



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA -
TRABALHO FINAL

ANDRÉ FILIPE RODRIGUES ABREU

PNEUMONITE RÁDICA NO CANCRO DA MAMA

Descrição de Caso Clínico e Revisão de Literatura

ÁREA CIENTÍFICA DE Oncologia

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professor Doutor José Manuel Nascimento Costa
Dra. Inês Nobre Góis Pires Rombo

Fevereiro 2021

TÍTULO: PNEUMONITE RÁDICA NO CANCRO DA MAMA

Descrição de Caso Clínico e Revisão de Literatura

Autor: André Filipe Rodrigues Abreu

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: abreu1997@gmail.com

Orientador: Professor Doutor José Manuel Borges Nascimento Costa

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: nascimentocosta@ci.uc.pt

Índice

Abstract	3
Resumo	4
Introdução	5
Caso Clínico	7
Discussão	11
Conclusão	12
Agradecimentos	13
Referências.....	14
Anexos.....	16

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the most prevalent malignancies. In the early stages, radiotherapy is generally used after conservative surgery, in order to increase loco-regional control. Usually it is well tolerated, however, rare serious side effects, such as radiation pneumonitis, can appear weeks to months after this treatment. Some studies point to several potential risk factors, including the dose in the homolateral lung, systemic treatment, age and relevant comorbidities.

Clinical Case: A 35-year-old woman with a history of asthma who underwent tumorectomy for breast carcinoma, followed by external radiotherapy, hormone therapy and chemical castration. Following a persistent and aggravated respiratory condition, a diagnosis of radiation pneumonitis was established six months after the end of the radiotherapy treatment, documented by imaging exams and with histological confirmation. The subsequent initiation of corticoid therapy resulted in a frank clinical improvement of the patient with resolution of the condition.

Conclusion: The present case, well documented from a clinical, laboratory, imaging and anatomopathological point of view, highlights the risk factors associated with the development of radiation pneumonitis, seeking to awaken attention to a complication that, although rare, has a specific therapeutic approach to reduce the morbidity associated with this pathology.

Key-words: Radiation Pneumonitis, Radiotherapy, Breast Cancer

Resumo

Introdução: O cancro da mama é uma das neoplasias malignas com maior incidência. Nos estádios iniciais, a radioterapia é, geralmente, utilizada após a cirurgia conservadora, de forma a aumentar o controlo loco-regional. Habitualmente bem tolerada pode, contudo, apresentar raros efeitos secundários graves, como a pneumonite rádica, que pode surgir semanas a meses após o tratamento. Alguns estudos apontam vários fatores de risco potenciais, incluindo a dose no pulmão homolateral, o tratamento sistémico, a idade e comorbilidades relevantes.

Caso Clínico: Mulher de 35 anos, com antecedentes de asma, submetida a tumorectomia por carcinoma da mama, seguida de radioterapia externa, hormonoterapia e castração química. Na sequência de quadro respiratório persistente e agravado, é estabelecido o diagnóstico de pneumonite rádica, seis meses após finalizar o tratamento de radioterapia, documentado imagiologicamente e com confirmação histológica. O início subsequente de terapêutica dirigida resultou numa melhoria clínica franca da doente com resolução do quadro.

Conclusão: O presente caso, bem documentado do ponto de vista clínico, laboratorial, imagiológico e anátomo-patológico, coloca em evidência os fatores de risco associados ao desenvolvimento de pneumonite rádica, procurando despertar a atenção para uma complicação que, apesar de rara, tem terapêutica direcionada que permite diminuir a morbilidade associada a esta patologia.

Palavras-Chave: Pneumonite Rádica, Radioterapia, Cancro da mama

Introdução

O cancro da mama apresenta-se como a neoplasia maligna com maior incidência e prevalência no mundo. Dados epidemiológicos de 2020 estimam 7 041 novos casos e 27 051 casos prevalentes em Portugal, num total de 2 261 419 novos casos com uma prevalência de 7 790 717 no mundo. (1,2)

O tratamento da neoplasia da mama implica o envolvimento de uma equipa multidisciplinar e, frequentemente, requer um tratamento multimodal que combina terapêuticas loco-regionais, como a cirurgia e a radioterapia, e sistémicas. (3)

Nos estádios iniciais, após cirurgia conservadora, a radioterapia sobre a mama operada, a título adjuvante, desempenha um papel chave ao diminuir o risco de recidiva local.(4) Da mesma forma, a radioterapia diminui a recidiva local quando estão presentes os seguintes fatores de risco: margens cirúrgicas positivas após mastectomia, 4 ou mais gânglios axilares metastizados (devendo ser considerada entre 1 a 3 gânglios positivos) e nos estádios pT3 ou pT4. No carcinoma localmente avançado, a radioterapia neoadjuvante pode ser utilizada para melhorar o *outcome* oncológico e otimizar as condições loco-regionais quando não estão reunidas as condições necessárias à intervenção cirúrgica, após tratamento sistémico neoadjuvante. (3,4)

Com a constante evolução dos aceleradores lineares e das técnicas de radioterapia, houve uma diminuição dos efeitos secundários e da prevalência dos mesmos nas doentes irradiadas. Contudo, ao irradiar a mama, parte do tecido pulmonar subjacente é, inevitavelmente, irradiado, podendo originar pneumonite rádica. (5-8)

A pneumonite rádica consiste numa inflamação aguda do tecido pulmonar previamente exposto a radiação ionizante. (7-9) Após a irradiação do pulmão, inicia-se uma cascata de eventos que origina um ciclo vicioso de inflamação(6), podendo levar semanas ou meses a manifestar-se sob a forma de pneumonite rádica, culminando, meses a anos depois, em fibrose pulmonar, devido a inflamação cumulativa. (6,7,9-11)

Os doentes com esta entidade podem ser assintomáticos, apenas com evidência imagiológica, ou apresentar quadros exuberantes que necessitem de hospitalização. Os sintomas mais frequentes são tosse não produtiva, dispneia, febre e mal-estar geral. O exame físico, apesar de não ser muito específico, pode evidenciar crepitações à auscultação pulmonar. (6,8-11)

O diagnóstico de pneumonite rádica é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico, nomeadamente exames laboratoriais, exames de imagem, broncofibroscopia e biópsia das áreas com alterações imagiológicas suspeitas. (6,10,11) Durante a avaliação médica, a pneumonite rádica tem sido descrita com

recurso a testes pulmonares funcionais, como a capacidade de difusão do monóxido de carbono, que fica frequentemente diminuída, indicando um processo restritivo.(8)

Há inúmeros fatores que podem alterar o risco de desenvolver esta patologia, sendo os mais consensuais a idade superior a 65 anos, a realização de tratamento sistémico (neo)adjuvante, sobretudo se com tamoxifeno ou quimioterapia com taxanos, a dose de irradiação do pulmão homolateral e a presença de doença pulmonar prévia. Vários estudos têm demonstrado que a pneumonite rádica clinicamente significativa é rara quando o constrangimento de dose do pulmão ipsilateral ($V_{20}<30\%$) é respeitado. (5,6,8-13)

Quando nos referimos ao tratamento, os estudos apontam como melhor opção o uso de glucocorticóides, após exclusão de infeção, e nos doentes sintomáticos. Os doentes assintomáticos não necessitam de tratamento. (5,6,9-11)

Com este caso, pretende-se dar relevância a um efeito secundário que, apesar de raro, pode causar morbidade importante, dada a elevada incidência e prevalência do cancro da mama. Tratando-se de um diagnóstico de exclusão com um tratamento simples e direcionado, é importante evidenciar fatores de risco e clínica associados, de modo a diminuir a morbidade associada a esta patologia.

Caso Clínico

Trata-se de uma doente caucasiana de 35 anos, sexo feminino, enfermeira de profissão e que apresentava como antecedente pessoal de relevo a presença de asma. Em junho de 2017, foi diagnosticada com carcinoma papilar invasor da mama direita, cT2 cN0 cM0, estágio IIA, subtipo intrínseco Luminal A. Foi submetida a tumorectomia, cujo estudo histopatológico confirmou estadiamento pT2 pN0 (sn), seguida de radioterapia externa conformacional 3D com fracionamento convencional (50Gy/25fr/5 semanas) dirigida à mama direita com *boost* à loca tumoral de 10Gy/5fr/1 semana, hormonoterapia com tamoxifeno e castração química com Goserelina. Relativamente ao tratamento de radioterapia, o histograma dose-volume demonstrava que a V20 do pulmão direito (homolateral) foi de 14,687% (Figura 2).

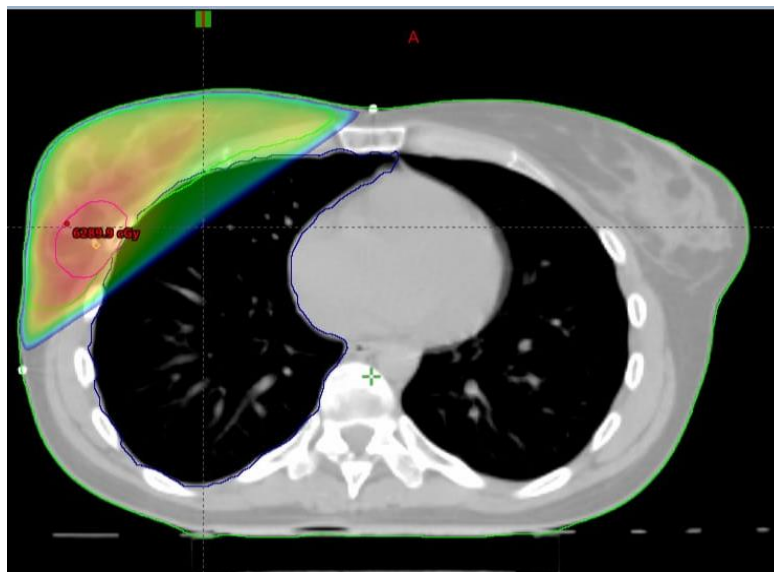


Figura 1: Color wash

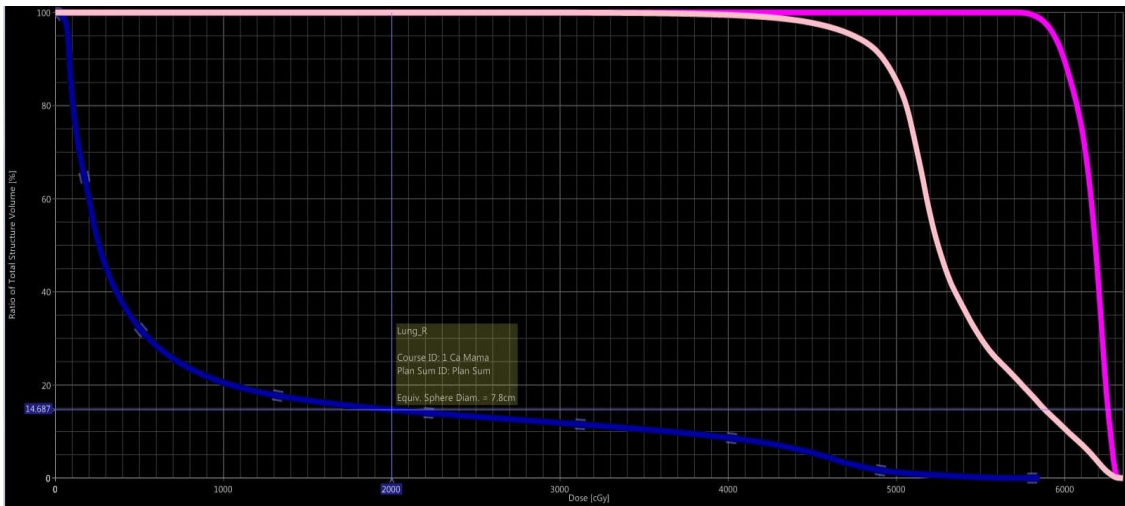


Figura 2: Histograma Dose – Volume
 Azul – Pulmão ipsilateral (direito)
 Cor-de-rosa claro - *Planning Target Volume* mama
 Magenta - *Planning Target Volume* boost

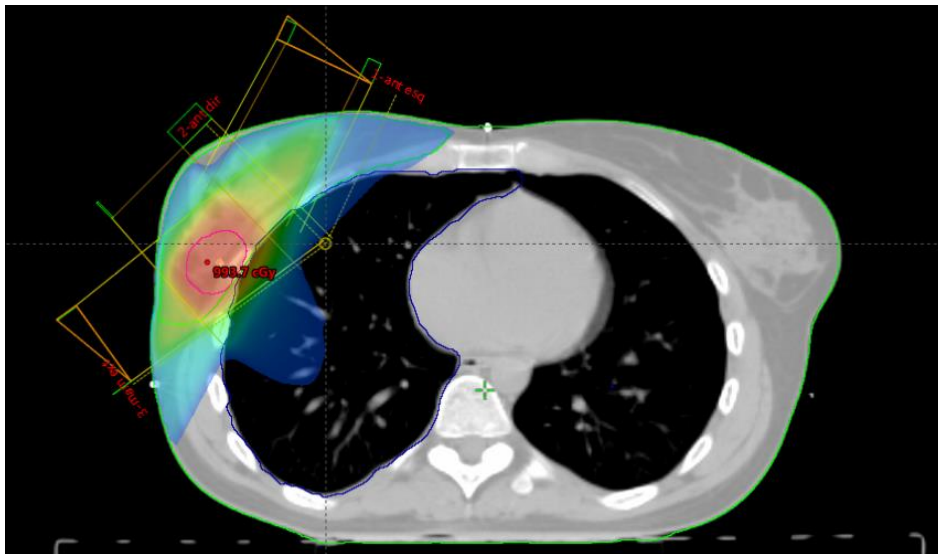


Figura 3: Color wash com distribuição de baixas doses e representação dos campos de tratamento para o boost

Após 5 meses do término da radioterapia, a doente iniciou quadro com agravamento progressivo de acessos de tosse seca, dispneia para pequenos esforços e astenia, sem alterações ao exame objetivo. Foram realizados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente uma tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, que destacava áreas de consolidação com broncograma aéreo, de provável natureza inflamatória, nos lobos médio e inferior do pulmão direito.

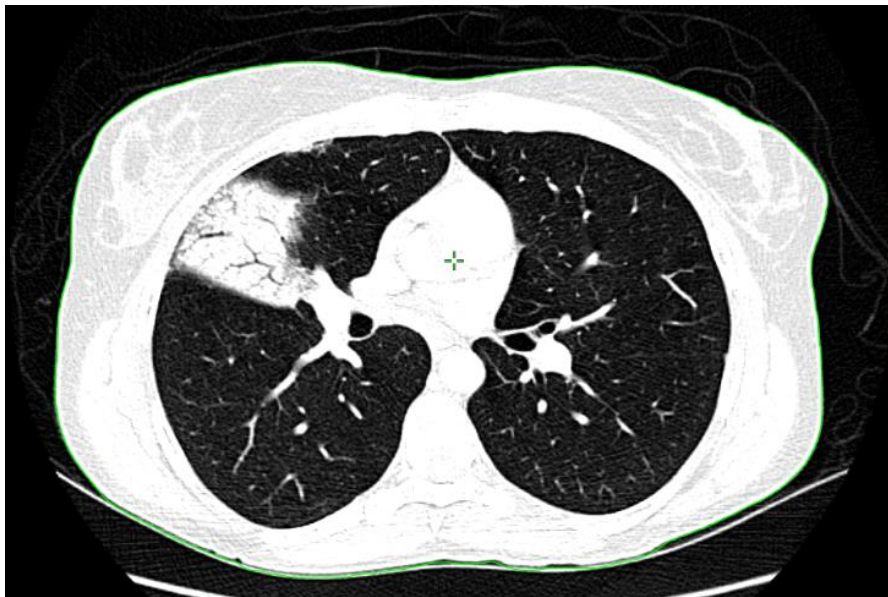


Figura 4: Imagem de tomografia computadorizada com representação da área de consolidação com broncograma aéreo

Analiticamente, destacava-se apenas a elevação de C3 e C4. Através do recurso a broncoscopia flexível da árvore brônquica direita, foi obtido um lavado bronco-alveolar que não detetou células neoplásicas, tendo sido negativo para pesquisa bacteriológica. Foram, igualmente, realizadas biópsias transbrônquicas pulmonares com estudo histopatológico, descrito como eixo broncovascular com ligeiro reforço fibrótico e dois eixos mostrando espaços alveolares com ligeiro espessamento dos septos, com escassa fibrose, ao longo dos quais há infiltrado linfoplasmocitário moderado e discreta hiperplasia reativa de pneumócitos tipo 2 do revestimento alveolar. As provas de função respiratória apresentavam diminuição na prova de difusão alvéolo capilar pelo monóxido de carbono (DLCO) - 69%.

Estes aspetos foram compatíveis com pneumonite rádica, tendo-se, assim, estabelecido o diagnóstico em março de 2018, pela conjugação final da clínica com os achados imagiológicos e histológicos. A doente iniciou terapêutica dirigida com corticóides em

alta dose, 40mg de prednisolona, que diminuiu, progressivamente, até perfazer 6 meses, apresentando melhoria progressiva do quadro. Posteriormente, manteve uma dose de 5mg de prednisolona, de manutenção, durante mais meio ano. Após o início da corticoterapia, foi realizada a suspensão do tamoxifeno. Dois meses depois, retomou hormonoterapia com anastrozol, tendo iniciado grave compromisso funcional articular associado a este fármaco. Assim, após resolução do quadro de pneumonite rádica, optou-se por substituir o anastrozol pelo tamoxifeno com vigilância ativa por parte da Pneumologia.

Nas consultas de seguimento, a doente apresentou melhoria subjetiva e objetiva do quadro clínico, mesmo após retorno   atividade profissional, traduzidas pelo questionário de Leicester Cough Quest, pela evolu o positiva na prova de difusão alvéolo capilar pelo monóxido de carbono (DLCO 64%→69%→73%) e pela remissão das áreas de consolida o com broncograma aéreo de pneumonite rádica, a nível imagiológico.

Discussão

As doentes com cancro da mama são submetidas, frequentemente, a um tratamento multimodal. (3) Neste caso clínico, o tumor da doente encontrava-se num estágio inicial, estágio IIA, e era um subtipo intrínseco luminal A, pelo que, de acordo com as *guidelines* nacionais e internacionais, a doente foi submetida a cirurgia conservadora da mama direita, seguida de terapêutica adjuvante local (radioterapia sobre a mama operada) e sistémica (tamoxifeno) com castração química. (4)

Com recurso à técnica 3D conformacional, é possível controlar, de forma rigorosa, o volume de tecido pulmonar subjacente irradiado, de forma a diminuir a ocorrência de efeitos secundários, como a pneumonite rádica. (5-8) A percentagem de pulmão irradiado será sempre a menor possível em cada caso e vários estudos têm demonstrado que a ocorrência de pneumonite rádica clinicamente significativa é rara, quando a percentagem de pulmão homolateral que recebe 20Gy ou mais é inferior a 30% ($V_{20} < 30\%$). (12) No caso relatado, a V_{20} era de 14,687%, logo a probabilidade de ocorrência de pneumonite rádica clinicamente significativa, tendo em conta este fator isolado, era baixa.

Outros fatores têm sido associados à ocorrência de pneumonite rádica, como o uso de tratamento sistémico, sobretudo a associação de tamoxifeno com radioterapia, presente no caso clínico. Já a associação de radioterapia com inibidores da aromatase, como o anastrozol, não tem sido demonstrada como fator de risco. (8) A presença de doença pulmonar prévia, nomeadamente a asma, tem sido associada, em alguns estudos, como fator de risco. A idade da doente, 35 anos, não terá contribuído como fator de risco para a pneumonite rádica, uma vez que a associação é para doentes com idade superior a 65 anos. (8,13)

Numa doente que já apresentava patologia pulmonar de base, o diagnóstico de pneumonite rádica foi possível depois da associação da clínica com os achados dos exames complementares de diagnóstico, principalmente após a caracterização histopatológica das biópsias.

Com o diagnóstico confirmado, foi possível instituir terapêutica dirigida, obtendo-se resolução do quadro, melhorando significativamente a morbilidade associada a este efeito secundário.

Conclusão

O presente caso clínico, particularmente bem documentado do ponto de vista clínico, laboratorial, imagiológico e anátomo-patológico, coloca em evidência fatores de risco associados ao desenvolvimento de pneumonite rádica, como a irradiação da mama após cirurgia conservadora da mesma, tratamento sistémico com tamoxifeno e a existência de patologia pulmonar de base, apesar do constrangimento de dose do pulmão ipsilateral (V20) ter sido cumprido.

Pretende-se despertar a atenção para uma complicação rara, mas que surge como efeito secundário de um tratamento frequentemente utilizado em doentes com neoplasia da mama (neoplasia com maior incidência e prevalência no mundo). Assim, importa realçar e estar atento à possibilidade da existência desta entidade, uma vez que tem terapêutica direcionada que permite diminuir a morbilidade associada à mesma.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Diana Correia, minha co-orientadora, e à Dra. Inês Nobre Góis, minha orientadora, cuja orientação e apoio constante foram fundamentais para realizar este trabalho.

Gostaria de agradecer à nossa doente pela disponibilidade, que possibilitou a realização deste trabalho.

Um obrigado aos meus pais, pois deram-me as ferramentas e o apoio para chegar onde estou hoje.

Por fim, um especial agradecimento a Joana Coelho, André Carmo, Inês Nunes e Inês Brasil que sempre estiveram ao meu lado e deram um grande apoio, tanto a nível académico como emocional.

Referências

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today - Portugal Population Fact Sheets. 2020;501:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
2. WHO - International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020 - Global fact sheet. 2020;419:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 1194–1220;
4. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Vol. 87, *Ginekologia Polska*. Studio K Krzysztof Molenda; 2016 [cited 2020 Dec 4]. p. 659–63. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0062/38390
5. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, Vooijs MA. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front Oncol*. 2019;9(September):1–16.
6. Giridhar P, Mallick S, Rath GK, Julka PK. Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(7):2613–7.
7. McGovern K, Ghaly M, Esposito M, Barnaby K, Seetharamu N. Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: A focused review. *Futur Sci OA*. 2019;5(5).
8. Javadinia SA, Dehghani M, Ferns GA, Shahid Sales S, Avan A. Toxicity of Adjuvant Radiotherapy in Patients with Breast Cancer: A Review Study Toxicity of Breast Adjuvant Radiotherap. *Reports Radiother Oncol*. 2019;5(1):1–7.
9. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):201–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.004>
10. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>
11. Vasiljevic D, Arnold C, Neuman D, Fink K, Popovscaia M, Kvitsaridze I, et al. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer – A prospective study. *Strahlentherapie und Onkol*. 2018;194(6):520–32.
12. Goldman UB, Wennberg B, Svane G, Bylund H, Lind P. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol*. 2010;5(1):1–6.

13. Werner EM, Eggert MC, Bohnet S, Rades D. Prevalence and characteristics of pneumonitis following irradiation of breast cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(11):6355–8.

Anexos

Anexo I – Consentimento informado

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título: Pneumonite rádica no cancro da mama - Descrição de Caso Clínico

Identificação dos autores/ titulares dos dados de saúde: Dr^a Diana Correia, aluno do 6^o ano de medicina André Abreu, Dr^a Inês Nobre Góis, Dr^a Margarida Borrego.

Utilização dos dados para efeitos de tese de mestrado de aluno do 6^o ano de Medicina e para possível publicação em revista científica, nomeadamente na revista Acta Médica Portuguesa.

Relevância clínica do caso, que justifica o interesse na sua publicação: Colocar em evidência os fatores de risco associados ao desenvolvimento de pneumonite rádica, procurando despertar a atenção para uma complicação que, apesar de rara, tem terapêutica direcionada que permite diminuir a morbilidade associada a esta patologia.

Eu CÁTIA FILIPA GUEDES DE CAMPOS

[NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça numa publicação.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente*
- estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.*
- sou livre de aceitar ou recusar este pedido, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios e sem comprometer a minha relação com os investigadores que me propõem a publicação do meu caso clínico*
 - Aceito a publicação*
 - Recuso a publicação*

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local – por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(à) doente ou um familiar – possa reconhecer-me/o(a) doente.
- (2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.
- (3) O artigo pode ser publicado numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.

-
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
 - (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
 - (7) Não será possível revogar o meu consentimento após a publicação.
 - (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinatura

Carla Filipa Guedes de Paiva

Data:

14/3/2021

Dados da pessoa que explicou e administrou o formulário ao(à) doente ou seu representante (por exemplo, o autor correspondente ou outra pessoa que tenha autoridade para obter o consentimento).

Assinado: Diana Correia

Nome em letra de imprensa: DIANA CARINA DOS SANTOS CORREIA

Posição: Médica

Endereço: Urbanização do Outeiro nº21

Instituição: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

4770-452 Requião

Endereço de e-mail:
dianacarinac@gmail.com

N.º de telefone: 933839894

Data: 14/03/2021