Korwar, 2014	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	1
Warren, 2014	2	0	2	2	1	2	2	1	1	2	1	2

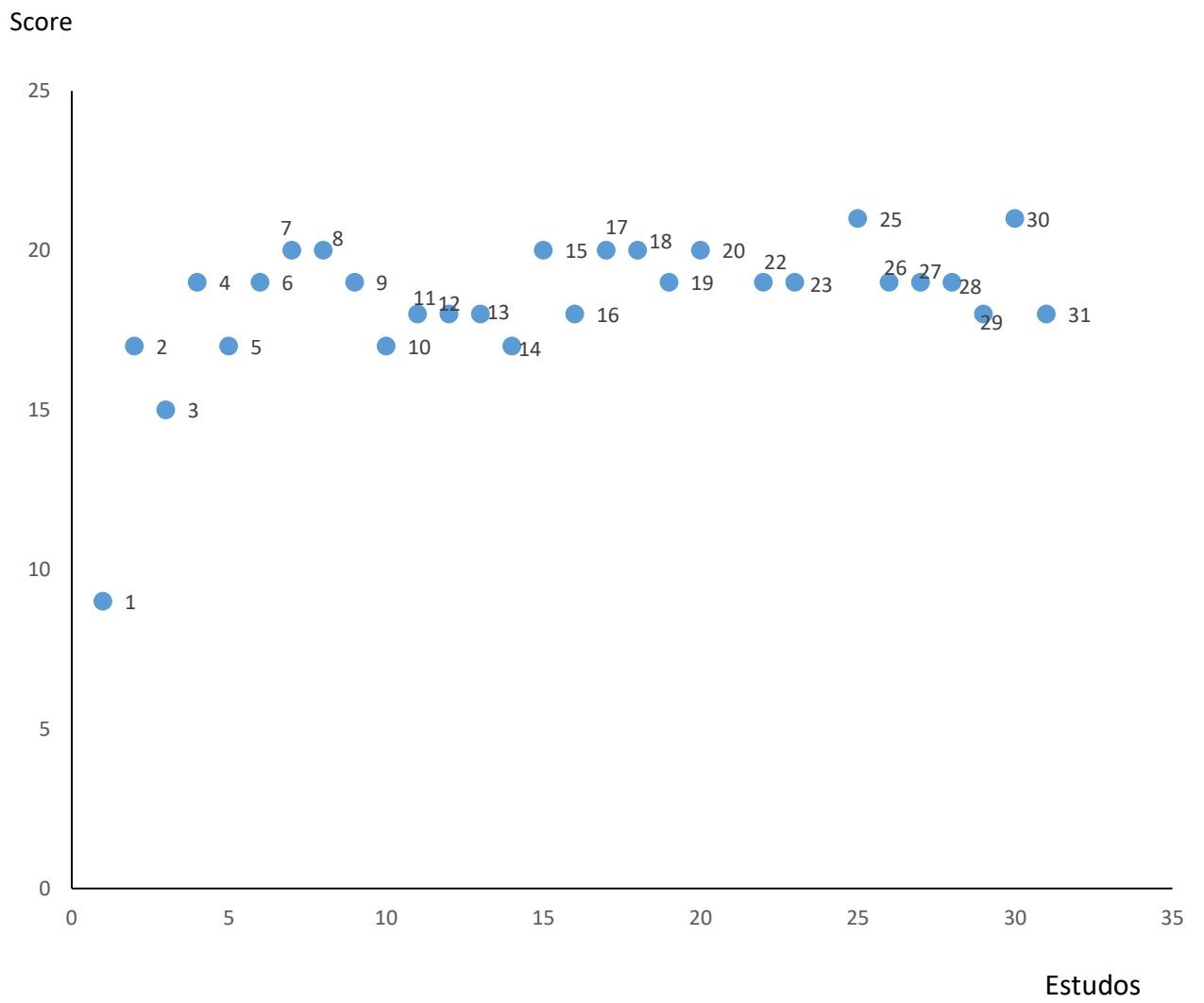


Figura 15. Análise de qualidade de estudos comparativos não randomizados pelo instrumento MINORS.

Discussão

A RT encontra seu papel definido dentro do contexto oncológico, visto que o tratamento conservador tornou-se uma opção terapêutica oncológica segura, com redução da taxa de recidiva local e taxas semelhantes de sobrevida global em estádios iniciais de câncer de mama¹³⁵. A RT promove a diminuição das taxas de recidiva local em subgrupo de pacientes submetidas a mastectomia¹³⁶, além de diminuir a recorrência linfonodal, em pacientes de alto risco¹²², sendo sugerido até um efeito associado a melhora na sobrevida¹³⁷. O papel da radioterapia é inquestionável, porém a mesma encontra-se associada a complicações locorregionais. Fato é que para que uma paciente desenvolva complicações relacionadas a radioterapia, esta possivelmente terá vencido a etapa da recorrência, sendo as complicações consideradas como um potencial efeito colateral a ocorrer, e contribuir para alteração na qualidade de vida, principalmente nas pacientes curadas^{138, 139}.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática abrangeram diferentes equipamentos, protocolos e fracionamentos de radioterapia, fato este justificado ao considerarmos a evolução tecnológica no decorrer dos anos em que os estudos foram publicados, entre 1983 e 2015. No entanto, além da diversidade relacionada ao tratamento radioterápico, podemos observar igualmente uma falta de padronização no planejamento e administração da RT¹⁴⁰ e ainda um elevado número de metodologias utilizadas para diagnosticar uma mesma complicação tardia, confirmando a falta de padronização também neste cenário¹³⁸.

A ausência de padronização frente a avaliação das complicações relacionadas ao tratamento do câncer de mama, dificulta em muito o conhecimento exato das complicações, visto que para cada tipo de complicação, há uma diversidade de instrumentos de avaliação, utilizando critérios diferentes em tempos diferentes. Diante de tal fato, verifica-se uma grande diversidade de resultados em relação as complicações¹³⁸. Outro dado importante para a dificuldade de mensuração de efeitos e complicações é a associação de diversas opções terapêuticas. Desta maneira, torna-se impossível diferenciar apenas os efeitos da RT sobre a presença de complicações sem considerar nenhum efeito sinérgico da cirurgia, não se podendo colocar todo o peso das complicações ao uso exclusivo da RT. Como fato notório deste sinergismo temos o linfedema, onde a associação entre a linfadenectomia e a radioterapia de fossa supraclavicular elevam o risco para desenvolvimento desta

complicação¹⁴¹. Considerando-se que as populações e os tratamentos são heterogêneos, a radioterapia somente vem se associar na gênese das sequelas locais, sendo que estas muitas vezes são tempo dependente¹⁴². A presente revisão sistemática, não procurou avaliar todos os artigos e todas as complicações disponíveis da literatura, porém através dos métodos de busca, foi possível observar uma grande discrepância ao se considerar as complicações de uma maneira geral, e de maneira pontual. Esta foi capaz de observar uma grande quantidade de artigos, e identificar melhores estudos sob o ponto de vista metodológico, nos permitindo melhor evidenciar esta problemática. Fato é, que estudos randomizados e controlados são poucos, tendo-se dificuldade na avaliação dos resultados a longo prazo, sendo os desfechos avaliados em curto período de tempo.

Avaliando-se as complicações relacionadas ao tratamento do câncer de mama, merece destaque a escala LENT/SOMA (Anexo E), criado para este objetivo ^{143, 144}. Esta procura graduar as complicações relacionadas ao tratamento, porém em algumas situações pode apresentar caráter subjetivo, sendo muitas vezes examinador dependente. Muitas das complicações também frequentes no passado, hoje são infrequentes. A ulceração pode ocorrer junto a radiodermite na fase aguda e a ulceração subcutânea geralmente é temporária.¹⁴⁵ A ulceração crônica com exposição do gradio costal, somente são observadas em pacientes submetidas a cobaltoterapia, bem como a telangectasia. A fibrose, a retração e o edema mamário são complicações de difícil quantificação, podendo ser examinadores dependentes pela ausência de padronização de critérios e instrumentos. O critério dor e a plexopatia braquial, apesar de subjetivos, podem ser facilmente respondidos pelos pacientes, porém são poucos relatados nos prontuários, sendo geralmente subnotificados. Da mesma forma, o linfedema grau 1 é diagnosticado quando há aumento da circunferência do membro superior a 2cm, porém hoje, por meio das queixas clínicas e da bioimpedância, esta complicação pode ser diagnosticada precocemente, antes de atingir este ponto de corte. Novas tecnologias diagnósticas, novos tipos de tratamento, nos fazem refletir sobre a necessidade de atualização de critérios. Por exemplo, a contratura capsular, é um evento recente na mastologia, bem como a utilização da mastectomia poupadora de pele, com reconstrução imediata. Desta forma, complicações não descritas no LENT/SOMA, como a contratura capsular, as alterações da mobilidade e a perda de força muscular, devem ser consideradas, justificando a necessidade de atualização aos critérios desta escala.

Um critério utilizado junto ao LENT/SOMA para avaliação da plexopatia braquial constitui uma avaliação da sensibilidade e força do membro. Na pontuação observam-se queixas relacionadas a déficit sensorial e disfunção do membro. Porém não há um critério a ser utilizado na avaliação da força, a qual pode ser do ombro, da mão, ou mesmo funcional, devido a fadiga. Na avaliação da força da mão, diferenças superiores a 12%¹⁴⁶, podem ser consideradas como normais, porém não há critérios de avaliação da perda da força muscular no ombro, e muitas pacientes podem relatar a disfunção através do relato de fadiga, em questionários de qualidade de vida. A eletroneuromiografia, apesar de sensível é pouco utilizada na prática clínica, e a eletromiografia, não se mostrou como ferramenta reprodutível.

Análise referente ao linfedema evidenciou resultados que corroboram com a literatura, demonstrando maior chance de ocorrer linfedema em grupos tratados com RT em comparação ao grupo submetido a tratamento cirúrgico exclusivo^{141, 142}. Fergusson 1984⁷² alerta sobre possível viés de amostragem, uma vez que não fica claro a forma como as mulheres foram incluídas nos grupos de comparação, enquanto na análise de subgrupo, Hojiris 2000⁷⁵, descreve que houve perda de dados durante os registros do ECR DBCG 82b e c, apesar do estudo ter sido desenhado prospectivamente.

O linfedema é uma complicação multicausal e sua taxa de incidência pode sofrer variação ao longo do tempo de seguimento, como demonstrado em um estudo com coorte prospectivo, onde Pereira et al avaliaram 964 mulheres submetidas a cirurgia e tratamento adjuvante, sendo mastectomia em 65.1% dos casos e dissecação axilar nível III em 83,3% da amostra^{142, 147}. Foi realizado mensuração da circunferência do braço antes da cirurgia, 2 anos e 10 anos após o tratamento, estimatimando-se o volume do braço pelo cálculo de Frustrum e considerado lindefema a diferença de 200 ml entre os braços. A incidência cumulativa encontrada em 2 anos foi de 13,5%, em 5 anos 30,2% e em 10 anos 41,1%, enquanto Vieira et al demonstrou em outro estudo com seguimento de 10 anos que em uma amostra de 45 mulheres com linfedema, 46,7% apresentavam a complicação em 2 anos após o tratamento, 57,8% em 3 anos, 82,2% em 5 anos e 100% em 10 anos²⁸. Neste contexto, torna-se relevante o fato de considerarmos, ao analisar as complicações tardias, que a taxa de incidência pode ser subestimada caso o tempo de seguimento não seja suficientemente longo.

Para diagnosticar o linfedema nos estudos não comparativos foram utilizados os variados métodos: diferença de medidas de circunferência superiores a 2cm (Arrigada 1993),

avaliação física, não descrevendo a metodologia específica (Hinrichs, 2004), edema intermitente (Meric, 2002), mensuração de dois pontos (Lyngholm 2013), diferença de volume de 200ml (Kissin 1986, Kawan 2002), diferença em 10% do volume (Johansen 2014), e escala Lent/Soma (Ishiyama, 2006). Segundo DiSipio2013, em revisão sistemática com metanálise que incluiu 79 estudos demonstrou uma incidência de linfedema de 16.6% variando entre 8.4% e 21.4%(95% IC 13.6–20.2), onde o método mais comum de avaliação do linfedema é a mensuração da circunferência do braço em momentos que variaram entre 3 a 20 meses após o diagnóstico. De acordo com a metodologia diagnóstica utilizada, os autores identificaram a seguinte variação na taxa de incidência de linfedema: avaliação clínica 12.6%, circunferência 14.8%, auto relato 20.4%, ratificando que o elevado numero de achados divergentes sobre esta complicação possa ser associado a uma não sistematização metodológica para sua avaliação¹⁴⁸.

Além da variação de métodos disponíveis o para o diagnóstico de linfedema, destaca-se também a variabilidade inter e intraobservadores , conforme descrito por Deltombe e colaboradores, que avaliaram em um estudo comparativo a confiabilidade no diagnóstico de linfedema utilizando medidas de circunferência, volumetria por deslocamento de água e volumetria optoeletrônica¹⁴⁹. Estudos geralmente utilizam a volumetria com deslocamento do nível de água como referência para comparação com demais técnicas, no entanto, os autores encontraram neste método diagnóstico o menor coeficiente de confiabilidade, além de ser contraindicada no pós operatório imediato e em casos onde há presença de lesão cutânea no membro avaliado, apresentando ainda como aspecto negativo a possibilidade de favorecer a infecção cruzada entre pacientes e exigir um tempo considerável para a sua realização. Os métodos identificados como sendo os mais confiáveis foram a medida da circunferência utilizando o modelo de disco, recomendado pelo baixo custo para uso na prática clínica e a volumetria eletrônica¹⁴⁸.

Outra complicação analisada neste estudo foi a contratura capsular, complicação possível em cirurgias reconstrutoras após mastectomia, que do ponto de vista oncológico apresenta-se como uma técnica segura com taxa entre 2 a 10% ¹⁵⁰. Uma metanálise com 15 estudos publicados entre 2000 e 2016 sobre a radioterapia após a mastectomia com reconstrução imediata evidenciou uma taxa de incidência de contratura capsular de 5.26% (OR: 5.26, IC 95% 2.73 -10.13, p<0,00001, I² : 77%), demonstrando que mulheres submetidas

à RT apresentam maior risco de desenvolverem contratura capsular grau III/ IV que aquelas submetidas apenas à cirurgia, no entanto, o estudo não define o método diagnóstico para a complicação¹⁵⁰. Da mesma forma, em Bachour 2018, estudo que avaliou os fatores de risco para contratura capsular descreve como limitação do estudo a inconsistência dos dados para comparação em decorrência da não padronização metodológica desta classificação¹⁵¹. A contratura capsular tem apresentado elevação crescente em sua incidência, visto a intensificação do uso de reconstruções mamárias com o uso de prótese de silicone, e elevação do número de pacientes submetidas a mastectomia poupadora de pele ou mamilo, neste cenário, evidenciou-se que o uso da radioterapia eleva sua prevalência¹⁵¹.

Com relação a alteração da mobilidade do membro superior, esta complicação é frequentemente relatada nos questionários de qualidade de vida, porém pouco descrita na literatura, principalmente pela ausência de critérios pré estabelecidos. Fato é que os membros superiores não são simétricos, não se observando um desvio padrão de normalidade comparativa entre a mobilidade dos ombros (abdução, flexão, extensão). Em pacientes que desenvolvem atividades braçais, pode-se observar alterações no lado tratado e no lado contralateral que podem ocorrer independente do tratamento, como a síndrome do manguito rotador e capsulites, porém a radioterapia acentua as alterações no ombro, sendo pouco descrita^{152, 153}. Também pode-se ter diferenças nos resultados decorrentes da avaliação inter-observador e metodologia utilizada, que pode ser através da goniometria através de régua, softwares ou pela fotogoniometria. O ideal seria uma avaliação rigorosa pré-tratamento, fato este pouco realizado.

Ao se avaliar a cosmese mamária, geralmente utilizam-se estudos onde foi realizado o tratamento conservador, neste cenário a radioterapia contribui para diminuição da recorrência local, porém se associa a fibrose tecidual, edema e enrijecimento mamário, sendo estas complicações de difícil mensuração.¹⁵⁰ Por outro lado, muitas pacientes não são submetidas a cirurgia de simetrização, fato que contribui ao longo do tempo para que ocorra a cosmese insatisfatória, visto a alterações da dinâmica corporal, principalmente associado ao ganho de peso, elevando-se assim a assimetria. Em pacientes submetida a uso de retalhos autólogos, a radioterapia também pode levar à complicações locais, havendo discordância frente ao papel na radioterapia neste tipo de pacientes. Na avaliação da simetria há uma grande variação interobservador, bem como pode-se haver discordância de achados em

relação a eles e a paciente¹⁵¹. Para minimizar a discordância, para uso em pesquisa, pode-se utilizar um software denominado BCCT.core, além de outros critérios como a classificação de Garbay, Fituosi e Harris, que são pouco utilizadas. A radioterapia tem seu papel, porém diversos fatores também podem estar associados a assimetria.¹⁵⁴

Os questionários de qualidade de vida são também instrumentos passíveis de avaliação, sendo os questionários EORTC-QLQ 23; FACT-B específicos para o câncer de mama; os questionários BCTOS e Breast-Q avaliam pacientes submetidas a tratamento conservador; e o Breast-Q e EORTC BRECON, utilizados para pacientes submetidas a reconstrução¹⁵⁴. Estes questionários agrupam sintomas e sinais em domínios, tendo-se dificuldade na comparação de questionários com instrumentos objetivos, fato que limita a atribuição dos sintomas e sinais exclusivamente a radioterapia¹⁵⁴. Assim, estes instrumentos são pouco explorados na avaliação frente aos efeitos exclusivos da radioterapia.

Uma das principais limitações do presente estudo, foi a diversidade e a heterogeneidade de dados, fato que pode contribuir negativamente para ratificar que as complicações realmente são relacionadas à radioterapia, evidenciando desta forma, que há uma associação, mas que a RT não é um fator de risco isolado. O modelo de um estudo, onde todas as pacientes são avaliadas no pré-operatório em relação a todas as potenciais complicações, sendo seguidas de maneira regular por longo período de tempo, através de metodologias padronizadas e questionários de qualidade de vida, ainda está a ser realizado, fato que valida o presente estudo, visto que foi capaz identificar estudos que mostrem uma associação, mesmo que os resultados seja heterogêneos. Assim, o objetivo inicial da realização de uma revisão sistemática, mostrou limitado número de estudos para tal análise, sendo observado grande número de estudos para uma revisão integrativa, onde os resultados são apresentados e o contexto discutido, sem se poder considerar a radioterapia isolada como fator único da complicação.

A falta de padrões e critérios universais dificulta a comparação dos resultados, cuja diversidade pode ser decorrente do perfil clínico do paciente, do tratamento cirúrgico utilizado, e da associação da radioterapia. Verdades absolutas podem se tornar relativas, como as complicações observadas na era da cobaltoterapia e da cirurgia de Halsted.

Conclusão

O risco para complicações crônicas pós-tratamento do câncer de mama é aumentado com a realização da RT. Complicações como o linfedema, a contratura capsular e a limitação de movimento foram menos frequentes nas pacientes não submetidas a tratamento de RT. Outras complicações identificadas foram a fibrose mamária, dor crônica, fibrose pulmonar, plexopatia braquial e pneumonite. A RT eleva a incidência das complicações pós-tratamento, porém este não é fator isolado para o aparecimento destas complicações. Há uma diversidade muito grande de metodologias diagnósticas em diferentes espaços de tempo, fato que leva a uma discrepância muito grande de resultados, necessitando-se de uma padronização, e por ora, análise com parcimônia sobre estes resultados.

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. **CA Cancer J Clin**. 2018;68(6):394-424.
2. Silva INdCJAGd. *Estimativa 2018. Incidência de câncer no Brasil*. **Rio de Janeiro: Ministério da Saúde**. ; 2018.
3. Hashim D BP, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, , E N. *The global decrease in cancer mortality: trends and disparities*. **Ann Oncol**. 2016;27(5):926-33.
4. Torre LA BF, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. **CA Cancer J Clin**. 2015;65(2):87-108.
5. Jemal AW, E.M; Johnson, C.J; Gronin, K. A; et al *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featurin survival* **journal of the national cancer institute**. 2017;109(9).
6. Halsted WS. *I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast*. **Ann Surg**. 1907;46(1):1-19.
7. Patey DH, Dyson WH. *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed*. **Br J Cancer**. 1948;2(1):7-13.
8. Auchincloss H. *Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast*. **Ann Surg**. 1963;158:37-46.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. **N Engl J Med**. 2002;347(16):1227-32.
10. Franceschini G MA, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, Masetti R. *New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient*. **G Chir**. 2015;36(4):145-52.
11. Karam A. *Update on breast cancer surgery approaches*. **Curr Opin Obstet Gynecol**. 2013;25(1):74-80.
12. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial*. **Lancet Oncol**. 2010;11(10):927-33.
13. Harris JR. *Fifty years of progress in radiation therapy for breast cancer*. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**. 2014:21-5.
14. Yeboa DN ES. *Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity*. **Semin Radiat Oncol**. 2016;26(1):71-8.

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials.* **N Engl J Med.** 1995;333(22):1444-55.
16. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.* **N Engl J Med.** 1981;305(1):6-11.
17. Kim KS SK, Choi N, Lee SW. *Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery.* **Radiat Oncol J.** 2016;34(2):81-7.
18. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. *Late effects toxicity scoring: the SOMA scale.* **Radiotherapy and Oncology.**35(1):11-5.
19. Ebaugh D SB, Schmitz KH. *Shoulder impairments and their association with symptomatic rotator cuff disease in breast cancer survivors.* **Med Hypotheses.** 2011;77(4):481-7.
20. Góis MC TK, Cobucci RNO, Micussi MTABC, Revoredo MMP. *Prevalência das complicações pós-operatórias decorrentes da mastectomia radical modificada com linfadenectomia axilar.* **Rev Bras Mastologia.** 2011;21(4):157-60.
21. Vieira RAC SF, Biller G, Silva JJ, Paiva CE, Sarri AJ. *Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do câncer de mama.* **Rev Bras Mastologia.** 2016;26(3):126-32.
22. Bezerra TS RM, Mendonça ACR, Santos DE dos, Prado VM, Santana JM de. *Hipoestesia, dor e incapacidade no membro superior após radioterapia adjuvante no tratamento para câncer de mama.* **Rev Dor São Paulo** 2012;13(4):320-6.
23. Bergmann A MI, Koifman RJ. *Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama.* **Revista Brasileira de cancerologia.** 2004;50(4):311-20.
24. Paiva DMF RV, Cesca MGC, Palma PV, Leite ICG. *Prevalence of lymphedema in women undergoing treatment for breast cancer in a referral center in southeastern Brazil.* **BMC Women's Health.** 2013;13(6).
25. Harris SR HM, Olivotto IA, Levine M. *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer.* CMAJ [Internet]. 2001 Jan 23 80678]; 164(2):[191-9 pp.].
26. Hill DA HN, Isaacs C, Domchek SM, Tomlinson GE, Lowery JT, et al. *Long-term risk of medical conditions associated with breast cancer treatment.* **Breast Cancer Res Treat.** 2014;145(1):233-43.
27. Soares EW NH, Bredt LC, Cunha Junior AD da, Andrade RJ, Soares GV. *Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients.* **World J Surg Oncol.** 2014;12(67).
28. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL, Coelho RR, de Oliveira CZ, Sarri AJ, et al. *Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years.* **Breast Care (Basel).** 2016;11(1):45-50.

29. Rezende LF RA, Gomes CS. *Avaliação dos fatores de risco no linfedema pós-tratamento de câncer de mama*. **Jornal Vascular Brasileiro**. 2010;9(4):233-8.
30. Bates T ER. *Brachial Plexus Neuropathy following Radiotherapy for Breast Carcinoma*. **London: The Royal College of Radiologists**; 1995. p. 9-12.
31. S J. *Radiation induced brachial plexopathies*. **Acta Oncol**. 2006;45(3):253-7.
32. Galecki J H-GJ, Grudzien-Kowalska M, Michalska T, Zalucki W. *Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer-a review*. **Acta Oncol**. 2006;45(3):280-4.
33. Nascimento SL OR, Oliveira MMF, Amaral MTP. *Complicações e condutas fisioterapêuticas após cirurgia por câncer de mama: estudo retrospectivo*. **Fisioter Pesq**. 2012;19(3):248-55.
34. Rangel JC FM, Carolino E. *Complicações músculo-esqueléticas crônicas nas mulheres sobreviventes de cancro da mama*. **Saúde & tecnologia**. 2015(13):21-6.
35. Stubblefield MD CC. *Upper-extremity pain disorders in breast cancer*. **Arch Phys Med Rehabil**. 2006;87(3 (Supl 1)):96-9.
36. Darby SC EM, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*. **N Engl J Med**. 2013;368(11):987-98.
37. Jaworski C MJ, Wheeler G, Kaye DM. *Cardiac complications of thoracic irradiation*. **J Am Coll Cardiol**. 2013;61(23):2319-28.
38. Beck RE KL, Yue NJ, Haffty BG, Khan A J, Goyal S. *Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: a review*. **Front Oncol**. 2014;4(327).
39. Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel E, Lepechoux C, Deutsch E. *Complications of thoracic radiotherapy*. **Presse Med**. 2013;42(9 Pt 2):e342-51.
40. Vasiljevic DA, C; Neuman, D; Fink, K; Popovscaia, M; Kvitsaridze, I; Nevinny-Stickel, M; Glatzer, M; Lukas, P; Seppi, T. *Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer – A prospective study*. **Strahlenther Onkol**. 2018;194:520-32.
41. Matzinger OH, I ; Poortmans, P ; Collette, L; Struikmans, H ; et al. *Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925)*. **Acta Oncologica**. 2010;49:24-34.
42. Matchar DB. *Chapter 1: Introduction to the Methods Guide for Medical Test Reviews*. **J Gen Intern Med**. 2012;27 Suppl 1:S4-10.
43. Carvalho APVI, Silvall, V; Grande, A.J. *Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane*. **Diagn Tratamento**. 2013;18(1):38-44.

44. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. *Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument*. **ANZ J Surg**. 2003;73(9):712-6.
45. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. **J Clin Epidemiol**. 2009;62(10):e1-34.
46. Lau J, Ioannidis JA, Schmid CH. *QUantitative synthesis in systematic reviews*. **Annals of Internal Medicine**. 1997;127(9):820-6.
47. Gavala S. *Rib lesions caused by radiotherapy of malignant breast neoplasm*. **La Chirurgia degli organi di movimento**. 1957;44(3):190-4.
48. Schweitzer L. *[Cytological changes of a lymph node metastasis during roentgen therapy]*. **Die Medizinische**. 1957;2(51):1910-1.
49. Kolar J, Vrabec R. *Case of scapular lesion caused by radiotherapy*. **Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin**. 1957;86(5):627-9.
50. Rabinovich RM, Kantin AV. *Radiation injuries of the lungs and the pleura in x-ray and gamma ray therapy of breast cancer*. **Voprosy onkologii**. 1957;3(6):711-9.
51. Walchshofer E. *Problem of x-ray treatment of breast carcinoma*. **Zentralblatt für Chirurgie**. 1957;82(3):81-5.
52. Rimondini C, Gelmetti P. *Pleuro-pulmonary lesions in patients irradiated for breast cancer*. **La Radiologia medica**. 1958;44(1):1-31.
53. Scopus. Mattheiem W, Smets W. *Morbidity in surgical treatment of cancer of the breast after irradiation*. **Bulletin du Cancer**. 1969;56(4):483-8.
54. Kaae S, Johansen H. *Mastectomy and postoperative radiotherapy in breast cancer*. **Strahlentherapie**. 1974;147(4):375-80.
55. Pressman PI. *Interscapulothoracic amputation for the complications of breast cancer: a new approach*. **Surgery**. 1974;75(5):796-801.
56. Abbatucci JS. *Radiolesions after radiotherapy of breast cancer*. **Journal de radiologie, d'électrologie, et de médecine nucléaire**. 1975;56(11):798-804.
57. Alund M, Granberg PO, De Schryver A, Sundblad R. *Surgical complications after radiation therapy for carcinoma of the breast*. **Surgery Gynecology and Obstetrics**. 1977;144(2):235-8.
58. Selivanov IS, Bardychev MS. *Late complications of surgical and combined therapy of breast cancer*. **Voprosy onkologii**. 1984;30(10):30-4.
59. Basso-Ricci S, Sverzellati E, Coopmans de Yoldi GF. *How much can the risks of sequelae from radiotherapy for breast cancer be reduced?* **Panminerva medica**. 1985;27(4):195-9.

60. Blichert-Toft M, Brincker H, Dyreborg U, Andersen J. *Breast conserving treatment in carcinoma of the breast. Preliminary results.* **Ugeskrift for Laeger.** 1985;147(37):2897-901.
61. Ferguson DJ, Sutton Jr HG, Dawson PJ. *Delayed hazards of adjuvant radiotherapy for breast cancer.* **Breast Diseases of the Breast.** 1985;11(3):2-6.
62. Weshler Z, Brufman G, Sulkes A, Warner-Efraty E, Ben-Baruch N, Biran S, et al. *Radiation therapy for locally advanced breast cancer: prognostic factors and complication rate.* **Eur J Surg Oncol.** 1990;16(5):430-5.
63. Zeidman SM, Rossitch EJ, Nashold BS, Jr. *Dorsal root entry zone lesions in the treatment of pain related to radiation-induced brachial plexopathy.* **J Spinal Disord.** 1993;6(1):44-7.
64. Seegenschmiedt MH. *Long-term cardiac sequelae of adjuvant radiotherapy after mastectomy? Analysis of Danish DBCG-82b/82c trials.* **Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al].** 2000;176(4):197-8.
65. Hiraoka M, Koyama H, Inoue T, Kono N, Kono M, Kodama H, et al. *Assessment of complications in a randomized controlled study on multimodality therapy for patients following breast-conserving surgery: Kansai Breast Cancer Radiotherapy Research Group (5¹-KBR).* **Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy.** 2002;29(7):1153-60.
66. Li YY, Liang M, Wang JL, Jiao LR, Huang J. *The complications of radiotherapy for breast cancer and the treatment for radiation ulcer.* **Zhonghua zheng xing wai ke za zhi = Zhonghua zhengxing waikexue zazhi = Chinese journal of plastic surgery.** 2004;20(1):13-5.
67. Miwa S, Morita S, Suda T, Suzuki K, Hayakawa H, Chida K, et al. *The incidence and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after radiation therapy for breast cancer.* **Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.** 2004;21(3):212-8.
68. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. *Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer.* **Radiother Oncol.** 1998;48(2):185-90.
69. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. *Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer.* **J Natl Cancer Inst.** 2007;99(5):365-75.
70. Scopus. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, et al. *Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer.* **Journal of Clinical Oncology.** 2005;23(30):7475-82.
71. Scopus. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Rutgers EJT, Versteegh MIM, Visser O, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality after treatment for ductal carcinoma in situ of the breast.* **Journal of the National Cancer Institute.** 2014;106(8).
72. Ferguson DJ, Sutton Jr HG, Dawson PJ. *Late effects of adjuvant radiotherapy for breast cancer.* **Cancer.** 1984;54(11):2319-23.

73. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schroder H, Rose C. *Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1993;26(1):43-9.
74. Scopus. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. *Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: Analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials*. **Lancet**. 1999;354(9188):1425-30.
75. Scopus. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. *Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone*. **Acta Oncologica**. 2000;39(3):355-72.
76. Scopus. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. *Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer*. **Acta Oncologica**. 2000;39(3):393-7.
77. Scopus. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. *Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 2000;48(3):745-50.
78. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. *The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2008;70(4):1020-4.
79. Scopus. Contant CME, Van Geel AN, Van Der Holt B, Griep C, Tjong Joe Wai R, Wiggers T. *Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis: The adverse effect of radiotherapy*. **European Journal of Surgical Oncology**. 2000;26(4):344-50.
80. Scopus. Benediktsson K, Perbeck L. *Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial*. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**. 2006;59(1):27-34.
81. Korwar V, Skillman J, Matey P. *Skin reducing mastectomy and immediate reconstruction: the effect of radiotherapy on complications and patient reported outcomes*. **Eur J Surg Oncol**. 2014;40(4):442-8.
82. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. *The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2014;88(3):565-71.
83. Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CB. *Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions*. **Radiother Oncol**. 2009;90(1):141-7.
84. Powell S, Cooke J, Parsons C. *Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules*. **Radiother Oncol**. 1990;18(3):213-20.

85. Scopus. Rodger A, Jack WJL, Kerr G. *A change in postmastectomy radiotherapy fractionation: An audit of tumour control, acute and late morbidity.* **Breast.** 1996;5(4):244-50.
86. Scopus. Fehlaue F, Tribius S, Alberti W, Rades D. *Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy.* **Strahlentherapie und Onkologie.** 2005;181(10):625-31.
87. Inomata T, Narabayashi I, Inada Y, Shimbo T, Takahashi K. *Patients' subjective evaluation of early and late sequelae in patients with breast cancer irradiated with short fractionation for breast conservation therapy: comparison with conventional fractionation.* **Breast Cancer.** 2008;15(93 -100).
88. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* **Lancet Oncol.** 2008;9(4):331-41.
89. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* **Lancet.** 2008;371(9618):1098-107.
90. Scopus. Albrecht MR, Zink K, Busch W, Rühl U. *Dissection or irradiation of the axilla in postmenopausal patients with breast cancer? Long-term results and late effects in 655 patients.* **Strahlentherapie und Onkologie.** 2002;178(9):510-6.
91. Scopus. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. *Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients.* **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.** 2002;52(5):1207-19.
92. Scopus. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjær M, et al. *Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment - Results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer.* **Acta Oncologica.** 2002;41(4):369-80.
93. Scopus. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.* **Journal of Clinical Oncology.** 2007;25(22):3259-65.
94. Lovey K, Fodor J, Major T, Szabo E, Orosz Z, Sulyok Z, et al. *Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy--4-year results of a randomized trial.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2007;69(3):724-31.
95. Hayes SB, Freedman GM, Li T, Anderson PR, Ross E. *Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation?* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2008;72(5):1449-55.
96. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PA. *Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2008;72(4):1031-40.

97. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. *Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial.* **Radiother Oncol.** 2009;90(1):80-5.
98. Scopus. Claen J, Nitzsche S, Wallwiener D, Kristen P, Souchon R, Bamberg M, et al. *Fibrotic changes after postmastectomy radiotherapy and reconstructive surgery in breast cancer: A retrospective analysis in 109 patients.* **Strahlentherapie und Onkologie.** 2010;186(11):630-6.
99. Varga Z, Cserhati A, Kelemen G, Boda K, Thurzo L, Kahan Z. *Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2011;80(4):1109-16.
100. Budrukkar A, Jagtap V, Kembhavi S, Munshi A, Jalali R, Seth T, et al. *Fat necrosis in women with early-stage breast cancer treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) using interstitial brachytherapy.* **Radiother Oncol.** 2012;103(2):161-5.
101. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. *Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial.* **Lancet Oncol.** 2013;14(13):1269-77.
102. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Pallotta S, Simontacchi G, Saieva C, et al. *Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival results of a phase 3 randomized trial.* **Cancer Research.** 2015;75(9).
103. Scopus. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Rutqvist LE. *Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy.* **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.** 1994;28(5):1235-41.
104. Scopus. Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, et al. *Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy.* **Radiotherapy and Oncology.** 2002;64(1):53-63.
105. Scopus. Harris EER, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. *Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment.* **Journal of Clinical Oncology.** 2006;24(25):4100-6.
106. Scopus. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BMP, Lintzen E, et al. *Cardiotoxic Effects of Tangential Breast Irradiation in Early Breast Cancer Patients: The Role of Irradiated Heart Volume.* **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.** 2007;69(4):1131-8.
107. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. *Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer.* **J Clin Oncol.** 2007;25(21):3031-7.
108. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. *Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden.* **Radiother Oncol.** 2011;100(2):167-75.

109. Scopus. Park CK, Li X, Starr J, Harris EER. *Cardiac morbidity and mortality in women with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast conservation therapy*. **Breast Journal**. 2011;17(5):470-6.
110. Scopus. Chan EK, Woods R, McBride ML, Virani S, Nichol A, Speers C, et al. *Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: Long-term hospital-related morbidity from cardiac causes*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 2014;88(4):786-92.
111. Martinez A, Clarke D. *Irradiation as an alternative to mastectomy for early breast cancer. An important consideration because of changes in laws*. **Western Journal of Medicine**. 1983;138(5):676-80.
112. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B, et al. *Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer*. **Cancer**. 1987;60(6):1219-25.
113. Arriagada R, Mouriesse H, Rezvani A, Sarrazin D, Clark RM, DeBoer G, et al. *Radiotherapy alone in breast cancer. Analysis of tumor and lymph node radiation doses and treatment-related complications. The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital*. **Radiother Oncol**. 1993;27(1):1-6.
114. Scopus. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D, Michalas S, Aravantinos D. *Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariate approach*. **Oncology (Switzerland)**. 1993;50(6):445-9.
115. Scopus. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. *Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy*. **Annals of Surgical Oncology**. 2002;9(6):543-9.
116. Scopus. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivotto IA. *Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: Prevalence and impact on quality of life*. **Journal of Clinical Oncology**. 2002;20(20):4242-8.
117. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassi KA, et al. *Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors*. **Ann Surg Oncol**. 2004;11(6):573-80.
118. Ishiyama H, Niino K, Hosoya T, Hayakawa K. *Results of a questionnaire survey for symptom of late complications caused by radiotherapy in breast conserving therapy*. **Breast Cancer**. 2006;13(2):197-201.
119. Scopus. Cathrine Lauridsen M, Overgaard M, Overgaard J, Hessov IB, Christiansen P. *Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer*. **Acta Oncologica**. 2008;47(4):569-75.
120. Scopus. Lyngholm CD, Christiansen PM, Damsgaard TE, Overgaard J. *Long-term follow-up of late morbidity, cosmetic outcome and body image after breast conserving therapy. A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)*. **Acta Oncologica**. 2013;52(2):259-69.
121. Scopus. Johansen S, Fosså K, Nesvold IL, Malinen E, Fosså SD. *Arm and shoulder morbidity following surgery and radiotherapy for breast cancer*. **Acta Oncologica**. 2014;53(4):521-9.

122. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. *Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer*. **New England Journal of Medicine**. 2015;373(4):307-16.
123. Amichetti M, Caffo O. *Pain after quadrantectomy and radiotherapy for early-stage breast cancer: incidence, characteristics and influence on quality of life. Results from a retrospective study*. **Oncology**. 2003;65(1):23-8.
124. Scopus. Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W. *Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 2003;55(4):1013-8.
125. Scopus. Berrang TS, Olivotto I, Kim DH, Nichol A, Cho BCJ, Mohamed IG, et al. *Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. 2011;81(5):1220-7.
126. Nose T, Otani Y, Asahi S, Tsukiyama I, Dokiya T, Saeki T, et al. *A Japanese prospective multi-institutional feasibility study on accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy: clinical results with a median follow-up of 26 months*. **Breast Cancer**. 2015.
127. Scopus. Bajrovic A, Rades D, Fehlauer F, Tribius S, Hoeller U, Rudat V, et al. *Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients?* **Radiotherapy and Oncology**. 2004;71(3):297-301.
128. Scopus. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Baas P, De Vries J, Dolsma WV, et al. *Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer*. **Annals of Surgical Oncology**. 2004;11(11):1018-24.
129. Scopus. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fosså SD, Dahl AA. *The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: A cross-sectional and longitudinal study*. **Journal of Cancer Survivorship**. 2011;5(1):62-72.
130. Mark RJ, Zimmerman RP, Greif JM. *Capsular contracture after lumpectomy and radiation therapy in patients who have undergone uncomplicated bilateral augmentation mammoplasty*. **Radiology**. 1996;200(3):621-5.
131. Carnevale A, Scaringi C, Scalabrino G, Campanella B, Osti MF, De Sanctis V, et al. *Radiation therapy after breast reconstruction: outcomes, complications, and patient satisfaction*. **La Radiologia medica**. 2013;118(7):1240-50.
132. Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, et al. *Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors*. **Radiother Oncol**. 2000;57(1):91-6.
133. Scopus. Malas Oruç Ö, Çağlayan B, Öcal Z, Özkan A, Torun E, Mayadağlı A. *Evaluation of pulmonary complications of radiotherapy in breast cancer patients*. **Journal of BUON**. 2004;9(4):409-15.

134. Amin-Zimmerman F, Paris K, Minor GI, Spanos W. *Postmastectomy chest wall radiation with electron-beam therapy: outcomes and complications at the University of Louisville*. **Cancer J**. 2005;11(3):204-8.
135. *Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer — An Overview of the Randomized Trials*. **New England Journal of Medicine**. 1995;333(22):1444-56.
136. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. *Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy*. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**. 2005;61(5):1337-47.
137. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. *Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer*. **New England Journal of Medicine**. 2015;373(4):317-27.
138. Sarri A. *Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do câncer de mama*2016.
139. Krishnan L, Stanton AL, Collins CA, Liston VE, Jewell WR. *Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy*. **Cancer**. 2001;91(12):2282-7.
140. Fraass BA, Moran JM. *Quality, technology and outcomes: evolution and evaluation of new treatments and/or new technology*. **Semin Radiat Oncol**. 2012;22(1):3-10.
141. Rastogi K, Jain S, Bhatnagar A-R, Gupta S, Bhaskar S, Spartacus R. *Breast cancer-related lymphedema in postmastectomy patients receiving adjuvant irradiation: A prospective study*. **Indian Journal of Cancer**. 2018;55(2):184-9.
142. Zou L, Liu FH, Shen PP, Hu Y, Liu XQ, Xu YY, et al. *The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study*. **Breast Cancer**. 2018;25(3):309-14.
143. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. *Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system*. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**. 1995;31(5):1041-2.
144. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. *Late effects toxicity scoring: The soma scale*. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**. 1995;31(5):1043-7.
145. PubMed. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. *Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy*. **Dermatology and therapy**. 2016;6(2):185-206.
146. Caporrino FA. *Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar®*. 1997.
147. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. *Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up*. **The Breast**. 2017;36:67-73.

148. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. *Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. **Lancet Oncol**. 2013;14(6):500-15.
149. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandebroek N, Theys S, et al. *Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema*. **Lymphology**. 2007;40(1):26-34.
150. Pu Y, Mao TC, Zhang YM, Wang SL, Fan DL. *The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis*. **Medicine (Baltimore)**. 2018;97(6):e9548.
151. Bachour Y, Ritt M. *Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature*. **J Plast Reconstr Aesthet Surg**. 2018;71(11):e68.
152. Harrington S, Padua D, Battaglini C, Michener LA, Giuliani C, Myers J, et al. *Comparison of shoulder flexibility, strength, and function between breast cancer survivors and healthy participants*. **J Cancer Surviv**. 2011;5(2):167-74.
153. Ebaugh D, Spinelli B, Schmitz KH. *Shoulder impairments and their association with symptomatic rotator cuff disease in breast cancer survivors*. **Medical Hypotheses**. 2011;77(4):481-7.
154. Brandini da Silva FC, José da Silva J, Sarri AJ, Paiva CE, Aloisio da Costa Vieira R. *Comprehensive Validation Study of Quality-of-Life Questionnaire Using Objective Clinical Measures: Breast Cancer Treatment Outcome Scale (BCTOS), Brazilian Portuguese Version*. **Clinical Breast Cancer**.

Apêndice 1 – Formulário padrão para extração de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Identificação do estudo	Título/ Autor/ Ano	
Desenho do estudo	Critérios de inclusão e exclusão Período da coleta de dados	
Caracterização da amostra	<p>Tamanho amostral</p> <p>Descrição do tratamento cirúrgico</p> <p>Descrição do tratamento quimioterápico</p> <p>Descrição do tratamento radioterápico</p> <p>Descrição das complicações locorregionais tardias</p> <p>*preenchimento das variáveis para cada complicação presente no estudo</p>	<p>1. Mama</p> <p>2. Axila</p> <p>1. Protocolo quimioterápico</p> <p>1. Dose total</p> <p>2. Fracionamento</p> <p>3. Campo irradiado</p> <p>4. Tecnologia</p> <p>1. Incidência</p> <p>2. Método diagnóstico</p>

Apêndice 2 – Estudos comparativos incluídos, características dos tratamentos cirúrgicos, radioterápicos e desfechos analisados

Cirurgia								Cirurgia e radioterapia								
Autor	Ano	n Total	Desenho do estudo	Núm. de pac.	Tipo de cirurgia	Quimioterapia	Num. De complicações	Núm. de pacientes	Tipo de cirurgia	Radiotherapy (Dose Gy –fração)	Tipo Radioterapia	Quimioterapia	Num. De complicações	Método diagnóstico	p value	Tempo seguimento
Ferguson	1984	1353	Coorte	736	Mastect + dissecação axilar.	-	Linfedema 23 de 247 avaliados	617 fizeram Rt	Mastectomia + dissecação axilar.	26.22 – 74.32	-	-	Linfedema 29 de 44 avaliados Ulceração de pele 9 Pneumonite 5 Osteonecrose cintura escapular e costela 6 Cardiomiopatia 2 Fibrose neurovascular 1	Circunferência - laudo radiológico + insuf. Respiratoria + hospitalização + RT homolateral fratura patológica - Identificação de obstrução parcial art. Axilar	-	Aval de linfedem: 1 ano 13 a 26 anos

Olsen	1993	161	Coorte Prospectiva	33	Mastect + dissecção axilar.	CMF	Plexopatia braquial 0	128	Mastectomia+ dissecção axilar	50 Gy em 25 frações	Megavoltagem	CMF	Plexopatia braquial 19	Avaliação clínica neuroológica	-	50 meses (13-99)
Hojiris	1999	3046	RCT ^a	784	Mastect + dissecção axilar.	CMF	Doença cardíaca isquêmica 27 de 784 (cir. de mama esquerda) Infarto agudo do miocárdio 13 de 784 (cir. de mama E)	755	Mastectomia+ dissecção axilar.	48 – 50 Gy em 22 a 25 frações	megavoltagem	CMF	Doença cardíaca isquêmica 22 de 755 (RT mama esquerda) Infarto agudo do miocárdio 14 de 755 (RT de mama E)	Dados registros de base populacional	NS	117 meses (81–171)
Contant	2000	128	Coorte retrosp.	100	Mastect + reconstrução imediate	-	Contratura capsular 10	28 13 Reconst. antes da Rt 15 Reconst. depois da Rt	Mastectomia+ reconstrução imediate	45–50 Gray em 25 frações/ boost dose 16–20 Gy	Megavoltagem	-	<u>RT antes da reconstrução:</u> Contratura capsular 9 <u>Rt depois da reconstrução:</u> Contratura capsular 5	- -	P< 0.0005	30 meses (7–67 meses)
Hojiris**	2000	84	RCT ^a	42	Mastect + dissecção axilar	CMF	Linfedema 1 Limitação ombro 2	42	Mastectomia + dissecção axilar	48 – 50 Gy em 25 frações	megavoltagem	CMF	Linfedema 6 Limitação ombro 16	Circunferência	NS 0.001	9 anos (6–13 anos)

Tengrup	2000	110	Coorte prospect	35	Quadrant + dissecação axilar	-	Linfedema 4 Limitação ombro 10	75	Quadrantectomia + dissecação axilar	50 Gy em 25 frações	-	-	Linfedema 17 Limitação ombro 44	Volumetria goniometro	-	5 anos
Johansen	2000	266	Coorte retrospect.	145	Quadrant + dissecação axilar	CMF	Linfedema 7 Limitação ombro 5 Alteração de força do braço 27 Alteração no reflexo muscular 7 Dor 19	121 *RT Axilar	Quadrantectomia + dissecação axilar	50 Gy (48 –52) em 22 a 25 frações	megavoltagem	CMF	Linfedema 21 Limitação ombro 13 Alteração de força do braço 33 Alteração no reflexo muscular 12 Dor 22	Circunferência Redução na flexão e abdução do ombro (aval física) contra a resistência e da força de preensão - subjetivo/questionário	p=0.001 p=0.007 NS NS NS	6.6 anos (3.5-10.5)

Benediktsson	2006	107	Coorte prospect	83	Mastect subcutânea com reconstrução imediata	-	contratura capsular 12	24	mastectomia subcutânea com reconstrução imediata	46 Gy em 23 frações	megavoltagem	-	contratura capsular 10	Classificação de Baker-Palmer e tonometria de aplanção	P=0,01	56 (24-60)
Deutsch	2008	1457	RCT ^u	312	Mastect. Modificada (Patey)	-	Linfedema 48	568	Mastectomia modificada (Patey) + RT	50 Gy em 25 frações	Supervoltagem	-	Linfedema 84	circunferência	p < 0.001	Inclusão de 1971 a 1974 e seguim. até 1976
Whitfield	2009	120	Transv.	69	Mastect. subcutânea com reconstrução imediata	-	0	41	mastectomia subcutânea com reconstrução imediata	40 Gy em 15 frações	megavoltagem	Antraciclina	Contratura capsular severa 8	-	p < 0.001	47 e 37 meses, respect.
Korwar	2014	92	Coorte prospect	45	Mastectomia subcutânea com reconstrução imediata	-	Perda de implante (3e12 meses) 0 Perda de implante (>1 ano) 0 Contratura capsular 6	47	mastectomia subcutânea com reconstrução imediata	-	-	-	Perda de implante (3e12 meses) 5 Perda de implante (>1 ano) 1 Contratura capsular 11	- Classificação de Baker	NS	20 meses
Warren	2014	1501	Coorte prospect	402	Mastect/ quadrantectomia	-	Linfedema 12 em 402	1099	Mastectomia/ quadrantectomia	50 - 50.4 Gy em 25 a 28 frações	megavoltagem	-	Linfedema 24 em 790	volumetria		5.4 meses (3.4-82.6)

Apêndice 3 – Artigos comparativos

Autor	n Total	Tipo de estudo/ Método diagnóstico	Critério Para comparação	Numero De pacientes	Tipo De cirurgia	Terapia sistêmica (Base)	Radio-terapia (Dose - Gy)	Tecno- logia RT	Num. Comp (%)*	Numero De pacientes	Tipo De cirurgia	Radioterapia (Dose -Gy)	Tecnologia RT	Terapia sistêmica (Base)	Num. de Comp *(%)	p valor	Tempo seguimento
Powell 1990	449	Coorte (Exame clínico/ tomografia)	fracionamento	338	Cirurgia isolada/ + dissecação axilar/ dissecação axilar nível 1	-	51 Gy em 15 frações Dose média plexo braquial: 46 Gy em 15 frações	cobalto	Plexopa-tia braquial (5.9)	111	Cirurgia isolada/ + dissecação axilar/ dissecação axilar nível 1	60 Gy em 30 frações Dose média plexo braquial: 54 Gy in 30 fractions.	cobalto	-	Plexopatia braquial (1)	P=0.09	36 a 66 meses
Gyenes 1994	37	RCT ^a (Teste de esforço/cintilografia/eletrocardiografia)	Rt mama esquerda versus controle	20	Mastectomia radical modificada	0	45Gy em 25 frações	cobalto	Hipertrofia Ventricular esquerda (30) Disfunção Diastólica (40) Disfunção valvular(15)	17	Mastectomia radical modificada	Lado direito	Cobalto Acelerador linear	0	Hipertrofia Ventricular esquerda (20) Disfunção Diastólica (53) Disfunção Valvular (23.5)	p < 0.05)	RT mama esquerda: 18,4 anos . Controle: 19 years (16.2 – 21.4)

Rodger, 1996	773	Coorte (EORTC- RTOG score)	Fraciona- mento RT	484	mastectomia	CMF TMX	45 Gy em 10 frações	Ortovolta- gem	Pele parede toracica (92.4) Tecido Subcutâneo (15.5) Linfedema (29.1) Alteração Arco costal (51.9)	289	mastectomia	45 Gy em 20frações	megavoltagem	CMF TMX	Pele parede toracica (11.1) Tecido Subcutâneo (7.6) Linfedema (14.1) Alteração Arco costal (10.9)	P < 0.001 P < 0.001 NS P < 0.001	5-8 anos e 2-5 anos, respectiva- mente
Albrecht, 2002	379	Coorte prospectivo	Dissecção axilar	257	Cirurgia conservado- ra + Dissecção axilar	-	mama 50 – 54 Gy	cobalto	Linfedema (19) Linfedema permanente (1) Dor (4) Restrição de movimento (13)	122	Cirurgia conservadora + Dissecção axilar	mama: 50 – 54 Gy Axila: 50 Gy	cobalto	-	Linfedema (3) Linfedema permanente (9) Dor - Restrição de movimento -	NS	3 anos
Johansen, 2002	266	Análise de subgrupo	Metodologia diagnóstica auto relato versus avaliação clínica	160 fótons	Cirurgia conservado- ra + Dissecção axilar	CMF TMX	Mama 50 Gy Boost (127) 9.8 Gy	Supervol- tagem fótons	Despigmen- tação (9) Telangiecta- sia (3) Fibrose mamaria (29) Boa cosmese (35)	106	Cirurgia conservadora + Dissecção axilar	Mama 50 Gy Boost (86) 8.3 Gy	Supervolta- gem eletrons	CMF TMX	Despigmen- tação (1) Telangiecta- sia (10) Fibrose (6) Boa cosmese (55)	P< 0.001 P< 0.001 P< 0.005 P= 0.002	6.6 anos

Seddon, 2002	750	Coorte retrospectivo	Rt mama esquerda versus Rt mama direita	24	Conservadora	Antraciclina Tamoxifeno	50.0 (46.0–54.0) em 12 frações + tumor boost 14.0 (10.0–15.54)	Acelerador linear	Alteração perfusão miocárdio 17 (70.8)	12	conservadora	50.0 (50.0–54.0) + tumor boost 14.0 (11.10–14.0)	Acelerador linear, cobalto 60 (2 pac)	Antraciclina Tamoxifeno	Alteração perfusão miocárdio 2 (16.7)	P = .002	6.65 (5.75–8.75) E 8.30 (6.30–10.05), respectivamente
Fehlauer, 2005	129	Coorte prosp (LENT-SOMA)	Esquemas de RT	65	lumpectomia	-	55 Gy em 22 frações	megavoltagem	Telangiectasia (15) Dor (20) Fibrose (56) Atrofia e / ou retração (31) linfedema (11)	64	lumpectomia	55 Gy em 28 frações	megavoltage m	-	Telangiectasia (2) Dor (16) Fibrose (16) Atrofia e / ou retração (3) Linfedema (5)	p = 0.0023 - p = 0.0001 p = 0.0001 -	86 meses (72–94)

Harris, 2006	961	Coort retrospectivo	Rt mama esquerda X Rt mama direita	484	Conservadora	Doxorrubicina	Mama + boost:64 Gy (59.75 a 71.60 Gy).	Megavoltagem	Doença arterial coronariana (12) Infarto Miocárdio (6) Doença cardíaca Isquêmica (8) Arritmia (12) Valvular (9)	477	Conservadora	Mama + boost:64Gy (59.75 a 71.60 Gy).	Megavoltagem	Doxorrubicina	Doença arterial coronariana(4) Infarto Miocárdio (2) Doença cardíaca Isquêmica (6) Arritmia (8) Valvular (9)	P < 0.001 P= 002 P=0.37 P=0.21 P=0.70	12 anos
Bartelink 2007	443	ECR Análise de subgrupo	Boost X não boost	278	lumpectomia	-	55 Gy	Megavoltagem	Fibrose (4.4)	165	lumpectomia	55 Gy + boost 16 Gy iridium-192 dose de 0.5 Gy por hora.	Megavoltagem	-	Fibrose (1.6)	P< .0001	10.8 anos
Borger, 2007	1601	coorte	Rt mama direita e Rt mama esquerda	731 (45.7) Mama direita	Conservadora	-	50 Gy em 25 frações	Megavoltagem e Co 60	Morte por doença cardiovasc. 14 (1.9)	731 (45.7) Mama esquerda	conservadora	50 Gy em 25 frações	Megavoltagem e Co 60	-	Morte por doença cardiovasc. 29 (3.3)	0.09	16 anos (0.15–24.3 anos)
Correa, 2007	961	coorte	Lateralidade da RT	36 mama direita	Conservadora	CMF CFD Trastuzumabe	60 a 66 Gy (mediana de 64 Gy). Mama +boost	Megavoltagem	anormalidade do teste de estresse 70 cateterização cardíaca 0,2	46 mama esquerda	conservadora	60 a 66 Gy (mediana de 64 Gy). Mama +boost	Megavoltagem	CMF CFD trastuzumabe	anormalidade do teste de estresse 30 cateterização cardíaca 3	P 0.99 P = 0.01	12 anos (2 a 24 anos)

Inomata, 2007	350	Coorte retrospectiva (CTCAE v2.0 LENT/SOMA)	fracionamento	196	Conservadora	CAF CMF	50 Gy em 25 frações + 10 Gy in 5 frações	Megvoltagem	Rigidez (21.9) Pigmentação (27.6) Dor Intermittente (29.6) ressecamento (15.8) hiperestesia (12.8) Edema 9,7% Dor Persistente 6.1% Teleangiectasia 3.1%	154	conservadora	44 Gy em 16 frações + 9 Gy em 3 frações	Megvoltagem	CAF CMF	Rigidez 33.1% Pigmentação 31.8% Dor Intermittente 26.6% ressecamento 18.6% hiperestesia 13.6% Edema 7,8% Dor Persistente 3.9% Teleangiectasia 6.5%	P = 0.02 0.38 0.54 0.73 0.81 0.53 0.49 0.20	5.77 anos
Lovey, 2007	258	RCT	HDR e Rt convencional	HDR 128	Conservadora com dissecação axilar ou PLS	AC CMF IA	HDR 50Gy ou 5.2 Gy 7frações	Elétrons Multicateter (4-13)	Necrose gordurosa HDR 36.8% Feixe de eletrons 17.5%	Rt convencional 130	Conservadora com dissecação axilar ou PLS	50 Gy 2 Gy frações	Telecobalto ou fótons de 6-MV a 9-MV	AC CMF IA	Necrose gordurosa 28.7%	NS	48 meses (3-85)
Yarnold, 2008 (START B)	2215	RCT	fracionamento	1105	Conservadora	Antraciclina CMF TMX	50 Gy em 25 frações	Megvoltagem	Doença isquêmica 1,1 Fratura óssea 0,2 Fibrose pulmonar 0,1 Cosmese 30,8	1110	Conservadora	40 Gy em 15 frações	Megvoltagem	Antraciclina CMF TMX	Doença isquêmica 0,6 Fratura óssea 0,2 Fibrose pulmonar 0,3 Cosmese 3	- - - p=0.06	5 anos

McDonald, 2008	240	coorte	Rt convencional X IMRT	Rt convencional 112	Conservadora	Doxorrubicina Ciclofosfamida.	45-50 Gy em 1.8-2-Gy boost 10-20 Gy em 2-2.5-Gy frações dose total 60-64 Gy.	Megavoltagem 6 MV	Pneumonite 2% Linfedema 4% Necrose gordurosa 2%	IMRT 87	conservadora	45-50 Gy em 1.8-2 Gy boost 10-20 Gy em 2-2.5-Gy frações dose total 60-64 Gy.	Megavoltagem 6 MV	Doxorrubicina Ciclofosfamida.	Pneumonite 1% Linfedema 0 Necrose gordurosa 0	P=1 P=0,006 p = 0.5	IMRT 6.3 anos (3.7-104 meses) RT Convenc. 7.5 anos (4.9-112 meses)
Poortmans, 2009	251	ECR Análise de subgrupo	Dose Boost	Boost 10 Gy 123	lumpectomy	-	50 Gy em 25 f Boost 10 Gy em 6 f Ou 10 Gy iridium-192 implant 0.5 Gy per hour	Megavoltagem (photons or cobalt-60)	Haematoma 8.7 Edema 4 Infecção 0.8 Seroma 2.4	Boost 26 Gy 123	lumpectomy	50 Gy em 25 frações Boost 26 Gy em 17f ou 25 Gy iridium-192 implant 0.5 Gy per hour	Megavoltagem (photons ou cobalt-60)	-	Hematoma 11.2 edema 5.6 Infecção 1.6 Seroma 4.0	NS	11.3 anos
Clæn, 2010	109	coorte retrospectivo (CTCAE) e Baker	CTCAE e Baker	86	Reconstrução autóloga/heteróloga	Antraciclina taxano	50.4 Gy em 28f Boost 10Gy	6 MV photons	Fibrose 43%	CTCAG 103	Reconstrução autóloga / heteróloga	50.4 Gy em 28 f + Boost 10 Gy	6 MV photons	Antraciclina, taxano	Fibrose 20%	Tipo de reconstrução e boost = NS	34 meses (3 - 227 meses)

McGale, 2011	34.825	Coorte prospectiva	Lateralidade/ cardio	Mama E 17.889	Conservadora	-	Dose cardíaca 6,3 Gy	-	infarto agudo do miocárdio 3,45 angina 2,51 pericardite 0,25 doença cardiovascu- lar 0,59	Mama D 17.083	conservadora	Dose cardíaca 2,7 Gy	-	-	infarto agudo do miocárdio 3,36 angina 2,45 pericardite 0,26 doença cardiovascu- lar 0,54	P=0,7 P= 0,06 = 0,6 P=0,3	30 anos
Park, 2011	129	Coorte retrospectiva	lateralidade	Lado esquerdo 59	-	Adriamici- cina 1.7%	45-50.4 Gy em 25 frações + boost 14 - 20 Gy	6-18 MV fotons	Doença arterial coronariana (2 pac) Doença cardíaca congestiva (2) Arritmia (4) Morte por causa cardíaca (1) Cardiomi- patia (1) evento cardiovascu- lar 13.5%	70 lado direito	-	45-50.4 Gy em 25 frações + boost 14 - 20 Gy	6-18 MV fotons	Adriamici- na 1.4%	Doença arterial coronariana (2 pac) Doença cardíaca congestiva (0) Arritmia (2) Morte por causa cardíaca (1)Cardiomi- patia (0) evento cardiovascu- lar 7%	p = 0.25	8.2 anos (2.1-29.4)

Varga, 2011	328	coorte (Common Toxicity Criteria version 2.0./tomografia)	Rt versus Rt + tratam. sistêmico	90	Mastectomia / cirurgia conservadora	-	50 Gy em 25 frações/boost 5-8 2 Gy/	Acelerador linear	Fibrose 25.6 Pneumonite 43.3	238	Mastectomia/ cirurgia conservadora	50 Gy em 25 frações + boost de 5-8 2 Gy/	Acelerador linear	Paclitaxel/ docetaxel/ doxorubicina/ epirubicina/ Inibidor de aromatase/ tamoxifeno	Fibrose 30.6 Pneumonite 49.1	-	3 meses e 1 ano*
Budrukhar, 2012	171	Coorte	Rt intra operatória X RT pós operatória	107	-	-	Iridium	Braquiterapia intra-operatória	Necrose gordurosa 17	64	-	34 Gy em 10 frações. 2 frações por dia	Braquiterapia Pós operatória	CMF CAF CEF AC	Necrose gordurosa 18	0.84	24 meses (4-62)
Chan, 2013	5334	Coorte prospectiva	Fracionamento cardio	Conven- cional 940	Quadran- tectomy/ mastectomia	- Não foi feito trastuzu- mabe	45-50 Gy em 25 frações/ com 50.4 Gy em 28 frações + boost.	Megavolta- gem	Infarto Agudo do miocárdio (Esq) 24 de 485 (Dir) 17 de 455 ICC (Esq) 28 de 485 (Dir) 13 de 455 arritmia (Esq) 35 de 485 (Dir) 34 de 455 ateroscle- rose corona- riana (ESq) 27 de 485 (Dir) 19 de 455	Hipofra- ciona- mento 4394	Quadrantecto- mia/ mastectomia	40-44 Gy em 16 frações + boost	Megavolta- gem	- Não foi feito trastuzu- mabe	Infarto Agudo do miocárdio (Esq) 107 de 2221 (Dir) 98 de 2173 ICC (Esq) 86 de 2221 (Dir) 90 de 2173 arritmia (Esq) 153 de 2221 (Dir) 134 de 2173 ateroscle- rose corona- riana (Esq) 125 de 2221 (Dir) 118 de 2173	NS	13.2 (11-18) anos

Veronesi,2013	1305	ECR	Rt convencional X Rt intraoperatória	654 RT externa	Conservadora + dissecação axilar (LND +)	-	50 Gy em 25 f, boost 10 Gy em 5 f	Acelerador linear	pele 5 de 464 Necrose 10 de 146	651 RT intraoperatória	Conservadora + dissecação axilar (LND +)	21 Gy em 1 dose	acelerador linear	-	pele 6 de 412 Necrose 22 de 151	0-0002 0-04	5-8 anos (4-1-7-7)
Livi, 2015	520	ECR	Rt convencional de mama toda X RT parcial com IMRT	Mama toda, convencional 260	Conservadora	-	50 Gy em 25 frações + boost de 10 Gy em 5 frações	Acelerador linear	fibrose da pele 2	260 Rt parcial com IMRT	conservadora	30 Gy em 5 frações	Acelerador linear	-	fibrose da pele 0	p = 0.045	5.0 anos (3.4-7.0)

Apêndice 3 – Artigos com 3 grupos comparativos

Autor	n Total	Tipo de estudo/ Método diagnóstico	Critério Para comparação	Numero De pacientes	Radioterapia (Dose - Gy)	Tecnologia RT	Num. Comp (%)*	Numero De pacientes	Radioterapia (Dose - Gy)	Tecnologia RT	Num. de Comp *(%)	Numero De pacientes	Radioterapia (Dose - Gy)	Tecnologia RT	Num. de Comp *(%)	p valor	Tempo seguimento
Yarnold, 2008 (START A)	2236	ECR	Fracionamento	749	50 Gy em 25 frações	Acelerador linear	Doença isquêmica 0,4 Fratura óssea 0,1 Fibrose pulmonar 0	750	41.6 Gy em 13 frações	Acelerador linear	Doença isquêmica 0,3 Fratura óssea 0,3 Fibrose pulmonar 0,3	737	39 Gy em 13 frações	Acelerador linear	Doença isquêmica 0,7 Fratura óssea 0,1 Fibrose pulmonar 0,1	- - -	5.1 anos (4.4 – 6)
Johansson, 2002	150	Coorte prospectivo LENT/SOMA	Fracionamento	71	44 Gy em 11 frações	Cobalto e Megavoltagem	Fibrose 86% Edema mamario 70% Plexopatia braquial 63% Neuropatia 49%	23	44 Gy em 11 frações	Cobalto e megavoltagem	Fibrose 100% Edema mamario 69% Plexopatia braquial 48% Neuropatia 22%	56	45 Gy em 14 – 15 frações	Cobalto e megavoltagem	Fibrose 66% Edema mamario 25% Plexopatia braquial 14% Neuropatia 5%	- - -	34 anos
Hayes, 2008	2579	Coorte	campo irradiado	2169	46 Gy mama	Ortovoltagem Megavoltagem	Linfedema 16%	226	46 Gy Mama + SC+	Ortovoltagem Megavoltagem	Linfedema 23%	184	46 Gy Mama + SC + Axila	Ortovoltagem Megavoltagem	Linfedema 21%	p = 0.0001	81 meses (3–271)

Apêndice 4 – Estudos não comparativos

Autor	Desenho do estudo	Tempo de segmento	N total	Dor (%)	Linfedema (%)	Breast fibrosis (%)	Axilar fibrosis (%)	Contratura capsular (%)	Resultado Cosmético Insatisfatório (%)	Plexopatia braquial (%)	Limitação de movimento de ombro (%)	Alteração de força (%)	Alteração sensibilidade (%)	Alteração em parede torácica (%)	Necrose gordurosa (%)	Seroma (%)	Infeção (%)	Hiperpigmentação/ Hipopigmentação (%)	Retração deformação (%)	Telangiectasia (%)	Pneumonia (%)	Bronquiolite obliterante (BOOP) (%)	Fibrose pulmonar (%)	Alteração em arco costal (%)	Infarto miocárdio (%)	Alteração perfusão/ parede torácica (%)	
Martinez 1983	Transv	26 meses	76	-	10	18	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kissin 1986	Transv.	12 meses	200	-	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sheldon 1987	Transv.	65 meses (16 -158)	192	-	6	-	-	-	19	4	4	-	-	4	-	-	-	-	17	5	-	-	-	-	-	-	-
Keramopoulos 1993	Caso controle	-	104	17	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arraigada 1993	Coorte	84 meses	372	-	2,95	-	-	-	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	1,3	-	-	-
Mark 1996	transv	7 anos	21	-	-	-	-	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Huang 2000	Transv.	8 anos	109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29	-	-	-	-
Johansson 2000	Coorte	34 anos	71	27	-	86	-	-	-	63	49	80	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Lind 2002	Transv.	24 meses (6-72)	613	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.4	-	-	-	-	
Meric 2002	Transv.	89 meses	294	-	13.6	28.9	1.7	-	-	7	4.8	-	-	-	7	-	-	-	-	7	-	2	3	-	-
Kawan, 2002	Transv.	2 anos	469	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Amichett 2003	Transv.	39 meses (18-54)	481	43.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hoeller 2003	Trans	8 meses (4.7-18)	259	54	-	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	77	20	-	-	-	-	
Bajrovic 2004	Coorte	98 meses (53-239)	140	-	-	-	-	-	-	13. 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hinrichs 2004	Coorte	741 dias (31-2467 dias)	105	-	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Malas 2004	Coorte	18 meses	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	-	-	
Strnad 2004	ECR Analise interina	12 meses	176	-	-	12/17 2 (7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/172 (0.6)	-	-	-	-	
Allen 2005	Caso- controle	6 meses	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	
Amin- Zimmerma n, 2005	Coorte	78 meses (20-127) meses	273	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	7.7	-	-	
Dorr, 2005	Transv	12 meses	451	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	

Ishiyama, 2006	Transv.	3.8 anos (0.67-11) Anos	193	73	34	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	85	19	-	-	-	-
Jagsi, 2007	Coorte	6.8 anos (1mês- 20.3 anos)	834	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44	-
Correa, 2008	coorte	12 anos (2-25) anos	62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55 e 24 respect
Lauridsen, 2008	Transv.	27 meses (18-60)	132	Cica- triz (30)	26	-	-	-	-	-	9	15	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				Pesco- ço braço, om- bro (31)																				
Slampa, 2008	Coorte	44 meses (30-53)	19	-	-	(G1) 42.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.3	-	-	-	-
						(G2) 10.5																		
Ogo, 2010	Coorte	5.6 meses (3-12).	616	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.9	-	-	-
Nelson, 2009	Transv	36.1 meses	1440	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piroth, 2009	Transv.	24.9 meses (2.6-11)	30	9.1	-	-	-	56.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86.6	-	-	-	-	-
Pinnarò, 2010	coorte	43 meses (36-52)	39	-	-	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.1	-	-	-	-
Ravi, 2010	coorte	28 meses (4 e 53)	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Berrang, 2011	RCT ^a	37 meses (0.25-9.4) meses	85	-	Edema mama (6)	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12/6	-	20	-	-	-	-	-
Nesvold, 2011	Trans.	4.1 anos	255	38	17	-	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carnevale, 2013	Transv	19 meses	46	-	-	-	-	65 (II)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-
								11 (III)																	
								7 (III) e (IV)																	
Garsa, 2013	Transv.	56 meses	236	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lyngholm, 2013	RCT ^a	12 anos (7-20)	214	-	17	23	-	-	16	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Johansen, 2014	Coorte	42 meses (29-58)	183	22	15	6	-	-	-	-	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vargo, 2014	Transv.	66.3 (0.23-122.1)	157	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27	-	-	-	-	-
Wu,2014	LENT-SOMA)	80 meses (74-85)	31	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bush, 2014	RCT ^a	60 meses	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
Kalos, 2015	Coorte	12 meses	120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.83	-	-	-	-

Nose, 2015	Coorte	26 meses (15-41 meses).	46	(G1) 39	-	(G1) 44	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	35/2	-	15	-	-	-	2.1 7	-	-
Timothy, 2015	ECR	9,5 anos	1832	(G2) 7	6	(G2) 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				(G3) 2		(G3) 4																				

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Comitê de Ética em Pesquisa
Parecer Ad Referendum

Para: Rafael Leonardo Cunha de Araújo

De: Thiago Buosi Silva
Coordenador Adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 11/08/2016

Projeto de pesquisa: **1198/2016**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos recebeu o estudo intitulado “**Complicações locais associadas à radioterapia no tratamento locorregional do câncer de mama: Revisão sistemática.**”, o qual foi cadastrado sob o número **1198/2016**.

Declaramos estar cientes da realização do projeto de pesquisa supracitado, e que por se tratar de pesquisa com Revisão de Literatura, não há necessidade de apreciação/aprovação do CEP.

Atenciosamente,

Thiago Buosi Silva
Coordenador Adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

Anexo B - Ferramenta da Colaboração Cochrane utilizado para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção		
1. Geração da sequência aleatória	Descrever detalhadamente o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés:
		Tabela de números randômicos.
		Geração de números randômicos por computador.
		Arremesso de moeda.
		Embaralhamento de cartões ou envelopes.
		Jogando dados.
		Sorteio.
		Minimização.
		Alto risco de viés
		Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento.
		Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão.
		Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário.
		Alocação pelo julgamento do profissional.
		Alocação pela preferência do participante.
		Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios.
Alocação pela disponibilidade da intervenção.		
Risco de viés incerto:		
Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.		
2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Baixo risco de viés:
		Ocultação de alocação por uma central.
		Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica.
		Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.
		Alto risco de viés:
		Utilizando um processo aberto de randomização.
		Envelopes sem critérios de segurança.
		Alternância ou rotação.
		Data de nascimento.
		Número de prontuário.
Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.		

1. Ocultação de alocação		Risco de viés incerto:
		Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. É o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.
Viés de performance		
3. Cegamento de participantes e profissionais Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	Baixo risco de viés:
		Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento.
		Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
		Alto risco de viés:
		Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento.
		Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.
		Risco de viés incerto:
		Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés. O estudo não relata esta informação.
Viés de detecção		
4. Cegamento de avaliadores de desfecho Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	Baixo risco de viés:
		Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento. Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

		<p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento.</p> <p>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés.</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
Viés de atrito		
<p>5. Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise.</p> <p>Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões.</p> <p>Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos.</p> <p>Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse.</p> <p>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos.</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito.</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p>

		<p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção.</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito.</p>
		<p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento.</p>
Viés de relato		
<p>6. Relato de desfecho seletivo</p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p>

		<p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados.</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados.</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado).</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise.</p> <p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p>
		<p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
Outros vieses		
7. Outras fontes de viés	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.</p> <p>Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p>
		<p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo.</p>
		<p>Foi alegado como fraudulento;</p>
		<p>Teve algum outro problema.</p>
		<p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Anexo C- Itens metodológicos para análise de estudos não randomizados - MINORS

1. Objetivo claramente definido	A questão abordada deve ser precisa e relevante na literatura.
2. Inclusão de pacientes consecutivos	Os pacientes adequados devem ser incluídos de maneira consecutiva durante o período descrito.
3. Coleta prospectiva dos dados	Informações coletadas de acordo com protocolos estabelecidos antes do início do estudo.
4. Desfechos apropriados ao objetivo do estudo	O desfecho deve estar relacionado a questão apresentada no objetivo. Devem ser baseados na intenção do tratamento.
5. Avaliação imparcial do desfecho	Avaliação cega dos desfechos escolhidos e avaliação duplo-cega dos desfechos secundários. As causas para sua não realização devem ser descritas.
6. Período de seguimento adequado para o desfecho avaliado	Seguimento suficientemente longo para permitir a verificação do desfecho principal e possíveis efeitos adversos.
7. Perda de seguimento menor que 5%	Todos os pacientes devem ser incluídos no seguimento. A proporção de perda de seguimento não deve ser maior que a proporção dos pacientes que apresentaram o desfecho principal.
8. Cálculo prospectivo do tamanho da amostra	O tamanho da amostra para detectar a diferença de interesse com intervalo de confiança de 95%, de acordo com a incidência esperada do evento, a análise do nível de significância e a força estatística quando os desfechos são comparados.
Análise adicional para estudos comparativos	
9. Grupo controle adequado	Exame diagnóstico e tratamento padrão ouro de acordo com a literatura publicada.
10. Grupos contemporâneos	Os grupos caso e controle devem ser analisados no mesmo período estudado.
11. Similaridade entre os grupos	Os grupos comparados devem ser similares para outras características além da intervenção estudada. Vieses de confusão poderiam invalidar os resultados.
12. Análise estatística adequada	Verificar se os testes estatísticos estão de acordo com o tipo de estudo, com o cálculo do intervalo de confiança ou com o risco relativo.

Anexo D - Lista de itens de verificação para análise da revisão sistemática e meta- análise – PRISMA (Itens preferencialmente relatados para revisões sistemáticas e meta-análises)

Item	Seção/ Tópico	Descrição
1	Título	Identificação do estudo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos.
2	Resumo estruturado	Resumo estruturado que inclua: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número do registro da revisão sistemática.
Introdução		
3	Lógica	Descreve a lógica da revisão no contexto do que já é conhecido
4	Objetivos	Declara as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).
Método		
5	Projeto e registro	Indica se existe um projeto e onde poderia ser encontrado e, se disponível, fornece o número do registro.
6	Critério de elegibilidade	Especifica as características do estudo e relata as características utilizadas para elegibilidade e lógica do seu uso.
7	Fontes de informação	Descreve todas as fontes de informação na busca e a última data de busca.
8	Busca	Apresenta a estratégia eletrônica de busca completa para pelo menos uma base de dados, incluindo qualquer limite utilizado, de forma a ser reproduzível.
9	Seleção dos estudos	Indica o processo de seleção dos estudos (rastreamento, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e/ou metanálise).
10	Processo de coleta de dados	Descreve o método de extração dos dados dos artigos e qualquer forma para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.
11	Dados	Lista e define todas as variáveis para os dados utilizados e todos os pressupostos e simplificações realizados.
12	Risco de viés dos estudos individuais	Descreve os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificação se o viés ocorre no estudo ou no desfecho) e como essa informação foi utilizada para a síntese dos dados.
13	Resumo das medidas	Indica a forma de resumir as medidas.
14	Síntese de dados	Descreve os métodos para manipulação e combinação dos resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.

15	Risco de viés em todos os estudos	Especifica qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência acumulada (viés de publicação, descrição seletiva dos estudos).
16	Análise adicional	Descreve os métodos para análise adicional (sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão) e, se realizados, indica onde foram pré-especificados.
Resultados		
17	Seleção dos estudos	Fornece o número de estudos rastreados, avaliados como elegíveis e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.
18	Características dos estudos	Para cada estudo, apresenta as características para cada dado extraído e fornece citações.
19	Risco de viés nos estudos	Apresenta os dados de risco de viés de cada estudo e, quando disponível, qualquer avaliação no desfecho (veja item 12).
20	Resultado dos estudos individuais	Para todos os desfechos considerados apresentar, para cada estudo: (a) resumo dos dados para cada grupo de intervenção (b) efeito estimado e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico do tipo forest plot
21	Síntese dos resultados	Apresenta o resultado de cada metanálise feita, incluindo os intervalos de confiança e medidas de consistência.
22	Risco de viés nos estudos	Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés nos estudos (veja item 15).
23	Análise adicional	Fornece os resultados das análises adicionais, se feitas.
Discussão		
24	Resumo da evidência	Resume os principais achados, incluindo a força de evidência de cada desfecho principal; considera sua relevância para os grupos chave.
25	Limitações	Discute as limitações em nível do estudo e dos desfechos e no nível da revisão.
26	Conclusões	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.
27	Financiamento	Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros auxílios; papel dos financiadores para a revisão sistemática.

Anexo E - Escala LENT/SOMA (Late Effects of normal Tissue/ Subjective Objective Management- Analytic) de avaliação dos efeitos da radioterapia

MAMA

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
SUBJETIVO DOR	Hiper-sensação ocasional, ou mínima	Intermitente e tolerável	Persistente e intensa	Refratária e insuportável
OBJETIVO EDEMA	Assintomático	Sintomático	Disfunção secundária	-
FIBROSE/NECROSE GORDUROSA	Mal palpável, aumento da densidade	Definido aumento de intensidade e fibrose	Densidade muito marcada, retração e fixação	-
TELANGIECTASIA	< 1 cm ²	1cm ² -4 cm ²	> 4 cm ²	-
LINFEDEMA	Aumento de 2 a 4 cm	>4 a 6 cm	>6 cm	Braço inútil
RETRAÇÃO E ATROFIA	10 a 25%	>24 a 40%	>40 a 75%	
ULCERAÇÃO	Epidérmica apenas, ≤1cm ²	Dérmica apenas, >1cm	subcutâneo	Exposição óssea, necrose
MANEJO DOR	Ocasional – não narcótico	Regular – não narcótico	Regular - narcótico	Intervenção cirúrgica
EDEMA			Intervenção médica	Intervenção cirúrgica/ mastectomia
LINFEDEMA		Elevação do membro, meia elástica	Envolvimento de compressão/ fisioterapia intensiva	Intervenção cirúrgica/ amputação
ATROFIA				Intervenção cirúrgica/ mastectomia
ULCERAÇÃO		Intervenção médica	Intervenção cirúrgica/ debridamento	Intervenção cirúrgica/ mastectomia
ANÁLISE				
FOTOGRAFIAS	avaliação de alterações cutâneas como atrofia, retração ou fibrose			
FITA MÉTRICA	avaliação do tamanho da mama e diâmetro do antebraço			
MAMOGRAFIA	avaliação da espessura da pele e densidade da mama			
TOMOGRAFIA	avaliação do tamanho da mama, atrofia da gordura e densidade da fibrose			