

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE RADIODERMATITES E SEU
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA: ESTUDO COORTE PROSPECTIVO**

MARCEILA DE ANDRADE FUZISSAKI

**UBERLÂNDIA
2018**

MARCEILA DE ANDRADE FUZISSAKI

**FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE RADIODERMATITES E SEU
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA: ESTUDO COORTE PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Coorientadora: Dra. Paula Philbert Lajolo Canto

UBERLÂNDIA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

F996f
2018 Fuzissaki, Marceila de Andrade, 1983
Fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites e seu impacto na qualidade de vida de mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia [recurso eletrônico] : estudo coorte prospectivo / Marceila de Andrade Fuzissaki. - 2018.

Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.

Coorientadora: Paula Philbert Lajolo Canto.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.481>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Mamas - Câncer. 3. Radioterapia. 4. Qualidade de vida. I. Maia, Yara Cristina de Paiva, , (Orient.). II. Canto, Paula Philbert Lajolo, , (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCEILA DE ANDRADE FUZISSAKI

FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE RADIODERMATITES E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA: ESTUDO COORTE PROSPECTIVO

Presidente da banca: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca examinadora:

Titular: Profa. Dra. Thais de Oliveira Gozzo

Instituição: Universidade de São Paulo - USP

Titular: Dra. Angela Aparecida Servino Sena Priuli

Instituição: Universidad de Córdoba

Titular: Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Titular: Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Suplente: Profa. Dra. Juliana Franco Almeida

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Suplente: Dra. Lara Vecchi

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia – UFU

DEDICATÓRIA

*Às pacientes com câncer de mama que
contribuíram com esta pesquisa, em especial
àquelas que não estão mais presentes no
meio de nós.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me guiar nessa trajetória me dando força principalmente nos momentos de maiores dificuldades, além de permitir alcançar as inúmeras bênçãos. “Deixa aos cuidados do Senhor o teu destino, confia Nele e com certeza Ele agirá” (Salmo 36).

Às **pacientes com câncer de mama**. Em um momento de grande desgaste emocional e físico, que é o período da radioterapia, dispuseram-se a participar da pesquisa. Foram imprescindíveis para a concretização do presente estudo e, sobretudo para meu crescimento pessoal. Lembro carinhosamente de cada uma e todas estarão sempre em minhas orações.

Aos meus pais, **Norberto e Lucimar**, pelo apoio incondicional. Sem esse apoio e os valores que aprendi com vocês não teria conseguido chegar ao final dessa jornada.

À **Helena Andrade Fuzissaki**, minha filha. Você me mostrou que ser mãe, pesquisadora, aluna, dona de casa e esposa ao mesmo tempo é possível. Me ensinou também o significado das palavras paciência, amor e doação, aspectos essenciais para conseguir finalizar essa jornada. “Deus não perguntará quantas coisas boas você fez na vida e sim quanto Amor você colocou naquilo que fez” (Madre Tereza de Calcutá).

Ao **Juliano Takayuki Fuzissaki**, meu esposo, pela paciência e ajuda durante toda essa trajetória. Seu apoio foi essencial para conseguir finalizar essa etapa e, com certeza, a vitória em finalizá-la não é apenas minha, e sim nossa! Com todo amor que sinto por você, meu muito obrigada!

À **Profª Drª Yara Cristina de Paiva Maia**, minha orientadora. Apesar de não termos iniciado essa jornada juntas, o tempo que estive ao seu lado foi suficiente para aprender valores, conhecimentos técnico e científico e, sobretudo, perceber quão especial você é. Aprendi muito mais que fazer uma análise estatística ou elaborar um manuscrito. Com você, aprendi que quando se tem um objetivo, força de vontade e se trabalha com seriedade, persistência, humildade, amor, se consegue atingir o “impossível”. “Tudo é considerado impossível até acontecer” (Nelson Mandela).

À **Profª Drª Paula Philbert Lajolo Canto**, minha coorientadora. Sem me conhecer, acreditou no meu potencial e que poderíamos desenvolver um trabalho em conjunto.

Além disso, foi fundamental na elaboração inicial do projeto e para que a coleta de dados se efetivasse.

À **Profª Drª Suely Amorim de Araújo**, professora do Curso de Enfermagem da FAMED. Em um momento de grande dificuldade para a realização do estudo, me tranquilizou e foi muito importante ao me apresentar à Dra. Paula Philbert.

Às **Profª Drª Sueli Riul, Ana Maria de Almeida, Maria José Clapis**. Professoras que me ensinaram os primeiros passos da pesquisa e me mostraram quão especial é a área da oncologia.

Ao **Dr. Diogo Augusto Filho**, por permitir que realizasse o processo seletivo do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde sob sua orientação, mesmo sem me conhecer. Agradeço também por me mostrar que as dificuldades se fazem presentes para nos indicar que somos capazes de superá-las.

Ao **Prof. Dr. Marcelo de Almeida Maia**, pela ajuda nas análises estatísticas, pela atenção e disponibilidade.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva**. Com toda sua humildade, atenção e conhecimento, permitiu, por meio das reuniões, a efetivação de etapas essenciais da tese. Sou imensamente grata pela oportunidade de ter vivenciado esses momentos de intensa discussão e reflexão com você!

Ao estatístico **Marco Antonio de Oliveira**, do Hospital de Câncer de Barretos, pela ótima recepção e excelentes reuniões, sempre muito produtivas e que foram fundamentais para a consolidação da tese.

À **Profª. Drª Cibele Aparecida Crispim**, pelas excelentes contribuições durante o exame de qualificação. Obrigada também pela sensibilidade e disposição em encontrar a solução para os impasses referentes à minha pesquisa.

À **Profª. Drª Thais de Oliveira Gozzo**. Suas sugestões durante o exame de qualificação também foram fundamentais para a consolidação da tese. Agradeço também pela ajuda no início do processo, se disponibilizando várias vezes a me ajudar, discutindo aspectos referentes ao projeto e até mesmo me dando força para que eu não desistisse.

Ao **Hospital de Câncer de Uberlândia e seus funcionários, em especial, aos funcionários do arquivo, aos enfermeiros, às funcionárias da recepção, aos porteiros**, por permitirem que esta pesquisa se concretizasse.

Aos **funcionários do setor de radioterapia, do Hospital de Câncer de Uberlândia, em especial aos técnicos em radiologia, às secretárias, aos físicos**. Vocês, com toda a simpatia e disponibilidade, tornaram esse período de um ano de coleta de dados, mais leve e alegre. Aprendi muito com vocês e agradeço imensamente por toda a ajuda.

Ao **enfermeiro Kiko**, do setor de radioterapia do Hospital de Câncer de Uberlândia. Uma pessoa incrível que tive a oportunidade de conhecer. Diante de inúmeras dificuldades, sempre esteve disposto a me ajudar ao longo dessa trajetória.

Ao **Programa de Pós-graduação Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU**, por contribuir com minha formação profissional e acadêmica. Em especial às secretarias **Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Gonçalves**, pela disponibilidade, atenção, carinho e apoio. Sempre tão dispostas a ajudar!

À **Patrícia Prudente e ao seu esposo Roger**. Em um momento de grande dificuldade durante o curso, foram capazes de me escutar, acalmar meu coração e me ajudar a encontrar uma solução.

À **Kely Raspante**, amiga que conheci na primeira disciplina do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Pelas importantes contribuições, ensinamentos e escutas incessantes. Deus colocou em meu caminho várias pessoas abençoadas para me ajudar a finalizar essa trajetória. Tenho certeza que uma delas foi você.

À **Isis Custódio**, amiga que conheci ao longo dessa trajetória e com a qual tive a oportunidade de desenvolver trabalhos juntos na disciplina de estatística e, agora, colega do grupo BIONUT. Pela troca de conhecimentos e experiências.

À **enfermeira Mariana Silva**, grande amiga que conheci quando trabalhava na UBDS Custodio Pereira. Com sua tranquilidade e compreensão, me ajudou a superar um momento que foi de muito estresse com a realização de disciplinas, incertezas com o projeto de pesquisa, além do trabalho na unidade de saúde.

Ao **Grupo de Estudos BIONUT**, pelos momentos únicos de aprendizado. As discussões, reflexões e estudos que ocorreram durante as reuniões foram peças-chaves para consolidação do meu conhecimento. Devo grande parte da minha evolução como pessoa e pesquisadora a vocês!

Aos meus primos, **Felipe Sousa de Andrade e Saulo Andrade**, pela ajuda na revisão do português e na formatação.

Às alunas do curso de graduação em nutrição da FAMED/ UFU, **Brenda e Larissa**, pela ajuda ao final da coleta de dados.

À **Andrea Rosa da Silva**, outro anjo que Deus colocou em meu caminho. Pela ajuda em casa e por todo cuidado e amor dispensado à Helena.

À **Profª. Ms. Elen Cristina Almeida Santos**, que fez muito mais que ensinar inglês em suas aulas particulares. Com seu apoio, escuta e palavras de carinho nos momentos de desânimo, deu-me força ao longo dessa trajetória.

Enfim, **a todos aqueles** que me ajudaram direta ou indiretamente a vencer essa etapa!

“Não desista, vá em frente. Sempre há uma chance de você tropeçar em algo maravilhoso.”

(Charles F. Kettering)

RESUMO

Introdução: Dentre os eventos adversos agudos mais frequentes em mulheres com câncer de mama (CM) em radioterapia (RT) estão as reações na pele denominadas radiodermatites. Elas são caracterizadas por eritema, hiperpigmentação, descamação e ulceração que podem causar dor, estresse e prejuízos na qualidade de vida (QV).

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites, a QV de mulheres com CM submetidas à RT e a concordância dos avaliadores em relação às escalas de avaliação das radiodermatites.

Método: Estudo coorte prospectivo que avaliou 100 mulheres, semanalmente e entre um a três meses após o término da RT. Avaliaram-se as radiodermatites utilizando-se as escalas *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e *World Health Organization* (WHO) e a QV de acordo com o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, o modelo de Cox univariado e multivariado foram aplicados visando identificar os fatores de risco para a ocorrência de radiodermatite severa (grau ≥ 2). Utilizou-se o *Generalized Estimating Equations* (GEE), segundo o modelo gama e o teste *Sidak* sequencial para identificação do efeito da duração do tratamento e grau de radiodermatites sobre a QV. Para a avaliação da concordância entre os observadores que utilizaram as escalas de medida, calcularam-se o *weighted Kappa* e o *Krippendorff's Alpha* ordinal. Utilizaram-se os softwares SPSS e R para as análises.

Resultados: Segundo o modelo de Cox multivariado, a RT realizada no período da tarde (HR = 1.566, $p = 0.042$), a separação dos campos tangenciais > 21 cm (HR = 2.923, $p = 0.003$), a cor de pele morena moderada (IV) (HR = 1.706, $p = 0.022$), morena escura (V) ou negra (VI) (HR = 5.336, $p < 0.001$), foram fatores associados com a ocorrência precoce de radiodermatites severas. Considerando a QV, o escore total e seus domínios “trabalho e escola”, “lazer”, “atividades diárias” e “sintomas e sentimentos” sofreram efeito da duração da RT ($p < 0.001$), do grau de radiodermatites ($p \leq 0.002$) e da interação entre a duração do tratamento e o grau de radiodermatite ($p < 0.001$). Ao avaliar o *post-hoc*, identificaram-se maiores médias do escore total de QV na presença de radiodermatites grau 3 (média = 6.00) em T (tempo) 3, grau 4 em T5 (6.50) e T6 (7.00). Por fim, detectou-se uma baixa e moderada concordância (RTOG: 0.409, 95% IC 0.369-0.438; WHO: 0.550, 95% IC 0.509-0.593) entre os observadores que utilizaram essas duas ferramentas de medida, além de

uma concordância geral de 10.2% e 28.8%, respectivamente. **Conclusão:** Sugere-se que as mulheres com CM apresentando mama grande e cor morena escura e negra, realizem a RT no período da manhã (07-10) visando diminuir o aparecimento precoce de radiodermatites severas e, conseqüentemente, o prejuízo clinicamente significativo na sua QV. As escalas RTOG e WHO devem ser utilizadas com cautela na prática clínica visto que houve uma pobre concordância entre os avaliadores.

Palavras-chave: Radioterapia, Dermatite, Neoplasias da mama, Cronoterapia, Fatores de risco, Qualidade de vida, Reprodutibilidade dos Testes.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

ABSTRACT

Introduction: Among the most frequent acute adverse events in women with breast cancer (BC) in radiotherapy (RT) are the reactions in the skin denominated radiodermatitis. They are characterized by erythema, hyperpigmentation, peeling and ulceration that can cause pain, stress and impairment of quality of life (QoL). **Objective:** To evaluate the risk factors for the occurrence of radiodermatitis, the QoL of women with BC submitted to RT and the agreement between evaluators regarding the scales of radiodermatitis. **Methods:** A prospective cohort study was conducted to evaluate 100 BC women weekly and one to three months after the end of RT. Radiodermatitis were evaluated using the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and World Health Organization (WHO) scales and QoL according to the Dermatology Life Quality Index (DLQI). The Kaplan-Meier survival analysis, the univariate and multivariate Cox model were applied to identify the risk factors for severe radiodermatitis (grade ≥ 2). Generalized Estimating Equations (GEE) were used according to the gamma model and the sequential Sidak test to identify the effect of treatment the evaluation times and degree of radiodermatitis on QoL. To evaluate the agreement between the evaluators that used the measurement scales, weighted Kappa and *Krippendorff's Alpha* ordinal were calculated. The SPSS and R software's were used. **Results:** According to the multivariate Cox model, the RT performed in the afternoon (HR = 1.566, $p = 0.042$), the separation of the tangential fields > 21 cm (HR = 2.923, $p = 0.003$), the moderate brown skin color (HR = 1.706, $p = 0.022$), dark brown (V) or black (VI) (HR = 5.336, $p < 0.001$) were associated with the early occurrence of severe radiodermatitis. Considering QoL, the total score and its domains "work and school", "leisure", "daily activities" and "symptoms and feelings" had an effect of RT time ($p < 0.001$), degree of radiodermatitis ($p \leq 0.002$), and the interaction between the time of treatment and the degree of radiodermatitis ($p < 0.001$). When evaluating the post-hoc, higher mean values of the total QoL score were identified in the presence of radiodermatitis grade 3 (mean = 6.00) in T3, grade 4 in T5 (6.50) and T6 (7.00). Finally, a low and moderate agreement (RTOG: 0.409, 95% CI 0.369-0.438; WHO: 0.550, 95% CI 0.509-0.593) was observed among the evaluators who used these two measurement tools, in addition to general agreement of 10.2% and 28.8%, respectively.

Conclusion: We suggest that women with BC presenting large breast and dark and dark brown color, should perform the RT in the morning (07-10) in order to reduce the early appearance of radiodermatitis and, consequently, clinically significant damage to their QoL. The RTOG and WHO scales should be used with caution in clinical practice since there was poor agreement among the evaluators.

Keywords: Radiotherapy, Dermatitis, Breast neoplasms, Chronotherapy, Risk factors, Quality of life, Reproducibility of Tests.

Support: CAPES, CNPq.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1 - Anatomia da mama e carcinomas mamários.....	23
Figura 2 - Estrutura da pele.....	29
Figura 3 - Efeito da radiação sobre as camadas da pele.....	30
Quadro 1 Efeitos da radiação na pele, de acordo com a dose de radiação e o tempo de aparecimento.....	32
-	
Figura 4 - Esquema da inflamação induzida pela radiação γ no tecido adiposo.....	34
Figura 5 - Esquema da sinalização do α - MSH via MC1R, resultando na formação de eumelanina e feomelanina.....	35
Quadro 2- Descrição dos estudos que investigaram os fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites em pacientes com CM submetidas à RT.....	37
Quadro 3 Descrição dos estudos que avaliaram o impacto da cronoterapia sobre os resultados da RT e seus eventos adversos.....	45
-	
Quadro 4 Descrição dos estudos que investigaram a QV em pacientes com CM submetidas à RT.....	50
-	

ARTIGO 1

Figura 1 - The number of women with breast cancer on radiotherapy included during the study, 2016-2017.....	60
Figura 2 - Conditional probability of radiodermatitis in period of radiotherapy, according to Kaplan-Meier method.....	64
Figura 3 - Cox Regression estimates of radiodermatitis (grade \geq 2).	68

ARTIGO 2

Figura 1 - Women with breast cancer during radiotherapy included in the study, 2016-2017.....	85
Figura 2 - The mean scores of total QoL and daily activities domain, in terms of Evaluation Timing and RTOG.....	95
Figura 3 - The mean scores of total QoL and leisure, symptoms/feelings and work/school domain, in terms of Evaluation Timing and RTOG.....	96

ARTIGO 3

Figura 1 - Study diagram.....	flow	115
Figura 2 - Clinician- assessed scoring criteria for radiodermatitis.....		116
Figura 3 - The illustrative RTOG scale, according Fitzpatrick's classification		123

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 - Risk factors on radiodermatitis (grade ≥ 2) by Cox Proportional-Hazards Model (n=102).....	66
Table - Clinical, demographic and treatment characteristics of the prospective study conducted in a university hospital (n=100)..... (Supplementary Material)	81

ARTIGO 2

Online Resource 1- Clinical and treatment characteristics of the study prospective 100).....	90
Table 1 - Main and Interaction Effects on Quality of life.....	92
Table 2 - Effect of interaction (Time x RTOG) on the mean scores of total QoL and their domains, according to Sidak sequential.....	93
Online Resource 2- The mean scores of total QoL and their domains, according with time and RTOG.....	110

ARTIGO 3

Table 1 - Clinical and treatment characteristics of the study prospective (n=100).....	118
Table 2 - Overall agreement analyses between different observers of the scale WHO and RTOG, according Kripp.alpha (ordinal).....	120
Table 3 - Agreement analyses between different observers of the scale WHO and RTOG, according Cohen's Kappa.....	120

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CM	Câncer de Mama
RT	Radioterapia
QV	Qualidade de Vida
DANT	Doenças e Agravos Não Transmissíveis
DCIS	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
LCIS	Carcinoma Lobular <i>In Situ</i>
QT	Quimioterapia
HT	Hormonioterapia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HER-2	Human Epidermal Receptor 2
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IGRT	Image Guided Radiotherapy
CDKs	Cyclin-Dependent Kinases
M	Mitose
Rb	Retinoblastoma
S	Síntese
A-T	Ataxia- Telangiectasia
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutado
ATX	Autotaxina
COX-2	Ciclo-Oxigenase-2
LPA	Lysophosphatidic Acid
IL	Interleucina

TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral alfa
OR	Odds Ratio
α -MSH	α -Melanocyte-Stimulating Hormone
MC1R	Receptor de Melanocortina 1
SNP	Polimorfismos de Nucleotídeo Simples
OMS	Organização Mundial da Saúde
EORTC-QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire
FACIT	The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	The Functional Assessment of Cancer Therapy
POMS	Prolife of Mood States
STAI	State-Trait Anxiety Index
SF	Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
LENT	Late Effects of Normal Tissues
WHO	World Health Organization
RISRAS	The radiation- Induced Skin Reaction Assessment Scale
STAT	Skin Toxicity Assessment Tool
FI	Fator de Impacto
HR	Hazard Ratio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
VS	Versus
IMC	Índice de Massa Corporal
Gy	Gray
cc	Cubic Centimetre
Kg	Quilograma
IC	Intervalo de Confiança
3D	Tridimensional
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
BFI	Brief Fatigue Inventory

EQ- 5D	Euro Quality – 5 Dimension
STC	Skin Toxicity Costs
G-QOL	General- Quality of life
ER	Estrogen Receptor
EP	Progesterone Receptor
MLH1	MultL Homolog 1
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta
vEGF	Vascular Endothelial Growth Fator
bFGF	Fibroblast Growth Factor-basic
EGF	Epidermal Growth Fator
KGf	Keratinocyte Growth Fator
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
IFN _γ ,	Interferon gama
CCL, CXCL	Tipos de quimiocinas
γ	Gama
LPA1R	Receptor Lysophosphatidic Acid 1
LPA2R	Receptor Lysophosphatidic Acid 2
LPC	Lysophosphatidylcholine
PARP-1	Poly (ADP-ribose) polymerase-1
ATR	Rad3-related protein
NF-kB	Factor Nuclear Kappa B
Gs	Proteína Estimuladora G
AC	Adenilciclase
ATP	Adenosina Trifosfato
AMP _c	Adenosina Monofosfato Cíclico
NSQ	Núcleo Supraquiasmático

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Considerações Iniciais.....	21
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil e no mundo	22
2.2 Tratamentos	23
2.2.1 Radioterapia	25
2.2.1.1 Eventos adversos da radioterapia.....	27
Radiodermatites.....	28
2.3 Fatores de risco para a ocorrência das radiodermatites	33
2.3.1 Cronoterapia.....	42
2.4 Qualidade de vida.....	48
2.5 Métodos de avaliação.....	55
3 OBJETIVOS	56
3.1 Objetivo Geral	56
3.2 Objetivos específicos	56
4 ARTIGO 1.....	57
5 ARTIGO 2.....	83
6 ARTIGO 3.....	112
7 CONCLUSÃO.....	129
8 PERSPECTIVAS.....	130
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13132
ANEXOS	145
APÊNDICE	15555

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) representa um conjunto de doenças neoplásicas distintas da mama, com apresentações clínicas e histológicas diversas, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres em todo o mundo (BRASIL, 2017). Uma das opções de tratamento para o CM é a radioterapia (RT), que tem por finalidade atingir um índice terapêutico favorável, levando as células malignas a perderem a sua clonogenicidade ao mesmo tempo em que objetiva preservar o tecido normal (BRASIL, 2008).

Contudo, a RT pode desencadear alguns eventos adversos, dentre os quais destacam-se as radiodermatites, cuja ocorrência está comumente associada à fadiga, à alteração da imagem corporal e a distúrbios do sono e emocionais. Há ainda um potencial para causar dor, estresse e prejuízo na qualidade de vida (QV) (SCHNUR et al., 2011; HUANG et al., 2015). Além disso, e, dependendo da sua severidade, as radiodermatites provocam a interrupção do tratamento ou a administração de dose inferior à dose prescrita (HUANG et al., 2015; BOSTOCK; BRYAN, 2016).

Considerando a elevada ocorrência de radiodermatites em pacientes com CM submetidas a RT, estudos visando reduzi-las tornam-se fundamentais. Apesar dos avanços tecnológicos relacionados às técnicas de radiação, a identificação dos fatores de risco para a sua ocorrência ainda é de extrema importância. Além disso, a otimização da avaliação das radiodermatites, por meio de escalas de graduação mais confiáveis, é essencial para direcionar o planejamento da assistência, assim como a compreensão do seu impacto na QV das mulheres durante a RT.

Na literatura, existem estudos abordando os fatores de risco para a ocorrência das radiodermatites (TWARDELLA et al., 2003; DE LANGHE et al., 2014; WRIGHT et al., 2014; MERY et al., 2015; WRIGHT et al., 2016), porém, há escassez de dados a respeito do papel da cronoterapia, que considera a influência do ritmo circadiano sobre os diferentes tipos de tratamentos (CHAN et al., 2017a). Estudos clínicos têm sugerido que o período do dia em que as pacientes são submetidas à RT influencia significativamente a resposta do organismo ao tratamento, a ocorrência e a severidade das toxicidades (SHUKLA et al., 2010; RAHN et al., 2011; BADIYAN et al., 2013; NOH et al., 2014; HSU

et al., 2016). Entretanto, especificamente em relação às radiodermatites, identificou-se apenas um estudo na literatura que abordou tal aspecto (NOH et al., 2014).

Espera-se, a partir deste estudo, demonstrar a influência da cronoterapia na ocorrência de radiodermatites e desvelar o impacto desse evento adverso sobre a QV das mulheres submetidas à RT. Pretende-se ainda, identificar a concordância entre os observadores que utilizaram escalas para avaliar as radiodermatites e propor uma escala alternativa ilustrada com fotos. O estudo tem como finalidade possibilitar a revisão de condutas e orientações destinadas às mulheres na fase pós diagnóstico, especificamente durante a RT, almejando, assim, otimizar a assistência direcionada a elas.

1.1 Considerações Iniciais

A formatação desta tese segue o modelo alternativo proposto pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Uberlândia, e que especifica a necessidade de inclusão de artigos científicos.

Primeiramente, será apresentada uma fundamentação teórica, como forma de revisão da literatura, sobre os temas abordados na tese. Posteriormente, serão apresentados três manuscritos elaborados a partir dos dados obtidos neste estudo. O primeiro manuscrito intitulado “**A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity in patients with breast cancer**” refere-se à avaliação de fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites, incluindo o período do dia em que se realizou o tratamento. Esse artigo foi submetido para a revista *BMC Cancer* e encontra-se em avaliação desde o dia 3 de abril de 2018. O segundo manuscrito intitulado “**The impact of radiodermatitis on breast cancer patients’ quality of life during treatment: a prospective cohort study**”, refere-se à avaliação da QV das mulheres com CM, considerando o efeito da severidade das radiodermatites e do tempo da RT. Esse manuscrito foi submetido para *Supportive Care in Cancer* e encontra-se também em fase de avaliação. O terceiro manuscrito “**Acute radiation dermatitis evaluated by two scoring systems: a prospective coorte study**” teve como objetivo identificar a concordância entre os observadores que utilizaram duas escalas para avaliar as radiodermatites e pretende-se submetê-lo para a *Radiotherapy and Oncology*.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil e no mundo

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT), especificamente as doenças cardiovasculares e o câncer (WHO, 2013), estão entre as principais causas responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo, apresentando um impacto significativo, que vem aumentando gradativamente com o passar dos anos devido às transições demográficas e epidemiológicas. Em 2012, houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos. Dentre os tipos mais incidentes encontravam-se o câncer de pulmão (1,8 milhões), mama (1,7 milhões), intestino (1,4 milhões) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram o câncer de pulmão (16,7%) e de próstata (15%) e, nas mulheres, o câncer de mama (25,2%) e de intestino (9,2%) (FERLAY et al., 2015).

No Brasil, o quadro se assemelha ao descrito acima visto que se estima para cada ano, 2018 e 2019, 600 mil novos casos de câncer, sendo os mais frequentes, excetuando o câncer de pele não melanoma, o de próstata em homens (68 mil) e mama (60 mil) em mulheres, com esse último apresentando um risco estimado de 56,33 casos/100 mil. Ao se considerar a distribuição por região geográfica, identifica-se que 70% da ocorrência de casos novos estão localizados nas regiões Sul e Sudeste (BRASIL, 2017).

Em termos de mortalidade por câncer, o CM é a primeira causa de óbito entre as mulheres, sendo estimados 522 mil óbitos para 2012, correspondendo a 14,7% do total. Entretanto, possui uma baixa letalidade quando comparado aos outros tipos, com aproximadamente 8,7 milhões de sobreviventes previstos para o mesmo ano (BRASIL, 2017).

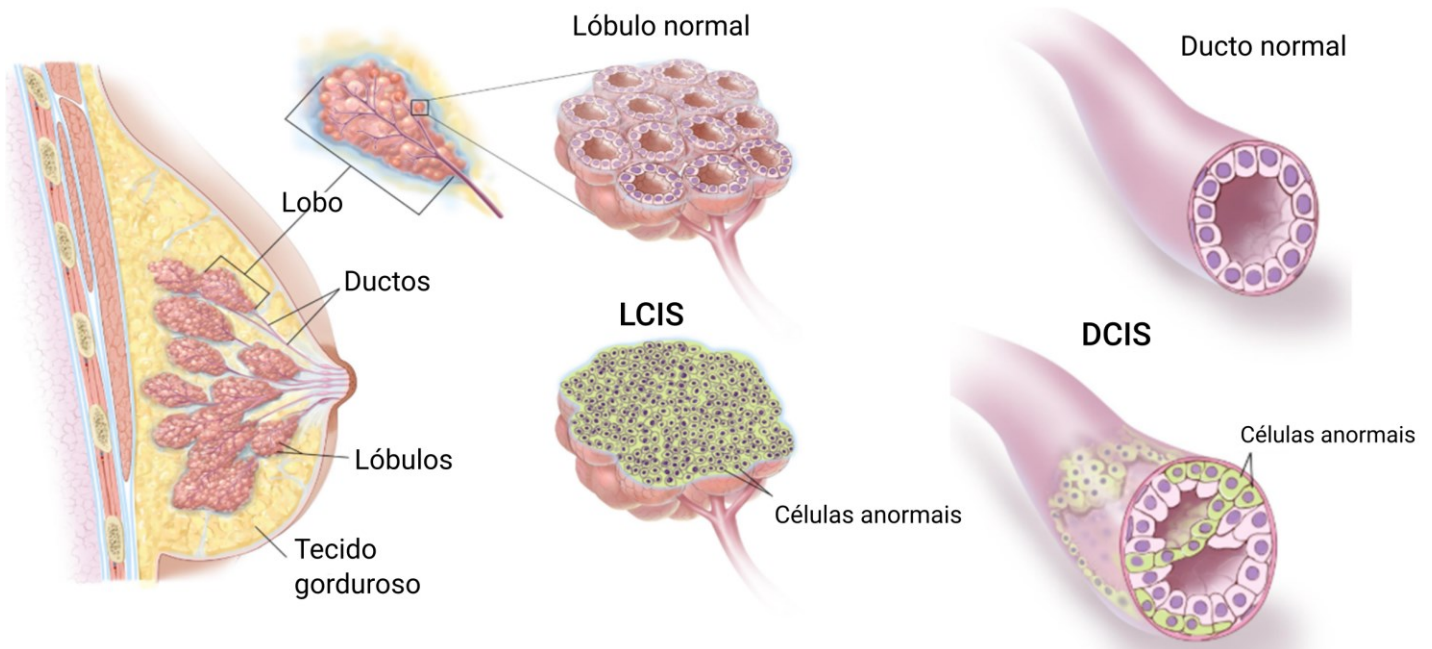
Os cânceres de mama são denominados de acordo com o tecido mamário de origem, como o sarcoma que acomete tecido muscular, adiposo ou conjuntivo e os carcinomas que tem início nas células epiteliais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). O carcinoma ductal *in situ* (DCIS) é considerado não invasivo ou pré-invasivo, pois as células cancerígenas ainda não invadiram o tecido mamário adjacente por meio das paredes dos ductos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; NATIONAL CANCER

INSTITUTE, 2018b). O tipo de câncer mais frequente, acometendo mais de 90% das mulheres, é o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) (BRASIL, 2014). Ele tem origem no ducto lactífero e atinge o tecido adiposo mamário, podendo por meio do sistema linfático e da circulação sanguínea atingir outros órgãos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). No carcinoma lobular *in situ* (LCIS), as células cancerígenas atingem as glândulas produtoras de leite (lóbulos), todavia, não transpassam as suas paredes. Em contrapartida, no Carcinoma Lobular Invasivo, o segundo subtipo mais comum da doença, com uma frequência de 5 a 10% (BRASIL, 2014), as células cancerígenas atravessam as paredes dos lóbulos, podendo atingir outros órgãos do corpo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). Dentre os subtipos menos frequentes têm-se: o carcinoma tubular, o mucinoso, o medular, o papilar, doença de *Paget* do mamilo e o carcinoma misto (SILVA., 2015; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Figura 1. Anatomia da mama e carcinomas mamários

Carcinoma Lobular in situ (LCIS)

Carcinoma Ductal in situ (DCIS)



Fonte: Adaptado e traduzido de NCI (2018).

2.2 Tratamentos

As modalidades de tratamento para o câncer podem ser classificadas em loco-regionais e sistêmicas. As primeiras incluem a cirurgia e a RT, enquanto as sistêmicas englobam a hormonioterapia (HT) e a quimioterapia (QT). A indicação dependerá do estadiamento clínico e do tipo histológico do câncer. Caso seja detectada no início, a doença pode ser controlada e curada por meio da cirurgia, indicada em aproximadamente 60% de todos os casos. Dentre as finalidades destacam-se a diagnóstica, a preventiva, a curativa ou a paliativa. A biópsia ou o estadiamento da doença é o procedimento cirúrgico recomendado para fins de diagnóstico. A ressecção curativa é aquela em que todo o câncer visível é removido e as margens cirúrgicas estão microscopicamente livres de lesão. A finalidade paliativa objetiva a redução das células tumorais ou o controle de sintomas que comprometem a QV ou colocam em risco a vida do paciente, como a descompressão de estruturas vitais, o controle de hemorragias e da dor (BRASIL, 2008).

Em relação ao CM, as cirurgias podem ser classificadas em conservadoras e não conservadoras. As primeiras incluem a setorectomia, a tumorectomia e a quadrantectomia e envolvem a ressecção do segmento da mama acometido, com excisão dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela. Na cirurgia não conservadora, também denominada mastectomia, ocorre a retirada da mama, geralmente com pele e complexo aréolo-papilar e até mesmo músculos peitorais e linfonodos axilares (INCA, 2004).

A QT envolve o uso de substâncias químicas (BRASIL, 2008), denominadas antineoplásicos ou quimioterápicos, administradas em intervalos regulares (BRASIL, 2012), isoladas ou em combinação, com o propósito de tratar as neoplasias malignas. A QT é uma modalidade sistêmica, pois age de maneira não específica, atingindo células malignas e benignas (BRASIL, 2008), e pode ser classificada de acordo com a sua finalidade. A QT prévia ou neoadjuvante visa diminuir o tamanho de tumores regionalmente avançados, para torná-los ressecáveis ou melhorar o prognóstico da paciente. Por outro lado, a QT adjuvante ou profilática é indicada após o tratamento cirúrgico curativo, quando a paciente não apresenta neoplasia detectável por exame físico ou exames complementares. A QT curativa tem o objetivo de curar as pacientes que apresentam neoplasias malignas e a paliativa visa reduzir os sinais e sintomas que

comprometem a capacidade funcional da paciente, mas não influencia, necessariamente, na sua sobrevivência (BRASIL, 2012).

Dentre as classificações dos quimioterápicos, tem-se aquela que considera a atuação da droga sobre o ciclo celular. Os antineoplásicos ciclo-inespecíficos agem nas células que estão atravessando o ciclo celular ou nas que estão em repouso, na fase G_0 , como o sulfato de bleomicina, a carboplatina, a cisplatina. Os antineoplásicos ciclo-específicos atuam nas células que não se encontram na fase G_0 , como a vincristina e o paclitaxel (ALMEIDA et al., 2005).

A HT envolve o uso de substâncias semelhantes a hormônios ou inibidoras desses para tratamento de neoplasias (BRASIL, 2012). O tamoxifeno é frequentemente indicado para pacientes com CM localizado ou metastático. Os inibidores da aromatase, como o anastrozol e o letrozol, são indicados para aquelas que se encontram na pós-menopausa e que possuem receptores hormonais positivos. Eles agem visando diminuir o estrogênio do corpo, por meio do bloqueio de uma enzima chamada aromatase, cuja função é transformar o andrógeno em estrogênio (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018a).

Um outro tipo de tratamento é a terapia-alvo que utiliza anticorpos monoclonais, glicoproteínas sintetizadas pelas células B plasmáticas, em resposta aos antígenos, auxiliando o sistema imunológico a combater elementos invasores, como as células tumorais. Dentre os anticorpos monoclonais, destaca-se o Herceptin® (Tratuzumabe). Ele é indicado para mulheres que possuem uma amplificação cromossômica de um fragmento de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), que contém o gene *Human Epidermal Receptor 2* (HER 2). Essa terapia faz parte de protocolos de neoadjuvância, adjuvância ou até paliativos, associada ou não à QT e, geralmente, é administrada a longo prazo, visto que não possui efeito cumulativo e não é tão debilitante como a QT (BRASIL, 2008).

2.2.1 Radioterapia

A RT consiste na utilização de radiação ionizante para combater as células cancerígenas. Ela pode ser liberada externamente, internamente ou sistemicamente. A radioterapia interna, ou braquiterapia, envolve a inserção de uma fonte radioativa em um local específico para a liberação da dose de radiação necessária por um determinado

tempo. A RT sistêmica consiste na injeção de um líquido radioativo, ou seja, radioisótopos na corrente sanguínea. Por outro lado, a RT externa, chamada também de teleterapia, utiliza-se de fontes de radiação externas ao corpo, isto é, os raios-X de baixa energia, ou elétrons, e raios-X de alta energia, ambos geralmente liberados via aceleradores linear. Dentre as modalidades da RT externa estão a RT guiada por imagem (IGRT, do inglês *Image Guided Radiotherapy*) (THE SOCIETY RADIOGRAPHERS, 2018), a RT conformacional tridimensional (3D), a RT convencional 2 D (SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA, 2018) e a RT de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*) (THE SOCIETY RADIOGRAPHERS, 2018). A RT de intensidade modulada fornece uma dose de radiação mais homogênea, removendo eficientemente os pontos quentes de radiação, ou seja, as áreas que recebem dose excessiva, diferenciando-se, assim, das técnicas convencionais (PIGNOL et al., 2008).

No que tange os efeitos da radiação ionizante que age especificamente em nível celular, têm-se o efeito direto e o indireto. O primeiro consiste em um dano relacionado às fases do ciclo celular de tal maneira que as células que se encontram nas fases G1 e Mitose (M) são mais sensíveis à radiação. Na primeira fase há a síntese de proteínas e a ocorrência de outros processos biológicos necessários para a replicação do DNA. No que concerne à fase M, têm-se a divisão celular e a produção de duas células idênticas. Para que esse processo ocorra, o DNA é fortemente embalado dentro do cromossomo, proporcionando uma maior chance de quebras letais na sua dupla cadeia. Em contrapartida, as células que se encontram na fase G2 são relativamente radiosensíveis, visto que é o momento em que se preparam para a fase M e, para isso, necessitam garantir uma replicação autêntica do DNA presente nos cromossomos recém formados. Por fim, tem-se a fase de síntese (S), momento em que ocorre a duplicação do DNA e enzimas responsáveis por garantir fidedignamente esse processo, reconhecendo as bases de DNA alteradas ou as quebras inapropriadas da cadeia, estão mais expressadas. Essa fase, radiorresistente, é controlada pela ativação sequencial das quinases dependentes de ciclinas (CDKs, do inglês *Cyclin-Dependent Kinases*), responsáveis pelo recrutamento diferencial e amplificação de genes específicos necessários para a ocorrência dessa duplicação (BROWN; RZUCIDLO, 2011).

Outro aspecto relacionado à integridade genética das células é a existência de pontos de controles, notadamente nas transições entre G1/S e G2/M (PAWLIK; KEYOMARSI, 2004). O ponto de controle G1/S, por meio da atuação das proteínas p53, p21 e retinoblastoma (pRb), que modulam a atividade das CDKs, responsáveis pela transição para a fase S, previne a replicação de dano ao DNA (KAUFMANN; PAULES, 1996). O ponto de controle G2/M é regulado pelo produto do gene Ataxia Telangiectasia Mutado (ATM) e previne a segregação dos cromossomos aberrantes na fase M (BROWN; RZUCIDLO, 2011). A importância do gene ATM no reconhecimento do dano ao DNA é ressaltada pela radiosensibilidade extrema dos pacientes que possuem alteração nesse gene (KASTAN, 1995). Diferentemente das células normais, as células malignas frequentemente possuem essas proteínas desses pontos de controle alteradas e, conseqüentemente, uma habilidade prejudicada para reparar o dano do DNA nuclear. Assim, acumulam eventos letais do DNA que ocasionam a morte da célula em poucos ciclos celulares (PAWLIK; KEYOMARSI, 2004; BROWN; RZUCIDLO, 2011).

Por fim, tem-se o dano indireto, ou seja, a radiação ionizante provoca a hidrólise de água dentro da célula, resultando em produção de peróxido de hidrogênio e de radical hidroxila que são espécies reativas de oxigênio (ERO) (BROWN; RZUCIDLO, 2011).

2.2.1.1 Eventos adversos da radioterapia

A radiação ionizante pode atingir diretamente qualquer material biológico, inclusive tecidos normais, ocasionando danos diretos ao DNA (RADVANSKY; PACE; SIDDIQUI, 2013), tanto reparáveis quanto graves o suficiente para causar a morte da célula (RYAN, 2012) por meio da perda da sua capacidade de se dividir, reproduzir e se reparar adequadamente (RADVANSKY; PACE; SIDDIQUI, 2013).

Esses danos aos tecidos normais desencadeiam os eventos adversos, que podem ser classificados como gerais ou locais, e agudos ou crônicos. Os efeitos gerais incluem diarreia, náuseas, fadiga, cefaleia, anorexia, febre e depressão. No que se refere aos efeitos locais têm-se principalmente as reações cutâneas, conhecidas como radiodermatites (BRASIL, 2008), caracterizadas por eritema, hiperpigmentação, descamação (NAYLOR; MALLETT, 2001; BRASIL, 2008).

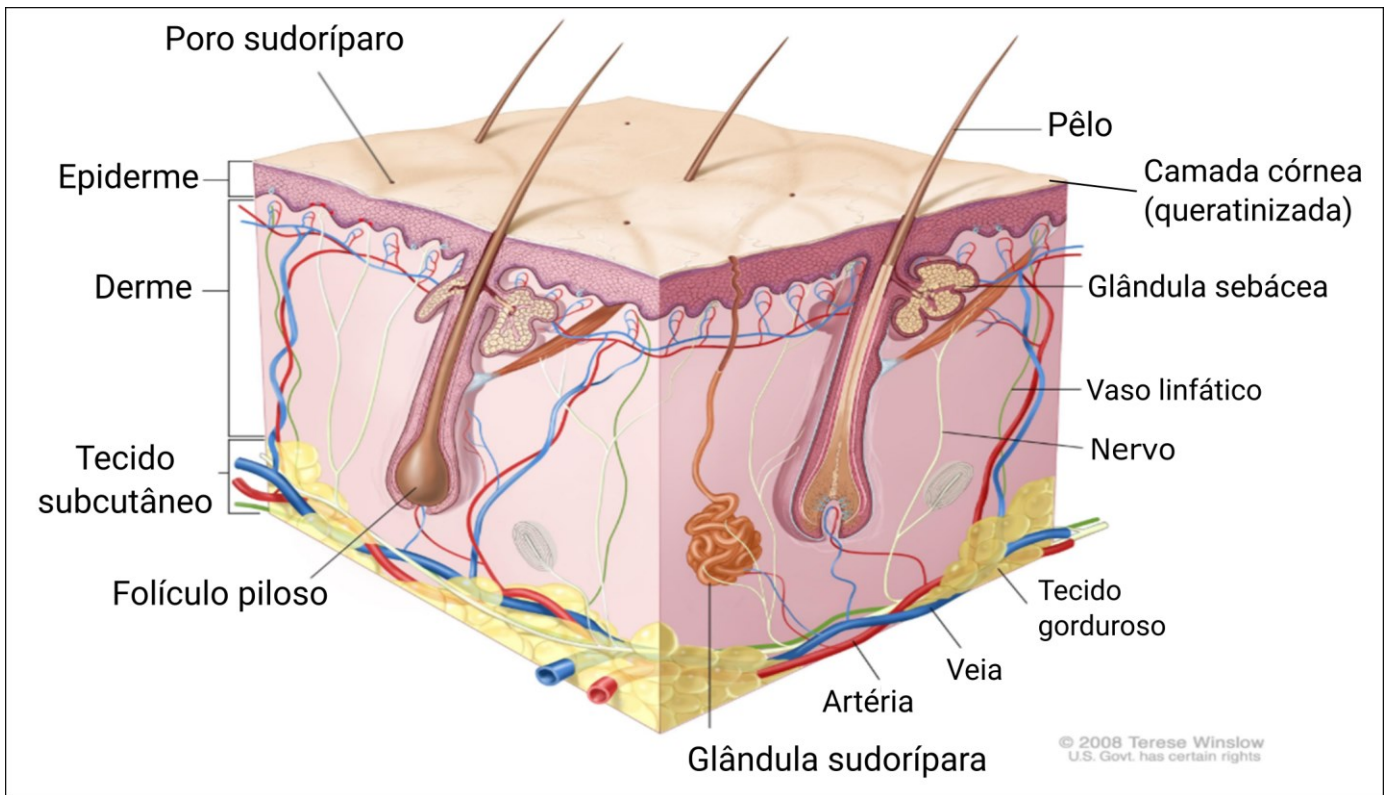
Ressalta-se que o tipo de evento adverso decorrente da RT dependerá da parte do corpo irradiada e, conseqüentemente, da sensibilidade e grau de divisão das células (BERKEY, 2010; BROWN; RZUCIDLO, 2011). Assim, tecidos compostos por células que se proliferam rapidamente, como as mucosas, a pele, a medula óssea, apresentam maiores danos (WALDRON E O'SULLIVAN, 2006; BROWN; RZUCIDLO, 2011).

No que se refere aos eventos adversos decorrentes da RT em mulheres com CM, estudos (KNOBF; SUN, 2005; SJOVALL et al., 2010) identificaram uma maior prevalência de fadiga e alterações na pele, que aumentaram significativamente durante o tratamento (de 33% para 93%; de 36% para 100%, respectivamente) (KNOBF; SUN, 2005). Dentre as alterações na pele mais frequentemente observadas ao final do tratamento e após três semanas do seu término, têm-se o eritema, o prurido e a pele seca (KNOBF; SUN, 2005). Outros eventos adversos detectados foram o edema de mama, alterações de sensibilidade (KNOBF; SUN, 2005), dor e dificuldades para dormir (SJOVALL et al., 2010).

Radiodermatites

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como principal função estabelecer uma barreira física e imunológica contra o meio ambiente. A epiderme é composta principalmente por uma camada estratificada de queratinócitos e funciona como a barreira externa e o biosensor para o ambiente. A derme, imediatamente abaixo da epiderme, é composta por tecido conectivo que proporciona a sua força estrutural (Figura 2). Esse órgão se regenera de maneira ininterrupta, com células apresentando maior susceptibilidade aos danos da radiação devido a sua rápida proliferação, principalmente no que se refere aos queratinócitos basais, às células tronco dos folículos pilosos e aos melanócitos (HOGLE, 2010).

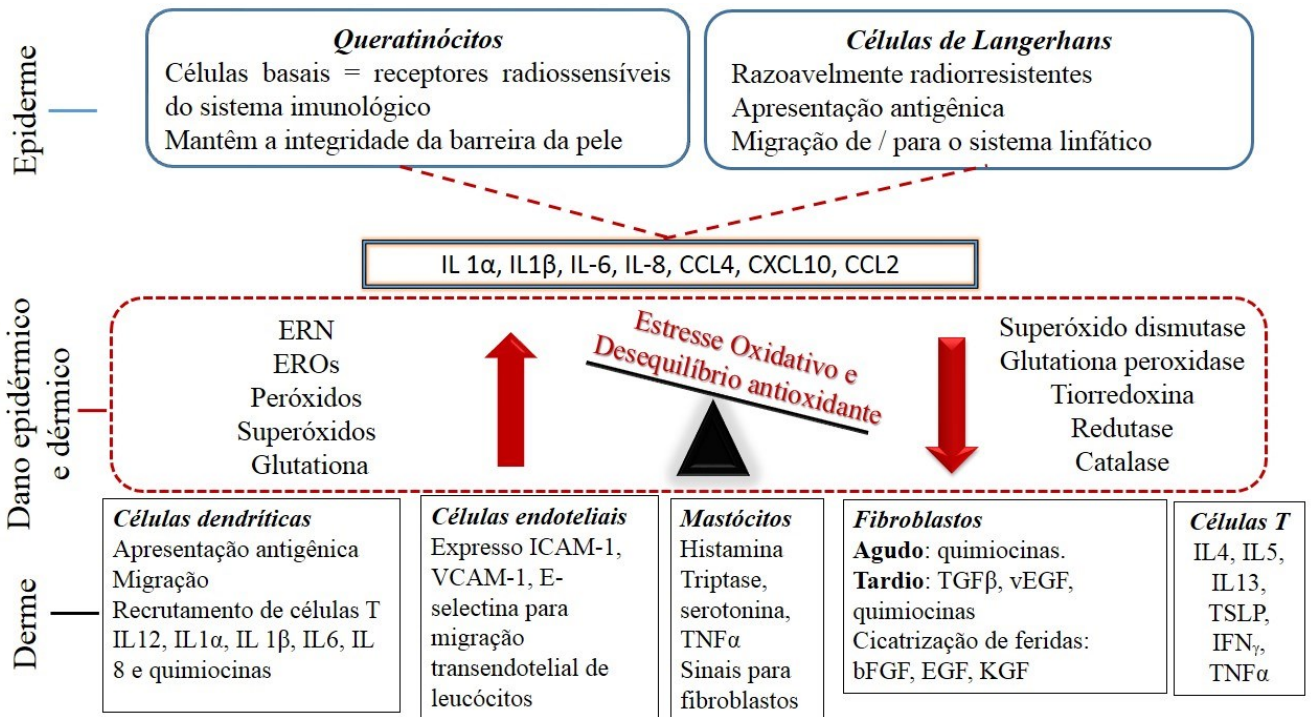
Figura 2. Estrutura da pele



Fonte: Adaptado e traduzido de National Cancer Institute (2018)

Deste modo, os danos celulares à pele, ocasionados pela exposição repetitiva à radiação, são explicados pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, além de uma série de mediadores que afetam os pontos de controle do ciclo celular, ocasionando assim uma diminuição no tempo que é necessário para as células se repararem desse dano subletal. Acrescenta-se a isso o dano celular endotelial induzido pela radiação que ativa componentes do sistema de coagulação e promove a superprodução de citocinas e inflamação (Figura 3). Todos esses processos contribuem para o dano à barreira cutânea, permitindo a colonização bacteriana, a superinfecção e a produção de superantígeno. Entretanto, o fracionamento do tratamento permite períodos sem radiação e, conseqüentemente, tempo para a regeneração tecidual (HYMES; STROM; FIFE, 2006).

Figura 3. Efeito da radiação sobre as camadas da pele.



Fonte: Adaptado e traduzido de Ryan (2012).

Legenda: ERN, Espécies Reativas de Nitrogênio; EROs, Espécies Reativas de Oxigênio; IL, Interleucina; VCAM-1, Molécula de Adesão de Célula Vascular (em inglês, *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*); ICAM-1: Molécula de Adesão Intercelular (em inglês, *Intercellular Adhesion Molecule 1*); TNF α , Fator de Necrose Tumoral alfa; TGF β , Fator de Transformação do Crescimento Beta (em inglês, *Transforming Growth Factor Beta*); vEGF, Fator de Crescimento Endotelial Vascular (em inglês, *Vascular Endothelial Growth Fator*); bFGF, Fator de Crescimento Fibroblástico básico (em inglês, *Fibroblast Growth Factor-basic*); EGF, Fator de Crescimento Epitelial (em inglês, *Epidermal Growth Fator*); KGF, Fator de Crescimento de queratinócitos (em inglês, *Keratinocyte Growth Fator*); TSLP, Linfopoetina estromal tímica (em inglês, *Thymic stromal lymphopoietin*); IFN γ , Interferon gama; CCL, CXCL, tipos de quimiocinas.

Esses danos celulares na pele provocados pela radiação desencadeiam as denominadas radiodermatites ou toxicidades cutâneas que acometem aproximadamente 95% das pacientes com CM, submetidas a esta modalidade de tratamento (DE CONNO; VENTAFRIDDA; SAITA, 1991), apesar dos avanços relacionados à tecnologia de radiação, tais como o emprego da IMRT (RYAN, 2012).

Dependendo do tempo de aparecimento, após o início da radiação, as radiodermatites podem ser classificadas em agudas e crônicas (BRASIL, 2008). As primeiras ocorrem dentro de horas a semanas (MCQUESTION, 2011) e, geralmente, em um período menor ou igual a 30 dias (BROWN; RZUCIDLO, 2011), ao passo que as

injúrias crônicas, caracterizadas por úlceras tardias, fibrose, telangiectasia (BRASIL, 2008; (NATIONAL CANCER INSTITUTE , 2017), apresentam-se meses a anos depois da exposição à radiação (RYAN, 2012). Inicialmente, as radiodermatites agudas caracterizam-se como um eritema leve e de curta duração (MENDELSON et al., 2002) que surge dentro de poucas horas após a radiação (BROWN; RZUCIDLO, 2011). Com a continuidade do tratamento, e como resultado da reação inflamatória decorrente da presença das células danificadas na camada basal da epiderme, a área eritematosa se intensifica, ocasionado aumento do calor local e da sensibilidade com consequente sensação de queimação e prurido. Esse quadro poderá progredir para uma descamação úmida ou seca. Esta última caracteriza-se pelo ressecamento da pele, devido à perda de glândulas sebáceas, pela eliminação de suas camadas superficiais (MENDELSON et al., 2002; BROWN; RZUCIDLO, 2011) e por uma intensificação da pigmentação devido ao aumento da produção de melanina na camada basal (MENDELSON et al., 2002). A descamação úmida, que comumente é acompanhada por um importante desconforto (MENDELSON et al., 2002), caracteriza-se pelo aparecimento de vesículas cutâneas, resultantes do desprendimento da camada superficial da pele, e pela presença de exsudato seroso proveniente das camadas mais profundas. Por fim, após alguns meses do término do tratamento, pode haver um dano microvascular, com consequente aparecimento de necrose isquêmica (BROWN; RZUCIDLO, 2011) e úlceras devido à perda da epiderme (MENDELSON et al., 2002).

Mediante ao exposto, evidencia-se que a fisiopatologia das radiodermatites se difere das queimaduras térmicas por possuir um padrão clínico dose dependente (MENDELSON et al., 2002) (Quadro 1). Outrossim, elas estão associadas com dor crônica resistente a opiáceos e com sucessivas ondas inflamatórias, que ocorrem dentro de semanas a anos após a exposição à radiação, e que tornam o processo de cicatrização difícil (LATAILLADE et al., 2007; BEY et al., 2010). Não obstante, muitas vezes são tratadas com as mesmas medidas terapêuticas aplicadas em queimaduras térmicas (LATAILLADE et al., 2007).

Quadro 1. Efeitos da radiação sobre a pele, de acordo com a dose de radiação e o tempo de aparecimento.

Efeitos agudo	Dose (Gy)	Início
Eritema transitório precoce	2	Horas
Eritema leve	6-12	7-10 dias
Eritema definitivo, hiperpigmentação	12-20	2-3 semanas
Descamação seca	20-25	3-4 semanas
Descamação úmida	30-40	≥ 4 semanas
Ulceração	> 40	≥ 6 semanas
Efeitos tardios		
Ulceração tardia	> 45	Semanas após o tratamento
Necrose dérmica/atrofia	> 45	Meses após a radiação
Fibrose	> 45	6 meses a ≥ 1 ano após a radiação
Telangiectasia	> 45	6 meses a ≥ 1 ano após a radiação

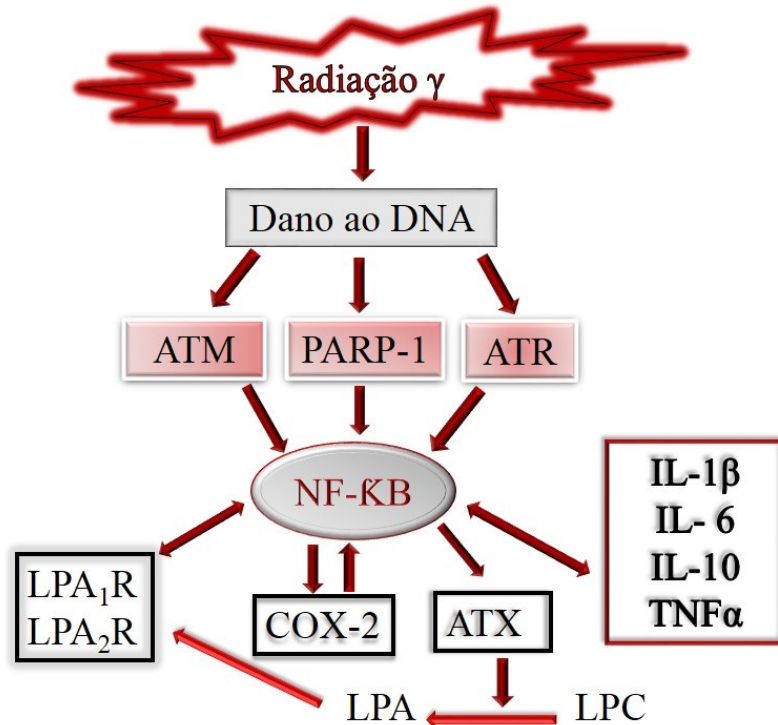
Fonte: Traduzido de Ryan (2012). Legenda: Gy, Gray.

2.3 Fatores de risco para a ocorrência das radiodermatites

A obesidade (TWARDELLA et al., 2003; DE LANGHE et al., 2014; WRIGHT et al., 2014; MERY et al., 2015; WRIGHT et al., 2016) e as mamas grandes (DE LANGHE et al., 2014; WRIGHT et al., 2014; MERY et al., 2015; WRIGHT et al., 2016) são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de radiodermatites agudas severas. Um estudo (MOODY et al., 1994) sugeriu que as toxicidades mais graves em pacientes com mamas grandes estão relacionadas com a dose máxima prescrita e com a presença de uma dose heterogenia de radiação, uma vez que as mamas maiores necessitam de maiores doses para que o local onde se encontra o tumor seja efetivamente tratado.

Outra possível explicação é a presença de uma maior porcentagem de tecido adiposo nas mamas grandes (GOLDSMITH et al., 2011). O tecido adiposo, quando irradiado, torna-se uma fonte importante de secreção de autotaxina (ATX), ciclo-oxigenase- 2 (COX-2), receptores *lysophosphatidic acid* (LPA)_{1/2} e citocinas inflamatórias como interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-10 e fatores de necrose tumoral alfa (TNF α), produzindo uma resposta inflamatória acentuada (GOLDSMITH et al., 2011) (Figura 4) que está associada com o aparecimento das radiodermatites (RYAN, 2012). Além disso, estudo sugere uma associação do eixo ATX-LPA-IL-6 com o desenvolvimento e a progressão da fibrose dérmica (CASTELINO et al., 2016).

Figura 4. Esquema da inflamação induzida pela radiação γ no tecido adiposo.



Fonte: Adaptado e traduzido de MENG et al (2017).

Legenda: IL, Interleucinas; TNF α , Fator de Necrose Tumoral alfa; DNA, Ácido Desoxirribonucleico; γ , gama; ATX, Autotaxina; ATM, Ataxia Telangiectasia Mutado; COX-2, Ciclo-oxigenase-2; LPA1R, *Receptor Lysophosphatidic Acid 1*; LPA2R, *Receptor Lysophosphatidic Acid 2*; LPA, *Lysophosphatidic Acid*, LPC, *Lisofosfatidilcolina* (em inglês, *Lysophosphatidylcholine*); PARP-1, *Poly (ADP-ribose) polymerase-1*; ATR, *Rad3-related protein*; NF-kB, Factor Nuclear Kappa B.

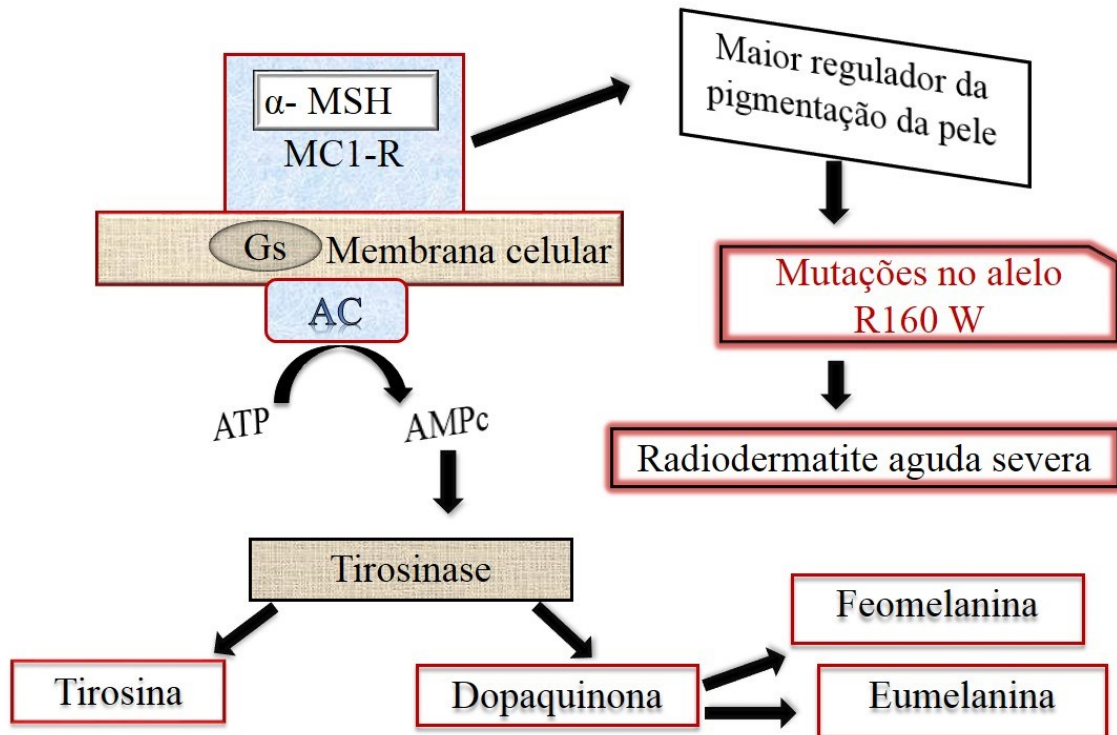
Salienta-se ainda que a maior ocorrência de radiodermatites severas em pacientes com mamas grandes e obesas pode ser justificada por haver uma maior fricção e retenção de umidade nas dobras de pele durante as atividades diárias, mesmo em áreas fora do campo de tratamento. Visando reduzir esse efeito, sugere-se a utilização de almofadas de algodão em locais de maior atrito, como a região inframamária (FERNANDO et al., 1996).

Outro fator de risco para a ocorrência de radiodermatites identificado na literatura é a cor da pele. Mulheres de cor de pele escura, quando comparadas àquelas de cor de pele mais clara, apresentaram radiodermatites severas ($p=0.04$) (YAMAZAKI et al.,

2011). Em outro estudo (WRIGHT et al., 2014), também evidenciou-se uma maior frequência de descamação úmida em negros (73.1% x 47,6%) ($p=0.023$), sendo um fator significativo na análise multivariada (*Odds Ratio*- OR= 7.46, $p= 0.031$).

O pigmento escuro da pele negra ou morena escura é decorrente da presença de maior quantidade de eumelanina, cuja produção ocorre quando o hormônio estimulante de alfa melanócitos (α -MSH, em inglês *Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone*) se liga ao receptor da melanocortina 1 (MC1R). A alta frequência de polimorfismos de nucleotídeo simples (SNP) do MC1R, especificamente mutações no alelo R160 W (Figura 5), esteve associada com a presença de radiodermatites aguda severas (FOGARTY et al., 2010), sugerindo assim uma relação entre cor escura da pele e presença deste evento adverso.

Figura 5. Esquema da sinalização do α - MSH via MC1-R, resultando na formação de eumelanina e feomelanina.



Fonte: Traduzido e adaptado de Thody (1999).

Legenda: α -MSH, *α-Melanocyte-Stimulating Hormone*; MC1-R, Receptor de Melanocortina 1; Gs, Proteína Estimuladora G; AC, Adenilciclase; ATP, Adenosina Trifosfato; AMPc, Adenosina Monofosfato Cíclico.

A existência de uma maior frequência de radiodermatites em mulheres de pele escura também pode ser explicada pela existência de alterações genéticas e moleculares. Sugerem-se que polimorfismos no p53, gene responsável por modular a resposta ao dano à radiação na fase G1, por meio da reparação do DNA múltiplo, incluindo excisão da base e reparo da quebra da dupla cadeia (MAZZATTI et al., 2005), estão associados com esse evento adverso (TAN et al., 2006), visto que em um estudo observou-se diferenças no padrão de mutações no p53 adquiridas pelas mulheres americanas negras com CM quando comparadas às mulheres brancas (BLASZYK et al., 1994).

O papel determinante das alterações genéticas na ocorrência de radiodermatites é evidente ao observar que as células do mesmo tecido e origem, mas de pacientes diferentes, demonstram variabilidade na sensibilidade à radiação (HUANG; GLICK, 2017). Estudos (HERZINGER et al., 1995; BRUGAROLAS et al., 1999; STEWART; PIETENPOL, 2001) têm focado nas fases do ciclo celular e seus pontos de controle para determinar a resposta à radiação. Esses pontos de controle que têm a atuação de proteínas como o p53, p21 e o ATM proporcionam uma suspensão temporária de um estágio específico do ciclo para permitir que a célula corrija os possíveis defeitos (HARTWELL; WEINERT, 1989; HARTWELL; KASTAN, 1994). Destarte, alterações nessas proteínas, como a mutação em ambas as cópias do gene ATM presente na doença ataxia telangiectasia (A-T) (HYMES; STROM; FIFE, 2006; BROWN; RZUCIDLO, 2011) predisõem um aumento da sensibilidade à radiação (IANNUZZI et al., 2002). Pacientes com outras anomalias no reparo do DNA ou síndromes da quebra do cromossomo podem também ter um risco aumentado para a ocorrência de injúrias decorrentes da RT (BROWN; RZUCIDLO, 2011).

Somando-se aos fatores genéticos e pessoais, têm-se também os fatores de risco relacionados à RT, como, por exemplo, o recebimento de fótons de alta energia, *bolus* na pele (PIGNOL et al., 2015), dose de radiação ≥ 50 Gy (SHARP et al., 2013), IMRT em posição supina (DE LANGHE et al., 2014).

O quadro a seguir descreve os estudos que investigaram os fatores de risco relacionados às radiodermatites em mulheres com CM submetidas à RT (Quadro 2).

Quadro 2- Descrição dos estudos que investigaram os fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites em pacientes com CM submetidas à RT.

(continua)

(Autor, Ano) Revista (FI, Fator de Impacto)	Delineamento	Variáveis dependentes	Tamanho da amostra	Instrumento de avaliação das radiodermatites	Resultados
(WRIGHT et al., 2016) <i>Cancer Med</i> (3.362)	Estudo prospectivo.	Maior grau de toxicidade da pele.	392 pacientes: 59 brancos não hispanicos; 241 brancos hispanicos, 79 americanos africanos ou negros e 13 outros.	As escalas CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) e sua versão modificada foram utilizadas por um médico treinado no meio do tratamento e ao completar a RT.	IMC (Índice de Massa Corporal) (OR=2.09), estadiamento clínico da doença mais grave (OR=1.82), ER+/PR- (<i>Progesterone Receptor/ Estrogen Receptor</i>) (OR=2.74) e regime fracionado convencional (50 Gy; 2 Gy/dia) (OR=3.25) foram significativamente associados com toxicidades graves de pele depois de ajustado para idade, raça, etnia, ER <i>status</i> e tamanho da mama. O IMC foi um fator de risco para descamação úmida, mas não para graus de eritema.
(MERY et al., 2015) <i>Br J Radiol</i> (2.050)	Observacional prospectivo.	Radiodermatites grau ≥ 2.	54 pacientes.	A escala CTCAE foi utilizada em avaliações semanais durante as sete semanas de tratamento.	Tamanho da mama (OR= 3.46, p=0.02) e medidas antropométricas (espessura da gordura axilar à esquerda [OR=2.72; p=0.04] e à direita [OR=2.45; p=0.05], distância entre o músculo peitoral e mamilo [OR= 2.21; p=0.07]) foram correlacionados a um maior risco de toxicidade cutânea.

(continua)

(Autor, Ano) Revista (FI, Fator de Impacto)	Delineamento	Variáveis dependentes	Tamanho da amostra	Instrumento de avaliação das radiodermatites	Resultados
(BLANCHECOT TE et al., 2015) <i>Cancer Radiother</i> (0.807)	Estudo retrospectivo.	Toxicidade aguda da pele, especialmente a descamação úmida.	Grupo 1: 103 pacientes tratados com técnica pré- seguimentação. Grupo 2: 101 pacientes tratados com técnica 3 D.	Avaliações da toxicidade da pele realizadas de acordo com a escala CTCAE versão 4, a cada semana durante consulta médica.	Na análise univariada a técnica pré-segmentação permitiu uma diminuição significativa de 4.4 Gy em média no valor de dose máxima (p=0.001). Os fatores de risco identificados na análise univariada foram: tamanho grande da mama (p<0.001), IMC alto (p<0.001), hipertensão (p=0.03) e técnica pré-segmentação (p=0.001). Na análise multivariada, o tamanho grande da mama (OR=1.004) e a administração de trastuzumabe (OR= 4.95) permaneceram com significância estatística.
(DE LANGHE et al., 2014) <i>BMC Cancer</i> (3.645)	Longitudinal prospectivo.	Radiodermatites grau ≥ 2 e descamação úmida.	377 mulheres tratadas com IMRT após cirurgia conservadora (T1-3, N0-1, M0).	Utilizou-se a escala CTCAE versão 3.0 semanalmente durante o tratamento e entre uma a duas semanas após o término. A descamação foi avaliada separadamente por uma escala de três pontos (0- nada; 1- seca; 2- úmida).	IMRT normofracionado (25 x 2 Gy) (p<0.001, para ambos), alto IMC (p=0.003 e p <0.001), tamanho da mama \geq D (p=0.001 e p=0.043) e hormonioterapia concomitante (p=0.001 e p=0.037) foram significativamente associados com a ocorrência de radiodermatites agudas e descamação úmida, respectivamente. Outros fatores identificados foram a variação genética (polimorfismo de nucleotídeo simples) rs 1800734 em MLH1 (MultL Homolog 1) (um dos genes envolvido na reparação do DNA) (p=0.008), fumo durante a RT (p=0.010) e IMRT em posição supina (p=0.004). A administração de trastuzumabe foi fator de proteção (p<0.001).

(continua)

(Autor, Ano) Revista (FI, Fator de Impacto)	Delineamento	Variáveis dependentes	Tamanho da amostra	Instrumento de avaliação das radiodermatites	Resultados
(WRIGHT et al., 2014) <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> (4.743)	Estudo prospectivo.	Descamação úmida.	110 pacientes submetidas a RT pós-mastectomia.	A escala CTCAE original e a versão modificada (com seis categorias) foram utilizadas por um médico treinado na terceira e sexta semana (final da RT).	A raça negra (OR=7.46, p=0.031), IMC \geq 25 (OR=2.95, p=0.043) e <i>status</i> pós-menopausal (OR=8.26, p=0.004) foram fatores de risco significantes para descamação úmida.
(SHARP et al., 2013) <i>Breast</i> (2.297)	Estudo prospectivo.	Radiodermatite severa (grau \geq 2).	390 mulheres submetidas a RT pós-operatória.	Utilizou-se a escala <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> (RTOG) na primeira sessão, ao final da RT e entre cinco a dezessete dias após o término.	Dose total \geq 50 Gy (1.9 Intervalo de confiança-IC: 1.0-3.5, p=0.040), maiores valores de IMC (4.3 IC: 2.2-8.3, p < 0.001) e fumo (2.5 IC: 1.1-5.7, p =0.027) foram fatores relacionados com a radiodermatite severa.
(KRAUS-TIEFENBACHE R et al., 2012) <i>Radiation Oncology</i> (2.799)	Estudo retrospectivo.	Toxicidade da pele (eritema ausente, fraco, moderado).	211 pacientes submetidas à cirurgia conservadora e à RT conformacional 3D (50 Gy de fótons seguido por 16 Gy de elétrons – <i>boost</i>).	A avaliação foi realizada ao final da RT (a 50 Gy) com a utilização da escala CTCAE versão 2.0.	Na análise univariada, os fatores de risco identificados foram mamas volumosas (p=0.004), fumo durante a RT (p=0.064) e ausência de alergia (p=0.014), assim como tumor mais agressivo (p=0.009) e HT (p=0.005). Na análise multivariada, os fatores associados com radiodermatites severas foram fumo, ausência de alergia e mamas volumosas (>1600 <i>cubic centimetre, cc</i>).

(continua)

(Autor, Ano) Revista (FI, Fator de Impacto)	Delineamento	Variáveis dependentes	Tamanho da amostra	Instrumento de avaliação das radiodermatites	Resultados
(YAMAZAKI et al., 2011) <i>J Radiat Res</i> (1.791)	Observacional prospectivo.	Radiodermatites e colorimetria	86 pacientes com CM; (Grupo 1: 58 pele escura; grupo 2: 28 pele clara).	A escala CTCAE versão 3 foi utilizada por um avaliador independente, blindado para a avaliação da colorimetria. Avaliou-se a pele antes da RT, um mês, seis meses e um ano depois do término.	Pacientes de pele escura tiveram uma maior presença de radiodermatite quando comparados com pacientes de pele clara (p=0.04).
(BACK et al., 2004) <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> (3.400)	Estudo retrospectivo.	Descamação úmida, pico do escore de radiodermatite, edema da mama.	223 mulheres recebendo RT após cirurgia conservadora.	As avaliações foram realizadas por um médico que utilizou a escala RTOG semanalmente durante a RT e após o tratamento.	Na análise univariada, o peso da paciente (> 70 quilograma, Kg) (p< 0.001) e o tamanho da mama (maior que 19 cm-valor médio da separação entre os campos tangenciais) (p<0.001) foram significativamente associados com a descamação úmida, assim como o volume da mama retirado (p=0.02) e o uso de QT (p=0.03). Na análise multivariada o tamanho da mama e o peso da paciente (> 70 Kg) permaneceram com significância estatística.
(TWARDELLA et al., 2003) <i>Radiother Oncol</i> (4.687)	Estudo prospectivo.	Descamação úmida.	478 mulheres recebendo RT adjuvante após cirurgia conservadora.	Utilizou-se a escala CTCAE versão modificada.	Pacientes que apresentaram IMC mais alto tiveram um risco significativamente maior de reações agudas (<i>Hazard Ratio-HR</i> = 1.09 por 1 Kg/metro quadrado-m ²), quando ajustado para tratamento hospitalar e qualidade de feixes de fótons.

(conclusão)

(Autor, Ano) Revista (FI, Fator de Impacto)	Delineamento	Variáveis dependentes	Tamanho da amostra	Instrumento de avaliação das radiodermatites	Resultados
(FERNANDO et al., 1996) <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> (3.400)	Estudo prospectivo.	Radiodermatite aguda (descamação seca e úmida).	197 pacientes submetidos à cirurgia conservadora e à RT pós- operatória.	Utilizou-se um escore para reações agudas de pele (leve, moderado ou severo), especificamente, eritema, descamação seca e descamação úmida. As avaliações foram realizadas semanalmente durante a RT por um oncologista clínico.	De acordo com a análise multivariada, a técnica de liberação de radiação e o tamanho da mama mostraram ser independentemente variáveis que significativamente influenciaram no aparecimento das reações agudas da pele.

Fonte: O autor, 2018.

2.3.1 Cronoterapia

A cronoterapia considera a influência do sistema de temporização circadiano sobre os diferentes tipos de tratamentos (GIACCHETTI, 2002; CHAN et al., 2017b). Em mamíferos, esse sistema de temporização circadiano tem flutuações previsíveis dentro de 24 horas na maioria dos processos, tais como o comportamental, o bioquímico e o fisiológico (LEVI; SCHIBLER, 2007; INNOMINATO; LEVI; BJARNASON, 2010; LEVI et al., 2010; OZTURK et al., 2017). O marcador circadiano central localizado no cérebro, especificamente no hipotálamo posterior, é o núcleo supraquiasmático (NSQ) que direciona os ciclos rítmicos dentro de neurônios extra NSQ e que também pode sincronizar diferentes genes controladores dos relógios de tecidos periféricos do corpo via cascata de sinalização (LATAILLADE et al., 2007; INNOMINATO; LEVI; BJARNASON, 2010; LEVI et al., 2010; OZTURK et al., 2017; GOEDE et al., 2018), como a pele. Esses relógios localizados nesses tecidos periféricos também recebem vários outros estímulos de sincronização como da temperatura corporal, da atividade locomotora, do comportamento alimentar e da composição da ingesta alimentar (GOEDE et al., 2018). Dentre as funções do NSQ está o direcionamento da progressão do ciclo celular (BJARNASON; JORDAN; SOTHERN, 1999; MATSUO et al., 2003; HSU et al., 2016; CHAN et al., 2017a). E, como visto anteriormente, dependendo da fase do ciclo, as células serão mais sensíveis ou não à radiação (SINCLAIR; MORTON, 1966; SINCLAIR, 1968; PAWLIK; KEYOMARSI, 2004; BROWN; RZUCIDLO, 2011).

Assim sendo, estudos clínicos têm indicado que o período do dia em que as pacientes são submetidas à RT influencia significativamente a resposta ao tratamento e à severidade das toxicidades (SHUKLA et al., 2010; RAHN et al., 2011; BADIYAN et al., 2013; NOH et al., 2014; HSU et al., 2016). Uma vez que os pacientes são tratados no período em que as células não cancerígenas estejam na fase S, ou seja, na fase em que as células são menos sensíveis à radiação, pode haver uma redução na ocorrência dos danos causados pelo tratamento (PAWLIK; KEYOMARSI, 2004).

Estudos tem avaliado o papel da cronoterapia na área da oncologia (QVORTRUP et al., 2008; OZTURK et al., 2017; LI et al., 2018) e, especificamente, na RT,

relacionando-a com a ocorrência dos diversos eventos adversos (BJARNASON et al., 2009; GOYAL et al., 2009; SHUKLA et al., 2010; NOH et al., 2014) e com a sobrevida geral (BADIYAN et al., 2013; HSU et al., 2016; CHAN et al., 2017b).

Não obstante, os resultados ainda precisam ser mais bem investigados, pois não são necessariamente convergentes. Um estudo identificou uma maior frequência de diarreia severa naqueles pacientes com carcinoma cervical que realizaram RT no período da manhã quando comparado à noite (SHUKLA et al., 2010). Outro estudo detectou taxas maiores de sobrevida nos pacientes com CM com metástase ósseas tratados entre 11:01-14:00 (CHAN et al., 2017b). Além disso, houve uma mucosite mais severa no grupo de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço irradiado entre 15:00-18:00 quando comparado ao período entre 08:00-11:00 (BJARNASON et al., 2009; GOYAL et al., 2009). Por fim, outros resultados apontaram piores complicações intestinais em pacientes com adenocarcinoma de próstata (T2b-T3) submetidos a RT após as 17:00 (HSU et al., 2016).

No que se refere à toxicidade cutânea, identificou-se apenas um estudo (NOH et al., 2014) que apontou uma maior incidência de radiodermatites (grade ≥ 2) em mulheres com CM (T1-2N0-1) submetidas a ressecção cirúrgica curativa que realizaram tratamento no período da tarde (depois das 15:00), podendo este achado estar associado à influência do ritmo circadiano no ciclo celular.

A divergência nos resultados dos estudos encontrados na literatura, e descritos acima, pode ser devido a alguns fatores. Destaca-se o fato de que os ritmos circadianos que controlam os ciclos celulares podem diferir, dependendo da região do corpo. Isso foi evidenciado por um estudo que comparou a taxa de síntese do DNA em cinco regiões do trato gastrointestinal em ratos e encontrou uma variação na amplitude e tempo de pico de síntese de DNA entre as regiões (SCHEVING et al., 1978). Outro aspecto relacionado a essa divergência nos resultados é as variações sazonais visto que estudos em ratos observaram ritmos circannual na proliferação de células intestinais, medula óssea e órgãos linfoides (HAUS et al., 1984). Tem-se também o efeito da idade, posto que a idade avançada tem sido associada com interrupções nos ritmos circadianos, que resultam em uma redução notável na produção de melatonina e na capacidade proliferativa das

células progenitoras endoteliais, as quais auxiliam na restauração tecidual durante a RT (BROWN; SCHMITT; ECKERT, 2011). Isso foi evidenciado em um estudo (HSU et al., 2016) ao detectar que pacientes com câncer de próstata com 70 anos ou mais que receberam radiações à noite apresentaram maior prevalência de toxicidades tardias.

No quadro a seguir (Quadro 3), têm-se a descrição dos estudos que avaliaram o impacto da cronoterapia sobre os resultados da RT e seus eventos adversos.

Quadro 3- Descrição dos estudos que avaliaram o impacto da cronoterapia sobre os resultados da RT e seus eventos adversos.

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra (n)	Segregação dos tempos de tratamento	Principais Resultados
(CHAN et al., 2017b) <i>Ann Palliat Med</i> (0.523)	Coorte Prospectiva.	Resposta completa ao tratamento, resposta parcial, resposta indeterminada e progressão da dor.	194 pacientes com diferentes tipos de câncer que receberam RT convencional para metástase óssea dolorosa.	8:00-11:00 (inclusive antes das 08) 11:01-14:00 14:01-17:00 (inclusive após as 17:00).	O grupo de mulheres tratadas entre 11:01 e 14:00 exibiu uma taxa de resposta maior (p= 0.02) e proporções diferentes de tipos de respostas (p=0.03) comparado aos grupos 08:00-11:00 e 14:01-17:00, quando incluídos todos os períodos de tratamento. Não houve diferença significativa nas respostas quando os pacientes foram analisados juntos ou quando apenas os homens foram analisados.
(HSU et al., 2016) <i>Chronobiol Int</i> (2.01)	Estudo retrospectivo.	Toxicidades gastrointestinais e geniturinária relacionadas à RT (CTCAE versão 4) agudas e crônicas. Sobrevida livre de falha bioquímica para avaliação do controle da doença.	409 pacientes com adenocarcinoma de próstata localizado recebendo RT de alta dose.	Antes das 17:00: n= 267 Após as 17:00: n=142.	A RT à noite foi significativamente associada com piores complicações gastrointestinais tardias (graus ≥ 2) (HR= 2.96, p<0.001). Entretanto o efeito prejudicial foi significativo somente em pacientes ≥ 70 anos (p<0.001). No subgrupo de pacientes com T2b-T3, os cinco anos de sobrevida livre de falha bioquímica foi pior no grupo que realizou RT a noite quando comparado ao de RT diurna (72% <i>versus-vs</i> 85%, HR=1.95, p=0.05).

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra (n)	Segregação dos tempos de tratamento	Principais Resultados
(NOH et al., 2014) <i>J Radiat Res</i> (1.788)	Estudo retrospectivo.	Radiodermatites avaliadas de acordo com a escala RTOG.	395 pacientes com CM com estadiamento patológico (T1-2N0-1) submetidas à RT.	Período da manhã (antes das 10:00): 190 Período da tarde (depois das 15:00): 205.	Pacientes que realizaram a RT no período da tarde quando comparado ao período da manhã (13.7% vs 5.8%, respectivamente, $p=0.008$) tiveram uma maior frequência de radiodermatites grau ≥ 2 . Não houve diferença nos padrões de falha ou resultados de sobrevida entre os grupos.
(RAHN et al., 2011) <i>Cancer</i> (6.072)	Estudo observacional prospectivo.	O controle local foi avaliado três meses após a radiocirurgia e sobrevida geral após o procedimento.	97 pacientes com câncer de pulmão metastático submetidos à radiocirurgia.	Período entre 10:00-12:30: 58 pacientes Período entre 12:30-15:00: 39 pacientes.	O controle local após três meses foi melhor nos pacientes que realizaram o tratamento no período da manhã (97% vs. 67%, $p=0.014$) quando comparado ao período da tarde, assim como melhor sobrevida (9.5 meses vs. 5 meses, $p=0.025$).
(SHUKLA et al., 2010) <i>Cancer</i> (6.072)	Estudo prospectivo randomizado.	Mucosite induzida pela RT graduada em termos de diarreia usando a escala RTOG. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).	229 pacientes com câncer cervical não metastático.	Manhã: 8:00-10:00 (119 pacientes) Noite: 18:00-20:00 (110 pacientes).	Graus mais severos de diarreia (III e IV) e graus (I, II, III e IV) foram significativamente mais incidentes no período da manhã quando comparado à noite (graus I, II, III, IV: 87.39% vs 68.18%, $p<0.01$; graus III e IV: 14.29% vs 5.45%, $p \leq 0.05$). Após o término do tratamento, a resposta à RT foi similar nos dois grupos ($p > 0.05$).

(conclusão)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra (n)	Segregação dos tempos de tratamento	Principais Resultados
(GOYAL et al., 2009) <i>Int J Radiat Biol</i> (2.01)	Estudo prospectivo randomizado.	Severidade da mucosite oral por meio da escala RTOG.	177 pacientes com carcinoma não metastático da cavidade oral, faringe ou laringe.	Manhã (08:00- 11:00): 88 pacientes Tarde/noite (15:00-18:00): 89 pacientes.	Os graus III e IV de mucosite foram marginalmente maiores no grupo irradiado a noite quando comparado ao grupo irradiado no período da manhã (38% vs 26%, p=0.08). A progressão dos graus de mucosite nos dois grupos foram similares no início do tratamento, mas o grupo da tarde/noite (15:00-18:00) mostrou uma progressão mais rápida a partir da quarta semana, sendo significante nesta e na sétima semana (p<0.05).
(BJARNASON et al., 2009) <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> (5.133)	Coorte prospectiva.	Mucosite oral avaliada de acordo com a escala RTOG.	205 pacientes com carcinoma de células escamosas da cavidade oral, faringe e laringe submetidos a RT sem QT.	Período da manhã (08:00- 10:00): 104 Período da tarde (16:00-18:00): 101.	A RT no período da manhã foi associada com menor perda de peso após cinco meses (p=0.024). Houve também uma significativa redução na ocorrência de mucosite (≥ grau 3) (44.6% vs. 67.3%, p=0.022) e um maior intervalo para o desenvolvimento de ≥ grau 3 (media 7.9 vs 5.6 semanas, p=0.033) nos pacientes tratados com esquema de dose de 66-70 Gy em 33-35 frações.

Fonte: O autor (2018).

2.4 Qualidade de vida

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a QV como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, de acordo com seu contexto cultural e com seus valores e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e interesses. É um conceito amplo, influenciado de maneira complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais e suas relações com características do seu ambiente (WHO, 1993).

A importância de avaliar a QV na prática clínica é amplamente difundida na literatura e está cada vez mais sendo utilizada na tomada de decisão compartilhada entre o médico e o paciente. Dados de uma revisão sistemática apontaram que a QV influenciou na tomada de decisão em 30.1% das ações médicas e 63.2% das ações não médicas (LEMIEUX et al., 2011). Além disso, planos de tratamentos podem ser planejados ou até mesmo alterados de acordo com a QV dos indivíduos (VILLAR et al., 2017). Em adição, tem-se o fato de que uma redução na QV a longo prazo pode levar a um aumento substancial nos custos indiretos devido a morbidade do tratamento (VERMA; SIMONE; MISHRA, 2018).

Assim sendo, percebe-se que a QV é um componente essencial e, portanto, tem sido extensivamente estudada em pacientes com CM (PENTTINEN et al., 2014; KAMINSKA et al., 2015; HERRERA DE LA MUELA et al., 2017; SLOWIK et al., 2017; TSAI; KUO; CHUNG, 2017). Existem vários questionários validados utilizados na pesquisa clínica em oncologia, dentre os quais se destaca *The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ) que avalia elementos psicossociais, sintomáticos e funcionais da terapia do câncer, junto com medidas focalizadas na doença e em parâmetros globais (EORTC, 2018; VERMA; SIMONE; MISHRA, 2018). Outros questionários utilizados nos estudos de QV englobam: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT), *The Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT), específicos para doenças crônicas (WEBSTER; CELLA; YOST, 2003); *Profile of Mood States* (POMS) que avalia o estado de humor (CHEN; SNYDER; KRICHBAUM, 2002); *State-Trait Anxiety Index* (STAI) relacionada ao estado ou traço de ansiedade (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996) e *The Medical*

Outcomes Study 12 and 36-item short-Form Health Survey (SF-12/SF-36), instrumentos genéricos de avaliação da QV (WARE, 2000; SILVEIRA et al., 2013).

No que se refere aos principais aspectos que influenciam a QV dos pacientes com câncer, têm-se os efeitos emocional e mental causado pela doença, diagnóstico e procedimentos terapêuticos, estresse, dor, depressão, relações familiares, status marital e social, problemas econômicos, deficiência nutricional e complicações causadas pelo tratamento (MONTAZERI et al., 2004). Evidencia-se, portanto, a importância de se avaliá-la nessa população específica, visto que possibilitará informações valiosas para os profissionais de saúde, com melhora das intervenções e melhora da qualidade dos serviços de saúde (HOMAEE SHANDIZ et al., 2017).

Considerando as principais formas de tratamento do CM, pesquisas sobre a QV relacionadas à RT são escassas, especificamente aquelas relacionadas aos eventos adversos, que inclui as radiodermatites (SCHNUR, 2010). Essas podem afetar as atividades diárias dos pacientes, na medida em que eles experimentam dificuldades de adaptação a novos hábitos de vida, como restrição de roupas, movimentos do membro ou área afetada, perda de independência e autocuidado, além da aquisição de custos antes não programados (MCQUESTION, 2011). Geralmente, os estudos (WELLS et al., 2004; ELLIOTT et al., 2006; HINDLEY et al., 2014) que avaliaram a QV relacionada à radiodermatite eram ensaios clínicos que testaram produtos tópicos e a consideraram como um *endpoint* secundário, ou estudos que avaliaram a QV após o término da RT (HOMAEE SHANDIZ et al., 2017; RIM et al., 2017; VILLAR et al., 2017; VERMA; SIMONE; MISHRA, 2018). Desta maneira, esses estudos não consideraram o período de tratamento agudo, o qual apresenta mudanças únicas para a mulher, incluindo imposições do planejamento do tratamento, um aumento constante no desconforto físico e mudanças na aparência da mama. E essa escassez de informações pode prejudicar a comunicação médico-paciente, suspender a progressão da terapêutica e limitar o entendimento do paciente sobre a RT e seus resultados (SCHNUR, 2010). O quadro 4 descreve estudos identificados na literatura que avaliaram a QV em pacientes com CM submetidas a RT.

Quadro 4. Descrição dos estudos que investigaram a QV em pacientes com CM submetidas à RT.

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra	Questionário de QV	Resultados
(BEAMER; GRANT, 2018) <i>Eur J Oncol Nurs</i> (1.826)	Estudo piloto descritivo longitudinal.	QV relacionada à pele, radiodermatites avaliadas pela escala RTOG e QV geral.	40 mulheres submetidas a RT conformacional 3D.	<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> (SR-QOL) e <i>Quality of life-breast cancer patient version (G-QOL)</i> .	SR- QOL e G-QOL foram altamente correlacionados. SR-QOL alterou-se significativamente ($p < 0.001$), enquanto o G-QOL não se alterou ($p = 0.55$) entre o início e após cinco semanas de tratamento. SR-QOL e radiodermatites pioraram constantemente ao longo do tempo. Uma piora da QV relacionada à pele e as subescalas sintomas e sentimentos foram significativamente associadas com um declínio da QV global, preocupação social, bem estar psicológico e físico.
(SCHNUR et al., 2011) <i>Am J Clin Oncol</i> (3.259)	Estudo qualitativo.	QV.	20 mulheres com CM estadio 0-III avaliadas durante a última semana de RT.	Nenhum.	As alterações na pele afetaram dimensões múltiplas de QV, causando desconforto físico, alteração da imagem corporal, estresse emocional, prejuízos nas funções do dia a dia e na satisfação com o tratamento. Geralmente mulheres americanas africanas, jovens e que não tinham um relacionamento, aquelas tratadas durante o verão e que estavam mais envolvidas com a aparência apresentaram-se mais estressadas com a toxicidade da pele.

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra	Questionário de QV	Resultados
(SCHNUR et al., 2012) <i>Support Care Cancer</i> (2.698)	Estudo exploratório descritivo e retrospectivo.	Custos relacionados à toxicidade da pele avaliado pelo questionário <i>Skin Toxicity Costs (STC)</i> e QV.	50 mulheres.	Questionário dermatológico <i>Skindex 16</i> aplicado na quinta semana de tratamento.	Os custos diretos com a toxicidade da pele foram associados com domínio funcional do <i>Skindex 16</i> ($r=0.27$, $p=0.050$), mas não com domínio emoções ($r=0.02$, $p=0.891$) ou sintomas ($r=0.21$, $p=0.114$). O maior prejuízo no domínio funcional foi associado com maiores gastos.
(PIGNOL et al., 2008) <i>J Clin Oncol</i> (9.38)	Ensaio clínico randomizado duplo cego multicêntrico.	IMRT, intensidade da radiodermatite aguda e dor, usando a escala CTCAE versão 2.0, e ocorrência de descamação úmida.	331 mulheres com CM não avançado submetidas à RT adjuvante.	EORTC- <i>Quality of life questionnaire C-30</i> módulo geral e BR-23. As avaliações foram realizadas no início do tratamento, última semana e um mês após o final do tratamento.	Em relação à QV, houve uma correlação significativa entre a ocorrência de descamação úmida e uma redução na escala da saúde global ($p=0.0019$) e também entre a ocorrência de descamação úmida e um aumento dos sintomas da mama ($p=0.0028$). Essas análises foram feitas com dados coletados na última semana de tratamento.

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra	Questionário de QV	Resultados
(RIM et al., 2017) <i>Health Qual Life Outcomes</i> (2.143)	Estudo prospectivo.	QV após a RT.	1156 mulheres com CM submetidas à cirurgia e à RT adjuvante em 17 hospitais.	Questionário de cinco dimensões do grupo <i>Euro Quality-5 Dimension</i> (EQ-5D) e o questionário de QV, módulo específico de câncer de mama (EORTC-BR-23). As avaliações foram realizadas com um ano, dois anos e três anos depois do término da RT.	Em relação à QV geral, as categorias dor/desconforto e autocuidado melhoraram com o tempo. Considerando o módulo específico para CM, os escores mais baixos foram atribuídos às categorias atividade sexual, prazer sexual, perspectivas futuras e perda de cabelo, ao passo que os melhores escores foram atribuídos à categoria “sintomas da mama”.
(YOUNUS et al., 2015) <i>Complement Ther Med</i> (2.013)	Estudo piloto não duplo cego, monocentro e caso controle.	Toque terapêutico administra do três vezes por semana após a RT e toxicidade da pele avaliada pela escala CTCAE versão 3.	Mulheres submetidas a RT adjuvante para CM estágio I/II pós cirurgia conservadora Amostra: 17 pacientes no grupo toque terapêutico e 32 pacientes no grupo controle.	QV, energia e humor e fadiga foram avaliados pelos questionários EORTC- C30, POMS e BFI respectivamente. Os parâmetros foram avaliados no início do tratamento, semanalmente e uma semana após o término.	Não houve diferença estatística em qualquer domínio do questionário EORTC QLQ-C30, em relação ao questionário de fadiga ($p=0.221$) e ao POMS quando se comparou o início do tratamento com o final, no grupo toque terapêutico. No entanto, a categoria tensão-ansiedade, medida pelo POMS mostrou uma redução significativa de 41% entre o início e o final do tratamento ($p=0.038$).

(continua)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra	Questionário de QV	Resultados
(DONOVAN et al., 2007) <i>Radiother Oncol</i> (4.328)	Estudo randomizado fase III.	Eventos adversos tardios relacionad os à IMRT: dor, espessam ento da pele da mama, desconfort o, aparência da mama foram avaliados por meio de uma escala de Likert de 4 pontos.	240 mulheres submetidas a RT depois da excisão tumoral de estádios não avanzados Grupo intervenção (IMRT): 150 Grupo controle (2 D): 156.	Os questionários QLQ-C30 EORTC e BR23 módulo mama foram aplicados antes da RT, um ano e dois anos após o término.	Não houve diferença entre os grupos em relação ao desconforto da mama relatado pelo paciente, endurecimento da mama ou QV.

(conclusão)

Autor (Ano) Revista (FI)	Delineamento	Variáveis	Tamanho da Amostra	Questionário de QV	Resultados
HINDLEY et al. (2014) <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> (5.133)	Estudo randomizado duplo cego.	Fuorato de mometasona, radiodermatites agudas avaliadas pela escala RTOG nos dias 8, 15, 21, 29, 36 e 43.	120 pacientes recebendo RT.	Questionário DLQI.	O escore DLQI foi significativamente menor no grupo fuorato de mometasona quando comparado ao grupo Diprobase na quarta e quinta semana quando correlacionado à ansiedade hospitalar e à depressão.
(KIM et al., 2013) <i>Complement Ther Med</i> (2.013)	Estudo clínico randomizado não controlado por programa.	Meditação: 12 sessões durante as 6 semanas de RT.	102 mulheres com CM submetidas a cirurgia conservadora. Grupo controle: 51 pacientes Grupo intervenção: 51.	Questionário de QV Core-30 (EORTC) aplicado uma semana antes de iniciar a RT e após completar seis semanas de tratamento.	O grupo de pacientes que recebeu a intervenção (meditação), comparado com o grupo sem intervenção, mostrou melhora da ansiedade ($p=0.032$), da fadiga ($p=0.030$) e melhora da QV global ($p=0.028$).

Fonte: O autor (2018).

2.5 Métodos de avaliação

Avaliações precisas e graduações dos eventos adversos decorrentes da RT, especificamente das radiodermatites, são essenciais para um monitoramento e documentação tanto na prática clínica como em ensaios clínicos. Tais ferramentas, por conta de terem uma descrição estruturada e classificação da severidade (WONG et al., 2013), permitem aos profissionais identificar, avaliar e graduar a radiodermatite visando escolher as medidas apropriadas de cuidado para promover conforto e cicatrização (BOSTOCK; BRYAN, 2016).

Tradicionalmente a severidade das radiodermatites agudas é avaliada e graduada subjetivamente pelo profissional usando escalas clínicas (HUANG et al., 2015) como CTCAE (NCI, 2017), RTOG (COX; STETZ; PAJAC, 1995), *Late Effects of Normal Tissues* (LENT) (RUBIN et al., 1995), *World Health Organization* (WHO) (HUANG et al., 2015), *The radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale* (RISRAS) (NOBLE-ADAMS, 1999), *The Skin Toxicity Assessment Tool* (STAT) (BERTHELET et al., 2004). Dentre as limitações dessas escalas está o fato de não serem medidas objetivas, ou seja, não promovem uma medida quantitativa clínica específica ou parâmetros fisiológicos. Além disso, a maioria dessas escalas tem a avaliação da aparência da pele do ponto de vista do médico, não medindo como o tratamento afeta os sentimentos do paciente (HUANG et al., 2015). Embora essas ferramentas proporcionam uma graduação específica da toxicidade da pele e são amplamente usadas, dados sobre a validação e a confiabilidade são escassos (SCHNUR et al., 2011; WONG et al., 2013).

Em adição a esses métodos para avaliação clínica das radiodermatites, há também métodos objetivos tais como a espectrofotometria (SCHNUR et al., 2011; HUANG et al., 2015) ou colorimetria para a medida do eritema, a fluxometria laser *doppler* para medir o fluxo sanguíneo cutâneo e medidas da hidratação da pele usando o método dielétrico (HUANG et al., 2015). No entanto, tais métodos requerem condições ambientais e climáticas específicas, além do custo relativamente alto desses dispositivos quando comparado a ferramentas clínicas subjetivas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites, a QV de mulheres com CM submetidas à RT e a concordância dos avaliadores em relação às escalas de avaliação das radiodermatites.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os fatores de risco para a ocorrência das radiodermatites em que as pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia.
- Investigar a influência do grau de radiodermatite, do tempo de tratamento e da interação entre o grau de radiodermatite e o tempo de tratamento sobre a qualidade de vida de mulheres com câncer de mama.
- Verificar a concordância entre os avaliadores que utilizaram as escalas RTOG e WHO para graduar as radiodermatites.

4 ARTIGO 1

Artigo intitulado “**A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity in patients with breast cancer: a prospective cohort study**” submetido para publicação no periódico *BMC Cancer* (Comprovante de submissão - ANEXO A).

A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity in patients with breast cancer: a prospective cohort study

Marceila de Andrade Fuzissaki^a, Carlos Eduardo Paiva^b, Marco Antonio de Oliveira^c, Paula Philbert Lajolo Canto^d, Yara Cristina de Paiva Maia^{a*}

^a Master Degree. Graduate Program in Health Science, Medical School, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Block 2H, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlandia – MG. E-mail: marceilafuzissaki@gmail.com; yara.maia@ufu.br

^b PhD. Department of Clinical Oncology, Division of Breast & Gynecology, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331. CEP:14784-400. E-mail: drcarlosnap@gmail.com

^c Center for Epidemiology and Biostatistics, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331. CEP:14784-400. E-mail: marco.oliveira@hcancerbarretos.com.br

^d PhD. Department of Clinical Oncology, Clinics Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720. Setor de oncologia, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. E-mail: pplajolo@uol.com.br

*Corresponding author- Yara Cristina de Paiva Maia, Phone/ Fax: +5534 3225-8584

e-mail: yara.maia@ufu.br .

Address: Avenida Pará, 1720. Bloco 2U, Campus Umuarama. Uberlandia, Minas Gerais, Brasil. CEP: 38400-902.

Running title: A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity

Abstract

Background: Several risk factors for severe radiodermatitis have been reported, but there is a shortage of data related to the influence of chronotherapy. The focus of this study was to evaluate the risk factors of severe acute radiodermatitis in patients with breast cancer (BC) during radiotherapy (RT), including the time of day in which the patients were treated. **Methods:** A prospective cohort study conducted with 100 BC patients evaluated weekly during RT and three months after treatment. The endpoint included the occurrence of radiodermatitis grade ≥ 2 , according to Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Survival analysis was conducted by univariate and multivariate Cox regression analysis. **Results:** In the multivariate analysis, radiotherapy in the afternoon (0-3 pm) (HR= 1.566, $p = 0.042$) was significantly associated with the early occurrence of radiodermatitis when compared in the morning (7-10 am), indicating a potential effect of chronotherapy related to this adverse event. In the univariate and multivariate analysis, skin phototype moderate brown (HR = 1.586, $p = 0.042$; HR = 1.706, $p = 0.022$, respectively) and dark brown or black (HR = 4.517, $p < 0.001$; HR = 5.336, $p < 0.001$, respectively) when compared with white or light brown was significantly associated with the early occurrence of radiodermatitis. Tangential field separation > 21 cm (HR= 2.550, $p = 0.009$, HR= 2.923, $p = 0.003$), that in women submitted conservative surgery indicates indirectly large breast size, when compared tangential field separation < 18 cm, was also significantly associated with the early occurrence of radiodermatitis. **Conclusion:** Women with tangential field separation > 21 cm, especially those submitted conservative surgery and skin dark brown or black should be followed more carefully during RT, which should be indicated in the morning, especially when submitted to conventional RT techniques, common in under development countries.

Keywords: Breast neoplasms, radiotherapy, dermatitis, risk factors, chronotherapy.

Background

Radiodermatitis are one of the major adverse events of radiotherapy (RT) in patients with breast cancer (BC), with a negative impact on patients' quality of life, which may lead to the treatment interruption [1-4]. Although the risk factors

for the occurrence of radiodermatitis have been well reported in the scientific literature [5-11], there is a shortage of data related to the influence of chronotherapy [12]. Clinical studies have indicated that the time of day that patients undergo RT can significantly influence the response to treatment and the severity of toxicities [12-16] and chronotherapy may have a potential effect to reduce radiodermatitis [17].

Chronotherapy considers the influence of circadian rhythms on the different types of treatments [18]. In mammals, circadian rhythms have predictable fluctuations within 24 hours in most processes such as behavioral, biochemical and physiological. The master circadian marker is the suprachiasmatic nucleus (SCN), that drive rhythmic cycles within extra- SCN neurons and peripheral tissues, how skin [19]. One of the functions of the SCN is to direct the cell cycle progression [13, 17]. It is known that each phase of the cell cycle corresponds to different degrees of radiosensitivity, with phase 2 (G2) and mitosis (M) being the most radiosensitive, whereas the cells in the synthesis phase (S) are less sensitive to radiation. During treatment, radiation can damage normal cells that rapidly proliferate because of their high radiosensitivity, thus leading to adverse events. Such events can be minimized if the patients treatment is performed in the time of day in which the non-neoplastic cells are in the phase S, that is, at which stage the cells are less sensitive to radiation [20].

Therefore, the focus of this study was to evaluate the risk factors of this adverse event, including the time of day in which the patients with BC were treated during RT in a prospective cohort. We hypothesized that among which the predictive factors identified will be the RT sessions in the afternoon (0-3 pm).

Methods

This prospective cohort study was conducted in a Brazilian University Hospital with BC patients during RT, from April 2016 to June 2017.

Recruitment strategy

Women who were to start RT were consecutively selected from the daily list in the RT sector and those that met the inclusion criteria were invited to participate in this research.

Eligibility criteria

The study included women over the age of 18 years; any ethnicity; with a diagnosis of a non-metastatic BC; who underwent external RT at University hospital. Those patients who presented ulceration, wound or skin tumor at the irradiation site; lupus erythematosus history, rheumatoid arthritis, ataxia telangiectasia and other hereditary diseases with skin involvement were excluded from the study. Even as history of previous RT, who had already started RT. Figure 1 depicts the flowchart of study participant selection.

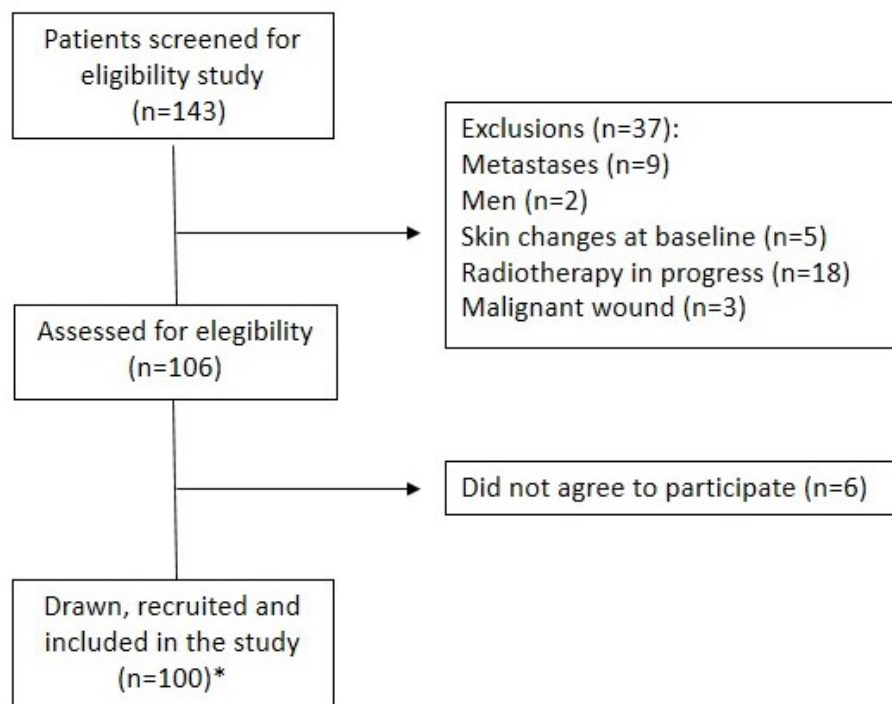


Figure 1. The number of women with breast cancer on radiotherapy included during the study, 2016-2017.

* 100 patients were included in this study. However, two patients underwent radiotherapy for bilateral breast treatment, with an n = 102 irradiated sites for the analysis of radiodermatitis.

Data collect

At first, on the day of RT planning, before starting the treatment, the semi-structured interview was carried out, based on an instrument developed on the basis of scientific literature, in order to obtain data related to sociodemographic

characteristics. Issues related to clinical and treatment characteristics were obtained by consulting the active medical patients records.

Sequentially, the patients were evaluated weekly and from one month to three months after the end of the treatment. It is noteworthy that, at all times, a dermatological physical examination was performed focusing on the skin area included in the field of RT with photographic record.

Skin evaluation

Regarding to the characteristics related to acute skin reactions the scale was used: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria (0: No change over baseline; 1: Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; 4: Ulceration, hemorrhage, necrosis) [21]. Aiming to reduce subjectivity related to evaluation, the irradiated area was recorded, using a Canon EOS Rebel T5i 18-55 mm camera, with a resolution of 18 MP. The women were always evaluated in the same conditions. The photos were taken with a view to recording all possible sites for the occurrence of radiodermatitis. It is emphasized that several photos of each patient were taken; however all the care was dispensed to maintain the confidentiality of the same ones. The photos were independently evaluated by three nurses in the field of radiotherapy and each evaluator completed an instrument that had the RTOG scale.

It was considered as the final evaluation, the one in which there was agreement between two or three evaluators. The photos without agreement among the three evaluators were reviewed later, being considered the final consensus among the three evaluators. It is emphasized that, prior to the individual evaluation of the photos, there was a meeting between professionals, where aspects related to scale graduation were discussed.

Patient and treatment- Related Variables

The variables age, schooling, marital status, menopause (event considered after one year of amenorrhea according to World Health Organization - WHO) [22] were analyzed. The cutaneous phototype was graded according to the Fitzpatrick classification [23] and divided into three categories: Type II or III (white or light brown), type IV (moderate brown), type V or VI (dark brown or

black). The Body mass index (BMI) was grouped into eutrophic ($18.4 < \text{BMI} < 25$ for patients up to 64 years of age and $22 \leq \text{BMI} \leq 27$ for patients 65 years of age or older) and no eutrophic ($\text{BMI} \leq 18.4$ or $\text{BMI} \geq 25$ for patients up to 65 years of age and $\text{BMI} < 22$ or > 27 for patients aged 65 years or older) [24, 25].

The number of nursing consultations during RT was grouped in greater or equal than five consultations and less or equal than four. The reference for this grouping was that the patient should have the minimum number of four visits up to 21 days of treatment. The frequency of bra wear was grouped into two categories: uncommon, who did not wear bra during radiotherapy or used for less than two weeks; frequent, patients wearing hoop bras for more than two weeks during radiotherapy.

Variables such as chemotherapy and type of regimen, surgery, and endocrine therapy were analyzed.

Clinical Variables

The pathological stage was defined by the sixth edition of the Cancer Staging Manual [26] and molecular subtype according with American Society of Clinical Oncology [27, 28].

Radiotherapy-Related Variables

Tangential field separation (breast width, in cm, at the posterior border of the medial and lateral tangential beams) was classified according with the percentile (pc) ($< \text{pc } 35$: < 18 cm; $\text{pc } 35\text{-}65$: $18\text{-}21$ cm; $> \text{pc } 65$: > 21 cm) [29].

Regarding the period of RT, the morning (07-10 am) and afternoon (0-3pm) were considered. The number of fields of radiation has been grouped in two or more fields. The total dose was pooled to less than 56 Gy and greater or equal than to 56 Gy. The daily dose was clustered at 1.80 Gy and 2 Gy. The maximum radiation dose was defined according to 75th percentile and grouped at greater or equal than 110% and less than 110% [9].

Ethical aspects

This study was approved by the Human Research Ethics Committee (protocol number: 1348706/15) and the entire study was conducted based on the standards of the Helsinki Declaration. All participants signed a free and informed consent form and the privacy rights of them was observed.

Sample size calculation

The sample size required for this study was determined using the G*Power software, version 3.1[30]. The calculations were based on cox regression, fixed models, with expected effect size of 0.15, an alpha level of 0.05, 93% power. Given the output parameter, a total sample of 100 women was required at final analysis. The sample size calculation realized a posteriori.

Statistical analysis

Basic demographics, treatment and clinical characteristics of the cohort were described using of measures of central tendency and dispersion for continuous variables and proportions for categorical data.

Survival analysis was conducted by Kaplan-Meier method, to identify the cumulative incidence and the possible differences in the curves for each exposure group. The occurrence of radiodermatitis (grade ≥ 2 according to RTOG scale) was considered the event.

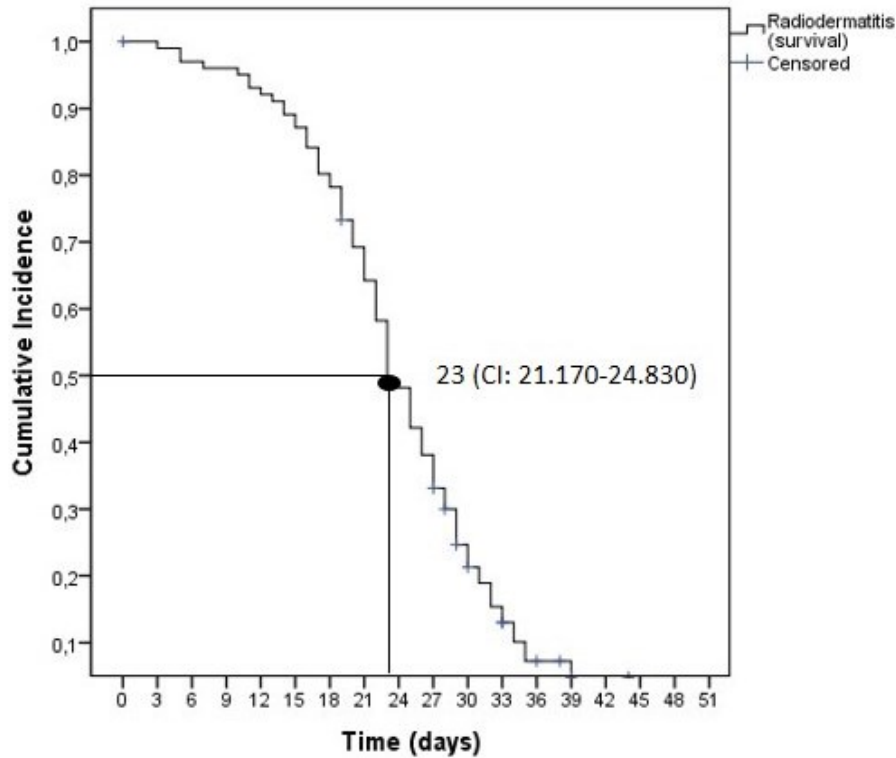
The univariate and multivariate Cox regression analysis were used to predict the risk for the development of radiodermatitis in BC patients. The results were expressed as the relative probabilities of event with 95% confidence intervals (CI). Variables with p values ≤ 0.2 were inserted into the multivariate Cox and the stepwise approach (with method backward stepwise approach - wald) was conducted. Values of p < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyzes were performed using SPSS software (IBM SPSS Statistics version 21).

Results

Considering the data regarding RT, them, 95% were treated in the Varian® linear accelerator, model Clinac 600c and 5% in the linear accelerator brand Elekta®, model Precise. Simple planning was performed in 92% of patients and 8% in complex 3D planning. The energy of the radiation was 98% 6 Mega Eletron Volt (MeV). The total dose to chest wall was 57.3 (95% CI 56.2-58.3) and daily dose of 1.8 Gy in 37%, 2 Gy in 63%. 14% of patients needed to interrupt treatment due to radiodermatitis, being 7 days and 17 days, the minimum and maximum time, respectively. 73% received additional radiation dose, with 9 Gy (24%), 10 Gy, (48%) and 16 Gy (1%). The maximum treatment time in days was 50 and the minimum time was 27 days. The mean treatment time was 36.9 days (95% CI 35.7-37.8).

Clinical and treatment characteristics are described in Supplementary material.

After 42 days, 88.2% (n=90) of the patients presented radiodermatitis. The median occurrence was 23 days (95% CI 21.2-24.8), corresponding to a mean radiation dose of 38.85 Gy (95% CI 30.0-46.8) (Figure 2).



Time	7	14	21	28	35	42
Events	4	11	36	70	89	90
Probability of survival	0.960	0.891	0.642	0.300	0.072	0.048

Figure 2. Conditional probability of radiodermatitis in period of radiotherapy, according to Kaplan-Meier method.

In the univariate analysis, maximum radiation dose $\geq 110\%$ (HR=1.637, $p=0.032$), tangential field separation > 21 cm (HR= 2.550, $p = 0.009$), fototype moderate brown (HR = 1.586, $p= 0.042$), dark or black (HR = 4.517, $p < 0.001$) and those who used bra cup (more than 2 weeks during RT) (HR = 1.633, $p=0.025$) were highly significant associated with early occurrence of radiodermatitis. In the multivariate analysis RT in the afternoon (HR = 1.566, $p = 0.042$), tangential field separation > 21 cm (HR = 2.923, $p = 0.003$), moderate brown (HR = 1.706, $p= 0.022$), dark or black (HR = 5.336, $p < 0.001$) were significantly associated with the early occurrence of radiodermatitis (Table 1).

Table 1. Risk factors on radiodermatitis (grade ≥ 2) by Cox Proportional-Hazards Model (n=102).

Variables	N total	N events	Univariate		Multivariate	
			CRUDE HR (95% CI)	p-value	ADJUSTED HR (95% CI)	p-value
Age						
≥ 55 years	55	48	1			
< 55 years	47	42	1.271 (0.837-1.929)	0.261		
Years of study						
< 8 years	56	51	1			
From 8 to 11 years	11	10	0.764 (0.383-1.526)	0.446		
>11 years	35	29	1.083 (0.684-1.714)	0.733		
Radiotherapy Time						
Morning (7-10 am)	64	53	1		1	
Afternoon (0-3 pm)	38	37	1.363 (0.894-2.077)	0.150	1.566 (1.017-2.411)	0.042
Total dose of radiation						
<56 Gy	30	23	1			
≥ 56 Gy	72	67	1.338 (0.831-2.153)	0.230		
Daily dose						
180 Gy	37	28	1			
200 Gy	65	62	1.224 (0.782-1.916)	0.376		
Tangential field separation						
< 18 cm (< pc 35)	18	14	1		1	
18-21 cm (pc 35-65)	62	56	1.403 (0.776-2.536)	0.262	1.469 (0.809-2.665)	0.206
> 21 cm (> pc 65):	22	20	2.550 (1.267-5.135)	0.009	2.923 (1.439-5.940)	0.003
Number of RT fields						
2	43	38	1			
> 2	59	52	1.122 (0.734-1.715)	0.595		
Maximum dose of radiation						
<110%	70	61	1			

≥110%	32	29	1.637 (1.042-2.571)	0.032		
Chemotherapy						
No	30	26	1			
Yes	72	64	1.251 (0.791-1.978)	0.339		
Surgery						
Mastectomy	37	29	1			
Conservative Surgery	65	61	1.228 (0.786-1.917)	0.366		
Hormone therapy						
No	32	28	1			
Yes	70	62	1.054 (0.674-1.650)	0.817		
Phototype						
Type II or III	54	45	1		1	
Type IV	38	35	1.586 (1.016-2.476)	0.042	1.706 (1.080-2.693)	0.022
Type V or VI	10	10	4.517 (2.205-9.251)	< 0.001	5.336 (2.564-11.107)	< 0.001
Number of nursing consultations						
≤ 4	80	71	1			
≥ 5	22	19	1.015 (0.610-1.689)	0.954		
Classification BMI						
Eutrophic	36	31	1			
No Eutrophic	66	59	1.538 (0.992-2.384)	0.054		
Use of bra						
Not frequent	58	48	1			
Frequent	44	42	1.633 (1.062-2.510)	0.025		

Variables included in the multivariate analysis: RT period, tangential field separation, cutaneous phototype. Backward stepwise approach (wald). Variables with p value <0.05: RT period, cutaneous phototype, tangential field separation. HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. N: Number. BMI: Body Mass Index. Phototype: according Fitzpatrick scale. %: percentage. Gy: Gray. RT: Radiotherapy. Pc: percentile. AM: Ante meridian. PM: Post meridian.

Figure 3 shows the occurrence during RT, over time, of radiodermatitis. Related to the cutaneous phototype, 100% (10 of 10) of type V or VI, 92% (35 of 38) of type IV and 83% (45 of 54) type II or III had radiodermatitis, with all type V or VI presenting with this adverse event after 30 days of RT. Considering the RT time, 83% (53 of 64) of the patients who underwent RT in the morning and 97% (37 of 38) of the patients who were treated in the afternoon, after 35 days of treatment, presented the expected event. Finally, regarding to the tangential field separation, 91% (20 of 22) of the patients with >21 cm, 90% (56 of 62) of the patients between 18-21 cm, and 78% (14 of 18) of those with < 18 cm presented with radiodermatitis. With 25 days of treatment, only 20% of the patients with > 21 cm of separation had not presented radiodermatitis.

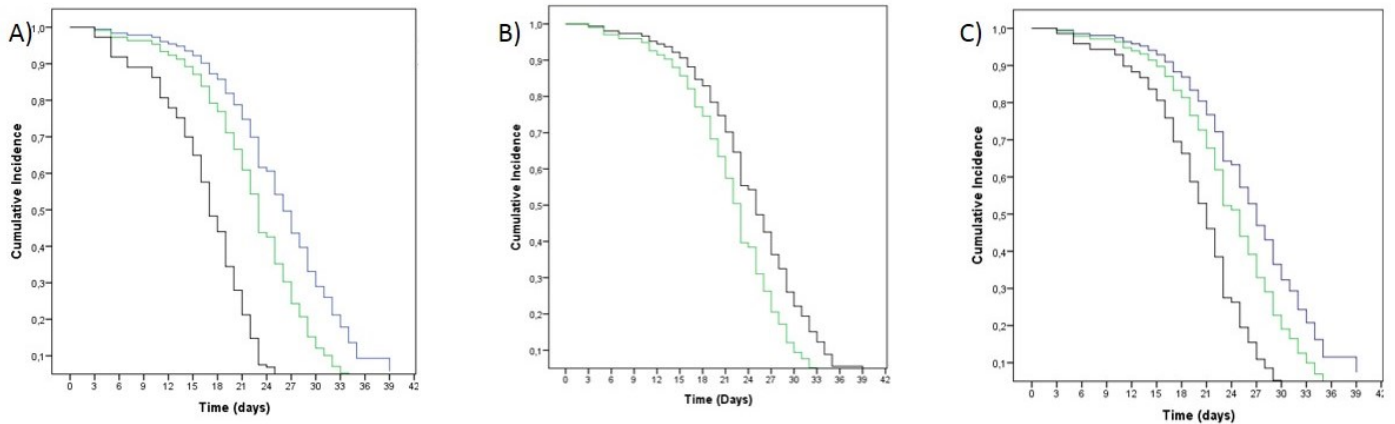


Figure 3 Cox Regression estimates of radiodermatitis (grade ≥ 2).

A) Fototype. In blue: Type II or III; Green: Type IV; Black: Type V or VI. B) RT period. In black: 7-10 am; Green: 0-3 pm. C) Tangential field separation. In blue: <18 cm; Green: 18-21 cm; Black: > 21 cm.

Discussion

This cohort study was the first one that used the RTOG score, considering the evaluation of three nurses and the agreement between them, in order to reduce the subjectivity of the scale. The main finding of the present study was that we observed a greater risk for the development of radiodermatitis in women who were treated in the afternoon when compared to those who underwent RT in the morning, showing an impact of chronotherapy during treatment and supporting our hypothesis.

Some studies have evaluated the role of chronotherapy in the oncology field [31, 32] and specifically in RT relating it to the occurrence of various adverse events [12, 16, 33, 34] and general survival [13, 14, 18]. However, the results diverge, with studies indicating a higher occurrence of toxicities due to RT, such as diarrhea [16] and other intestinal complications [13], mucositis [33, 34] and radiodermatitis [12] in addition to worse survival rates [18] at different times of the day, reinforcing the need for further studies in this area.

The divergence in the results mentioned above may be due to some factors and among them the fact that the circadian rhythms controlling the cellular cycles may differ depending on the region of the body. One study compared the rate of deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis in five regions of the gastrointestinal tract in rats and found variation in the amplitude and peak time of DNA synthesis between regions [35]. Another aspect that can influence is the seasonal variations. Studies in rats observed circannual rhythms in the proliferation of intestinal cells, bone marrow and lymphoid organs [36, 37]. There is also the age-dependent effect on chronotherapy. Advanced age has been associated with interruptions in circadian rhythms that result in a remarkable reduction in melatonin production and a decrease in the proliferative capacity of endothelial progenitor cells. These help in restoring tissue during RT [38] it was observed that patients with prostate cancer aged 70 years or older who received radiation at night had a higher prevalence of late-onset toxicities.

In the present study, the fact that woman with tangential field separation > 21 cm, that indirectly indicate large breast in women submitted to conservatory surgery, was a risk factor for the development of early radiodermatitis in both univariate and multivariate analyzes (HR=2.550, p=0.009, HR=2.923, p=0.003, respectively). According to BMI, non-eutrophic women presented a greater chance of developing radiodermatitis (HR=1.538, p=0.054) in the univariate analysis, however without statistical significance. Obesity and women with large breasts are considered risk factors for the occurrence of radiodermatitis [7-10]. Moody et al [39] suggests that more serious toxicities in patients with large breast are related to localized hot spots and heterogenic dose of radiation, since such hot spots are related to the maximum prescribed dose. One possible aspect may be related to the existence of a higher percentage of mammary adipose tissue [40]. Irradiated adipose

tissue is an important source of autotaxin secretion (ATX) that produces lysophosphatidic acid (LPA) [41]. It promotes a vicious inflammatory cycle with factor nuclear kappa B (NF- κ B) activation, Cyclooxygenase 2 (COX-2) expression, and increased signaling by secretion of inflammatory cytokines, chemokines and growth factors, including transforming growth factor alpha (TGF alpha), platelet-derived growth factor (PDGF) and ATX [42]. Such inflammatory response is associated with cutaneous toxicities [43].

In our study, another factor that presented statistical significance for the occurrence of early radiodermatitis was the fototype V or VI (HR = 4.517, $p < 0.001$; HR = 5.336, $p < 0.001$, univariate, multivariate respectively) when compared to fototype II, III and IV. Our results are in agreement with the literature [8, 11, 44]. The dark pigment that gives the dark coloration of black or dark brown skin is due to the presence of more eumelanin. The production of this type of melanin occurs when alpha-MSH (alpha melanocyte stimulating hormone) binds to the melanocortin 1 (MC1R) receptor. The high frequency of the MC1R Single Nucleotide Polymorphism (SNP), specifically mutations in the R160 W allele, was associated with the presence of severe acute radiodermatitis [44], suggesting a relationship between dark skin color and the presence of this adverse event. Genetic and molecular markers may also explain this relationship. Blaszyk et al [45] observed differences in the pattern of p53 mutations acquired by African women with breast cancer when compared to white women. This gene is related to the changes in the cell cycle due to ionizing radiation, with consequent modifications in the epithelial maturation process of this specific population [20].

Finally, we also identified that in 23 days, 50% of patients submitted to RT had a probability of radiodermatitis occurrence, that is, with a mean radiation dose corresponding to 38.85 Gy. Our data are similar to the literature [43, 46], which also reports the occurrence of moist desquamation (corresponding to grade 2 or higher, according to the RTOG scale) in approximately 4 weeks or more (radiation dose between 30 and 40 Gy). Such data are extremely important, since it evidences the need to adopt preventive measures and health education actions that have a significant impact before 23 days of treatment, that is, with an average radiation dose of approximately 40 Gy.

Despite advances in RT field, with adoption of high-tech devices, providing better effectiveness and consequent reduction of adverse events [47], conventional regimens

without 3 D planning is still a reality in developing countries such as Brazil. Thus, the results of the present study may contribute to public health care, and should be considered in the clinical practice of hospitals that attend the Brazilian Unified National Health System (SUS) and other similar health care systems from developing countries.

Some limitations should be considered as the small variability in the sample included in the present study, specifically in relation to factors like smoking, chemotherapy, hormone therapy, radiotherapy scheme used. A secondary limitation is that we could have evaluated patients undergoing more advanced RT techniques such as Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). The strength of the study resides in its comprehensive nature and the quality of the data, because symptoms were collected weekly during and also after the end of the radiation treatment. The evaluation of radiodermatitis was performed in a way to reduce the subjectivity, through the photographic registry and independent evaluation by three nurses.

Conclusion

Considering that the period of the day when BC patients are treated is the only modifiable risk factor, it is suggested that those with large breast and dark brown or black color, had a higher risk of developing radiodermatitis earlier be treated in the morning (07-10 am), specifically those from developing countries, such as Brazil, which in many public hospitals still use conventional techniques.

List of abbreviations

RT - Radiotherapy

BC - Breast cancer

Gy - Gray

G2 - Phase 2

M - Mitosis

S - Synthesis phase

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

PC - Percentile

WHO - World Health Organization

CTCAE - Common terminology criteria for adverse effects

ATX - Autotaxin

LPA - Lysophosphatidic acid

NF- κ B - Factor nuclear kappa B

COX-2 - Cyclooxygenase 2

TGF - Transforming growth factor

PDGF - Platelet-derived growth factor

MeV - Mega eletron volt

DNA - Deoxyribonucleic acid

MSH - Melanocyte stimulating hormone

MC1R - Melanocortin 1 receptor

SNP - Single Nucleotide Polymorphism

SUS - Unified National Health System

IMRT - Intensity Modulated Radiotherapy

G1 - Well-differentiated tumor (low grade)

G2 - Moderately differentiated tumor (intermediate grade)

G3 - Poorly differentiated tumor (high grade)

AC - Adriamycin + Cyclophosphamide

FAC - Cyclophosphamide, Doxorubicin, and 5-Fluorouracil

CMF - Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil

TC - Cyclophosphamide and docetaxel

T - Taxol

ACTH - Adriamycin + cyclophosphamide followed by paclitaxel and trastuzumab

HR - Hazard ratios

CI - Confidence interval

SD - Standard deviation

NR - Not Register

ER - Estrogen receptor

PR - Progesterone receptor

HER2 - Human epidermal growth factor receptor 2

CK - Cytokeratin

EGFR- Epidermal grow factor receptor

Ki 67 - Antigen Ki 67

- negative

+ positive.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Federal University of Uberlandia (CEP/UFU) under protocol number (1348706/15) and all participants signed a free and informed consent form.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors have full control over the primary data and agree to allow the journal to review the data if requested. In addition, they declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the Fundação PIO XII. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Authors' contributions

Conception and design: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia, Carlos Eduardo Paiva.

Provision of study materials or patients: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia.

Collection and assembly of data: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia.

Data analysis and interpretation: Marceila de Andrade Fuzissaki, Yara Cristina de Paiva Maia, Carlos Eduardo Paiva, Marco Antonio de Oliveira.

Article writing: All authors.

Final approval of article: All authors.

Accountable for all aspects of the work: All authors.

Acknowledgements

To the women who participated in this study and the team of the Radiology Sector of the Clinics Hospital of Federal University of Uberlandia.

Authors' information

MARCEILA DE ANDRADE FUZISSAKI- MD, Nurse, Graduate Program in Health Science, Medical School, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Block 2H, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlandia – MG.

CARLOS EDUARDO PAIVA - MD, PhD, clinical oncologist, professor and researcher of the Barretos Cancer Hospital (BCH). Founder member of the Research Group on Palliative Care and Health-Related Quality of Life (GPQual) of the BCH. Scientific Director of the National Academy of Palliative Care (ANCP) - southeast region/Brazil. He has been collaborating in several international studies in the last five years, focusing on Supportive Care in Cancer.

MARCO ANTONIO DE OLIVEIRA - Graduate in Mathematics. EStatistic in Center for Epidemiology and Biostatistics, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital.

PAULA PHILBERT LAJOLO CANTO - MD, PhD, clinical oncologist, professor and researcher of the Federal University of Uberlandia UFU).

YARA CRISTINA DE PAIVA MAIA - PhD, nutritionist, professor and researcher of the Federal University of Uberlandia (UFU). She has been collaborating in several international studies, focusing on Molecular Biology, Nutrition and Cancer.

Conflict of interest

All authors disclose no conflict of interest.

Financing

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil; the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); and CAPES. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Upon reasonable request, the datasets generated and analyzed during the present study are available upon request to the corresponding author.

Competitive interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Acknowledgements

To the women who participated in this study and the team of the Radiology Sector of the Clinics Hospital of Federal University of Uberlandia.

References

1. Schnur JB, Ouellette SC, DiLorenzo TA, Geen S, Montgomery GH. A qualitative analysis of acute skin toxicity among breast cancer radiotherapy patients. *Psychooncology*. 2011;20(3):260-8.

2. Rim CH, Ahn S-J, Kim JH, et al. An assessment of quality of life for early phase after adjuvant radiotherapy in breast cancer survivors: a Korean multicenter survey (KROG 14-09). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):96.
3. Lee J, Park W, Choi DH, et al. Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. *Qual Life Res*. 2017;26(7):1713-9.
4. Shandiz FH, Karimi FZ, Anbaran ZK, Abdollahi M, Rahimi N, Ghasemi M. Investigating the quality of life and related factors in Iranian Women with Breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(8):1089-92.
5. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
6. Pignol J-P, Vu TTT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(1):157-64.
7. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:711.
8. Wright JL, Takita C, Reis IM, Shao W, Lee E, Hu JJ. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(2):335-43.
9. Wright JL, Takita C, Reis IM, et al. Prospective evaluation of radiation-induced skin toxicity in a race/ethnically diverse breast cancer population. *Cancer Med*. 2016; 5(3):454-64.
10. Mery B, Vallard A, Trone J-C, et al. Correlation between anthropometric parameters and acute skin toxicity in breast cancer radiotherapy patients: a pilot assessment study. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150414.
11. Yamazaki H, Yoshida K, Nishimura T, et al. Association between skin phototype and radiation dermatitis in patients with breast cancer treated with breast-conserving therapy: suntan reaction could be a good predictor for radiation pigmentation. *J Radiat Res*. 2011;52(4):496-501.

12. Noh JM, Choi DH, Park H, et al. Comparison of acute skin reaction following morning versus late afternoon radiotherapy in patients with breast cancer who have undergone curative surgical resection. *J Radiat Res.* 2014;55(3):553-8.
13. Hsu F-M, Hou W-H, Huang C-Y, et al. Differences in toxicity and outcome associated with circadian variations between patients undergoing daytime and evening radiotherapy for prostate adenocarcinoma. *Chronobiol Int.* 2016;33(2):210-9.
14. Badiyan SN, Ferraro DJ, Yaddanapudi S, et al. Impact of time of day on outcomes after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer.* 2013;119(19):3563-9.
15. Rahn DA, Ray DK, Schlesinger DJ, et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastasis of nonsmall cell lung cancer: Is there a difference in outcome between morning and afternoon treatment? *Cancer.* 2011;117(2):414-20.
16. Shukla P, Gupta D, Bisht SS, et al. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 2010;116(8):2031-5.
17. Chan S, Rowbottom L, McDonald R, et al. Does the time of radiotherapy affect treatment outcomes? A review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017; 29(4):231-8.
18. Chan S, Zhang L, Rowbottom L, et al. Effects of circadian rhythms and treatment times on the response of radiotherapy for painful bone metastases. *Ann Palliat Med.* 2017;6(1):14-25.
19. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, Okyar A. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:2168.
20. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):928-42.
21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
22. World Health Organization. Research on menopause in the nineties. Geneva: World Health Organization. Technical Report Series 866. 1996. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41984/1/WHO_TRS_866_spa.pdf. Accessed 24 Jan 2018.

23. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun reactive skin types I-VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124(6):869-71.
24. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Switzerland: World Health Organization. Technical Report Series 894. 2000. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Accessed 1 Feb 2018.
25. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21(1):55-67.
26. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. *TNM Classification of malignant tumors.* 7th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2009.
27. Hammond MEH; Hayes DF; Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-e72.
28. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):3997-4013.
29. Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Bulens P. Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy induced moist desquamation in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs.* 2017;29:1-7.
30. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91.
31. Qvortrup C, Yilmaz M, Ogreid D, et al. Chronomodulated capecitabine in combination with short-time oxaliplatin: a Nordic phase II study of second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-flourouracil C. *Ann Oncol.* 2008; 19(6):1154–9.
32. Li W, Knok CC-H, Chan DC-W, Wang F, Tse LA. Weak circadian rhythm increases neutropenia risk among breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; doi: 10.1007/s10549-017-4614-9.

33. Goyal M, Shukla P, Gupta D, et al. Oral mucositis in morning vs. evening irradiated patients: a randomized prospective study. *Int J Radiat Biol.* 2009;85(6):504-9.
34. Bjarnason GA, Mackenzie RG, Nabid A, et al. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer; a prospective randomized trial of the national cancer institute of Canada. Clinical trials Group (HN3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(1):166-72.
35. Scheving LE, Burns ER, Pauly JE, Tsai TH. Circadian variation in cell division of the mouse alimentary tract, bone marrow and corneal epithelium. *Anat Rec.* 1978; 191(4):479-86.
36. Haus E, Lakatua DJ, Sackett-Lundeen L, White M. Circannual variation of intestinal cell proliferation in BDF1 male mice on three lighting regimes. *Chronobiol Int.* 1984; 1(3):185-94.
37. Haus E, Lakatua DJ, Sackett-Lundeen L. Circannual variation of cell proliferation in lymphoid organs and bone marrow of BDF1 male mice on three lighting regimes. *Chronobiol Int.* 1997;14(4):347-62.
38. Brown SA, Schmitt K, Eckert A, et al. Aging and circadian disruption: causes and effects. *Aging.* 2011;3(8):813-7.
39. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol.* 1994;33(2):106-12.
40. Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, Sydenham M, Yarnold J: Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation? *Radiother Oncol.* 2011;100(2):236-40.
41. Dusaulcy R, Rancoule C, Gres S, et al. Adipose-specific disruption of autotaxin enhances nutritional fattening and reduces plasma lysophosphatidic acid. *J Lipd Res.* 2011; 52: 1247-55.
42. Meng G, Tang X, Yang Z, et al. Implications for breast cancer treatment from increased autotaxin production in adipose tissue after radiotherapy. *FASEB J.* 2017; 31(9):4064-77.

43. Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.*2012; 132(3Pt2):985-93.
44. Fogarty GB, Muddle R, Sprung CN, et al. Unexpectedly severe acute radiotherapy side effects are associated with single nucleotide polymorphisms of the melanocortin-1 receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1486-92.
45. Blaszyk H, Vaughn CB, Hartmann A, et al. Novel pattern of p53 gene mutations in an American black cohort with high mortality from breast cancer. *Lancet.* 1994; 343(8907):1195-97
46. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:313-23.
47. Chiricuta IC. New language and old problems in breast cancer radiotherapy. *Chirurgia.* 2017;112(4):394-402.

Supplementary Material

Table – Clinical, demographic and treatment characteristics of the prospective study conducted in a university hospital (n=100).

Characteristics	Values (%)
------------------------	-------------------

Age (years) mean (min-max \pmSD)	57 (30-84 \pm 12,58)
Marital status	
Single	17 (17)
Married	54 (54)
Widowed	18 (18)
Divorced/separated	11 (11)
Years of study	
<8 years	55 (55)
From 8 to 11 years	10 (10)
>11 years	35 (35)
Menopause	
No	31 (31)
Yes	69 (69)
Tumoral Subtype	
Ductal carcinoma	80 (80)
Lobular carcinoma	10 (10)
Others	10 (10)
Clinical Stage	
0	10 (10)
I	10 (10)
IA	2 (2)
IIA	27 (27)
IIB	22 (22)
IIIA	10 (10)
IIIB	11 (11)
IIIC	8 (8)
Histological grade	
G1	10 (10)
G2	48 (48)
G3	26 (26)
NR	16 (16)
Molecular Subtypes	
RE-, RP-, HER2- e CK5/6+ e/ou EGFR+	13 (13)
RE-, RP- e HER2+	5 (5)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67<14%	30 (30)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 \geq 14%	28 (28)
RE+ e/ou RP+, HER2+	15 (15)
NR	9 (9)
Hormone therapy	
No	30 (30)
Yes	70 (70)
Surgery	
Mastectomy	31 (31)
Conservative Surgery	64 (64)
Mastectomy with prosthetic reconstruction	5 (5)
Chemotherapy	

Yes	71 (71)
No	29 (29)
Chemotherapy Regimen	
AC→ Paclitaxel (T)	45 (45)
AC	5 (5)
ACTH	6 (6)
CMF	3 (3)
Herceptin	3 (3)
T (paclitaxel)	2 (2)
TC	2 (2)
Others	8 (8)
Phototype **	
Type II (White)	2 (2)
Type III (Cream White)	51 (51)
Type IV (Moderate Brown)	37 (37)
Type V (Dark Brown)	7 (7)
Type VI (Black)	3 (3)

Abbreviations: SD, standard deviation; G1, well-differentiated tumor (low grade); G2, moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3, poorly differentiated tumor (high grade); RE, estrogen receptor; RP, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; -, negative; + positive; CK – Cytokeratin, EGFR- Epidermal grow factor receptor, Ki 67 – Antigen Ki 67, NR, not register; AC, adriamycin + cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; TC, cyclophosphamide and docetaxel; ACTH, adriamycin + cyclophosphamide followed by paclitaxel and trastuzumabe; RT, radiation therapy; values are number (percentage) or median (range) . * Absence of patients in the Type I (pale white). +FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun reactive skin types I-VI. Arch. Dermatol. 1988; 124:869-871.

5 ARTIGO 2

Artigo intitulado “**The impact of radiodermatitis on breast cancer patients’ quality of life during treatment: a prospective cohort study**”, submetido para *Supportive Care in Cancer* (Comprovante de submissão - ANEXO B).

The impact of radiodermatitis on breast cancer patients’ quality of life during treatment: a prospective cohort study

Marceila de Andrade Fuzissaki¹, Carlos Eduardo Paiva², Marco Antonio de Oliveira³, Paula Philbert Lajolo Canto⁴, Yara Cristina de Paiva Maia^{1*}

¹Graduate Program in Health Science, Medical School, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Block 2H, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlandia – MG.

² Department of Clinical Oncology, Division of Breast & Gynecology, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331.

³Center for Epidemiology and Biostatistics, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331

⁴Department of Clinical Oncology, Clinics Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720. Setor de oncologia, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlandia – MG.

*Corresponding author

E-mail: yara.maia@ufu.br (YCPM)

Abstract

Purpose: To investigate the influence of radiodermatitis severity on the quality of life (QoL) of women with breast cancer (BC) throughout radiotherapy (RT). *Methods:* A prospective cohort study conducted with 100 BC patients evaluated weekly during RT. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire and the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Scale were used. The Generalized Estimated Equations (GEE) were used to examine the association between the total score of QoL and their domains, time of RT and the radiodermatitis score, controlled by confounding factors. Estimated marginal

means and 95% confidence intervals were compared pairwise by applying Sequential Sidak. *Results:* The total QoL score, as well as their domains (work/school, leisure, daily activities, symptoms and feelings) were significantly associated with the evaluation times of RT ($p < 0.001$), the radiodermatitis score ($p \leq 0.002$) and with the interaction between timing (T) of treatment and radiodermatitis score ($p < 0.001$). When assessing the post-hoc, it was identified that the worst QoL scores were in the presence of grade 3 (mean = 6.00) in T3 and grade 4 (6.50; 7.00) in T5 and T6, respectively, and this difference was statistically significant. Considering the domain signs and symptoms, a worse score in the presence of grade 4 (3.00) in T6. *Conclusions:* RT negatively impacted the QoL of women with BC, with the greatest impact resulting from severe radiodermatitis. Actions aimed at minimizing the impairment on QoL need to be adopted to make this exhausting process, less traumatic and easier to complete.

Keywords: Breast neoplasms. Radiotherapy. Dermatitis. Quality of life.

Introduction

In the oncology field, quality of life (QoL) is recognized as an essential component and has been extensively studied in patients with breast cancer (BC) [1-5]. However, few studies have evaluated radiotherapy (RT) and its adverse events, specifically radiodermatitis. The studies regarding toxicity are generally clinical trials [6-8] and focus on the effect of the product tested, and the health quality is not the primary outcome. The fact is that the lack of data can impair physician-patient communication, suspend the progression of the treatment, and limit patient understanding of RT and its outcomes [9]. The importance of evaluating QoL in clinical practice is widely disseminated in the literature. In addition, treatments can be planned or even altered according to the QoL [10,11].

The aim of our study was to investigate the influence the degree of radiodermatitis and the evaluation times of RT has on the QoL of breast cancer patients during radiotherapy. We hypothesized that patients undergoing radiotherapy have impairment to their quality of life due to the presence of severe radiodermatitis.

Methods

Recruitment strategy

This prospective cohort study was conducted in a University Hospital with BC patients during RT, from April 2016 to June 2017.

Women before the beginning of RT were consecutively selected from the daily list in the RT sector and those that met the inclusion criteria were invited to participate in this research.

Eligibility criteria

The study included women over the age of 18 years, of any ethnicity with a diagnosis of a non-metastatic BC and who underwent external RT at the University Hospital. Those patients who presented ulceration, wound or skin tumor at the irradiation site, lupus erythematosus history, rheumatoid arthritis, ataxia telangiectasia and other hereditary diseases involving the skin were excluded from the study, as well as those with a history of previous RT, or those that had already started RT. Figure 1 depicts the flowchart of study participant selection.

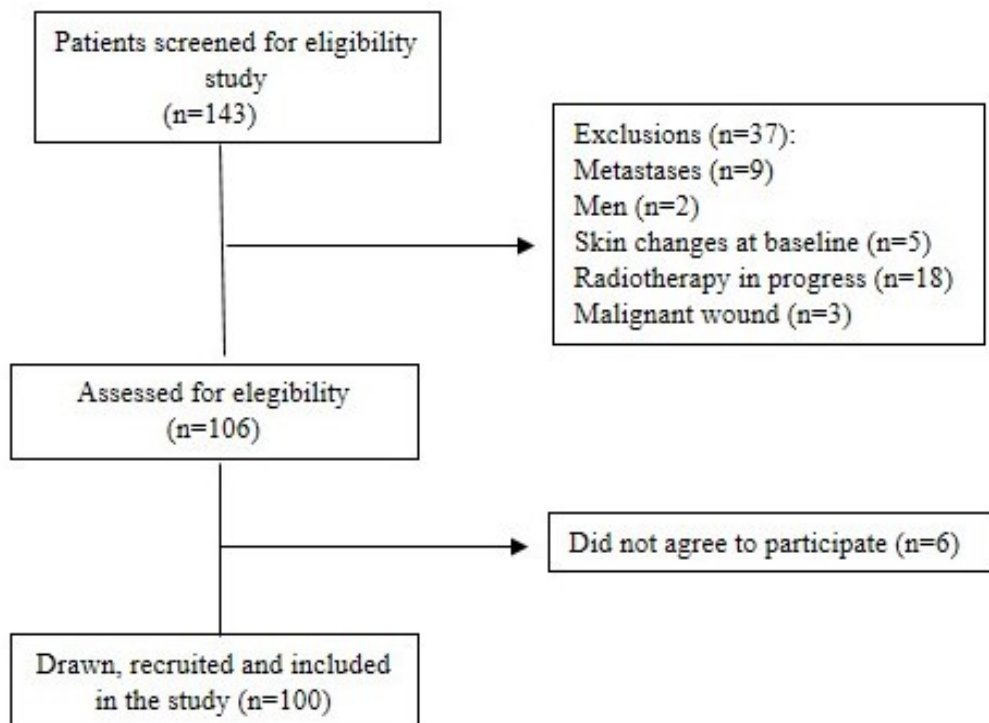


Figure 1 Women with breast cancer during radiotherapy included in the study, 2016-2017.

Data collect and variables analyzed

Those patients that met the inclusion criteria were invited to participate before beginning their radiotherapy process (T0) and the sociodemographic data was collected. Data related to treatment was obtained from the patients' medical records.

Patients were evaluated at the following times during their treatment beyond T0:

T1- 7 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 2- 14 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 3- 21 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 4- 28 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 5- 35 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 6- 42 days after beginning treatment, \pm 3 days;

T 7- 49 days after beginning treatment, \pm 3 days.

On all occasions, a physical dermatological examination was performed focusing on the area of skin within the field of RT, photographs were taken as evidence, and a quality of life questionnaire was asked.

Variables analyzed

The following variables were analyzed: age, schooling, marital status, menopause (according to World Health Organization - WHO) [12], cutaneous phototype [13], body mass index (BMI) [14,15], chemotherapy and type of regimen, surgery, and endocrine therapy. The pathological stage was defined by the sixth edition of the Cancer Staging Manual [16] and molecular subtype in accordance with the American Society of Clinical Oncology [17,18]. Radiotherapy-Related Variables were also analyzed: tangential field separation (breast width, in cm, at the posterior border of the medial and lateral tangential beams) [19], number of fields of radiation, total dose, daily dose and maximum radiation dose.

Skin evaluation

The RTOG scale was used to classify skin toxicity, with Grade 0 being no change over baseline; grade 1, follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2, tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3, confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; and grade 4, ulceration, hemorrhage, necrosis) [20]. Aiming to reduce subjectivity related to evaluation, the irradiated area was recorded, using a Canon

EOS Rebel T5i 18-55 mm camera, with a resolution of 18 MP. The women were always evaluated under the same conditions. The photos were taken with a view to record all possible sites for the occurrence of radiodermatitis. It should be emphasized that several photos of each patient were taken, however, the utmost care was taken to maintain the confidentiality. The photos were independently evaluated by three nurses in the field of RT and each evaluator classified the photos according to the RTOG scale.

The grade of cutaneous toxicity used for the final evaluation was the one in which there was agreement between two or three of the evaluators. The photos where there was no agreement among evaluators were reviewed later. It is emphasized that, prior to the individual evaluation of the photos, there was a meeting between the professionals, where aspects related to scale graduation were discussed.

Quality of life

To evaluate the impact caused by radiodermatitis, the Dermatology Life Quality Index (DLQI) was used. The questionnaire was created in the United Kingdom and then adapted and validated for the south of Brazil. It consists of 10 questions, with four possible answers, corresponding to the scores 0 to 3 with 3 being very much; 2, a lot; 1, a little; and 0, not at all, not relevant, question without an answer or for question 7's answer "unable to work or study". The maximum score is 30 and the minimum is zero, with 30 being the highest loss in QoL. The questionnaire has the following domains: symptoms and feelings (questions 1 and 2), daily activities (questions 3 and 4), leisure (questions 5 and 6), personal relationships (questions 8 and 9), all with a maximum score of six. The domains work and school (question 7) and treatment (question 10) have maximum score equal to three [21].

In order to include the largest number of patients, regardless of schooling, the QoL questionnaire was read by the nurse, together with the patient at all times. The questionnaires were applied individually and in a reserved room in order to maintain confidentiality and avoid bias.

The DLQI was chosen because it is a specific scale of the dermatological field, and it is adequate to evaluate the impact of radiodermatitis, an adverse event of RT that affects the patient's, skin.

Ethical aspects

This study was approved by the Human Research Ethics Committee (protocol number: 1348706/15) and the entire study was conducted based on the standards of the Helsinki Declaration. All participants signed a free and informed consent form and their right to privacy was observed.

Sample size calculation

This study, for which 100 women were required according to the sample calculation using the G * Power software, version 3.1 [22], was part of a larger project that aimed to evaluate the predictive factors of radiodermatitis, including the time of day in which patients with BC were treated during RT. The calculations were based on cox regression, fixed models, with expected effect size of 0.15, an alpha level of 0.05, 93% power.

Statistical analysis

Based demographics, treatment and clinical characteristics were described using measures of central tendency and dispersion for continuous variables and proportions for categorical data. Statistical Package for The Social Sciences (SPSS®) software (SPSS, Inc., Chicago, USA), version 21 was used to perform the statistical analysis.

We applied Generalized Estimating Equations (GEE) using independent correlation and maximum likelihood estimation. We included the following subject variable (random effect) that is the identification number of the subject. In addition, eight evaluation times and the RTOG score were considered as within-subject variable. We used this test to compare the differences between the variables total quality of life score, domain symptoms and feelings, daily activities, leisure, personal relationships, work and school and treatment, adjusted for age, schooling and socioeconomic class. In addition, using the same variables we evaluated the differences between the RTOG score and the evaluation timing and interaction between evaluation timing and RTOG (timing x RTOG). The gamma model with log link was selected. Estimated marginal means and 95% confidence intervals (CI) were compared pairwise by applying Sequential Sidak for multiple tests.

Results

In this study, 100 breast cancer women were evaluated during RT and 95% of them were treated in the Varian® linear accelerator (Clinac 600c), and 5% in the linear

accelerator brand Elekta® (Precise). Simple planning was performed in 92% of patients and 8% in complex 3D planning. The energy of the radiation was 6 Mega Eletron Volt (MeV) in 98% of the patients. The total dose was 57.27 Gray (Gy) (CI 56.19-58.34) and daily dose of 180Gy in 37%, 200 Gy in 63%. 14% of patients needed to interrupt treatment due to radiodermatitis, the minimum and maximum split time being 7 days and 17 days, respectively. 73% received additional radiation dose, with 9 Gy (24%), 10 Gy (48%) and 16 Gy (1%). The maximum treatment duration in days was 50 and the minimum was 27 days. The mean treatment duration was 36.79 days (CI 35.70-37.88).

Clinical and treatment characteristics are described in the supplementary material (Online Resource 1)

Online Resource 1. Clinical and treatment characteristics of the study prospective (n= 100).

Characteristics	Values (%)
Age (years) mean (SD, min-max)	57 (30-84 ± 12,58)
Marital status	
Single	17 (17)
Married	54 (54)
Widowed	18 (18)
Divorced/separeted	11 (11)

Years of study	
<8 years	55 (55)
From 8 to 11 years	10 (10)
>11 years	35 (35)
Menopause	
No	31 (31)
Yes	69 (69)
Tumoral Subtype	
Ductal carcinoma	80 (80)
Lobular carcinoma	10 (10)
Others	10 (10)
Clinical Stage	
0	10 (10)
I	10 (10)
IA	2 (2)
IIA	27 (27)
IIB	22 (22)
IIIA	10 (10)
IIIB	11 (11)
IIIC	8 (8)
Histological grade	
G1	10 (10)
G2	48 (48)
G3	26 (26)
NR	16 (16)
Molecular Subtypes	
RE-, RP-, HER2- e CK5/6+ e/ou EGFR+	13 (13)
RE-, RP- e HER2+	5 (5)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67<14%	30 (30)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67≥14%	28 (28)
RE+ e/ou RP+, HER2+	15 (15)
NR	9 (9)
Hormone therapy	
No	30 (30)
Yes	70 (70)
Surgery	
Mastectomy	31 (31)
Conservative Surgery	64 (64)
Mastectomy with prosthetic reconstruction	5 (5)
Chemotherapy	
Yes	71 (71)
No	29 (29)
Chemotherapy Regimen	
AC→ Paclitaxel (T)	45 (45)
AC	5 (5)
ACTH	6 (6)

CMF	3 (3)
Herceptin	3 (3)
T (paclitaxel)	2 (2)
TC	2 (2)
Others	8 (8)
Phototype **	
Type II (White)	2 (2)
Type III (Cream White)	51 (51)
Type IV (Moderate Brown)	37 (37)
Type V (Dark Brown)	7 (7)
Type VI (Black)	3 (3)

Abbreviations: SD, standard deviation; G1, well-differentiated tumor (low grade); G2, moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3, poorly differentiated tumor (high grade); RE, estrogen receptor; RP, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; -, negative; + positive; CK – Cytokeratin, EGFR- Epidermal grow factor receptor, Ki 67 – Antigen Ki 67, NR, not register; AC, adriamycin + cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; TC, cyclophosphamide and docetaxel; ACTH, adriamycin + cyclophosphamide followed by paclitaxel and trastuzumabe; RT, radiation therapy; values are number (percentage) or median (range) . * Absence of patients in the Type I (pale white). +FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun reactive skin types I-VI. Arch. Dermatol. 1988; 124:869-871

The total QoL score, showed by GEE analysis, as well as its domains (work and school, leisure, daily activities, symptoms and feelings), were significantly associated with the evaluation timing of RT, the radiodermatitis score and the interaction between the time of treatment and radiodermatitis score (Table 1). It is noteworthy that it was not possible to perform the statistical analysis of the personal relationships and treatment domains because of the large number of responses with zero pontuation.

Table 1 Main and Interaction Effects on Quality of life.

Quality of life	Effect	Df*	p-value	Wald χ^2
Score Total	Time	7	< 0.001	43.907
	RTOG	4	< 0.001	32.261
	Time * RTOG	11	< 0.001	148.430
Symptoms and feelings	Time	7	< 0.001	38.224
	RTOG	4	< 0.001	52.690
	Time * RTOG	13	< 0.001	91.605
Daily activities	Time	7	< 0.001	32.035

	RTOG	4	0.002	17.534
	Time * RTOG	9	< 0.001	183.937
	Time	6	0.001	21.777
Leisure	RTOG	4	0.001	18.441
	Time * RTOG	6	< 0.001	61.744
	Time	4	< 0.001	6958.102
Work and school	RTOG	4	< 0.001	669.383
	Time * RTOG	4	< 0.001	188.615

Quality of life according Dermatology Quality of Life Index (DLQI); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Time: moments that patients were evaluated during radiotherapy. *Df: Degrees of Freedom. P-value: sidak sequential; Wald χ^2 : Wald Chi Square Values, according to Generalized Estimating Equations (GEE).

When assessing the post-hoc (sequential sidak), the total QoL score showed interaction with the degree of radiodermatitis with statistical significance in T3, T5 and T6, with worse mean scores in the presence of radiodermatitis grade 3 (mean = 6.00) in T3, grade 4 in T5 (6.50) and T6 (7.00). Considering the domain signs and symptoms, we found worse scores in the presence of grade 3 (2.00) in T3 and grade 4 (2.50, 3.00, in T5 and T6 respectively), being statistically significant. The work and school domain also presented statistically significant differences in four moments: in T2 and T3 in the presence of grade 3 (3.00), in T4 and T5 in the presence of grade 0 (3.00 and 4.00, respectively). The domains of daily activities and leisure were those that presented statistically significant interaction at only two evaluation times: in the first domain, in T2 and T5 in the presence of grade 0 (2.00) and grade 3 (2.50) respectively. Considering the leisure domain, there were worse scores in T2 in the presence of grade 0 (2.00) and in T3 in the presence of grade 3 (3.00) (Table 2, Supplementary Material, Figures 2 and 3).

Table 2 Effect of interaction (time x RTOG) on the mean scores of total QoL and their domains, according to Sidak sequential.

Quality of life according Dermatology Quality of Life Index (DLQI); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist

Time	RTOG (I)	RTOG (J)	Domains				
			Total QoL <i>p</i> *	Symptoms and feelings <i>p</i> *	Daily activities <i>p</i> *	Leisure <i>p</i> *	Work and school <i>p</i> *
2	0	1			<0.001	0.012	
2	0	3					<0.001
2	1	3					0.045
2	2	3					<0.001
3	1	3	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001
3	2	3	<0.001	<0.001			<0.001
4	0	2					<0.001
5	0	3					0.001
5	1	3			<0.001		
5	1	4	0.001	0.028			
6	2	4	<0.001	<0.001			
6	3	4	<0.001	<0.001			

desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Time 2- 14 days after beginning treatment, ± 3 days; T 3- 21 days after beginning treatment, ± 3 days; T 4- 28 days after beginning treatment, ± 3 days; T 5- 35 days after beginning treatment, ± 3 days; T 6- 42 days after beginning treatment, ± 3 days. * Sidak

sequential. Just the times with statistical significance, according to Generalized Estimating Equations (GEE).

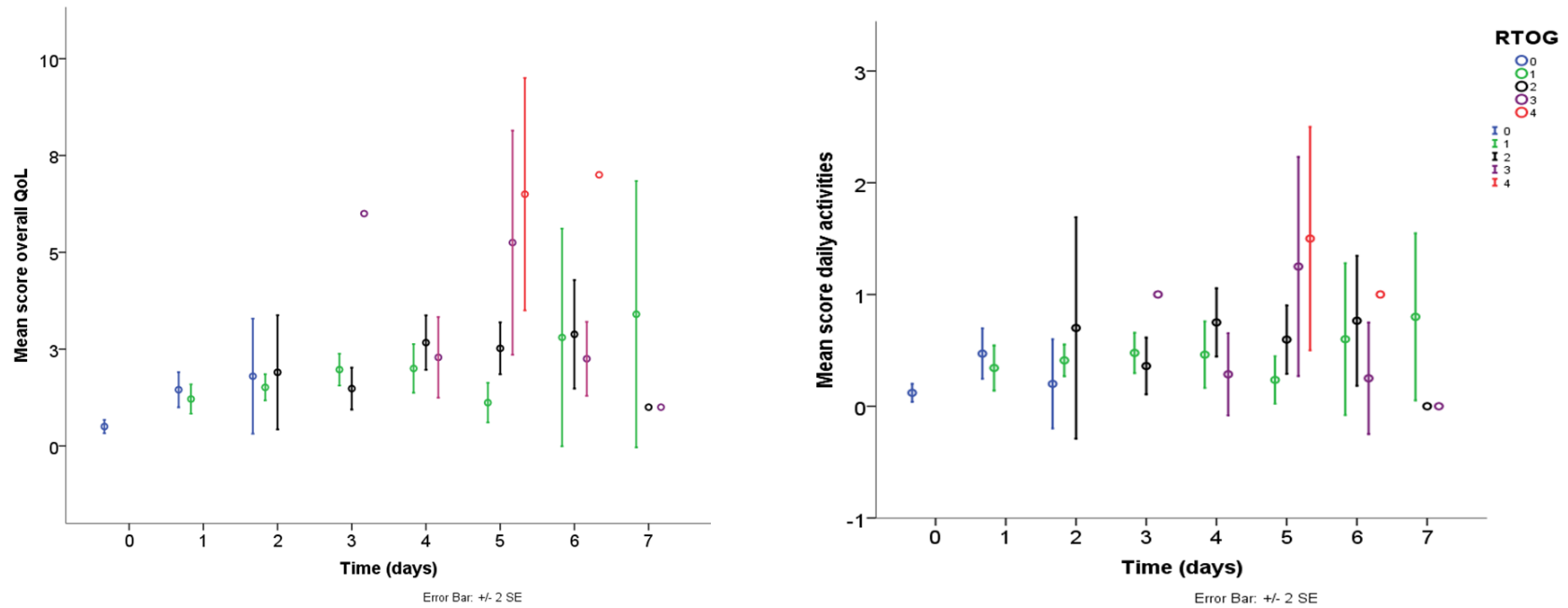


Figure 2 The mean scores of total QoL and daily activities domain, in terms of Evaluation Timing and RTOG.

Overall QoL (quality of life) and daily activities according Dermatology Quality of Life Index (DLQI); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Time 0: before beginning their radiotherapy process; T1- 7 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 2- 14 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 3- 21 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 4- 28 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 5- 35 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 6- 42 days after beginning treatment, \pm 3 days; T 7- 49 days after beginning treatment, \pm 3 days. Mean: estimated according to Generalized Estimating Equations (GEE). Error Bar: \pm 2 SE.

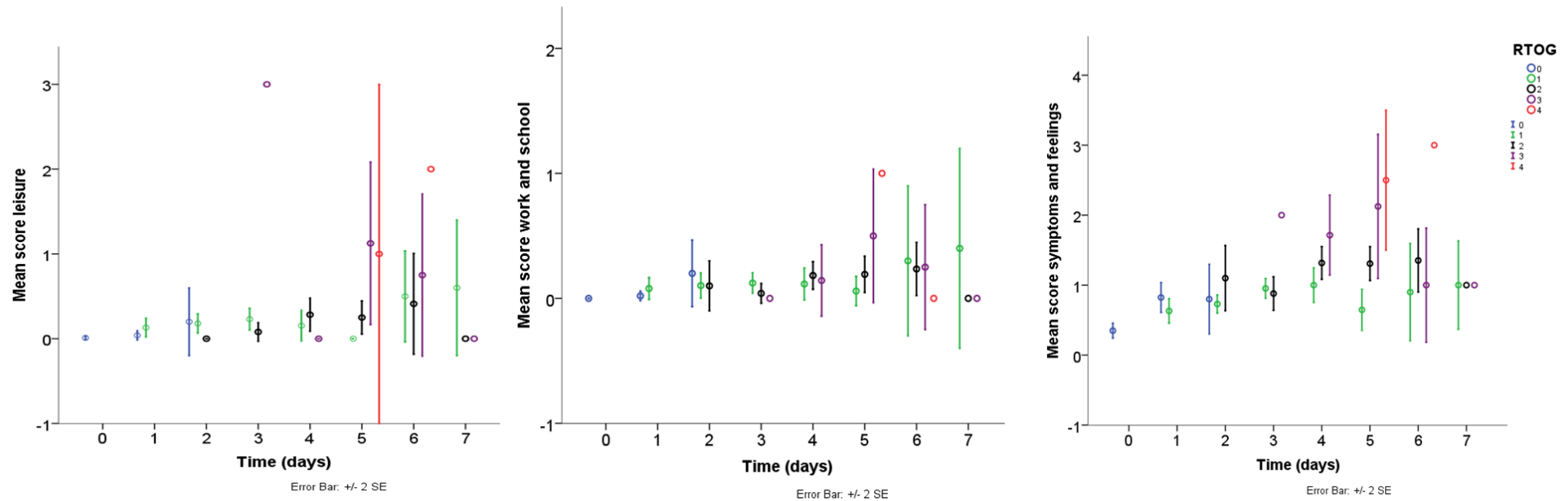


Figure 3 The mean scores of total QoL and leisure, work/school and symptoms/feelings domain, in terms of Evaluation Timing and RTOG.

Leisure, work and school and symptoms and feelings: domains according Dermatology Quality of Life Index (DLQI); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Time 0: before beginning their radiotherapy process; T1- 7 days after beginning treatment, ± 3 days; T 2- 14 days after beginning treatment, ± 3 days; T 3- 21 days after beginning treatment, ± 3 days; T 4- 28 days after beginning treatment, ± 3 days; T 5- 35 days after beginning treatment, ± 3 days; T 6- 42 days after beginning treatment, ± 3 days; T 7- 49 days after beginning treatment, ± 3 days. Mean: estimated according to Generalized Estimating Equations (GEE). Error Bar: ± 2 SE.

Discussion

This is the first cohort study, according to the literature, to provide prospective data evaluating the influence the degree of radiodermatitis has on the QoL of patients throughout RT, that is, during the active period of treatment. The results of our study showed a negative impact on the general QoL of patients presenting severe radiodermatitis (grade 3 and 4), specifically in T3 (21 days after starting treatment, \pm 3 days), T5 (35 days after starting treatment, \pm 3 days) and T6 (42 days after starting treatment, \pm 3 days), as these values are clinically significant. The domains symptoms and feelings, daily activities, leisure, work and school also presented a statistically significant difference, according to the degree of radiodermatitis and the evaluation timing of RT.

The great differential of our study was the QoL evaluation at different moments throughout the treatment showing QoL deterioration related to cutaneous toxicity of RT. Most data on QoL in breast cancer patients is derived from cross-sectional studies [10,23] that are unable to indicate the course of QoL over time. The impact of RT on functionality and the daily lives of the patients is sometimes underestimated when compared with the chemotherapy period. But as we could see in our study and in the literature is that the period presents unique changes, including modifications in their daily routine due to the treatment plan, an increase in physical discomfort and changes in the breast appearance [9].

In our study, we identified a change of at least four points in QoL throughout the treatment, indicating a clinically important impact [24] and a moderate effect (6-10) [21] of the worst grades of radiodermatitis on the overall QoL score at T3 (grade 3: mean score of QoL equal to 6.00), T5 (grade 4: 6.50) and T6 (grade 4: 7.00). Similar results were found by Pignol et al. [25]. This study used a general QoL instrument applied in only three moments (at the beginning of treatment, in the last week and one month after the end of treatment).

Considering the domains that presented a statistically significant difference, we highlight the "symptoms and feelings" (related to the shame or concern about the appearance of the irradiated area and also the influence of symptoms such as pruritus, increased sensitivity, pain and burning in QoL) (grade 3 = 2.00, grade 4 = 2.50 and grade

4 = 3.00) at the same time points (T3, T5, and T6, respectively) identified in the general QoL score.

The domains “symptoms and feelings” were significantly associated with a decline in overall QoL assessed by the Quality of Life Breast Cancer Patient Version (COH-QoL-breast) specifically related to social standard, psychological and physical well-being [26]. In contrast to our results, some studies showed a gradual worsening of the symptoms during the treatment [26] and the end of treatment [27] having the most distressing symptoms and discomfort, burning, cutaneous irritation, pain, dry skin, and pruritus [28]. Our data suggest that it is necessary to adopt measures to prevent radiodermatitis and to reduce the impact of those already affected. QoL assessments using the DLQI dermatological questionnaire are feasible and simple to apply by professionals during consultation, mainly after 32 days of treatment, and the results may be useful in directing the clinical practice.

Regarding the daily activities score, which assessed aspects related to clothing choice, shopping and activities inside and outside the home, a statistically significant difference was identified at moments T2 and T5, with the latter having a worse score (2.33 and 2.50) in the presence radiodermatitis grade 2 and 3. The daily activities of women can be affected by the presence of worse degrees of radiodermatitis [29-31], as they experience difficulties adapting to [31], non-use of a bra [31], restriction of movement of the affected limb or area, loss of independence and self-care, in addition to previously unexpected costs [30].

Regarding work and school domain, which refers to work impediment and school attendance, there was a mean maximum score assigned to grade 3 (3.00), in T2 and T3, which can be attributed to the fact that most women in the treatment period were involved in home-based activities (such as cooking, putting clothes on the clothesline) or self-employed jobs that often exposed them to sunlight. When the patients presented worse scores of radiodermatitis, due to the increase of the sensitivity and pain, as well as the annoyance, they needed to stop their activities. Contrary to this, Beamer et al. [26] observed that the presence of radiodermatitis did not influence the women’s work.

We suggest that during the consultation, professionals should include a detailed investigation into occupation and the activities performed during the treatment. In other

words, a plan of care, including risk factors, coping strategies and psychosocial interventions should be developed. In addition, we must focus on health education, including the sharing of knowledge among patients and between the professionals through the creation of therapeutic groups [31], since keeping informed is one of the ways to deal with fear, as identified in the study [29].

Interestingly different results were identified in T4 and T5. We observed worse QoL in the presence of grade 0 cutaneous toxicity (3.00, 4.00, respectively). This fact can be justified by the adoption of preventive measures, intensified in this period of RT by the professionals of our institution or related to other non-cutaneous toxicities secondary to Radiotherapy such as fatigue. Guidelines such as non-exposure to sun and heat and non-use of deodorant, which leads to worsening of body odor, are part of the routine of this service and were also identified in other studies [32, 33]. Although deodorant during treatment has been extensively used by practitioners, there are studies showing toxicity increases related to its use [34, 35]. Regarding leisure, which involved social and leisure activities and sports, a statistically significant change was identified in T3 (grade 3 = 3.00), which may be justified by the impact of the presence of severe radiodermatitis on activities such as going to the beach, swimming, sun exposure and, consequently, odor problems as identified in the study by [31]. Such activities are common in countries such as Brazil, which has a predominantly warm climate. Coping strategies such as using cold compression, fans, taking cold bath, using topical skin products and putting them in the refrigerator were cited in one study [31]. Several topical and some oral products have been employed and tested by clinical trials for the management and prevention of radiodermatitis [36-38], however there is no consensus regarding the types of products and guidelines to be followed that have proven efficacy in clinical practice [39,40]. So we have to be cautious with its use. Other strategies such as meditation [41] and cognitive-behavioral therapy plus hypnosis [42] were described for minimizing the discomfort caused by cutaneous toxicities. However, it is important to carry out more studies to prove their clinical efficacy specifically in patients with the presence of radiodermatitis.

The effort to promote QoL in patients with BC is considered one of the most important topics in women's health care [43]. However, what is observed in clinical practice is a divergence between the patients' complaints and the symptoms evaluated by

physicians and other health professionals. Practitioners focus on treatment outcomes rather than on adverse events and their impact on QoL [28]. The results of the present study allow a better understanding of the experiences of radiodermatitis from the patients' point of view, throughout the treatment, as well as its impact on QoL.

The main limitation of our study was the absence of a qualitative analysis, that could allow a deeper understanding of the real aspects that affected each domain of the QoL score. Another limitation of our study is that we didn't collect data on the other toxicities of RT. We focused on cutaneous toxicities because they are the most common toxicities observed. The strength of the study resides in its comprehensive nature and the quality of the data. The evaluation of radiodermatitis was performed in a way to reduce subjectivity, through the photographic registry and the independent evaluation by three nurses. In addition, a specific dermatological questionnaire (DLQI) was used, allowing for a more reliable interpretation of the impact of radiodermatitis on QoL. The statistical analysis adopted (GEE) also allowed the analysis of variation over time, even with the loss of some patients.

The results of this prospective study showed that throughout RT there was a negative impact on QoL of women with BC, with the greatest impact coming from severe radiodermatitis. It is important to understand the influence of this adverse effect and their domains, as well as the effects the evaluation times with higher scores have on overall QoL. Actions directed to minimize the impairment in QoL need to be adopted to help patients get through the radiotherapy

List of abbreviations

QoL- Quality of life

BC- Breast cancer

RT- Radiotherapy

DLQI- Dermatology Life Quality Index

RTOG- Radiation Therapy Oncology Group

GEE- Generalized Estimated Equations

T- Timing

MeV- Mega Eletron Volt

Gy- Gray

CI- Confidential Interval

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

WHO- World Health Organization

BMI- Body Mass Index

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Federal University of Uberlandia (CEP/UFU) under protocol number (1348706/15) and all participants signed a free and informed consent form.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors have full control over the primary data and agree to allow the journal to review the data if requested. In addition, they declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the Fundação PIO XII. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Authors' contributions

Conception and design: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia, Carlos Eduardo Paiva.

Provision of study materials or patients: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia.

Collection and assembly of data: Marceila de Andrade Fuzissaki, Paula Philbert Lajolo Canto, Yara Cristina de Paiva Maia.

Data analysis and interpretation: Marceila de Andrade Fuzissaki, Yara Cristina de Paiva Maia, Carlos Eduardo Paiva, Marco Antonio de Oliveira

Article writing: All authors.

Final approval of article: All authors.

Accountable for all aspects of the work: All authors.

Acknowledgements

To the women who participated in this study and the team of the Radiology Sector of the Clinics Hospital of Federal University of Uberlandia.

Authors' information

MARCEILA DE ANDRADE FUZISSAKI- MD, Nurse, Graduate Program in Health Science, Medical School, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Block 2H, room 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlandia – MG.

CARLOS EDUARDO PAIVA - MD, PhD, clinical oncologist, professor and researcher of the Barretos Cancer Hospital (BCH). Founder member of the Research Group on Palliative Care and Health-Related Quality of Life (GPQual) of the BCH. Scientific Director of the National Academy of Palliative Care (ANCP) - southeast region/Brazil. He has been collaborating in several international studies in the last five years, focusing on Supportive Care in Cancer.

MARCO ANTONIO DE OLIVEIRA - Graduate in Mathematics. Estatistic in Center for Epidemiology and Biostatistics, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital.

PAULA PHILBERT LAJOLO CANTO - MD, PhD, clinical oncologist, professor and researcher of the Federal University of Uberlandia UFU).

YARA CRISTINA DE PAIVA MAIA - PhD, nutritionist, professor and researcher of the Federal University of Uberlandia (UFU). She has been collaborating in several international studies, focusing on Molecular Biology, Nutrition and Cancer.

Conflict of interest

All authors disclose no conflict of interest.

Financing

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil; the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); and CAPES. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Upon reasonable request, the datasets generated and analyzed during the present study are available upon request to the corresponding author.

Competitive interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Acknowledgements

To the women who participated in this study and the team of the Radiology Sector of the Clinics Hospital of Federal University of Uberlandia.

References

1. Penttinen H, Rautalin M, Roine R, Jahkola T, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Hakamies-Blomqvist L, Blomqvist C, Saarto T (2014)

Quality of life of recently treated patients with breast cancer. *Anticancer research* 34 (3):1201-1206

2. Kaminska M, Ciszewski T, Kukielka-Budny B, Kubiowski T, Baczevska B, Makara-Studzinska M, Staroslawska E, Bojar I (2015) Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant chemotherapy. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM* 22 (4):724-730.

doi:10.5604/12321966.1185784

3. Slowik AJ, Jablonski MJ, Michalowska-Kaczmarczyk AM, Jach R (2017) Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatria polska* 51 (5):871-888. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/63787

4. Tsai HY, Kuo RN, Chung KP (2017) Quality of life of breast cancer survivors following breast-conserving therapy versus mastectomy: a multicenter study in Taiwan. *Japanese journal of clinical oncology* 47 (10):909-918. doi:10.1093/jjco/hyx099

5. Herrera de la Muela M, Garcia Lopez E, Frias Aldeguer L, Gomez-Campelo P, Group BS (2017) Protocol for the BRECAR study: a prospective cohort follow-up on the impact of breast reconstruction timing on health-related quality of life in women with breast cancer. *BMJ open* 7 (12):e018108. doi:10.1136/bmjopen-2017-018108

6. Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D, Hornsby R (2014) Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 90 (4):748-755. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.033

7. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, MacDougall H, Samuel L, Munro A (2004) Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 73 (2):153-162. doi:10.1016/j.radonc.2004.07.032

8. Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, Haga C, Ito R, Arai S, Ishida Y, Tsukada Y, Kawamori J (2015) Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Japanese journal of clinical oncology* 45 (12):1146-1153. doi:10.1093/jjco/hyv155

9. Schnur JB (2010) Radiotherapy-induced skin changes and quality of life. *The Lancet Oncology* 11 (3):212. doi:10.1016/S1470-2045(10)70004-8
10. Villar RR, Fernandez SP, Garea CC, Pillado MTS, Barreiro VB, Martin CG (2017) Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Revista latino-americana de enfermagem* 25:e2958. doi:10.1590/1518-8345.2258.2958
11. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Theberge V (2011) Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). *Journal of the National Cancer Institute* 103 (3):178-231. doi:10.1093/jnci/djq508
12. WHO WHO (1996) *Research on menopause in the nineties*. Geneva
13. Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology* 124 (6):869-871
14. WHO (2000) *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization, Switzerland
15. Lipschitz DA (1994) Screening for nutritional status in the elderly. *Primary care* 21 (1):55-67
16. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) *TNM Classification of malignant tumors*. 7 edn. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ
17. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical O, College of American P (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine* 134 (7):e48-72. doi:10.1043/1543-2165-134.7.e48
18. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P (2013) Recommendations for human epidermal

- growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984
19. Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Bulens P (2017) Efficacy of a hydroactive colloid gel versus historical controls for the prevention of radiotherapy-induced moist desquamation in breast cancer patients. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society* 29:1-7. doi:10.1016/j.ejon.2017.04.003
20. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 31 (5):1341-1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
21. *Dermatology* (2018) Quality of life questionnaires. DLQI Instructions for use and scoring. . <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-instructions-for-use-and-scoring/>. Accessed 01 May 2018
22. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods* 39 (2):175-191
23. Rim CH, Ahn SJ, Kim JH, Yoon WS, Chun M, Yang DS, Lee JH, Kim K, Kong M, Kim S, Kim J, Park KR, Shin YJ, Ma SY, Jeong BK, Kim SS, Kim YB, Lee DS, Cha J (2017) An assessment of quality of life for early phase after adjuvant radiotherapy in breast cancer survivors: a Korean multicenter survey (KROG 14-09). *Health and quality of life outcomes* 15 (1):96. doi:10.1186/s12955-017-0673-1
24. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY (2015) Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 230 (1):27-33. doi:10.1159/000365390
25. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TT, Truong P, Ackerman I, Paszat L (2008) A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26 (13):2085-2092. doi:10.1200/JCO.2007.15.2488

26. Beamer LC, Grant M (2018) Longitudinal trends in skin-related and global quality of life among women with breast radiodermatitis: A pilot study. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 33:22-27. doi:10.1016/j.ejon.2018.01.008

27. Knobf MT, Sun Y (2005) A longitudinal study of symptoms and self-care activities in women treated with primary radiotherapy for breast cancer. *Cancer nursing* 28 (3):210-218

28. Lee J, Park W, Choi DH, Huh SJ, Kim IR, Kang D, Cho J (2017) Patient-reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 26 (7):1713-1719. doi:10.1007/s11136-017-1526-4

29. Halkett GK, Kristjanson LJ, Lobb EA (2008) 'If we get too close to your bones they'll go brittle': women's initial fears about radiotherapy for early breast cancer. *Psycho-oncology* 17 (9):877-884. doi:10.1002/pon.1298

30. McQuestion M (2011) Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Seminars in oncology nursing* 27 (2):e1-17. doi:10.1016/j.soncn.2011.02.009

31. Schnur JB, Love B, Scheckner BL, Green S, Wernicke AG, Montgomery GH (2011) A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. *American journal of clinical oncology* 34 (5):529-536. doi:10.1097/COC.0b013e3181e84b36

32. Oddie K, Pinto M, Jollie S, Blasiak E, Ercolano E, McCorkle R (2014) Identification of need for an evidence-based nurse-led assessment and management protocol for radiation dermatitis. *Cancer nursing* 37 (2):E37-42. doi:10.1097/NCC.0b013e3182879ceb

33. D'Haese S, Bate T, Claes S, Boone A, Vanvoorden V, Efficace F (2005) Management of skin reactions during radiotherapy: a study of nursing practice. *European journal of cancer care* 14 (1):28-42. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00510.x

34. Baumann BC, Zeng C, Freedman GM, Verginadis, II, MacArthur KM, Lin LL, Vachani C, Koumenis C, Solberg TD, Metz JM (2017) Avoiding antiperspirants during breast radiation therapy: Myth or sound advice? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 124 (2):204-207. doi:10.1016/j.radonc.2017.06.021
35. Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B (2012) Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83 (1):e29-34. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.006
36. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, Chan RJ, Guerra EN, Mezzomo LA, De Luca Canto G, Dos Reis PE (2017) Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25 (3):1001-1011. doi:10.1007/s00520-016-3521-7
37. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM (2016) Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 18 (3-4):188-192
38. Rao S, Hegde SK, Baliga-Rao MP, Palatty PL, George T, Baliga MS (2017) An Aloe Vera-Based Cosmeceutical Cream Delays and Mitigates Ionizing Radiation-Induced Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Curative Radiotherapy: A Clinical Study. *Medicines* 4 (3). doi:10.3390/medicines4030044
39. Kole AJ, Kole L, Moran MS (2017) Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast cancer* 9:313-323. doi:10.2147/BCTT.S109763
40. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S (2016) Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *American journal of clinical dermatology* 17 (3):277-292. doi:10.1007/s40257-016-0186-4
41. Kim YH, Kim HJ, Ahn SD, Seo YJ, Kim SH (2013) Effects of meditation on anxiety, depression, fatigue, and quality of life of women undergoing radiation therapy for breast

cancer. *Complementary therapies in medicine* 21 (4):379-387.

doi:10.1016/j.ctim.2013.06.005

42. Montgomery GH, Sucala M, Dillon MJ, Schnur JB (2017) Cognitive-Behavioral Therapy Plus Hypnosis for Distress During Breast Radiotherapy: A Randomized Trial. *The American journal of clinical hypnosis* 60 (2):109-122.

doi:10.1080/00029157.2017.1335635

43. Shandiz FH, Karimi FZ, Rahimi N, Abdolahi M, Anbaran ZK, Ghasemi M, Mazlom SR, Kheirabadi AN (2016) Investigating Sexual Function and Affecting Factors in Women with Breast Cancer in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 17 (7):3583-3586

Online Resource 2. The mean scores of total QoL and their domains, according with time and RTOG.

Quality of life	RTOG	Time 0 Mean (CI)	Time 1 Mean (CI)	Time 2 Mean (CI)	Time 3 Mean (CI)	Time 4 Mean (CI)	Time 5 Mean (CI)	Time 6 Mean (CI)	Time 7 Mean (CI)
Total score	0	1.35 (1.08-1.69)	2.00 (1.55-2.58)	2.25 (1.12-4.54)					
	1		1.59 (1.24-2.03)	1.93 (1.61-2.32)	2.25 (1.87-2.69)	2.26 (1.73-2.95)	1.46 (1.03-2.07)	4.67 (2.13-10.22)	4.25 (1.97-9.19)
	2			2.38 (1.24-4.56)	1.85 (1.38-2.48)	3.14 (2.48-3.96)	2.79 (2.19-3.55)	3.27 (2.13-5.02)	1.00 (1.00-1.00)
	3				6.00 (6.00-6.00)	2.29 (1.51-3.46)	5.25 (3.17-8.71)	2.25 (1.57-3.23)	1.00 (1.00-1.00)
	4						6.50 (4.72-8.95)	7.00 (7.00-7.00)	
Symptoms and feelings	0	1.09 (1.00-1.20)	1.24 (1.05-1.45)	1.33 (1.00-1.77)					
	1		1.04 (0.96-1.13)	1.10 (1.02-1.18)	1.17 (1.07-1.28)	1.18 (0.99-1.41)	1.10 (0.93-1.30)	1.80 (1.25-2.59)	1.25 (0.89-1.76)
	2			1.38 (1.08-1.75)	1.16 (1.01-1.33)	1.61 (1.42-1.83)	1.51 (1.31-1.75)	1.64 (1.31-2.07)	1.00 (1.00-1.00)
	3				2.00 (2.00-2.00)	1.71 (1.27-2.32)	2.13 (1.36-3.31)	1.33 (0.89-1.99)	1.00 (1.00-1.00)
	4						2.50 (1.89-3.30)	3.00 (3.00-3.00)	
Daily activities	0	1.33 (1.06-1.68)	1.50 (1.19-1.89)	2.00 (2.00-2.00)					
	1		1.30 (1.04-1.62)	1.23 (1.08-1.40)	1.35 (1.14-1.60)	1.50 (1.19-1.89)	1.00 (1.00-1.00)	2.00 (1.26-3.17)	1.33 (0.89-1.99)
	2			2.33 (0.94-5.82)	1.29 (0.99-1.67)	1.67 (1.26-2.21)	1.72 (1.24-2.40)	1.86 (1.19-2.91)	
	3				1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	2.50 (2.06-3.04)	1.00 (1.00-1.00)	
	4						1.50 (0.95-2.38)	1.00 (1.00-1.00)	

Leisure	0	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	2.00 (2.00-2.00)					
	1		1.00 (1.00-1.00)	1.27 (0.96-1.69)	1.25 (1.03-1.52)	1.33 (0.89-1.99)		1.67 (1.21-2.30)	1.50 (0.95-2.38)
	2				1.00 (1.00-1.00)	1.70 (1.18-2.45)	1.86 (1.33-2.59)	2.33 (0.94-5.82)	
	3				3.00 (3.00-3.00)		2.25 (1.57-3.23)	1.50 (0.95-2.38)	
	4						2.00 (2.00-2.00)	2.00 (2.00-2.00)	
Work and school	0		1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	3.00 (3.00-3.00)	3.00 (3.00-3.00)	4.00 (2.68-5.97)	3.00 (3.00-3.00)	2.00 (2.00-2.00)
	1		1.00 (1.00-1.00)	1.60 (1.03-2.48)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	3.00 (3.00-3.00)	2.00 (2.00-2.00)
	2		1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.10 (0.93-1.30)	1.25 (0.87-1.80)	1.00 (1.00-1.00)	2.00 (2.00-2.00)
	3		1.00 (1.00-1.00)	3.00 (3.00-3.00)	3.00 (3.00-3.00)	1.00 (1.00-1.00)	1.33 (0.89-1.99)	1.00 (1.00-1.00)	2.00 (2.00-2.00)
	4		0.75 (0.50-1.12)	2.25 (1.51-3.36)	2.25 (1.51-3.36)	2.25 (1.51-3.36)	1.00 (1.00-1.00)	2.25 (1.51-3.36)	1.50 (1.01-2.24)

CI: Confidence Interval; Quality of life according Dermatology Quality of Life Index (DLQI); RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Time 0: before beginning their radiotherapy process; T1- 7 days after beginning treatment, ± 3 days; T 2- 14 days after beginning treatment, ± 3 days; T 3- 21 days after beginning treatment, ± 3 days; T 4- 28 days after beginning treatment, ± 3 days; T 5- 35 days after beginning treatment, ± 3 days; T 6- 42 days after beginning treatment, ± 3 days; T 7- 49 days after beginning treatment, ± 3 days. Mean: estimated according to Generalized Estimating Equations (GEE).

6 ARTIGO 3

Artigo intitulado “**Is there agreement between evaluators that used two scoring systems to measure acute radiation dermatitis?**” submetido para *Radiotherapy and Oncology* (Comprovante de submissão - ANEXO C).

IS THERE AGREEMENT BETWEEN EVALUATORS THAT USED TWO SCORING SYSTEMS TO MEASURE ACUTE RADIATION DERMATITIS?

Marceila de Andrade Fuzissaki¹, Carlos Eduardo Paiva², Thais de Oliveira Gozzo³,
Marcelo de Almeida Maia⁴, Paula Philbert Lajolo Canto⁵, Yara Cristina de Paiva Maia^{1*}

¹Graduate Program in Health Sciences, Medicine School, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Avenida Pará, 1720. Bloco 2U, Campus Umuarama. Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. CEP: 38400-902. marceilafuzissaki@gmail.com, yara.maia@ufu.br

²Department of Clinical Oncology, Division of Breast & Gynecology, Pio XII Foundation - Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331. CEP:14784-400. drcarlosnap@gmail.com

³ Department of Maternal-Child Nursing and Public Health, Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, SP, Brazil. Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14040-902, Ribeirão Preto - São Paulo - Brazil. thaisog@eerp.usp.br

⁴Faculty of Computing, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Joao Naves de Avila, 2121. Campus Santa Monica. CEP 38.400-902. Uberlândia – MG. marcelo.maia@ufu.br

⁵Department of Clinical Oncology, Clinic’s Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Avenida Pará, 1720. Setor de oncologia, sala 9. Campus Umuarama. Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. CEP 38.405-320. pplajolo@uol.com.br

*Corresponding author: Yara Cristina de Paiva Maia, Phone/Fax: +5534 3225-8584. Avenida Pará, 1720. Bloco 2U, Campus Umuarama. Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. CEP: 38400-902. yara.maia@ufu.br

Abstract

Purpose: To analyze the agreement between the nurses evaluating radiodermatitis that used the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the World Health Organization (WHO) scales. *Materials/ Methods:* A prospective and longitudinal study conducted in 2016-2017, in a university hospital. We analyzed 834 images of irradiated sites of 100 breast cancer (BC) women during radiotherapy (RT). In order to evaluate the agreement between three observers that evaluated these irradiated sites *Krippendorff's Alpha and weighted Kappa* were obtained and analyzed. *Results:* The pairwise agreement among the evaluators was fair and moderate (RTOG scale: 0.409, 95% CI 0.369-0.438; WHO scale: 0.550, 95% CI 0.509-0.593). In addition, the general agreement rates were 10.2% and 28.8%, respectively. *Conclusion:* The RTOG and WHO scales should be used with caution in clinical practice to identify the prevalence of radiodermatitis and the severity. An illustrative scale was designed and proposed, by our group, aiming to improve accuracy and agreement between evaluators that will be tested in subsequent clinical studies.

Keywords: Radiodermatitis, Breast cancer, Radiotherapy, Weights and measures.

Introduction

One of the most common adverse event due to external radiation therapy (RT) is radiodermatitis, also called radiation-induced skin reaction or cutaneous toxicity, affecting more than 95% of patients [1]. Such events may be associated with fatigue, body image and sleep disorders, emotional disturbances, as well as causing pain, stress and impairment of quality of life [2, 3]. Depending on the severity, radiodermatitis may also lead to postponement of treatment or limiting the administered dose [3, 4].

During clinical practice, accurate assessments and gradings of radiodermatitis are essential for monitoring and documenting [5]. Existing tools/scales have a structured description and classification of severity [5], allowing health care professionals to identify, evaluate and grade this adverse event in order to manage appropriately, and to promote comfort and healing [4]. Traditionally, the severity of acute radiodermatitis is evaluated and graded subjectively by the practitioner using various clinical scales [3], such as, The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Radiation Therapy Oncology

Group (RTOG), Late Effect on Normal Tissue (LENT), Symptom Objective Measures Management Assessment (SOMA) [5] and the World Health Organization (WHO) criteria [3]. Although these tools are widely used, reliability and validation of data is scarce [2, 5].

The present study proposed to bridge the lack of related studies, and to highlight the importance of using such methods in clinical practice. The focus of our study is to analyze the agreement between evaluators that use the RTOG and WHO scales. We hypothesize that the agreement of both scales will not be very satisfactory.

Methods

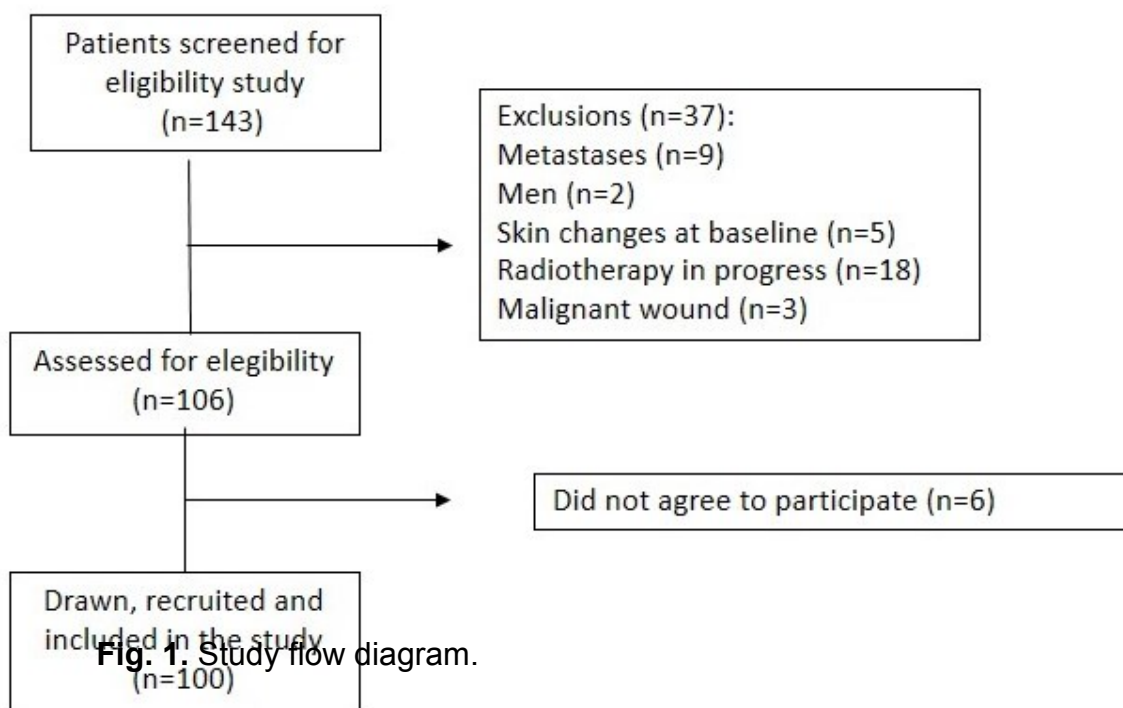
Ethical aspects

A prospective study conducted in a university hospital with breast cancer (BC) patients during RT, from April 2016 to June 2017. This study was approved by the Human Research Ethics Committee (protocol number: 1348706/15) and it was based on the standards of the Helsinki Declaration. All participants signed a free and informed consent form.

Eligibility criteria

The study included photos of women over the age of 18 years; of any race or color; who were diagnosed with BC that underwent RT at Uberlandia Cancer Hospital. Those women who presented ulceration, a wound or skin tumor in the treated area, systemic lupus erythematosus history, rheumatoid arthritis, ataxia telangiectasia and other hereditary diseases involving the skin, and women with a history of previous RT or were in the process of RT were excluded from the study.

The sample calculation was based on the Cox regression, fixed models, with an expected effect size of 0.15, an alpha level of 0.05, 93% power using the G * Power software, version 3.1 [6].



Measurements

Data was obtained by inspecting the active medical records of the patients and applying an questionnaire, based on a review of the literature, including questions related to sociodemographic, clinical, RT and concomitant treatment characteristics. The RTOG and WHO scales were used to evaluate the degree of the acute skin reactions.

In 1985, the RTOG developed the Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria to classify the effects of RT, including skin reactions. It is a scale that stands out due to its extensive use for more than 25 years and for the fact that it is accepted and recommended by the medical and nursing communities [7]. The WHO criteria scale was also chosen, since it is an easy-to-use scale, it has well defined and different grades from those described in the RTOG scale as well as having the same scores (grade 0 to 4) (Figure 2).

RTOG criteria				
0	1	2	3	4
No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis.
WHO criteria				
0	1	2	3	4
None	erythema	Dry desquamation, vesiculation, pruritus	Moist desquamation, ulceration	Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention.

Fig. 2. Clinician- assessed scoring criteria for radiodermatitis [13].

The irradiated site was evaluated by evaluator A over nine weeks on average, being: before the RT, weekly during treatment and from one to three months after the end of treatment. After the evaluation and recording in the instrument of data collection by evaluator A in real time, the irradiated area was photographed (ph), using a Canon EOS Rebel T5i 18-55 mm camera, with a resolution of 18 MP. The women were evaluated in the same room, with the same environmental conditions and clarity. The photos were taken with a view to record all possible sites for the occurrence of radiodermatitis. First, the patient's chest was photographed, encompassing both breasts. Afterwards, it was requested to raise the arm homolaterally of the side that was being irradiated, to register the axillary region. Finally, the inframammary region was photographed, regardless of whether the patient had undergone total mastectomy or not. The evaluator stayed the same distance and position throughout all the photographic records. It should be emphasized that several photos were taken of each patient; however all the care was dispensed to maintain their confidentiality. At the end of the day, the photos were saved on the computer. Their quality was evaluated, and those that presented better quality, in terms of positioning, clarity, focus, were chosen, considering the three positions recommended.

Prior to the photo evaluations, the responsible researcher invited all eight health care professionals (radiotherapists and nurses) from the RT sector to attend a meeting. In this, the researchers presented aspects related to the evaluation and grading of

radiodermatitis, the scales available in the literature, and discussed cases based on photos of patients with different types of cancer, including BC. After this meeting, the participants agreed with the importance of the evaluation and the use of scales for this. Of the eight professionals, three nurses agreed to participate.

After recording all patients by evaluator A, the photos were independently evaluated by two nurses (that will be referred to as Bph and Cph in this article), in addition to Aph. Each evaluator completed an instrument that had the RTOG scale and WHO scale, the evaluation date, identification number of the evaluator and patient. The scale with the descriptions of the score was plastified and delivered together with the evaluation instrument, a USB stick with all the photos recorded, the Free and Informed Consent Form plus a term of confidentiality and commitment according to the Ethics commitment. The latter two were signed, one copy being with the evaluator and another with the researcher.

Statistical analyses

In order to obtain the characterization of the study sample, a descriptive analysis was provided with the means, median and frequency, according to the type of variable.

To evaluate the agreements and disagreements among the evaluators and their respective confidence intervals, we used *Krippendorff's Alpha* ordinal test because there are more than two evaluators. The strength of agreement was as follows: <0.00 = poor, $0.00-0.20$ = slight, $0.21-0.40$ = fair, $0.41-0.60$ = moderate, $0.61-0.80$ = substantial and $0.81-1.00$ = nearly perfect [8]. The weighted Kappa (K) was used to assess which were the pairwise peer reviewers with best and worst agreements and the respective p-values were calculated. In the latter, we evaluated the paired agreements and disagreements, with linear differentiation between inequalities, i.e., we considered that the difference between 1 and 2 was similar to the difference between 2 and 3. The value of K strength of agreement was as follows : <0.20 = poor, $0.21-0.40$ = fair, $0.41-0.60$ = moderate, $0.61-0.80$ = good and $0.81-1.00$ = very good [9]. The statistical software used was version 3.2.5 (R Core Team, Vienna, Austria).

Results

Considering the data regarding RT, 95% were treated in the Varian® linear accelerator, Clinac 600c model and 5% in the linear accelerator brand Elekta®, Precise model. Simple planning was performed in 92% of patients and 8% in 3D. The energy of the radiation was 6 Mega Eletron Volts (MeV) in 98% of patients. The total dose to the chest wall was 57.3 (95% CI 56.196-58.348) and the daily dose of 1.8 Gy in 37%, 2 Gy in 63%. 14% of patients needed to interrupt treatment due to radiodermatitis (the minimum = 7 days and maximum = 17 days) and 73% received an additional radiation dose, with 9 Gy (24%), 10 Gy, (48%) and 16 Gy (1%). The mean treatment time was 36.9 days (95% CI 35.70-37.88).

The clinical and treatment characteristics are in Table 1.

Table 1 Clinical and treatment characteristics of the study prospective (n= 100).

Characteristics	Values (%)
Age (years) mean (min-max ±SD)	57 (30-84 ± 12,58)
Marital status	
Single	17 (17)
Married	54 (54)
Widowed	18 (18)
Divorced/separated	11 (11)
Years of study	
<8 years	55 (55)
From 8 to 11 years	10 (10)
>11 years	35 (35)
Menopause	
No	31 (31)
Yes	69 (69)
Tumoral Subtype	
Ductal carcinoma	80 (80)
Lobular carcinoma	10 (10)
Others	10 (10)
Clinical Stage	
0	10 (10)
I	10 (10)
IA	2 (2)
IIA	27 (27)
IIB	22 (22)
IIIA	10 (10)
IIIB	11 (11)
IIIC	8 (8)

Histological grade	
G1	10 (10)
G2	48 (48)
G3	26 (26)
NR	16 (16)
Molecular Subtypes	
RE-, RP-, HER2- e CK5/6+ e/ou EGFR+	13 (13)
RE-, RP- e HER2+	5 (5)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67<14%	30 (30)
RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67≥14%	28 (28)
RE+ e/ou RP+, HER2+	15 (15)
NR	9 (9)
Hormone therapy	
No	30 (30)
Yes	70 (70)
Surgery	
Mastectomy	31 (31)
Conservative Surgery	64 (64)
Mastectomy with prosthetic reconstruction	5 (5)
Chemotherapy	
Yes	71 (71)
No	29 (29)
Chemotherapy Regimen	
AC→ Paclitaxel (T)	45 (45)
AC	5 (5)
ACTH	6 (6)
CMF	3 (3)
Herceptin	3 (3)
T (paclitaxel)	2 (2)
TC	2 (2)
Others	8 (8)
Phototype **	
Type II (White)	2 (2)
Type III (Cream White)	51 (51)
Type IV (Moderate Brown)	37 (37)
Type V (Dark Brown)	7 (7)
Type VI (Black)	3 (3)

Abbreviations: SD, standard deviation; G1, well-differentiated tumor (low grade); G2, moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3, poorly differentiated tumor (high grade); RE, estrogen receptor; RP, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; -, negative; + positive; CK – Cytokeratin, EGFR- Epidermal grow factor receptor, Ki 67 – Antigen Ki 67, NR, not register; AC, adriamycin + cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; TC, cyclophosphamide and docetaxel; ACTH, adriamycin + cyclophosphamide followed by paclitaxel and trastuzumabe; RT, radiation therapy; values are number (percentage) or median (range) . * Absence of patients in the Type I (pale white). +FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun reactive skin types I-VI. Arch. Dermatol. 1988; 124:869-871.

The overall absolute agreement between the four observers was considered fair or moderate according to both scales with 10.2% (84 of 827) for the RTOG scale and the Krippendorff's.alpha (0.409, CI 0.377-0.432), and 28.8% (238 of 827) for the WHO scale and the Krippendorff's.alpha (0.550, CI 0.519- 0.582) (Table 2).

Table 2. Overall agreement analyses between different observers of the scale WHO and RTOG, according Kripp.alpha (ordinal).

Scale	Overall agreement (%)	Krippendorff's.alpha (ordinal) (CI)
RTOG	10.2	0.409 ¹ (0.369-0.438)
WHO	28.8	0.550 ² (0.509-0.593)

¹ Poor agreement; ² moderate agreement. RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. WHO: World Health Organization. CI: Confidence Interval. %: percentage; Krippendorff's.alpha (ordinal): according statistical software R.

When assessing the agreement between the evaluators, there was a poor agreement between the Cph and Aph evaluators ($\kappa= 0.162$) (The RTOG scale) and Cph with Bph ($\kappa= 0.195$; $\kappa= 0.184$, WHO e RTOG respectively). However, a good agreement ($\kappa= 0.810$; $\kappa= 0.764$) between A and Aph was found when using the WHO and RTOG, respectively, and this was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 3).

Table 3. Agreement analyses between different observers of the scale WHO and RTOG, according Cohen's Kappa.

Observes	WHO	RTOG
	Cohen's Kappa	Cohen's Kappa
A-Aph	0.732 ³	0.700 ³
Aph-Bph	0.528 ⁴	0.534 ⁴
Aph-Cph	0.462 ⁴	0.162 ⁵
Bph-Cph	0.195 ⁵	0.184 ⁵

3 good agreement; 4 moderate agreement; 5 poor agreement. Values are correlation coefficients determined using Cohen's Kappa test. All had a value of $p=0.000$. Aph, Bph, Cph: records issued by professionals A, B e C, using photographs of the irradiated area. A: records obtained by evaluator A, through in vivo observation of the irradiated. RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. WHO: World Health Organization

Discussion

The results of this prospective study that analyzed 100 BC women during RT support the hypothesis that there will be a very low overall agreement between evaluators. However, a good agreement was verified between A and Aph when using both scales. Our study stands out for being the first to consider the application of the scales to evaluate the irradiated skin weekly throughout RT and between one and three months after the end of treatment, totaling 827 evaluations.

A study suggested that the measurements and records of radiodermatitis should be conducted with equal precision and care given to tumor control, as in the internationally agreed systems for tumor staging and for the evaluation of tumor control impeding the tumor progression and providing an improvement in the quality of care and, therefore, in the patients' quality of life [10]. Although there are tools to promote specific criteria for graduating skin toxicity and are widely used, reliability and validation of data are scarce [2, 5], mainly in studies on inter and intra-observer agreement [10]. Other studies generally evaluate objective methods for assessing the skin, comparing them with subjective measurement tools [3, 11].

The results of our study showed a low overall agreement between the evaluators when using both scales. One study found results different from ours showing a general agreement of 79% (WHO) and 68% (RTOG) among the independent evaluators, with Kappa adjusted from 0.64 (0.43-0.84, 99% CI) and 0.53 (0.32-0.72, 99% CI) respectively [12]. Another study [13] identified a greater agreement among radiotherapy technicians when compared to radiotherapist oncologists (W -Kendall's coefficient= 0.6866 , time 1 and 0.6981 time 2, vs. 0.6517). However, the first study included only evaluations performed at one time and by two evaluators, and the second, although it included 29 evaluators, only nine patients were evaluated at three different times.

In our study, we found also poor agreement between Cph with Aph (using the RTOG scale) and with Bph (both with the RTOG scale and the WHO scale). The

discrepancy in the assessments performed between Cph with Aph and Bph can be attributed to schooling and time of professional experience, as seen in the study [12] that identified a high inter-observer reliability of experienced radiotherapist technicians when compared to other professionals.

Another important result of the present study was the presence of a good agreement between the *in vivo* records (A) and the photographic records (Aph) for both scales, indicating the usefulness of the photographic records. The photographic record of acute radiodermatitis, whose reliability through test-retesting was identified [14], is important regarding the likelihood of late lesion development and also because it provides better local control of this adverse event. In addition, records of the degree and time of onset radiodermatitis allow us to compare multicenter studies and/ or different treatment protocols where there is a difficulty of screening observers for the type of care applied [10, 15].

Given the results of the present study, and in order to improve the agreement among the evaluators and trying to provide a greater precision in the use of the scale, our group constructed an illustrative RTOG scale (Figure 3), considering Fitzpatrick's classification [16]. It was based on Fitzpatrick's classification, since they identified in practice, a difference in the presence of the degree of radiodermatitis according to the type of skin. Our perspective is to validate the illustrative scale constructed by our group aiming to use the scale in clinical practice. We chose the RTOG scale since it was the scale that had a greater proportion of severe radiodermatitis as well as having encompassed its different degrees. In addition, this scale correlated more strongly with changes in cutaneous blood flow when compared to WHO [3] and presented a lower overall agreement in the present study.

Grade RTOG	Skin Phototype 1	2	3	4	5
0					
1					
2					
3					
4					

Fig. 3. The illustrative RTOG scale, according Fitzpatrick's classification

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. Grade 0: No change over baseline; grade 1: Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating; grade 2: Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema; grade 3: Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema; grade 4: Ulceration, hemorrhage; necrosis. Fitzpatrick's classification: 1- Type II (White), 2- Type III (Cream White), 3- Type IV (Moderate Brown), 4- Type V (Dark Brown), 5- Type VI (Black)

Among the positives points of our study are the number of photos evaluated (834 photos), and the fact that the patients were evaluated throughout RT, thus providing the records of all possible degrees of radiodermatitis. In addition, the application of two scales that are easy to be used in clinical practice stands out. One limitation of our study was the fact that the evaluations were carried out only by three professionals and also because there was no possibility of in vivo evaluation being made by them.

Conclusion

The RTOG and WHO scales should be used with caution in the clinical practice to identify the prevalence and severity of radiodermatitis, since there was a very low overall agreement using either scale and a poor agreement between the Cph and Aph and Bph evaluators when using the RTOG scale. An illustrative scale was designed by our group aiming to improve accuracy and agreement between evaluators and that will be validated in subsequent clinical studies.

Authors' contributions

All authors made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Abbreviations

RT - Radiotherapy

BC - Breast cancer

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

WHO – World Health Organization

CI – Confidence Interval

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

LENT- Late Effect on Normal Tissue

SOMA- Symptom Objective Measures Management Assessment

Gy - Gray

MeV - Mega eletron volt

K- Kappa

W- Kendall's coefficient of concordance

HR - Hazard ratios

SD - Standard deviation

NR - Not Register

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Federal University of Uberlandia (CEP/UFU) under protocol number (1348706/15) and all participants signed a free and informed consent form.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors have full control over the primary data and agree to allow the journal to review the data if requested. In addition, they declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the Fundação PIO XII. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. Singh, M., et al., *Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding*. Am J Clin Dermatol, 2016. **17**(3): p. 277-92.
2. Schnur, J.B., et al., *A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy*. Am J Clin Oncol, 2011. **34**(5): p. 529-36.
3. Huang, C.J., et al., *RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements*. Breast, 2015. **24**(3): p. 230-6.
4. Bostock, S. and J. Bryan, *Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management*. Br J Nurs, 2016. **25**(4): p. S18, S20-4.
5. Wong, R.K., et al., *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group*. Support Care Cancer, 2013. **21**(10): p. 2933-48.
6. Faul, F., et al., *G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. Behav Res Methods, 2007. **39**(2): p. 175-91.
7. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1341-6.
8. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
9. Altman, D.G., *Practical Statistics for medical research*. 1991, London.
10. Lopez, E., et al., *Breast cancer acute radiotherapy morbidity evaluated by different scoring systems*. Breast Cancer Res Treat, 2002. **73**(2): p. 127-34.
11. Glover, D. and V. Harmer, *Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management*. Br J Nurs, 2014. **23**(4): p. S28, S30-5.
12. Gonzalez Sanchis, A., et al., *Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach*. Radiother Oncol, 2017. **122**(1): p. 54-59.
13. Sharp, L., et al., *Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments - a pilot study*. Eur J Cancer, 2011. **47**(18): p. 2665-72.
14. Acharya, U., et al., *Ability of radiation therapists to assess radiation-induced skin toxicity*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. **57**(3): p. 373-7.
15. Wengstrom, Y., et al., *Quantitative assessment of skin erythema due to radiotherapy--evaluation of different measurements*. Radiother Oncol, 2004. **72**(2): p. 191-7.
16. Graham, P.H., et al., *Digital photography as source documentation of skin toxicity: an analysis from the Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 04.01 post-mastectomy radiation skin care trial*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2012. **56**(4): p. 458-63.
17. Fitzpatrick, T.B., *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI*. Arch Dermatol, 1988. **124**(6): p. 869-71.

7 CONCLUSÃO

- ✓ A radioterapia realizada no período da tarde (12:00-15:00), quando comparada ao período da manhã (07:00-10:00), foi significativamente associada à ocorrência precoce de radiodermatites, sugerindo um potencial efeito da cronoterapia. Outros fatores de risco identificados foram os fototipos cutâneos morena moderada, morena escura e negra, segundo a classificação de Fitzpatrick, e separação dos campos tangenciais > 21 cm.
- ✓ A presença de radiodermatites severas (grau 3 e 4) causou um impacto negativo e clinicamente significativo na qualidade de vida, especificamente em T3 (21 dias após iniciar tratamento, \pm 3 dias), T5 (35 dias após iniciar tratamento, \pm 3 dias) e T6 (42 dias após iniciar tratamento, \pm 3 dias). Os domínios sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola também sofreram um impacto negativo, de acordo com o grau de radiodermatite e em relação ao tempo de radioterapia, indicando a necessidade de adoção de medidas para minimizar esse impacto.
- ✓ Houve uma fraca concordância entre os observadores que utilizaram as escalas RTOG e WHO, sugerindo necessidade de cautela ao utilizarem-nas na prática clínica para a identificação da prevalência e da severidade das radiodermatites.
- ✓ Desenvolveu-se uma escala ilustrada contendo casos típicos de radiodermatites para melhorar a precisão e a concordância entre os avaliadores que será testada em estudos futuros.

8 PERSPECTIVAS

A presente tese originou dois trabalhos de conclusão de curso (TCC), realizados sob a forma de artigo científico, das alunas, Larissa Gomes Cardoso e Brenda Oliveira Marques, do curso de graduação em nutrição da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) intitulados: “Associação do índice de massa corporal com a severidade das radiodermatites em mulheres com câncer de mama durante a radioterapia” e “Associação do índice de Massa corporal com o tipo de hormonioterápico utilizado por mulheres com câncer de mama durante a radioterapia”, respectivamente. O primeiro teve o objetivo de associar a severidade da radiodermatite ao longo da radioterapia (RT) com o índice de massa corporal (IMC) de mulheres com câncer de mama (CM) e identificou-se que elas apresentaram um aumento do IMC ao longo da RT e aquelas que apresentaram radiodermatites mais severas tiveram um maior IMC. O segundo TCC teve como objetivo associar o tipo de terapia endócrina utilizada (Tamoxifeno, Anastrozol e Letrozol) pelas mulheres com CM com seu índice de massa corporal (IMC) ao longo da radioterapia (RT) e identificou-se que as pacientes apresentaram sobrepeso e obesidade durante a RT, porém, não encontrou associação entre o tipo de terapia endócrina utilizada (TMX, letrozol e anastrozol) e o IMC. Ambos serão submetidos para possível publicação na *Supportive Care in Cancer*.

Pretende-se também, com o banco de dados da presente tese, analisar os produtos tópicos que as pacientes com câncer de mama utilizaram durante a radioterapia e associá-los com a gravidade das radiodermatites, bem como com a presença de alergias e seu impacto na qualidade de vida. Isso será realizado por uma aluna do mestrado do Programa Ciências da Saúde da FAMED.

Além disso, realizar-se-á artigos de revisão sistemática ou integrativa dos seguintes tópicos originários do referencial teórico: fatores de risco para a ocorrência de radiodermatites em pacientes com CM submetidas à RT; impacto da cronoterapia sobre os resultados da RT e seus eventos adversos; qualidade de vida em pacientes com CM submetidas à RT.

Por fim, estamos planejando a realização de um ensaio clínico com mulheres com câncer de mama (grupo A: radioterapia no período da manhã; grupo B: radioterapia no período da tarde) visando identificar o papel da cronoterapia no desenvolvimento de

radiodermatites, bem como na sobrevida relacionada ao tratamento, com vistas a confirmar os resultados da presente tese. Além disso, almeja-se a realização de análises de características como qualidade da dieta, parâmetros nutricionais, identificação do cronotipo para uma melhor identificação de outros possíveis fatores que possam influenciar no aparecimento desse evento adverso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e Agentes antineoplásicos ciclo-celular-específicos e ciclo celular não-específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118-129, jan./fev. 2005.
<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>

AMERICAN CANCER SOCIETY. What is breast cancer? **American Cancer Society**, [S.l.], 1 aug. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 29 abr. 2018.

BACK, M. et al. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. **Clinical oncology : a journal of the Royal College of Radiologists**, London, v. 16, n. 1, p. 12-6, Feb. 2004.
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2003.08.005>

BADIYAN, S. N. et al. Impact of time of day on outcomes after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. **Cancer**, New York, v. 119, n. 19, p. 3563-9, Oct. 2013.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28237>

BEAMER, L. C.; GRANT, M. Longitudinal trends in skin-related and global quality of life among women with breast radiodermatitis: A pilot study. **European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society**, Edinburgh, v. 33, p. 22-27, Apr. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.008>

BERKEY, F. J. Managing the adverse effects of radiation therapy. **American family physician**, Kansas City, v. 82, n. 4, p. 381-8, 394, Aug. 2010.

BERTHELET, E. et al. Preliminary reliability and validity testing of a new Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in breast cancer patients undergoing radiotherapy. **American journal of clinical oncology**, New York, v. 27, n. 6, p. 626-31, Dec. 2004.
[10.1097/O1.coc.0000138965.97476.0f](https://doi.org/10.1097/O1.coc.0000138965.97476.0f)

BEY, E. et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. **Wound repair and regeneration**, St. Louis, v. 18, n. 1, p. 50-8, Jan./Feb. 2010.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00562.x>

BJARNASON, G. A.; JORDAN, R. C.; SOTHERN, R. B. Circadian variation in the expression of cell-cycle proteins in human oral epithelium. **The American journal of pathology**, Philadelphia, v. 154, n. 2, p. 613-22, Feb. 1999.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65306-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65306-0)

BJARNASON, G. A. et al. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer: a prospective randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (HN3). **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 73, n. 1, p. 166-72, Jan. 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.009>

BLANCHECOTTE, J. et al. Acute skin toxicity in breast intensity modulated radiotherapy using field in field technique. **Cancer radiothérapie: journal de la Société française de radiothérapie oncologique**, Paris, v. 19, n. 2, p. 82-8, Apr. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.10.007>

BLASZYK, H. et al. Novel pattern of p53 gene mutations in an American black cohort with high mortality from breast cancer. **Lancet**, London, v. 343, n. 8907, p. 1195-7, May 1994.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92403-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92403-1)

BOSTOCK, S.; BRYAN, J. Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. **British journal of nursing**, London, v. 25, n. 4, p. S18, S20-4, Feb./Mar. 2016.

<https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.4.S18>

BRASIL. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

_____. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

_____. **Estimativa 2018**: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

BROWN, K. R.; RZUCIDLO, E. Acute and chronic radiation injury. **Journal of vascular surgery**, St. Louis, v. 53, n. 1 Suppl, p. 15S-21S, Jan. 2011.

<https://doi.org/10.18632/aging.100366>

BROWN, S. A.; SCHMITT, K.; ECKERT, A. Aging and circadian disruption: causes and effects. **Aging**, Albany, v. 3, n. 8, p. 813-7, Aug. 2011.

<https://doi.org/10.18632/aging.100366>

BRUGAROLAS, J. et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 2 by p21 is necessary for retinoblastoma protein-mediated G1 arrest after gamma-irradiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 96, n. 3, p. 1002-7, Feb. 1999.

CASTELINO, F. V. et al. An Autotaxin/Lysophosphatidic Acid/Interleukin-6 Amplification Loop Drives Scleroderma Fibrosis. **Arthritis & rheumatology**, Malden, v. 68, n. 12, p. 2964-2974, Dec. 2016.

<https://doi.org/10.1002/art.39797>

CHAN, S. et al. Does the Time of Radiotherapy Affect Treatment Outcomes? A Review of the Literature. **Clinical oncology : a journal of the Royal College of Radiologists**, London, v. 29, n. 4, p. 231-238, Apr. 2017a.

<https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.12.005>

_____. Effects of circadian rhythms and treatment times on the response of radiotherapy for painful bone metastases. **Annals of palliative medicine**, Hong Kong, v. 6, n. 1, p. 14-25, Jan. 2017b.

<http://dx.doi.org/10.21037/apm.2016.09.07>

CHEN, K. M.; SNYDER, M.; KRICHBAUM, K. Translation and equivalence: the Profile of Mood States Short Form in English and Chinese. **International journal of nursing studies**, Oxford, v. 39, n. 6, p. 619-24, Aug. 2002.

[https://doi.org/10.1016/S0020-7489\(01\)00068-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7489(01)00068-2)

COX, J. D.; STETZ, J.; PAJAK, T. F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 31, n. 5, p. 1341-6, Mar. 1995.

[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)

DE CONNO, F.; VENTAFRIDDA, V.; SAITA, L. Skin problems in advanced and terminal cancer patients. **Journal of pain and symptom management**, Madison, v. 6, n. 4, p. 247-56, May 1991.

[https://doi.org/10.1016/0885-3924\(91\)90015-V](https://doi.org/10.1016/0885-3924(91)90015-V)

DE LANGHE, S. et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. **BMC Cancer**, London, v. 14, p. 711, Sep. 2014.

<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-711>

DONOVAN, E. et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.

Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Amsterdam, v. 82, n. 3, p. 254-64, Mar. 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.12.008>

ELLIOTT, E. A. et al. Phase III Trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, New York, v. 24, n. 13, p. 2092-7, May 2006.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9148>

EORTC. EORTC QLQ-C30. **EORTC Quality of life**, Brussels, 2018. Disponível em: <<http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>>. Acesso em: 08.06.2018.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, New York, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar. 2015.

<https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

FERNANDO, I. N. et al. Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. **Clinical oncology : a journal of the Royal College of Radiologists**, London, v. 8, n. 4, p. 226-33, 1996.

[https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(05\)80657-0](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(05)80657-0)

FOGARTY, G. B. et al. Unexpectedly severe acute radiotherapy side effects are associated with single nucleotide polymorphisms of the melanocortin-1 receptor. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 77, n. 5, p. 1486-92, Aug. 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1690>

GIACCHETTI, S. Chronotherapy of colorectal cancer. **Chronobiology international**, Oxford, v. 19, n. 1, p. 207-19, Jan. 2002.

GOEDE, P. et al. Circadian rhythms in mitochondrial respiration. **Journal of Molecular Endocrinology**, England, v.6, n.3, p. R115-30, Apr. 2018.

<https://doi.org/10.1530/JME-17-0196>

GOLDSMITH, C. et al. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation? **Radiotherapy and oncology : journal of the**

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Amsterdam, v. 100, n. 2, p. 236-40, Aug. 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.012>

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Brazilian journal of medical and biological research**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 453-7, Apr. 1996.

GOYAL, M. et al. Oral mucositis in morning vs. evening irradiated patients: a randomised prospective study. **International journal of radiation biology**, London, v. 85, n. 6, p. 504-9, Jun. 2009.

<https://doi.org/10.1080/09553000902883802>

HARTWELL, L. H.; KASTAN, M. B. Cell cycle control and cancer. **Science**, New York, v. 266, n. 5192, p. 1821-8, Dec. 1994.

<https://doi.org/10.1126/science.7997877>

HARTWELL, L. H.; WEINERT, T. A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. **Science**, New York, v. 246, n. 4930, p. 629-34, Nov. 1989.

<https://doi.org/10.1126/science.2683079>

HAUS, E. et al. Circannual variation of intestinal cell proliferation in BDF1 male mice on three lighting regimens. **Chronobiology international**, London, v. 1, n. 3, p. 185-94, 1984.

HERRERA DE LA MUELA, M. et al. Protocol for the BRECAR study: a prospective cohort follow-up on the impact of breast reconstruction timing on health-related quality of life in women with breast cancer. **BMJ Open**, London, v. 7, n. 12, p. e018108, Dec. 2017.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018108>

HERZINGER, T. et al. Ultraviolet B irradiation-induced G2 cell cycle arrest in human keratinocytes by inhibitory phosphorylation of the cdc2 cell cycle kinase. **Oncogene**, Basingstoke, v. 11, n. 10, p. 2151-6, Nov. 1995.

HINDLEY, A. et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 90, n. 4, p. 748-55, Nov. 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.033>

HOGLE, W. Overview of skin issues related to the oncology patient. In: SOCIETY, O. N. (Ed.). **Principles of skin care and the oncology patient**. Pittsburgh: Oncology Nursing Society, 2010. p.1-32.

HOMAE SHANDIZ, F. et al. Investigating the Quality of Life and the Related Factors in Iranian Women with Breast Cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, Bangkok, v. 18, n. 8, p. 2089-2092, Aug. 2017.
<https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.8.2089>

HSU, F. M. et al. Differences in toxicity and outcome associated with circadian variations between patients undergoing daytime and evening radiotherapy for prostate adenocarcinoma. **Chronobiology international**, London, v. 33, n. 2, p. 210-9, 2016.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1130049>

HUANG, A.; GLICK, S. A. Genetic susceptibility to cutaneous radiation injury. **Archives of dermatological research**, Berlin, v. 309, n. 1, p. 1-10, Jan. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s00403-016-1702-3>

HUANG, C. J. et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. **The Breast: official journal of the European Society of Mastology**, Edinburgh, v. 24, n. 3, p. 230-6, Jun. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.01.008>

HYMES, S. R.; STROM, E. A.; FIFE, C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 54, n. 1, p. 28-46, Jan. 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.054>

IANNUZZI, C. M. et al. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 52, n. 3, p. 606-13, Mar. 2002.

INCA. Controle do câncer de mama. Documento de consenso. **Revista Brasileira Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 77-90, 2004.

INNOMINATO, P. F.; LEVI, F. A.; BJARNASON, G. A. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. **Advanced drug delivery reviews**, Amsterdam, v. 62, n. 9-10, p. 979-1001, Jul. 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.06.002>

KAMINSKA, M. et al. Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant chemotherapy. **Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM**, Lublin, v. 22, n. 4, p. 724-30, 2015.
<https://doi.org/10.5604/12321966.1185784>

KASTAN, M. Ataxia-telangiectasia-broad implications for a rare disorder. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 333, n. 10, p. 662-3, Sep. 1995.

KAUFMANN, W. K.; PAULES, R. S. DNA damage and cell cycle checkpoints. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.**, Bethesda, v. 10, n. 2, p. 238-47, Feb. 1996.

KIM, Y. H. et al. Effects of meditation on anxiety, depression, fatigue, and quality of life of women undergoing radiation therapy for breast cancer. **Complementary therapies in medicine**, Edinburgh, v. 21, n. 4, p. 379-87, Aug. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.06.005>

KNOBF, M. T.; SUN, Y. A longitudinal study of symptoms and self-care activities in women treated with primary radiotherapy for breast cancer. **Cancer nursing**, New York, v. 28, n. 3, p. 210-8, May/Jun. 2005.

KRAUS-TIEFENBACHER, U. et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). **Radiation oncology**, London, v. 7, p. 217, Dec. 2012.
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-217>

LATAILLADE, J. J. et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. **Regenerative medicine**, London, v. 2, n. 5, p. 785-94, Sep. 2007.
<https://doi.org/10.2217/17460751.2.5.785>

LEMIEUX, J. et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 103, n. 3, p. 178-231, Feb. 2011.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djq508>

LEVI, F. et al. Circadian timing in cancer treatments. **Annual review of pharmacology and toxicology**, Palo Alto, v. 50, p. 377-421, 2010.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094626>

LEVI, F.; SCHIBLER, U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. **Annual review of pharmacology and toxicology**, Palo Alto, v. 47, p. 593-628, 2007.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105208>

LI, W. et al. Weak circadian rhythm increases neutropenia risk among breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. **Breast cancer research and treatment**, Boston, v. 168, n. 2, p. 483-493, Apr. 2018.
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4614-9>

MATSUO, T. et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. **Science**, New York, v. 302, n. 5643, p. 255-9, Oct. 2003.
<https://doi.org/10.1126/science.1086271>

MAZZATTI, D. J. et al. p53 modulates radiation sensitivity independent of p21 transcriptional activation. **American journal of clinical oncology**, New York, v. 28, n. 1, p. 43-50, Feb. 2005.

MCQUESTION, M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. **Seminars in oncology nursing**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. e1-17, May 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.009>

MENDELSON, F. A. et al. Wound care after radiation therapy. **Advances in skin & wound care**, Philadelphia, v. 15, n. 5, p. 216-24, Sep./Oct. 2002.

MENG, G. et al. Implications for breast cancer treatment from increased autotaxin production in adipose tissue after radiotherapy. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, Bethesda, v. 31, n. 9, p. 4064-4077, Sep. 2017.
<https://doi.org/10.1096/fj.201700159R>

MERY, B. et al. Correlation between anthropometric parameters and acute skin toxicity in breast cancer radiotherapy patients: a pilot assessment study. **The British journal of radiology**, London, v. 88, n. 1055, p. 20150414, 2015.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20150414>

MONTAZERI, A. et al. Does knowledge of cancer diagnosis affect quality of life? A methodological challenge. **BMC Cancer**, London, v. 4, p. 21, May 2004.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-21>

MOODY, A. M. et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, Limerick, v. 33, n. 2, p. 106-12, Nov. 1994.
[https://doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0167-8140(94)90063-9)

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Breast cancer treatment. **National Cancer Institute**, Bethesda, 22 May 2018a. Disponível em:

<<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 22 maio 2018.

_____. Breast Cancer Treatment. **National Cancer Institute**, Bethesda, 2018b. Disponível em: <http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#section/_72>. Acesso em: 29 abr. 2018.

_____. **Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0**. Bethesda: National Institutes of Health, 2017. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2018.

NAYLOR, W.; MALLETT, J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. **European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society**, Edinburgh, v. 5, n. 4, p. 221-33, Dec. 2001. <https://doi.org/10.1054/ejon.2001.0145>

NOBLE-ADAMS, R. Radiation-induced skin reactions. 2: Development of a measurement tool. **British journal of nursing : BJN**, London, v. 8, n. 18, p. 1208-11, Oct. 1999. <https://doi.org/10.12968/bjon.1999.8.18.6490>

NOH, J. M. et al. Comparison of acute skin reaction following morning versus late afternoon radiotherapy in patients with breast cancer who have undergone curative surgical resection. **Journal of radiation research**, Oxford, v. 55, n. 3, p. 553-8, May 2014. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt141>

OZTURK, N. et al. Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 18, n. 10, Oct. 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18102168>

PAWLIK, T. M.; KEYOMARSI, K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 59, n. 4, p. 928-42, Jul. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.005>

PENTTINEN, H. et al. Quality of life of recently treated patients with breast cancer. **Anticancer research**, Attiki, v. 34, n. 3, p. 1201-6, Mar. 2014.

PIGNOL, J. P. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, New York, v. 26, n. 13, p. 2085-92, May 2008.

[10.1200/JCO.2007.15.2488](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2488)

_____. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 91, n. 1, p. 157-64, Jan. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.022>

QVORTRUP, C. et al. Chronomodulated capecitabine in combination with short-time oxaliplatin: a Nordic phase II study of second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-flourouracil. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO**, London, v. 19, n. 6, p. 1154-9, Jun. 2008.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdn002>

THE SOCIETY OF RADIOGRAPHERS. **An overview of radiotherapy**. London: The Society of Radiographers, 2018. Disponível em: <<https://www.sor.org/about-radiography/patient-information/overview-radiotherapy>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA. **Técnicas de radioterapia**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2018. Disponível em: <<http://sbradioterapia.com.br/category/tecnicas-radioterapia/>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

RADVANSKY, L. J.; PACE, M. B.; SIDDIQUI, A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. **American journal of health-system pharmacy**, Bethesda, v. 70, n. 12, p. 1025-32, Jun. 2013.
<https://doi.org/10.2146/ajhp120467>

RAHN, D. A. et al. Gamma knife radiosurgery for brain metastasis of nonsmall cell lung cancer: is there a difference in outcome between morning and afternoon treatment? **Cancer**, New York, v. 117, n. 2, p. 414-20, Jan. 2011.

<https://doi.org/10.1002/cncr.25423>

RIM, C. H. et al. An assessment of quality of life for early phase after adjuvant radiotherapy in breast cancer survivors: a Korean multicenter survey (KROG 14-09). **Health and quality of life outcomes**, London, v. 15, n. 1, p. 96, May 2017.

<https://doi.org/10.1186/s12955-017-0673-1>

RUBIN, P. et al. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, Limerick, v. 35, n. 1, p. 9-10, Apr. 1995.

[https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)97447-L](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)97447-L)

RYAN, J. L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. **The Journal of investigative dermatology**, New York, v. 132, n. 3 Pt 2, p. 985-93, Mar. 2012.
<https://doi.org/10.1038/jid.2011.411>

SCHEVING, L. E. et al. Circadian variation in cell division of the mouse alimentary tract, bone marrow and corneal epithelium. **The Anatomical record**, New York, v. 191, n. 4, p. 479-86, Aug. 1978.

SCHNUR, J. B. Radiotherapy-induced skin changes and quality of life. **The Lancet. Oncology**, London, v. 11, n. 3, p. 212, Mar. 2010.

SCHNUR, J. B. et al. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. **American journal of clinical oncology**, New York, v. 34, n. 5, p. 529-36, Oct. 2011.
<https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181e84b36>

_____. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. **Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 20, n. 12, p. 3105-13, Dec. 2012.
<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1435-6>

SHARP, L. et al. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. **The Breast: official journal of the European Society of Mastology**, Amsterdam, v. 22, n. 5, p. 634-8, Oct. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.047>

SHUKLA, P. et al. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 116, n. 8, p. 2031-5, Apr. 2010.
<https://doi.org/10.1002/cncr.24867>

SILVA, J. A. G. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

SILVEIRA, M. F. et al. Psychometric properties of the quality of life assessment instrument: 12-item health survey (SF-12). **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 7, p. 1923-31, Jul. 2013.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000700007>

SINCLAIR, W. K. Cyclic x-ray responses in mammalian cells in vitro. **Radiation research**, Bozeman, v. 33, n. 3, p. 620-43, Mar. 1968.

SINCLAIR, W. K.; MORTON, R. A. X-ray sensitivity during the cell generation cycle of cultured Chinese hamster cells. **Radiation research**, Bozeman, v. 29, n. 3, p. 450-74, Nov. 1966.

SJOVALL, K. et al. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer - information, support and side-effects. **European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society**, Edinburgh, v. 14, n. 2, p. 147-53, Apr. 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.09.002>

SLOWIK, A. J. et al. Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. **Psychiatria polska**, Krakow, v. 51, n. 5, p. 871-888, Oct. 2017.
<http://dx.doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/63787>

STEWART, Z. A.; PIETENPOL, J. A. p53 Signaling and cell cycle checkpoints. **Chemical research in toxicology**, Washington, v. 14, n. 3, p. 243-63, Mar. 2001.

TAN, X. L. et al. Association between TP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 97, n. 3, p. 255-62, Jun. 2006.
<https://doi.org/10.1007/s10549-005-9119-2>

THODY, A. J. alpha-MSH and the regulation of melanocyte function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 885, p. 217-29, Oct. 1999.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08679.x>

TAI, H. Y.; KUO, R. N.; CHUNG, K. P. Quality of life of breast cancer survivors following breast-conserving therapy versus mastectomy: a multicenter study in Taiwan. **Japanese journal of clinical oncology**, Oxford, v. 47, n. 10, p. 909-918, Oct. 2017.
<https://doi.org/10.1093/jjco/hyx099>

TWARDELLA, D. et al. Personal characteristics, therapy modalities and individual DNA repair capacity as predictive factors of acute skin toxicity in an unselected cohort of breast cancer patients receiving radiotherapy. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, Limerick, v. 69, n. 2, p. 145-53, Nov. 2003.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(03\)00166-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(03)00166-X)

VERMA, V.; SIMONE, C. B., 2ND; MISHRA, M. V. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes Following Proton Radiation Therapy: A Systematic Review. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 110, n. 4, Apr. 2018.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djx208>

VILLAR, R. R. et al. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. **Revista latino-americana de enfermagem**, São Paulo, v. 25, p. e2958, Dec. 2017.

<http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2258.2958>

WALDRON, J.; O'SULLIVAN, B. Princípios da radioterapia oncológica. In: **MANUAL de oncologia clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo, 2006. cap. 10, p.225-242.

WARE, J. E., JR. SF-36 health survey update. **Spine**, Hagerstown, v. 25, n. 24, p. 3130-9, Dec. 2000.

<https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>

WEBSTER, K.; CELLA, D.; YOST, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. **Health and quality of life outcomes**, London, v. 1, p. 79, Dec. 2003.

<https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-79>

WELLS, M. et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, Limerick, v. 73, n. 2, p. 153-62, Nov. 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.07.032>

WHO. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). **Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, Oxford, v. 2, n. 2, p. 153-9, Apr. 1993.

_____. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020**, Geneva: WHO, 2013.

WONG, R. K. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 21, n. 10, p. 2933-48, Oct. 2013.

<https://doi.org/10.1007/s00520-013-1896-2>

WRIGHT, J. L. et al. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v. 90, n. 2, p. 335-43, Oct. 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.042>

_____. Prospective evaluation of radiation-induced skin toxicity in a race/ethnically diverse breast cancer population. **Cancer medicine**, Malden, v. 5, n. 3, p. 454-64, Mar. 2016.

<https://doi.org/10.1002/cam4.608>

YAMAZAKI, H. et al. Association between skin phototype and radiation dermatitis in patients with breast cancer treated with breast-conserving therapy: suntan reaction could be a good predictor for radiation pigmentation. **Journal of radiation research**, Oxford, v. 52, n. 4, p. 496-501, 2011.

<https://doi.org/10.1269/jrr.10169>

YOUNUS, J. et al. A case-control, mono-center, open-label, pilot study to evaluate the feasibility of therapeutic touch in preventing radiation dermatitis in women with breast cancer receiving adjuvant radiation therapy. **Complementary therapies in medicine**, Edinburgh, v. 23, n. 4, p. 612-6, Aug. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.11.003>

ANEXOS

ANEXO A- Comprovante de submissão do artigo 1



marceila fuzissaki <marceilafuzissaki@gmail.com>

Notification to co-authors of submission to BMC Cancer BCAN-D-18-00813

1 mensagem

BMC Cancer Editorial Office <em@editorialmanager.com>

2 de abril de 2018 17:09

Responder a: BMC Cancer Editorial Office <krishamae.natan@biomedcentral.com>

Para: Marceila Andrade Fuzissaki <marceilafuzissaki@gmail.com>

BCAN-D-18-00813

A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity in patients with breast cancer: a prospective cohort study
Marceila Andrade Fuzissaki, Master degree; Yara Cristina Paiva Maia, Ph.D.; Carlos Eduardo Paiva, Ph.D.; Marco Antonio de Oliveira, Graduate; Paula Philbert Lajolo Canto, Ph.D.

Dear author:

You are receiving this email because you have been listed as an author on a manuscript recently submitted to BMC Cancer. The manuscript details are below.

Title: A protective effect of morning radiotherapy on skin toxicity in patients with breast cancer: a prospective cohort study

Authors: Marceila Andrade Fuzissaki, Master degree; Yara Cristina Paiva Maia, Ph.D.; Carlos Eduardo Paiva, Ph.D.; Marco Antonio de Oliveira, Graduate; Paula Philbert Lajolo Canto, Ph.D.

Corresponding author: Dr. Yara Cristina Paiva Maia

If you are not aware of the submission, or if you should not be listed as contributing author, please notify the Editorial Office. Contact details for the Editorial Office are available under "Contact Us" on the journal website.

Kind regards,

Editorial Office
BMC Cancer
<https://bmccancer.biomedcentral.com/>

ANEXO B-Comprovante de submissão do artigo 2



marceila fuzissaki <marceilafuzissaki@gmail.com>

Supportive Care in Cancer - Submission Notification to co-author

1 mensagem

Editorial Office <em@editorialmanager.com>

6 de maio de 2018 21:26

Responder a: Editorial Office <editorjscc@mascc.org>

Para: Marceila de Andrade Fuzissaki <marceilafuzissaki@gmail.com>

Re: "The impact of radiodermatitis on quality of life of patients with breast cancer during treatment: a prospective cohort study"

Full author list: Marceila de Andrade Fuzissaki, Msc; Carlos Eduardo Paiva, PhD.; Marco Antonio Oliveira; Paula Philbert Lajolo Canto, PhD.; Yara Cristina de Paiva Maia, Ph.D.

Dear Msc. Marceila Fuzissaki,

We have received the submission entitled: "The impact of radiodermatitis on quality of life of patients with breast cancer during treatment: a prospective cohort study" for possible publication in Supportive Care in Cancer, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Dr. Yara Cristina de Paiva Maia who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office
Supportive Care in Cancer

ANEXO C- Comprovante de submissão do artigo 3

radiotherapy and oncology

Mover para a Caixa de Entrada

A manuscript number has been assigned: RO-D-18-00844 Entrada



Radiotherapy and Oncology <eesserver@eesmail.elsevier.com>

para mim, marceila

Ms. Ref. No.: RO-D-18-00844

Title: IS THERE AGREEMENT BETWEEN EVALUATORS THAT USED TWO SC
Radiotherapy and Oncology

Dear Marceila de,

Your submission "IS THERE AGREEMENT BETWEEN EVALUATORS THAT USE

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://ees.elsevier.com/ro/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Radiotherapy and Oncology.

Kind regards,

Managing Editor, RO
Editorial Office
Radiotherapy and Oncology

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. 1
http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com>
about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact deta

ANEXO D- Comprovante de submissão do projeto de pesquisa e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RADIODERMATITE EM PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDAS AO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Pesquisador: Augusto Diogo-Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41365315.1.0000.5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.348.706

ANEXO E- Comprovante de autorização para utilizar o questionário DLQI



Marceila de Andrade Fuzissaki <marceila@usp.br>

DLQI (Portuguese), Radiodermatitis Ca Cervix, Brazil

1 message

Faraz Ali <AliFM@cardiff.ac.uk>
 To: "marceila@usp.br" <marceila@usp.br>
 Cc: Andrew Finlay <FinlayAY@cardiff.ac.uk>

Thu, Nov 13, 2014 at 8:13 AM

Dear Marceila,

I am writing this email on behalf of Professor Finlay. Thank you for your interest in the DLQI. We are happy to give you formal permission to use the DLQI in the Radio-dermatitis Study as you have described. There will be no charge.

It is a requirement that the copyright statement must always be reproduced at the end of every copy of the DLQI. You can find the validated translations of the DLQI, as well as further information, at www.dermatology.org.uk (click on Quality of Life).

Please do not hesitate to contact me should you require any further clarification or help.

Best Wishes,

Faraz

Dr Faraz Mahmood Ali MBBCh MRCP
Clinical Research Fellow in Dermatology

Department of Dermatology, School of Medicine,
 Cardiff University, 3rd Floor Glamorgan House, Heath Park, Cardiff, Wales, UK, CF14 4XN

e: alifm@cf.ac.uk
 t: +44 (0)29 2074 5874

From: marceila@usp.br <marceila@usp.br>
Sent: 12 November 2014 20:57
To: Joy Hayes
Cc: Dermqol@cf.ac.uk; Andrew Finlay
Subject: questionnaire Dermatology life quality index (DLQI)- version portuguese permission

ANEXO F- Descrição das escalas RTOG e WHO, versão original e versão traduzida

Escala RTOG

Critério do Grupo de radioterapia oncológica. Tradução.				
0	1	2	3	4
Nenhuma alteração no período inicial	Eritema folicular, fraco ou suave/ alopecia/ descamação seca/ diminuição da sudorese	Eritema sensível ou brilhante, descamação úmida em área limitada/ edema moderado	Descamação úmida confluenta, além das pregas cutâneas, edema com depressão cutânea	Ulceração, hemorragia; necrose
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) criteria.				
0	1	2	3	4
No change over baseline	Follicular, faint or erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage; necrosis

Escala WHO

Critério da Organização Mundial da Saúde. Tradução
--

0	1	2	3	4
Nenhuma alteração	Eritema	Descamação seca, lesões bolhosas, prurido	Descamação úmida, ulceração	Dermatite esfoliativa, necrose que requer intervenção cirúrgica
The World Health Organization (WHO) criteria				
0	1	2	3	4
None	Erythema	Dry desquamation, vesiculation, pruritus	Moist desquamation, ulceration	Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention

ANEXO G- Questionário Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA

No. Hospital:

Data:

Nome:

Endereço:

Diagnóstico:

Escore DLQI:

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA. Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
- Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
5. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?
Sim Não Não relevante
- Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?
Muito Um pouco Nada
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas por você.

Muito obrigado.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

Interdita a reprodução, ainda que parcial, do presente documento.

APÊNDICE

APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- Versão avaliadores

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- Versão avaliadores

Você está sendo convidada (o) para participar da pesquisa intitulada **“Radiodermatite em pacientes com câncer submetidos ao tratamento radioterápico”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Ms. Marceila de Andrade Fuzissaki, Dra. Yara Cristina de Paiva Maia e Dra Paula Philbert Lajolo Canto.**

Nesta pesquisa nós estamos buscando **avaliar a ocorrência de reações agudas de pele em pacientes com câncer de mama causada pelo tratamento radioterápico e caracterizar potenciais fatores de risco.**

Para responder tal objetivo, será necessário a realização de uma etapa prévia, que consiste na avaliação das fotos, registradas, pela pesquisadora principal, semanalmente, ao longo do tratamento radioterápico e, após seu término, e classificação das radiodermatites por meio de duas escalas que variam de 0 a 4: a RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)- 0= nenhuma alteração no período inicial; 1= Eritema folicular, fraco ou suave; alopecia, descamação seca, diminuição da sudorese; 2= eritema sensível ou brilhante, descamação úmida em área limitada/edema moderado; 3= Descamação úmida confluyente, além das pregas cutâneas, edema com depressão cutânea; 4= Ulceração necrose e hemorragia- e, a escala da WHO (World Health Organization): grau 0= nenhuma alteração, 1= eritema, 2= descamação seca, lesões bolhosas, prurido; grau 3= descamação úmida, ulceração; grau 4= dermatite esfoliativa, necrose que requer intervenção cirúrgica.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Marceila de Andrade Fuzissaki ou Dra Paula Philbert Lajolo, no Hospital de Câncer de Uberlândia.

O instrumento de avaliação das radiodermatites deverá ser preenchido para cada paciente. O mesmo possui os seguintes itens: graduação da radiodermatite, local de ocorrência, ID (número de identificação) do paciente, data da realização da avaliação, data de nascimento do juiz, profissão, número de identificação do juiz.

A pesquisa não apresentará risco para os sujeitos que participarão voluntariamente, pois será realizada apenas avaliação das fotos para caracterização das radiodermatites. Porém, um possível desconforto seja o tempo demandado para a realização das avaliações de todas as pacientes e, conseqüentemente o preenchimento do instrumento de avaliação. Entretanto, ressalta-se a importância de sua participação para proporcionar uma avaliação mais objetiva das radiodermatites, com resultados que representem melhor a prática clínica.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Marceila de Andrade. Telefone: (34) 91954166; (34) 32367249. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Avenida Pará, n 1720, Bairro: Umuarama, CEP: 38405-322, Uberlândia- MG. Caixa Postal: 38405320. Telefone: (34) 32182234. Fax: (34) 32182169. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, dede 200.....

Assinatura do pesquisador principal

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

APÊNDICE B- Termo de Confidencialidade e Compromisso- Avaliadores

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE e COMPROMISSO

Título do projeto: Radiodermatites em pacientes com câncer de mama submetidas ao tratamento radioterápico

Pesquisador responsável: Marceila de Andrade Fuzissaki

Campus/Curso: Pós-graduação Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina da UFU.

Telefone para contato: (34)991954166

Local da coleta de dados: Hospital de Câncer de Uberlândia

Eu _____, CPF sob o nº _____, abaixo firmado, comprometo-me:

1. A não utilizar as fotos a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não realizar gravação ou cópia das fotos a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me das fotos, que venha a ser disponível;
4. A não repassar as fotos, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso a elas, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo.
5. Avaliar as fotos, realizar o preenchimento dos instrumentos de avaliação e entregar o material à pesquisadora principal, no tempo predeterminado.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Local, ___/___/___

.....
Assinatura do profissional

.....
Assinatura do pesquisador principal

APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- versão paciente

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada **“Radiodermatite em pacientes com câncer submetidos ao tratamento radioterápico”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Marceila de Andrade Fuzissaki, Dr. Augusto Diogo Filho e Dra Paula Philbert Lajolo**.

Nesta pesquisa nós estamos buscando **avaliar a ocorrência de reações agudas de pele em pacientes com câncer de colo de útero e câncer de mama causada pelo tratamento radioterápico e caracterizar potenciais fatores de risco**.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Marceila de Andrade Fuzissaki, antes da primeira sessão de radioterapia, no consultório de enfermagem do setor de radioterapia, do Hospital de Câncer de Uberlândia.

A princípio, será utilizado um instrumento de avaliação para a coleta de dados referentes aos dados pessoais, escolaridade, história clínica, características nutricionais, características do tumor, tratamento oncológico prévio, tratamento radioterápico. Estes dados serão coletados por meio de aplicação de um questionário e consulta ao prontuário médico. Em um segundo momento, a pele que será irradiada será avaliada, por meio de uma escala de toxicidade cutânea, onde será graduada de zero (sem reação de pele) a quatro (ulceração, hemorragia e /ou necrose). Culturas serão coletadas com auxílio de *swab* (cotonete).

Será utilizado máquina fotográfica para fotografar a região da pele irradiada, e auxiliar na avaliação da mesma. Estas fotos serão divulgadas apenas para outros dois avaliadores que analisarão a pele. Ressalto que todos os cuidados serão tomados para fotografar apenas a região irradiada, sem a sua identificação, visando desta forma, manter o sigilo e a confidencialidade.

As avaliações da pele serão realizadas nos seguintes momentos: no primeiro dia do tratamento, antes da sessão de radioterapia; a cada cinco sessões de radioterapia, duas semanas após o término da radioterapia e um mês após o término da radioterapia. Assim, você terá que comparecer à unidade duas vezes após o término do tratamento para avaliação. Em nenhum momento você será identificada. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

A pesquisa não apresentará risco para os sujeitos que participarão voluntariamente, pois será realizada apenas coleta de dados no prontuário e avaliação da pele por meio de métodos não invasivos. Porém, um possível risco será a possibilidade de identificação dos participantes. Ressalta-se que se dispensará todo o cuidado para que tal risco seja minimizado, o que inclui a identificação dos participantes por meio de um número. Os benefícios consistem no fato de que a realização da pesquisa permitirá a obtenção de informações fundamentais para a melhora da qualidade da assistência bem como um acompanhamento mais próximo dessas pacientes. Com a identificação da incidência das reações cutâneas bem como seus possíveis fatores de risco será possível direcionar a prática clínica visando reduzir este evento adverso e, conseqüentemente, proporcionar uma melhora na qualidade de vida.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Marceila de Andrade. Telefone: (34) 91954166; (34) 32367249. Dra Paula Lajolo Philbert; Prof. Dr. Augusto Diogo Filho. Telefone para contato: (34) 3218-2137. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Avenida Pará, n 1720, Bairro: Umuarama, CEP: 38405-322, Uberlândia- MG. Caixa Postal: 38405320. Telefone: (34) 32182234. Fax: (34) 32182169. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, dede 200.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

APÊNDICE D- Descrição das Orientações para o preenchimento do instrumento de avaliação das radiodermatites entregue para os avaliadores.

Orientações para o preenchimento do instrumento de avaliação das radiodermatites.

- 1- As avaliações deverão ser feitas individualmente, sem discussão entre os avaliadores.
- 2- Para identificação do paciente, colocar o número que consta em cada pasta. A data se refere à data que o avaliador está avaliando as fotos.
- 3- Cada momento de avaliação tem em média 3 a 4 fotos, as quais estarão identificadas por números sequenciais. Ex: 1.1, 1.2 e 1.3 referem-se ao momento 1 (1). Portanto, as três fotos deverão ser avaliadas e a graduação da radiodermite, de acordo com a escala, deverá ser colocado na linha 1 e, assim, sucessivamente.
- 4- Deverá ser considerado apenas o maior grau de radiodermite. Se em um momento, houver, grau 2 e 3, considera-se apenas grau 3.
- 5- O local de ocorrência deverá ser identificado. FSC= fossa supraclavicular; mamária= região mamária, ou seja, quando os quadrantes estiverem envolvidos; axilar= região axilar; aerolar= aréola; inframama= região inframamária, região de prega; esterno.
- 6- O termo de compromisso e confidencialidade, assim como, o termo de consentimento livre e esclarecido deverão ser assinados, ficando uma via com o avaliador (profissional) e outra via, com a pesquisadora principal.
- 7- Em um primeiro momento, você deverá avaliar as fotos com a Escala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) que está na versão original (inglês) e na versão traduzida. Após avaliação de todas as pacientes, utilizar, em um segundo momento, a escala WHO (The World Health Organization).
- 8- Há duas pacientes que trataram ambas as mamas: ID 43 e ID 48. A pasta ID 43A se refere à mama direita e ID 43B à mama esquerda, ou vice-versa. Portanto, avaliar de acordo com o lado da mama que está sendo focado (que foi registrado nas fotos).

Muito Obrigada pela sua participação!

APÊNDICE E- Instrumento de coleta de dados- pacientes

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO							
1 DADOS PESSOAIS							
ID: _____		Data da elegibilidade: ____/____/____					
Data de nascimento: ____/____/____		Idade: _____		Prontuário: _____			
Procedência: <input type="checkbox"/> Uberlândia <input type="checkbox"/> Outro: _____		Tel: _____					
Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Casada <input type="checkbox"/> Viúva		<input type="checkbox"/> Separada <input type="checkbox"/> Divorciada					
Profissão: <input type="checkbox"/> Aposentada <input type="checkbox"/> Dona de casa		Outra: _____					
1.1 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA							
<input type="checkbox"/> Banheiro <input type="checkbox"/> Automóvel <input type="checkbox"/> Mensalista <input type="checkbox"/> Lava roupa <input type="checkbox"/> Videocassete e/ou DVD <input type="checkbox"/> Geladeira <input type="checkbox"/> Freezer/ geladeira duplex <input type="checkbox"/> Microcomputador <input type="checkbox"/> Lava louça <input type="checkbox"/> Micro-ondas <input type="checkbox"/> Motocicleta <input type="checkbox"/> Secadora de roupa Grau de instrução do chefe família: <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Colegial completo/ Superior incompleto <input type="checkbox"/> Analfabeto/ primário incompleto <input type="checkbox"/> Primário Completo/ ginásial incompleto <input type="checkbox"/> Ginásial completo/ Colegial incompleto Serviços públicos: <input type="checkbox"/> água encanada <input type="checkbox"/> rua pavimentada							
2 ESCOLARIDADE							
<input type="checkbox"/> Analfabeto/ primário incompleto <input type="checkbox"/> Colegial completo/ Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Primário Completo/ ginásial incompleto <input type="checkbox"/> Ginásial completo/ Colegial incompleto							
3 HISTÓRIA CLÍNICA							
Menopausa: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Período amenorreia: _____ Doenças coexistentes: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Outras: _____ Medicações: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: _____							
4 HABITOS ATUAIS							
	Fumante	Ord	História tabagismo	Tempo	História de etilismo	Consumo de álcool	Tempo
sim							
não							
Consumo de álcool: Frequência: <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> 1 x/mês ou - <input type="checkbox"/> 2 a 4 x/mês <input type="checkbox"/> 2 a 3 x/sem <input type="checkbox"/> 4 x ou +/sem Quantidade: <input type="checkbox"/> 1 ou 2 <input type="checkbox"/> 3 ou 4 <input type="checkbox"/> 5 ou 6 <input type="checkbox"/> 7 a 9 <input type="checkbox"/> 10 ou + drinks Carga tabágica: _____							
5 CARACTERÍSTICAS DO TUMOR							
CID: ____ T ____ N ____ M ____ Estadio: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1A <input type="checkbox"/> 1A1 <input type="checkbox"/> 1A2 <input type="checkbox"/> 1B <input type="checkbox"/> 1B1 <input type="checkbox"/> 1B2 <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/> IVA <input type="checkbox"/> IVB Tipo: _____ Mama: <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda Her 2 <input type="checkbox"/> RH <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> RE <input type="checkbox"/> p53 <input type="checkbox"/> Ki 67 <input type="checkbox"/>							
6 TRATAMENTO RADIOTERAPICO							
Início: ____/____/____ Finalidade: <input type="checkbox"/> Paliativa <input type="checkbox"/> Pré-operatória <input type="checkbox"/> Pós-operatória <input type="checkbox"/> Curativa Fonte: <input type="checkbox"/> Cobalto <input type="checkbox"/> Acelerador linear Dose. Total: _____ Dose diária: _____ N° dias úteis: _____ Boost: _____ Energia: _____ Fração: _____ Split: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: _____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: _____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: _____							

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO							
1 DADOS PESSOAIS							
ID: _____		Data da elegibilidade: ____/____/____					
Data de nascimento: ____/____/____		Idade: _____		Prontuário: _____			
Procedência: <input type="checkbox"/> Uberlândia <input type="checkbox"/> Outro: _____		Tel: _____					
Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Casada <input type="checkbox"/> Viúva		<input type="checkbox"/> Separada <input type="checkbox"/> Divorciada					
Profissão: <input type="checkbox"/> Aposentada <input type="checkbox"/> Dona de casa		Outra: _____					
1.1 CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA							
<input type="checkbox"/> Banheiro <input type="checkbox"/> Automóvel <input type="checkbox"/> Mensalista <input type="checkbox"/> Lava roupa <input type="checkbox"/> Videocassete e/ou DVD <input type="checkbox"/> Geladeira <input type="checkbox"/> Freezer/ geladeira duplex <input type="checkbox"/> Microcomputador <input type="checkbox"/> Lava louça <input type="checkbox"/> Micro-ondas <input type="checkbox"/> Motocicleta <input type="checkbox"/> Secadora de roupa Grau de instrução do chefe família: <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Colegial completo/ Superior incompleto <input type="checkbox"/> Analfabeto/ primário incompleto <input type="checkbox"/> Primário Completo/ ginásial incompleto <input type="checkbox"/> Ginásial completo/ Colegial incompleto Serviços públicos: <input type="checkbox"/> água encanada <input type="checkbox"/> rua pavimentada							
2 ESCOLARIDADE							
<input type="checkbox"/> Analfabeto/ primário incompleto <input type="checkbox"/> Colegial completo/ Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Primário Completo/ ginásial incompleto <input type="checkbox"/> Ginásial completo/ Colegial incompleto							
3 HISTÓRIA CLÍNICA							
Menopausa: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Período amenorreia: _____ Doenças coexistentes: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Outras: _____ Medicamentos: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: _____							
4 HABITOS ATUAIS							
	Fumante	Ord	História tabagismo	Tempo	História de etilismo	Consumo de álcool	Tempo
sim							
não							
Consumo de álcool: Frequência: <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> 1 x/mês ou - <input type="checkbox"/> 2 a 4 x/mês <input type="checkbox"/> 2 a 3 x/sem <input type="checkbox"/> 4 x ou +/sem Quantidade: <input type="checkbox"/> 1 ou 2 <input type="checkbox"/> 3 ou 4 <input type="checkbox"/> 5 ou 6 <input type="checkbox"/> 7 a 9 <input type="checkbox"/> 10 ou + drinks Carga tabágica: _____							
5 CARACTERÍSTICAS DO TUMOR							
CID: ____ T ____ N ____ M ____ Estadio: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1A <input type="checkbox"/> 1A1 <input type="checkbox"/> 1A2 <input type="checkbox"/> 1B <input type="checkbox"/> 1B1 <input type="checkbox"/> 1B2 <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/> IVA <input type="checkbox"/> IVB Tipo: _____ Mama: <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda Her 2 <input type="checkbox"/> RH <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> RE <input type="checkbox"/> p53 <input type="checkbox"/> Ki 67 <input type="checkbox"/>							
6 TRATAMENTO RADIOTERAPICO							
Início: ____/____/____							
Finalidade: <input type="checkbox"/> Paliativa <input type="checkbox"/> Pré-operatória <input type="checkbox"/> Pós-operatória <input type="checkbox"/> Curativa Fonte: <input type="checkbox"/> Cobalto <input type="checkbox"/> Acelerador linear Dose. Total: _____ Dose diária: ____ N° dias úteis: ____ Boost: _____ Energia: ____ Fração: _____ Split: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: ____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: ____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ N°Dias: ____							

Intercorrência Não Sim Período: ___/___/___ a ___/___/___ N°Dias: ___ Motivo: _____

Campos Boost

Localização

Dtu/Dpe

Dose Monitor

Dose/campo

Técnica: _____ rampa: Rot braço _____ Altura torax: _____ A5 _____ Separação: _____

7 TRATAMENTO CONCOMITANTE

QT: Não Sim: _____ Ciclos: Início: ___/___ Término: ___/___/___

Hormonioterapia: Não Sim: _____ Início: ___/___ Término: ___/___

Braquiterapia: Não Sim Início: ___/___ Término: ___/___

Cirurgia: Não Sim _____ Data ___/___

Presença de expensor Não Sim

8 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

Hb: _____ Leucócitos: _____ Data: ___/___ Hb: _____ Leucócitos: _____ Data: _____

9 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Escala de Karnofsky: 100- sem sinais doença 90- mínimos sinais. Atv com esforço 60- assist. ocasional. Trab.
80- sinais e sintomas >. Atv com esforço 40- cuidado médico esp. 30- Incapacitado. Hospitaliação. 70- cuidade de si, não trab
50- assist considerável. Cuidado médico freq 10- moribundo. Morte iminente. 20- Muito doente. Necessita de suporte.

Fototipo cutâneo: I Branca. Sempre queima. Nunca bronzeia. Muito sensível ao sol.
 II Branca. Sempre queima. Bronzeia muito pouco. Sensível ao sol.
 III Morena clara. Queima e bronzeia moderadamente. Sensibilidade moderada ao sol.
 IV Morena moderada. Queima pouco. Sempre bronzeia. Sensibilidade normal ao sol.
 V Morena escura. Queima raramente. Sempre bronzeia. Pouco sensível ao sol.
 VI Negra. Nunca queima. Totalmente pigmentada. Insensível ao sol.

10. AVALIAÇÃO

Data: ___/___/___ Dose: _____ Primeira Semana (antes de iniciar R1)

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma
QSD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
QID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pescoço	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Axilar E	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inframama	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Areolar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1 aumento sensibilidade ao redor
 2 Tax > 37,8 C
 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
 4 aumento da drenagem
 5 alt. drenagem serosa a purulenta
 6 Leucocitose (>10.000)

Escala de Karnofsky:

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Altura: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico/ Qtd:	não	sim	Nome:
Outras medicações:	não	sim	Nome:
Orientação verbal/ escrita	não	sim	
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:
Habito: uso de sutia?	não	sim	

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / Dose: _____ Segunda Semana

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
QSD	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor
					<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			Escala de Karnofsky: _____

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico:	não	sim	Nome:
Outras medicações:	não	sim	Nome:
Orientação verbal/ escrita	não	sim	
Segue as orientações:	não	sim	Motivo:
Uso de sutia	não	sim	

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / Dose: _____ Terceira Semana

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
QSD	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor
					<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar E	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			Escala de Karnofsky: _____

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico:	não	sim	Nome:		
Outras medicações:	não	sim	Nome:		
Orientação verbal/ escrita	não	sim			
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:		
Uso de sutia?	nunca	quase nunca	às vezes	quase sempre	sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / Dose: _____ Quarta Semana

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
					<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor

QSD		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar E		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			Escala de Karnofsky: <input type="text"/>

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto tóxico:	não	sim	Nome:		
Outras medicações:	não	sim	Nome:		
Orientação verbal/ escrita	não	sim			
Segue as orientações:	não	sim	Não se aplica Motivo:		
Uso sutiã	nunca	quase nunca	às vezes	quase sempre	sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / Dose: _____ **Quinta Semana**

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor										
QSD		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			Escala de Karnofsky: <input type="text"/>

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto tóxico:	não	sim	Nome:		
Outras medicações:	não	sim	Nome:		
Orientação verbal/ escrita	não	sim			
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:		
Uso de sutiã	nunca	quase nunca	às vezes	quase sempre	sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / Dose: _____ **Sexta Semana**

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor										
QSD		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar E		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6			Escala de Karnofsky: <input type="text"/>

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico:	não	sim	Nome:
Outras medicações:	não	sim	Nome:
Orientação verbal/ escrita	não	sim	
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:
Uso de sutia	nunca	quase nunca	as vezes quase sempre sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / _____ / _____ **Sétima Semana**

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
QSD	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor
					<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
pescoço	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar E	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			Escala de Karnofsky: _____

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico:	não	sim	Nome:
Outras medicações:	não	sim	Nome:
Orientação verbal/ escrita	não	sim	
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:
Uso de sutia	nunca	quase nunca	as vezes quase sempre sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / _____ / _____ **Oitava Semana**

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
QSD	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor
					<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar	0 1 2 3 4	1 2 3 4 5 6			Escala de Karnofsky: _____

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto topico:	não	sim	Nome:
Outras medicações:	não	sim	Nome:
Orientação verbal/ escrita	não	sim	
Segue as orientações:	não	sim	não se aplica Motivo:
Uso de sutia	nunca	quase nunca	as vezes quase sempre sempre

10. AVALIAÇÃO Data: _____ / _____ / _____ **Após RT**

Data aparecimento:

Localização	RTOG	infecção	Micro-organismo	Antibiograma	
					<input type="checkbox"/> 1 aumento sensibilidade ao redor

QSD		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		<input type="checkbox"/> 2 Tax > 37,8 C
QID		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		<input type="checkbox"/> 3 eritema e/ou edema tecido circunjacente
Pescoço		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		<input type="checkbox"/> 4 aumento da drenagem
Axilar E		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		<input type="checkbox"/> 5 alt. drenagem serosa a purulenta
Inframama		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		<input type="checkbox"/> 6 Leucocitose (>10.000)
Areolar		0	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6		

n° pedido: _____ local de coleta: _____

Peso: _____ IMC: _____ Estado: Magreza Eutrofia Sobrepeso Obeso

Produto tópico:	não	sim	Nome:		
Outras medicações:	não	sim	Nome:		
Orientação verbal/ escrita	não	sim			
Segue as orientações:	não	sim	Não se aplica Motivo:		
Uso de sutiã	nunca	quase nunca	às vezes	quase sempre	sempre

11. DESFECHO FINAL _____

Término Suspensão Retirada do TCLE Óbito Data: ____/____/____

APÊNDICE F- Instrumento de coleta de dados referente à escala WHO- versão avaliadores

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO RADIODERMITES						
Número de identificação Avaliador (a): _____ Profissão: _____ Data de nascimento: _____						
Paciente: (número de identificação): _____ Data: ____/____/____						
Escore WHO			Local de ocorrência			
1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
4	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
6	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
7	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
8	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
9	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
10	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
11	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
12	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
13	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
Número de identificação Avaliador (a): _____ Profissão: _____ Data de nascimento: _____						
Paciente: (número de identificação): _____ Data: ____/____/____						
Escore WHO			Local de ocorrência			
1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
4	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
6	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
7	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
8	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
9	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
10	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
11	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
12	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
13	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Mamária <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Areolar <input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno

APÊNDICE G- Instrumento de coleta de dados referente à escala RTOG- versão avaliadores

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO RADIODERMITES						
Número de identificação Avaliador (a): _____ Profissão: _____ Data de nascimento: _____						
Paciente: (número de identificação): _____ Data: ____/____/____						
Escore RTOG		Local de ocorrência				
1	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
5	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
6	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
7	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
8	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
9	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
10	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
11	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
12	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
13	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
Número de identificação Avaliador (a): _____ Profissão: _____ Data de nascimento: _____						
Paciente: (número de identificação): _____ Data: ____/____/____						
Escore RTOG		Local de ocorrência				
1	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
5	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
6	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
7	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
8	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
9	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
10	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
11	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
12	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno
13	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> FSC	<input type="checkbox"/> Mamária	<input type="checkbox"/> Axilar	<input type="checkbox"/> Areolar	<input type="checkbox"/> Inframama <input type="checkbox"/> Esterno