

Mulheres que realizam quimioterapia neo ou adjuvante no membro homolateral ao câncer de mama tem maior risco de desenvolver linfedema após longo período de seguimento

Autores: Anke Bergmann, José Luiz Bevilacqua, Ana Carolina Padula Ribeiro, Rosalina Jorge Koifman

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ)

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama pode evoluir com diferentes complicações, entre elas, o linfedema. O conhecimento dos fatores de risco modificáveis pode proporcionar condutas preventivas que minimizem sua ocorrência (Bevilacqua et al, 2012; DiSipio et al, 2013). Não identificamos nenhum estudo baseado em coorte prospectiva que tenha abordado especificamente o impacto que a infusão de quimioterápico neoadjuvante em membro para aumento de risco de linfedema.

OBJETIVO

Avaliar a associação entre a infusão de quimioterápicos no membro homolateral à linfadenectomia axilar e a ocorrência de linfedema secundário ao câncer de mama.

MÉTODOS

Coorte prospectiva em mulheres com indicação de linfadenectomia axilar e quimioterapia neo ou e/ou adjuvante.

O linfedema foi definido como a diferença ≥ 200 ml entre os membros superiores. A realização de infusão de quimioterápicos no membro foi considerada como exposição principal.

Foi realizada análise descritiva, teste do qui-quadrado, Kaplan-Meier e regressão de Cox univariada e múltipla.

RESULTADOS

As características demográficas e clínicas, de acordo com a realização de quimioterapia no membro ipsilateral ao câncer de mama, estão apresentadas na tabela 1.

A infusão de quimioterápicos no membro superior ipsilateral ao câncer de mama foi realizada em 38,9% das mulheres, sendo que destas, 73,3% foi na neo-adjuvância, 22,2% na adjuvância e 4,5%, nos dois momentos (neo e adjuvante). Entre as que tiveram aplicação de quimioterapia no membro, foram aplicadas em média, 3,33 (DP 1,7) infusões.

No período do seguimento, 33,1% das mulheres desenvolveram linfedema, com tempo médio de 8,0 anos (IC 95% 7,7 a 8,4). A tabela 2 apresenta a incidência e o tempo para o desenvolvimento de linfedema de acordo com a realização de quimioterapia no membro ipsilateral ao câncer de mama (figura 1 - 3).

Ao retirar o efeito de possíveis variáveis de confundimento, foi observado associação entre linfedema e: infusão de quimioterapia no membro; mais de 2 ciclos de quimioterapia no membro; infusão na neo-adjuvância (tabela 3).

Ao calcular a fração atribuível, foi observado que 9,4% dos linfedemas poderiam ser evitados caso a infusão de quimioterápicos não tivesse sido realizado no membro ipsilateral ao câncer de mama. Ao analisar por número de ciclos, 9,3% de linfedema poderiam ter sido prevenidos se não tivesse sido realizado dois ou mais ciclos de quimioterapia no braço ipsilateral. Em relação ao momento, 8,4% de linfedema poderiam ser evitados, se não tivesse sido realizado infusão de quimioterapia no membro ipsilateral ao câncer de mama (tabela 3).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas, segundo a realização de quimioterapia no membro homolateral ao câncer de mama (n=683)

Variável	Quimioterapia no membro homolateral ao câncer de mama		P valor	Total n (%)
	Não (n=417) n (%)	Sim (n=266) n (%)		
Idade				
< 65 anos	358 (85,9)	235 (88,3)	0,347	593 (86,8)
≥ 65 anos	59 (14,1)	31 (11,7)		90 (13,2)
Estado civil				
Sem companheiro	201 (48,4)	139 (53,1)	0,269	340 (50,2)
Com companheiro	214 (51,6)	123 (46,9)		337 (49,8)
Escolaridade				
Até 8 anos de estudo	258 (63,9)	185 (72,8)	0,017	443 (67,3)
≥ 8 anos de estudo	146 (36,1)	69 (27,2)		215 (32,7)
Ocupação Principal				
Do lar	178 (56,5)	117 (58,5)	0,656	295 (57,3)
Trabalha fora	137 (43,5)	83 (41,5)		220 (42,7)
Status Nutricional				
Sobrepeso ou Obeso	288 (69,1)	169 (63,5)	0,134	457 (66,9)
Adequado	129 (30,9)	97 (36,5)		226 (33,1)
Obesidade				
Sim	146 (35,0)	92 (34,6)	0,909	238 (34,8)
Não	271 (65,0)	174 (65,4)		445 (65,2)
Momento da quimioterapia				
Neo adjuvante	02 (0,5)	94 (35,3)		96 (14,1)
Adjuvante	412 (98,8)	58 (21,8)	<0,001	470 (68,8)
Neo e Adjuvante	03 (0,7)	114 (42,9)		117 (17,1)
Lado da cirurgia				
Direito	198 (47,5)	125 (47,0)	0,901	323 (47,3)
Esquerdo	219 (52,5)	141 (53,0)		360 (52,7)
Tipo de cirurgia mamária				
Mastectomia	237 (57,50)	242 (91,3)	<0,001	479 (70,8)
Conservadora	175 (42,5)	23 (8,7)		198 (29,2)
Estadio clínico				
\geq IIB	190 (45,9)	192 (72,2)	<0,001	382 (56,2)
< IIB	224 (54,1)	74 (27,8)		298 (43,8)

Tabela 2 – Incidência cumulativa e tempo para o desenvolvimento de linfedema (kaplan – Meier) de acordo com a realização de quimioterapia no membro homolateral ao câncer de mama

Quimioterapia (QT) no membro ipsilateral ao câncer de mama	Linfedema n (%)		P valor**	Tempo (anos) para o desenvolvimento de linfedema		
	Não	Sim		Média (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	P valor***
Realização de QT no braço						
Não	297 (65,0)	120 (53,1)		8,69 (8,27 – 9,11)	*	
Sim	160 (35,0)	106 (46,9)	0,003	6,92 (6,30 – 7,55)	6,64 (3,20 – 10,07)	< 0,001
Nº de ciclos de QT no braço						
Nenhum	297 (65,0)	120 (53,1)		8,69 (8,27 – 9,11)	*	
1 ciclo	44 (9,6)	16 (7,1)	0,001	8,83 (7,78 – 9,88)	*	< 0,001
2 ou mais ciclos	90 (25,4)	90 (39,8)		6,33 (5,59 – 7,07)	5,82 (3,66 – 7,97)	
Momento da QT no braço						
Não fez QT no membro	297 (65,0)	120 (53,1)		8,69 (8,27 – 9,11)	*	
Fez na NEO (com ou sem adj)	115 (25,2)	92 (40,7)	<0,001	6,21 (5,47 – 6,95)	4,86 (1,11 – 3,68)	<0,001
Fez somente na adjuvante	45 (9,8)	14 (6,2)		9,16 (3,19 – 9,08)	*	

* Não atingido; **Teste de qui-quadrado; ***Teste de Log-Rank; IC= Intervalo de Confiança

Tabela 3 – Análise de regressão de Cox entre a realização de infusão de quimioterapia no membro homolateral ao câncer de mama e o risco de linfedema (n=683)

Quimioterapia (QT) no membro ipsilateral ao câncer de mama	Análise bruta		Análise ajustada		RAP*
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	
Realização de QT no braço					
Não	Referência		Referência ^a	<0,001	
Sim	1,90 (1,46 – 2,47)	<0,001	1,67 (1,27 – 2,19)	<0,001	9,4%
Nº de ciclos de QT no braço					
Nenhum	Referência		Referência ^b		
1 ciclo	0,92 (0,54 – 1,54)	0,743	0,93 (0,55 – 1,56)	0,774	*
2 ou mais ciclos	2,36 (1,79 – 3,11)	<0,001	1,78 (1,32 – 2,39)	<0,001	9,3%
QT no braço (0 a 9 ciclos)					
Variável contínua	1,22 (1,14 – 1,30)	<0,001	1,14 (1,06 – 1,22) ^c	<0,001	*
Momento da QT no braço					
Não fez QT no membro	Referência		Referência ^b		
Fez na neo	2,44 (1,86 – 3,22)	<0,001	1,68 (1,201 – 2,35)	0,002	8,4%
Fez na adjuvante	0,78 (0,45 – 1,36)	0,387	0,77 (0,44 – 1,34)	0,349	*

^a Ajustado por IMC, radioterapia e presença de seroma

^b Ajustado por IMC, estadio e radioterapia

^c Ajustado por IMC, estadio, radioterapia e presença de seroma

HR= Hazard Ratio; IC= Intervalo de Confiança; QT= quimioterapia; RAF: Risco atribuível na População

* Somente calculado para associações estatisticamente significativas

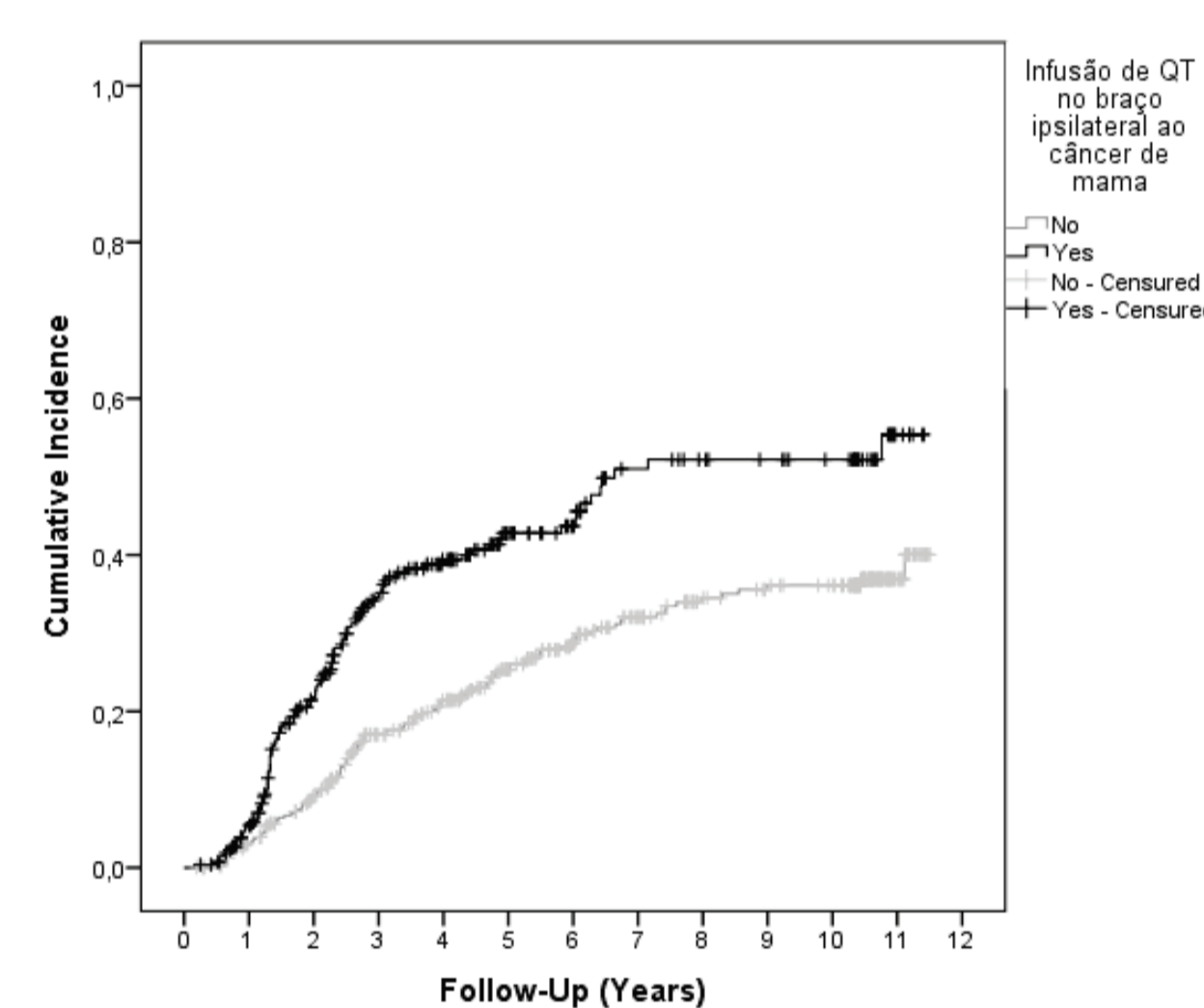


Figura 1 – Incidência cumulativa de Linfedema, segundo a infusão de quimioterapia no braço ipsilateral ao câncer de mama

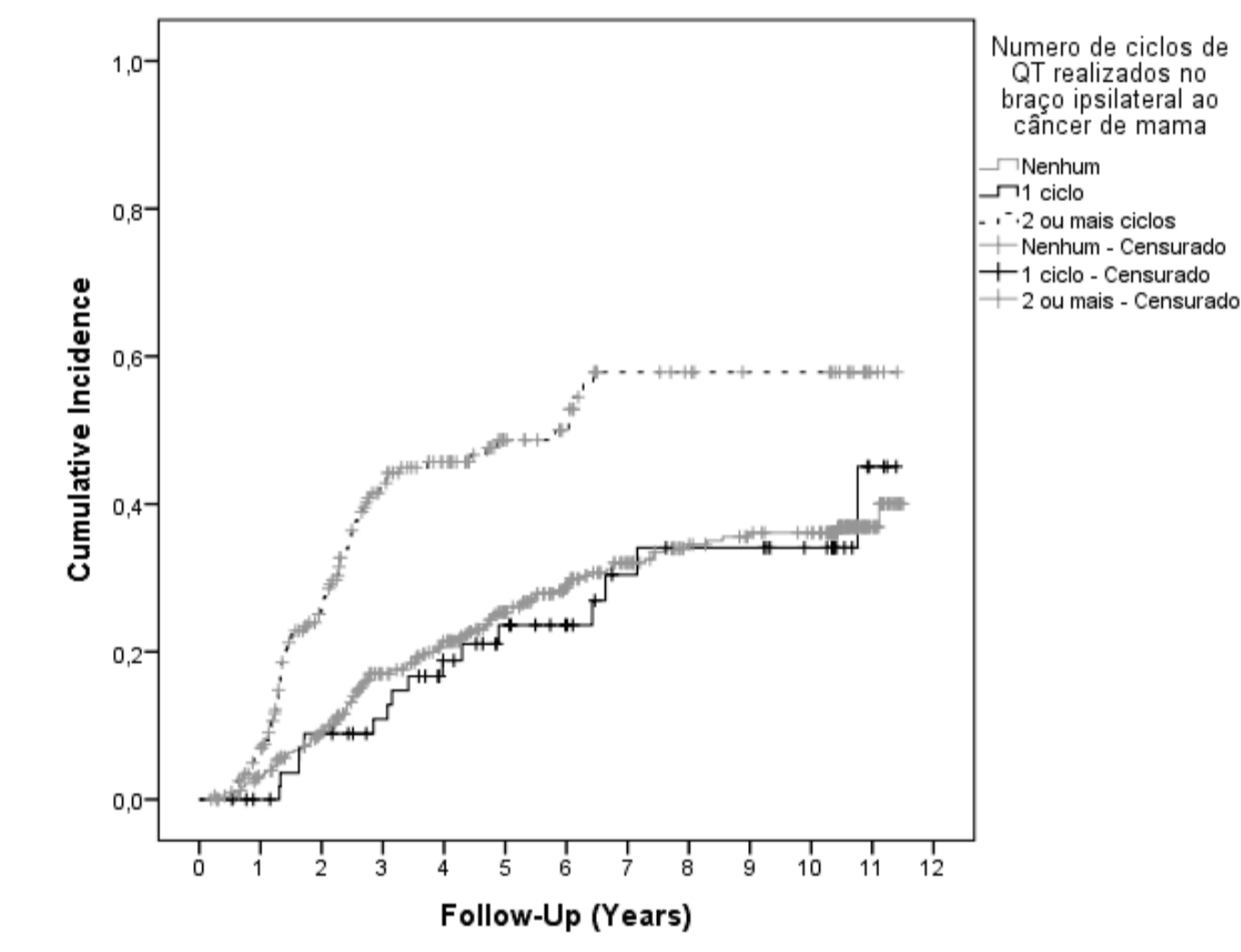


Figura 2 – Incidência cumulativa de Linfedema, segundo o número de ciclos de quimioterapia realizados no braço ipsilateral ao câncer de mama

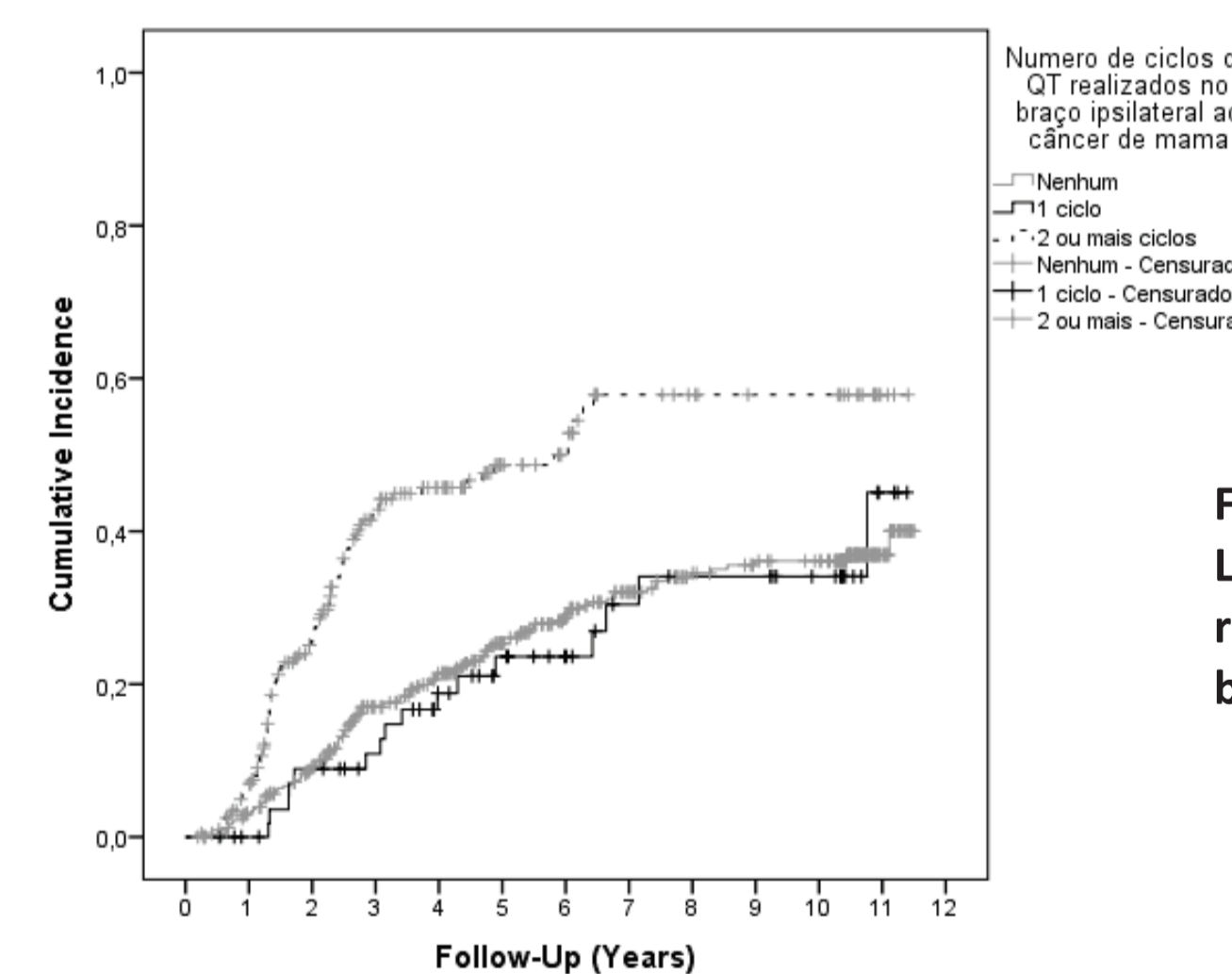


Figura 3 – Incidência cumulativa de Linfedema, segundo o momento de realização de quimioterapia realizada no braço ipsilateral ao câncer de mama

CONCLUSÃO

Mulheres que realizam quimioterapia neo ou adjuvante no membro homolateral ao câncer de mama tem maior risco de desenvolver linfedema.

REFERÊNCIAS

Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, Bergmann A. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2580-9.

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 May;14(6):500-15.