



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

COMPLEMENTAÇÃO DE DOSE PARAMETRIAL E SEU IMPACTO NO TRATAMENTO DO TUMOR DE COLO DE ÚTERO IIB COM RADIOTERAPIA RADICAL

WALKIRIA PANTOJA BELLOTTO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Antônio Cassio Assis Pellizzon, PhD

SÃO PAULO 2024

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

FICHA CATALOGRÁFICA

Bellotto, Walkiria Pantoja .

COMPLEMENTAÇÃO DE DOSE PARAMETRIAL E SEU IMPACTO NO TRATAMENTO DO TUMOR DE COLO DE ÚTERO IIB COM RADIOTERAPIA RADICAL. / Walkiria Pantoja Bellotto. São Paulo, 2024.

76f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr Antonio Cassio Assis Pellizzon.

1. Complementação parametrial, 2. Radioterapia, 3. Colo do útero

CDU 616

Nome: Walkiria Pantoja Bellotto

Título: Complementação de dose parametrial e seu impacto no tratamento do tumor de colo de útero IIB com radioterapia radical

Aprovado em: 31/07/2024

Banca Examinadora

Orientador: Antônio Cassio Assis Pellizzon

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro titular da banca: Teresa Paula de Lima Gusmão

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Membro titular da banca: Levon Badglian

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca titular: Rosangela Correa Villar

Instituição: Universidade de São Paulo Paulo

Membro suplente da banca: Rubens Chojniak

Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

A todas as pacientes que realizaram radioterapia como tratamento do tumor de colo de útero e puderam contribuir grandemente nesta pesquisa. Que nossos resultados também possam contribuir na otimização do tratamento.

AGRADECIMENTOS

O maior desafio em escrever uma pesquisa no A.C. Camargo Cancer Center, é descrever em poucas palavras o que esses dois anos significou em minha trajetória. Meu coração está cheio de alegria e transbordando de gratidão pela conclusão dessa etapa. Não foram tempos fáceis, mas gostaria que esta mensagem de agradecimento alcançasse a todos os que de alguma forma fizeram parte desta história e como lembrete, “que a vida pode ser boa e muito melhor quando existem pessoas com o coração disposto”, afinal nada se constrói sozinho. Agradeço primeiramente a Deus, por me fazer um instrumento do seu amor pelo próximo. Obrigada por ser fonte de toda **minha** fé e por colocar tantas pessoas maravilhosas no meu caminho em um dos momentos de maior aprendizado na minha vida.

Expresso minha profunda gratidão a todas as pacientes selecionadas para esse estudo, cujas informações médicas e registros foram essenciais para a realização dessa pesquisa científica.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Deus que esteve comigo em todos os momentos durante minha jornada, sem **Ele** seria impossível essa conquista.

Sou grata à **minha família**, que sempre me apoiou em todos os meus sonhos com todo carinho.

Tenho gratidão a **Fundação Antônio Prudente**, por me receber como aluna no programa de pós-graduação, minha eterna gratidão.

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão ao meu orientador, **Dr. Antônio Cassio Assis Pellizzon**, por sua orientação, paciência e apoio durante toda a minha pesquisa. Sua sabedoria foi inestimável. Graças a você o meu horizonte profissional se ampliou. Obrigada por tudo!

Agradeço à **Dra. Mari Uyeda**, pelo apoio durante a minha pesquisa científica.

Agradeço a banca examinadora pela disponibilidade em estar presente.

Agradeço a todos os colegas maravilhosos que encontrei ao longo da minha caminhada, vocês compartilharam experiências e desafios que tornaram minha jornada significativa.

À **Nathalia Felix**, a minha eterna gratidão por ter você como amiga em minha vida, difícil encontrar palavras para te descrever, sua presença tornou e torna cada momento enriquecedor. Agradeço por compartilhar seu conhecimento e experiência comigo.

RESUMO

Bellotto, WP. **Complementação de dose parametrial e seu impacto no tratamento do tumor de colo de útero IIB com radioterapia radical.** São Paulo; 2024. [Dissertação de Mestrado – Fundação Antônio Prudente]

INTRODUÇÃO: O Câncer de colo do útero (CCU) é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. A estimativa para o ano de 2022 foi de 16.710 novos casos, representando uma taxa de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres. **OBJETIVOS:** Analisar o impacto da complementação ou boost de dose parametrial (BP) para tratamentos com radioterapia radical do CCU estágio clínico (EC) IIB. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para este estudo retrospectivo realizado em pacientes atendidas no A.C. Camargo Cancer Center entre 2007 e 2017. Foram analisados 48 prontuários de pacientes diagnosticadas com CCU EC IIB e divididos em dois grupos: Grupo A (pacientes que realizaram BP) e Grupo B (pacientes que não realizaram BP). Foi realizada análise do controle local, sobrevida global e sobrevida livre de doença. Verificamos ainda dados epidemiológicos, subtipo histológico do tumor primário e variáveis relacionadas ao tratamento radical proposto. **RESULTADOS:** A idade mediana das pacientes foi 48,5 (variação 24-85) anos. Trinta e uma (64,6%) pacientes receberam BP. Vinte e quatro (50%) foram tratadas com tecnologia bidimensional e 24 (50%) com radioterapia com técnicas avançadas - tridimensional (3D) ou com modulação da intensidade do feixe (IMRT). Com seguimento mediano de 24 (variação 6-181) meses, observou-se que o controle local (CL), a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) atuarial aos 2 anos foram 63,7%, 64,6% e 62,6%, E aos 5 anos 57%, 57,0% e 51,1%, respectivamente, todos influenciados favoravelmente ($p < 0,001$) pelo uso de técnicas avançadas. O CL, a SLD e a SG não sofreram influência estatisticamente significativa da realização ou não do BP. Na análise da regressão múltipla, quando agrupadas

as variáveis contempladas na logística simples, foi observado que houve um aumento da chance de SG de até 6,69 vezes em pacientes submetidos às técnicas de RT avançadas quando comparado aos pacientes que fizeram RT 2D (RR: 6,69 / $p=0,003$). Notou-se, ainda, influência marginalmente significativa, favorecendo o CL ($p=0,054$) e a SG ($p=0,054$) pela idade inferior a 50 anos. **CONCLUSÃO:** O BP se associou de forma significativa com as complicações no pós tratamento das pacientes, ao passo que o uso de técnicas avançadas de radioterapia se associaram de forma estatisticamente significativa com melhora no CL, na SLD e na SG. A idade ≤ 50 anos no momento do tratamento tende a favorecer estatisticamente a SLD, e a idade < 65 anos se associou com significância estatística melhor na SG, porém, há necessidade de um número maior de pacientes a serem estudadas para essas afirmações.

PALAVRAS-CHAVES: radioterapia, câncer de colo do útero, paramétrio, tumor IIB

ABSTRACT

Bellotto, WP. **PARAMETRIAL DOSE COMPLEMENTATION AND ITS IMPACT ON THE TREATMENT OF IIB CERVICAL TUMOR WITH RADICAL.** São Paulo; 2024.
[Dissertação de Mestrado – Fundação Antônio Prudente]

INTRODUCTION: Cervical cancer (CC) is the third most common malignant tumor in the female population and the fourth cause of death in women from cancer in Brazil. The estimate for the year 2022 was 16,710 new cases, representing an incidence rate of 15.38 cases per 100 thousand women. **PURPOSE:** To analyze the impact of complementing or boosting the parametrial dose (BP) for treatments with radical radiotherapy CC in clinical stage (EC) IIB. **MATERIALS AND METHODS:** For this retrospective study carried out on patients treated at the A.C. Camargo Cancer Center between 2007 and 2017. 48 medical records of patients diagnosed with EC IIB CC were analyzed and divided into two groups: Group A (patients who underwent BP) and Group B (patients who did not undergo BP). Analysis of local control, overall survival and disease-free survival was performed. We also verified epidemiological data, histological subtype of the primary tumor and variables related to the proposed radical treatment. **RESULTS:** The median age of the patients was 48.5 (range 24-85) years. Thirty-one (64.6%) patients received BP. Twenty-four (50%) were treated with two-dimensional technology and 24 (50%) with radiotherapy using advanced techniques - three-dimensional (3D) or beam intensity modulation (IMRT). With a median follow-up of 24 (range 6-181) months, it was observed that local control (LC), disease-free survival (DFS) and actuarial overall survival (OS) at 2 years were 63,7%, 64,6% and 62.6%, and at 5 years 57%, 57,0% and 51,1% respectively, all favorably influenced ($p<0.001$) using advanced techniques. CL, DSS and OS were not statistically significantly influenced by whether or not the BP was performed. In the multiple regression analysis, when the variables included in simple logistics were

grouped together, it was observed that there was an increase in the chance of OS of up to 6.69 times in patients undergoing advanced RT techniques when compared to patients who underwent 2D RT (RR: 6.69 / $p=0.003$). A marginally significant influence was also noted, favoring CL ($p=0.054$) and GS ($p=0.054$) due to age under 50 years. **CONCLUSION:** BP was significantly associated with post-treatment complications in patients, while the use of advanced radiotherapy techniques was statistically significantly associated with improvements in CL, DFS and OS. Age < 50 years at the time of treatment tends to statistically favor DFS, and age < 65 years was associated with better statistical significance in OS, however, there is a need for a larger number of patients to be studied for these statements.

KEYWORDS: radiotherapy, cervical cancer, parametrium, IIB tumor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Foto acelerador linear do AC Camargo Cancer Center - True Beam Varian	24
Figura 2 Foto braquiterapia de alta taxa modelo Gamma Med Plus do AC Camargo Cancer Center.....	27
Figura 3 Foto com exemplo de campo de tratamento. de complementação. Parametrial A-axial B – sagital A.....	28
Figura 4 Curva de sobrevida - Controle Local.....	38
Figura 5 Curva de sobrevida - Controle Local com técnica 2D.....	40
Figura 6 Curva de sobrevida - Controle Local em relação a idade.....	41
Figura 7 Representação de função de risco acumulado para pacientes com e sem boost parametrial.....	42
Figura 8 Função de sobrevivência	43
Figura 9 Teste de igualdade das distribuições de sobrevida para os diferentes níveis de terapia 2D vs outras técnicas	45
Figura 10 Sobrevida livre de doença - idade 50 atuarial.....	46
Figura 11 Sobrevida livre de doença segundo realização ou não de boost parametrial.....	47
Figura 12 Distribuição de sobrevida global.....	48
Figura 13 Gráfico da sobrevida global em relação a idade < > de 50 anos	50
Figura 14 Gráfico da sobrevida global em relação a idade < > de 65 anos	51
Figura 15 Sobrevida Global segundo a utilização da técnica de radioterapia externa	52
Figura 16 Distribuição de sobrevida segundo a realização de boost parametrial	53
Figura 17 Análise de regressão múltipla	54
Figura 18 Função de risco acumulado mostrando trajetórias de risco para as pacientes com e sem boost parametrial.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estadiamento FIGO	20
Tabela 2.	Agrupamento TNM	22
Tabela 3.	Tabela de dados gerais das pacientes: idade, raça e comodidades	33
Tabela 4.	Tabela de patologias associadas encontradas no estudo, segundo prontuário eletrônico	35
Tabela 5.	Tabela de doses de EBRT, técnicas empregadas, boost parametrial, quimioterapia e BATD das pacientes avaliadas	36
Tabela 6.	Status das pacientes avaliada	37
Tabela 7.	Análise univariada - Controle local	38
Tabela 8.	Análise de Sobrevida livre de doença	43
Tabela 9.	Análise univariada relacionada a Sobrevida Global	49
Tabela 10.	Variável de equação	54
Tabela 11.	Complicações pós-tratamento	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCCC	A.C.Camargo Cancer Center
ADC	Adenocarcinoma
BADT.	Braquiterapia de alta taxa de dose
BQT	Braquiterapia
BBTD	Braquiterapia de baixa taxa de dose
BP	Boost Parametrial
CEC	Carcinoma Espinocelular
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CCRT	<i>Do inglês</i> , Concurrent ChemoRadiotherapy
CL	Controle local
CT	<i>Do inglês</i> , Computed Tomography
CCU	Câncer de colo de útero
DM	Diabetes Mellitus
EC	Estadio Clínico
EBRT	<i>Do inglês</i> , External Beam Radiation Therapy
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GY	Gray
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDR	<i>Do inglês</i> , High dose rate
HIV	<i>Do inglês</i> , Human Immunodeficiency Virus
HPV	<i>Do inglês</i> , Human Papillomavírus
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano

INCA	Instituto Nacional de Câncer
IUCC	International Union Against Cancer
LNH	Linfoma de não Hodgkin
LNDs	Linfonodos
LDR	Low Dose Rate
OMS	Organização Mundial de Saúde
OARs	<i>Do inglês</i> , organs at risk
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SLD	Sobrevida livre de doença
SG	Sobrevida Global
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor, linfonodo e metástase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Contextualização.....	17
1.2 Anatomia da cévice.....	18
1.3 Histopatologia.....	18
1.4 Estadiamento	20
1.5 Radioterapia.....	24
1.5.1 Irradiação.....	24
1.5.2 Braquiterapia.....	25
1.5.3 Boost Parametrial.....	27
1.6 Quimioterapia.....	29
1.7 Vigilância após o tratamento.....	30
 2. JUSTIFICATIVA.....	 30
 3. OBJETIVOS.....	 30
3.1 Objetivo primário.....	30
3.2 Objetivos secundários.....	30
 4. METODOLOGIA.....	 31
4.1 Caracterização do estudo.....	31
4.2 Critérios de inclusão	31
4.3 Critérios de exclusão.....	31
4.4 Coleta de dados	32
4.5 Riscos e benefícios	32
4.6 Análise estatística.....	32
 5. RESULTADOS.....	 33
5.1 Dados gerais.....	33
5.2 Comorbidades.....	35
5.3 Status final dos pacientes.....	37
5.4 Controle local.....	37
5.4.1 Fatores preditivos do controle local.....	38

5.5 Sobrevida livre de doença.....	43
5.1 Análise univariada da sobrevida livre de doença.....	43
5.6 Sobrevida Global.....	48
5.6.1 Análise univariada relacionada a SG.....	49
6. DISCUSSÃO.....	56
7. CONCLUSÃO.....	61
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Formulário desenvolvido pelos pesquisadores para coleta de dados

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

O câncer de colo de útero (CCU) é a doença maior incidência em todo o mundo, representando um grande desafio de saúde global¹. O CCU, é o terceiro tipo de câncer mais frequente entre as mulheres do Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma. Estima-se que foram relatados 17.010 novos casos para cada um dos três anos de 2023-2025, o que se traduz em uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos por 100.000 mulheres². Em seu estágio IIB é caracterizado como um tumor que invade o paramétrio, mas que não se estende para a parede lateral pélvica². O CCU estágio II é dividido em IIA e IIB³. A sobrevida para as pacientes diagnosticadas e estadiadas para o CCU IIB em 5 anos é de aproximadamente 80%⁴.

O tratamento do CCU em estágio IIB pode ser cirúrgico, assim como o tratamento mais recomendável como a radioterapia (RT) radical, podendo ser associada ou não à quimioterapia (QT), que é uma opção apresentada em casos iniciais e como alternativa de intervenção no tratamento do CCU localmente avançado em estágio IB2 a III⁵. O tratamento radical do CCU localmente avançado envolve a radioterapia externa (EBRT), braquiterapia (BQT) de baixa dose ou alta (BBQT), (BATD) e QT, juntamente com drogas derivadas de platina, verificado em diversos estudos randomizados em termos de sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e controle pélvico⁴.

Consideráveis fatores pré-tratamentos são importantes para o diagnóstico da doença no CCU, tais como a localização do tumor, idade, valores da taxa de hemoglobina pré-tratamento, presença ou não de hidronefrose, envolvimento linfonodal pélvico e para-órtico⁶. Mesmo as técnicas contemporâneas de BQT intracavitária guiada por imagens, que permitem adaptações das doses administradas à extensão do tumor, não conseguem abordar completamente as extensões parametriaes da doença. A BQT não consegue abranger toda a extensão do tumor quando há invasão parametrial. O reforço ou boost parametrial (BP) por EBRT ainda tem sido utilizado para tratar a doença em parede lateral pélvica, onde o alcance da BQT é limitada para o tratamento⁸. Campos retangulares anteriores e posteriores com bloqueio da linha média têm sido usados tradicionalmente⁹. Reforço estereotáxico, terapia com partículas, IMRT (radioterapia de intensidade modulada por feixe) foram propostas para BP como modalidades mais avançadas da EBRT, mas não são disseminadas na maioria dos centros¹⁰.

1.2 Anatomia da cérvix

O colo é a porção cilíndrica do útero em contato com a vagina¹¹. Medindo aproximadamente entre 2,5 e 3 cm e relaciona-se anteriormente com a bexiga, posteriormente com o reto e superiormente com o corpo uterino². O colo uterino se projeta na vagina, onde se desenvolve quatro bolsas de sacos anterior, posterior, lateral direito e lateral esquerdo¹². O útero é mantido em posição na pelve pelos ligamentos de sustentação, conhecidos como paramétrios¹³.

1.3 Histopatologia

O diagnóstico final é realizado por biópsia, necessária para confirmar o tipo histológico e o tratamento a ser proposto¹⁴. Entre 80 e 90% das neoplasias de colo de útero são do tipo carcinoma epidermóide¹⁰. Estas lesões surgem na junção escamo-colunar e podem ser queratinizadas ou não queratinizadas¹⁵. Das células colunares endocervicais surgem os adenocarcinomas que são responsáveis por 14% das neoplasias malignas do colo de útero¹⁰. Um dos fatores para o aumento de casos nos últimos anos de adenocarcinoma é a dificuldade de diagnosticar as lesões pré-invasoras, quando se comparado com o carcinoma escamoso¹⁶. Embora a maioria dos estudos de tratamento para CCU tenha analisado apenas neoplasias epidermóides, as pacientes com adenocarcinoma cervical são geralmente tratadas da mesma forma, porém o prognóstico do adenocarcinoma de colo uterino é sabidamente pior em comparação ao carcinoma epidermóide^{17,18}.

Os outros tipos histológicos de carcinoma de colo uterino são menos frequentes, mas têm significativas implicações clínicas: como os carcinomas adenoescamosos possuem componentes glandulares e escamosos malignos dentro do mesmo tumor¹⁹. Quando comparados aos tumores epidermóides e adenocarcinomas, esses tumores apresentam maior risco de disseminação para os linfonodos pélvicos, mas não diferem em termos de sobrevida^{20,21}. Os carcinomas verrucosos são variantes celulares bem diferenciada do carcinoma epidermóide, seu crescimento é lento e localmente invasivos²². A vagina e o endométrio podem serem acometidas por estes tumores, mas na maioria dos casos não se propagam os linfonodos²³.

O carcinoma neuroendócrino é um tipo histológico agressivo, devido ao seu grau de diferenciação celular, é classificado em quatro categorias: carcinóide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de grandes células²⁴. Para esse tipo de histopatologia é necessário tratamentos agressivos, incluindo cirurgia, RT e QT²⁵. Sendo necessário ter um cuidado em diferenciar esse grupo dos carcinomas, pois que são propensos a metástases hematológicas e linfáticas, mesmo em um estágio inicial²⁶. Existem tumores malignos que podem acometer seriamente o colo uterino, como os sarcomas de Ewing que são extremamente raros, melanomas, linfomas, tumores mullerianos mistos, tumores de células germinativas e tumores trofoblásticos, sendo assim, para cada um deles existindo um tratamento adequado^{27,28}.

Os subtipos histológicos mais comuns que podem acometer a cérvix uterina são:

- Carcinoma de células escamosas;
- Carcinoma de células escamosas queratinizante de grandes células;
- Carcinoma de células escamosas não queratinizante de grandes células;
- Carcinoma verrucoso;
- Carcinoma de células transicionais;
- Carcinoma linfoepitelioma-like;
- Adenocarcinoma;
- Endocervical (mucinoso);
- Endometrióide;
- Adenocarcinoma padrão intestinal;
- Adenocarcinoma tipo células claras;
- Adenocarcinoma seroso;
- Adenocarcinoma tipo mesonéfrico;
- Adenocarcinoma tipo células em anel de sinete;
- Adenoma maligno;
- Adenocarcinoma viloglandular;
- Carcinoma adenoescamoso;
- Carcinoma adenóide cístico;
- Carcinoma de pequenas células;
- Carcinoma indiferenciado.

1.4 Estadiamento

O estadiamento mais amplamente utilizado foi estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia²⁹, em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e com a International Union Against Cancer (IUCC)^{30,31}. É um método fundamental no exame físico ginecológico. Sendo em alguns casos, excepcionalmente executado sob anestesia geral e realizado por um profissional com experiência para CCU³². Assim como no estadiamento TNM, o estágio do tumor conforme FIGO deve ser determinado no momento do diagnóstico, antes de iniciar o tratamento²⁹. A tabela 1 mostra o estadiamento FIGO e a tabela 2 mostra o agrupamento IARC/TNM.

Tabela 1. Estadiamento FIGO

FIGO	TNM	Descrição
TI	1	O carcinoma está estritamente confinado ao colo do útero (extensão ao útero corpus deve ser desconsiderado)
TIA	1 A	Carcinoma invasivo que só pode ser diagnosticado com microscopia, com profundidade máxima de invasão < 5 mm
TIA1	1A2	Invasão estromal <3 mm de profundidade
TIB	1B	Invasão estromal ≤ 3 mm e <5 mm de profundidade
TIB1	1B1	Carcinoma invasivo confinado ao colo uterino, com invasão mais profunda ≥ 5 mm
TIB2	1B2	Tumor mede < 2 cm na maior dimensão
T1B3	IB3	Tumor mede ≥ 4 cm na maior dimensão

TII	II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estende até o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica
IIIA	IIA	Limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIIA1	IIA1	Tumor mede < 4 cm na maior dimensão
IIIB	IIB	Com envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
IIIC	III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento rim e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	IIIA	Envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para o parede pélvica
IIIB	IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante de tumor
IIIC	IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	IIIC1	Apenas metástase em linfonodos pélvicos
IIIC2	IIIC2	Metástase linfonodal para-aórtica

TIV	IV	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou envolveu (comprovado por biópsia) a mucosa da bexiga ou reto
TIVA	IVA	Tumor metastático para órgãos pélvicos adjacentes
TIVB	IVB	Tumor metastático para órgãos distantes

Cancer Screening FIGO 2019

Tabela 2. Agrupamento TNM.

T - Tumor primário	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasor)
T1	Carcinoma da cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
T1a	Carcinoma invasor, diagnosticado somente pela microscopia; todas as lesões visíveis macroscopicamente - mesmo com invasão superficial - são T1b/ estadio IB
T1a 1	Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e 7 mm ou menos de extensão horizontal
T1a 2	Invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm em profundidade com extensão horizontal de 7 mm ou menos
T1b 78	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/A2

T1b 1	Lesão clinicamente visível com 4 cm ou menos em sua maior dimensão
T1b 2	Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em maior dimensão
T2	Tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina.
T2a	Sem invasão de paramétrios
T2b	Com invasão do paramétrio
T3	Tumor que estende à parede pélvica comprometendo o terço inferior da vagina e/ou causando hidronefrose ou exclusão renal
T3a	Tumor que compromete o terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T3b	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica.
T4	Tumor que invade a mucosa vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira
N	Linfonodos
Nx	Linfonodos regionais não acessados
N0	Sem metástase para linfonodos regionais
N1	Metástases para linfonodos regionais
M	Metástase à distância
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância (incluindo implantes peritoneais; linfonodos supraclaviculares, mediastinais ou para-aórticos; e pulmão, fígado ou osso)

Cancer Screening at IARC manual de Estadiamento de câncer; sexta edição. Springer Verlag: NY; circ 2023
IARC

1.5 RADIOTERAPIA

1.5.1 Irradiação Externa

A irradiação externa é conduzida com fótons de megavoltagem de unidades de cobalto 60, mas atualmente está em descontinuação o seu uso, e ou aceleradores lineares³³ como na figura1. A EBRT é primeira fase da RT para tratar toda a região da pelve, paramétrios e linfonodos ilíacos, possibilitando a redução do tumor no colo do útero e melhorando as condições locais para a segunda fase de braquiterapia³⁴, promovendo mecanismos biológicos que desempenharão em resposta tecidual, diminuição do sangramento, dores pélvica e, incluindo interações dentro do microambiente celular e os potenciais efeitos da resposta imune, permitindo a recuperação do estado geral da paciente³⁵. Na irradiação pélvica são utilizadas dose entre 45 a 50 Gy administrada em 25 a 28 frações diárias ³⁶.

Figura 1- Foto acelerador linear do AC Camargo Cancer Center - True Beam Varian

Toda a evolução tecnológica em radioterapia, diversificação e disponibilidade de imagens, trouxeram qualidade ao tratamento da EBRT³⁷ A localização exata do tumor e dos tecidos sadios foram obtidas graças à qualidade das imagens tridimensionais (3D) por tomografias computadorizadas³⁸. Seguindo assim para a evolução da IMRT concentrando doses maiores de RT na região do tumor, com o objetivo de minimizar a toxicidade hematológica



associada à radioterapia pélvica, reduzindo extremamente a exposição dos tecidos normais, tornando essa terapia menos tóxica³⁹. Existem outras terapias avançadas, como a de arco modulado volumétrico (VMAT) e a radioterapia guiada por imagem (IGRT)^{40,41}.

1.5.2 Braquiterapia

A realização da BQT é feita por sonda intrauterina e colpostatos. A braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD), era utilizada no passado, com inserções de 12-18 Gy calculados no ponto A, entregue em 24 – 30 horas⁴². Atualmente a BQT é realizada com alta taxa dose (BATD), onde se utiliza de 2 a 4 inserções de 5-10 Gy, e as doses são calculadas no ponto A ou por planejamento inverso, onde a dosimetrista faz o delineamento do volume tumoral, calculando a dose a ser utilizada⁴³. A BATD pode ser distribuída em intervalos bi ou semanais.

A etapa mais significativa do tratamento do CCU é a BATD, tendo como objetivo a liberação da dosagem tumorocida na região do colo do útero e em tecidos paracervicais³⁴. Vários sistemas de aplicadores podem ser utilizados para a inserção de dose intracavitária, o mais comum são os de Fletcher-Suit⁴⁴. A BATD usa uma micro fonte de Irídio 192 utilizando controle remoto e comandada por um computador³⁸. A escolha do tratamento pela BATD é preferível ao tratamento pela BBTD, devido às vantagens operacionais e da proteção radiológica⁴⁵. Quando se compara os resultados do controle local (CL) e suas complicações, a BATD tem a vantagem de não se utilizar anestesia e dispensar a internação da paciente, assim sendo realizada ambulatorialmente⁴⁶. Devido a entrega da dose ser por fonte radioativa, e operada por controle remoto, a exposição à radiação é controlada e otimizada pelos dispositivos, pela escolha dos pontos e dos tempos de parada da fonte⁴⁷.

Figura 2- Foto Braquiterapia de alta taxa de dose modelo Gamma Med Plus do AC Camargo Cancer Center



No Brasil, e na maioria dos países em desenvolvimento, é utilizado como parâmetro para prescrever a dose, os clássicos pontos A e B, mas o acesso à RM para o planejamento da RT continua sendo um desafio na prática clínica^{48,49}.

O ponto A se define situado a 2 cm para cima e 2 cm para o lado do orifício externo do colo, acompanhando o eixo uterino, existindo um ponto A à direita e um ponto A à esquerda correspondendo anatomicamente aos cruzamentos das artérias uterinas com os ureteres⁵⁰. E o ponto B está situado a 3cm para o lado do ponto A, correspondendo à inserção do paramétrio na parede pélvica, não acompanha o eixo uterino e igualmente existindo um ponto B à direita e um ponto B à esquerda^{50,51}. Pontos importantes da BQT como limitantes de dose, foram definidos pelo ICRU 38 a partir de raios X ortogonais, incorporados mais comumente à BATD correspondentes à bexiga e ao reto⁵². O ponto relativo à bexiga é demarcado na radiografia em AF, no meio do balonete da sonda de Folley, insuflado com 7ml de contraste radiopaco e na radiografia em perfil, na metade inferior do balonete. Os pontos relativos ao reto são demarcados na radiografia em AF no centro da linha que une a porção inferior dos colpostatos e na radiografia em perfil a 5mm do bordo inferior dos colpostatos ou do afastador retal. A otimização dos pontos e tempos de parada da fonte ou o emprego de tampão vaginal quando possível é fundamental para que as doses de bexiga e reto no tratamento ideal não excedem o equivalente a 120 Gys, quando somadas as doses da braquiterapia^{54,55}.

1.5.3 Complementação Parametrial (BP)

Para se complementar os parâmetros com irradiação no (ponto B), é adotado pares de campos paralelos e opostos com bloqueio central, esse bloqueio é a proteção aos tecidos que receberão tratamento com BATD⁵⁶. Não há um consenso substancial quanto às indicações, técnica ideal ou dose de BP⁵⁷. Há relatos de doses bem heterogêneas quanto ao BP, como 5–20 Gy em parâmetros além dos 40–45 Gy de EBRT em pelve, a entrega da dose irá depender do estágio que a doença se encontra no momento do tratamento^{58,59,60}, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia²⁹.

Foto como exemplo de campo tratamento de Boost parametrial (BP)

Figura 3- A-Imagem corte axial – Fonte:Fenkell et al., 2011

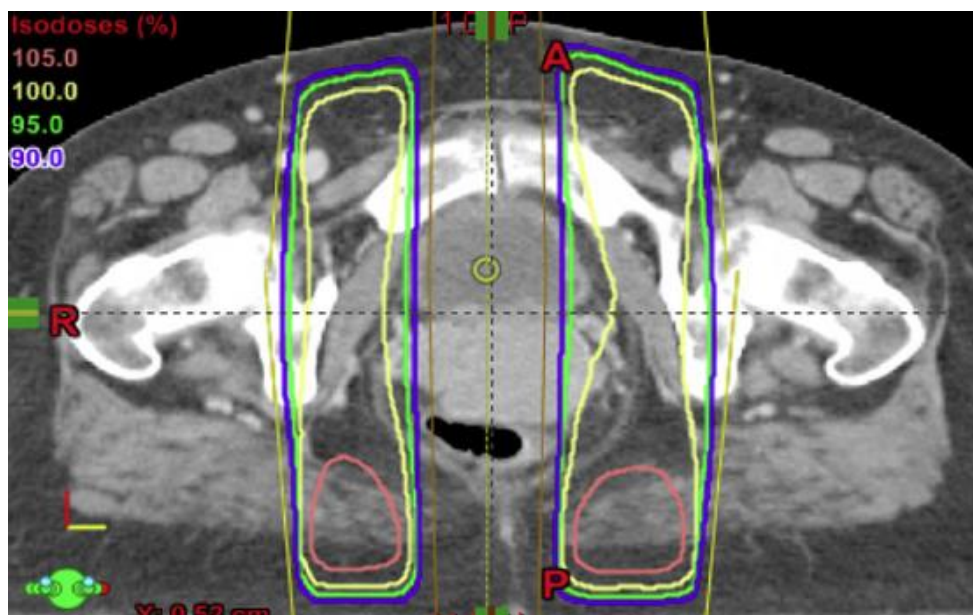
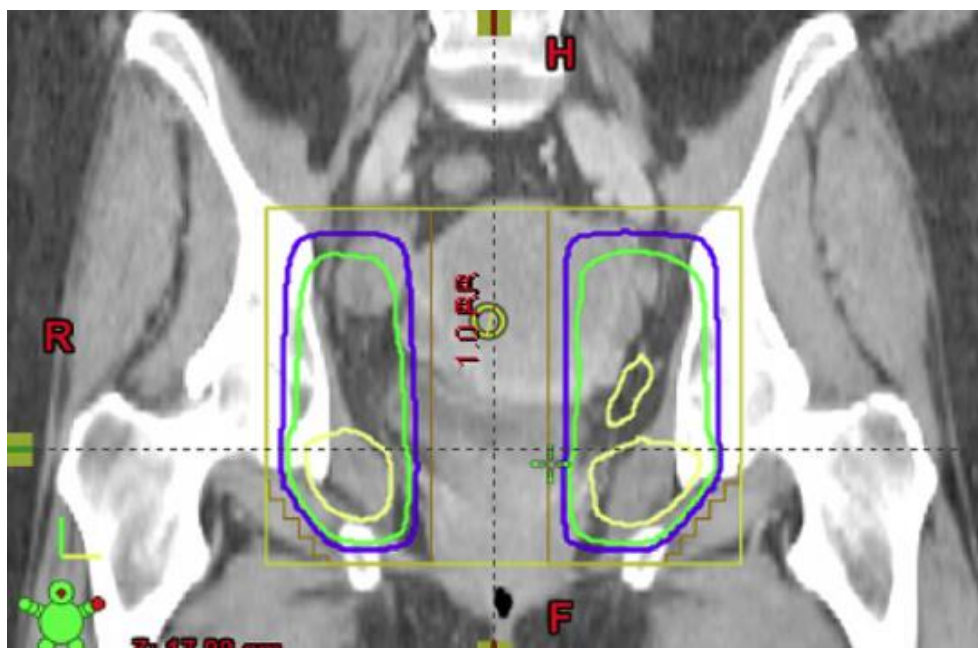


Figura 3- B-Imagem corte sagital -Fonte: Fenkell et al., 2011



1.6 Quimioterapia

O padrão de atendimento para o câncer do colo do útero localmente avançado é a quimiorradioterapia concomitante⁶¹.

A QT sistêmica utiliza drogas anticâncer, que podem ser administradas geralmente por via intravenosa (na veia ou por cateteres) ou via oral (comprimidos ou cápsulas). O tratamento recomendado para tumores com estadiamento IIB é a quimiorradiação, que combina a cisplatina administrada semanalmente intravenosa cerca de 4 horas antes da RT, com a QT com a RT, ou a cisplatina mais 5-fluororacilo (5-FU), administrada a cada 4 semanas, durante a RT.^{62,63}. Os efeitos colaterais são frequentes e mais intensos quando a QT é administrada com RT, sendo eles náuseas, fadiga e problemas hematológicos⁶⁴.

1.7 Vigilância após Tratamento

É sugerido que as pacientes devam ser examinadas a cada 3 ou, a cada 4 meses no primeiro ano depois da terapêutica primária; e a cada 6 meses no segundo e terceiro ano, e depois anualmente⁶⁵. No entanto, a vigilância de rotina, além do suporte psicológico à paciente, permite uma melhor avaliação dos resultados dos tratamentos e suas consequências ⁶⁶.

2. JUSTIFICATIVA

O tumor estadio clínico IIB (EC IIB) é considerado um tumor que apresenta a invasão parametrial, porém sem fixação à parede pélvica. A recomendação terapêutica para este estadiamento é a associação de RT, BQT e QT.

Existem poucos estudos que analisaram a real necessidade de complementação de dose parametrial em CCU IIB e sua relação com o controle local. Tal rotina pode acarretar dosagem excessiva aos órgãos de risco (OARs) e ocasionando o aumento da toxicidade, refletindo em piora da qualidade de vida e custo do tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário:

Analisar a influência do BP na sobrevida global (SG), na sobrevida livre de doença (SLD) e controle local (CL) do CCU EC IIB.

3.2 Objetivos Secundários

3.2.1 Verificar a influência na SG, SLD e CL de fatores demográficos e características clínicas como: raça, idade, patologias associadas, subtipo histológico, presença de linfonodos acometidos, associação à quimioterapia.

3.2.2 Verificar a influência de fatores técnicos na SG, SLD e CL como: dose por fração do BP, técnica utilizada no tratamento com RT.

5. METODOLOGIA

Análise dos casos de CCU EC IIB tratados na divisão de RT do A.C. Camargo Cancer Center, entre o período de janeiro de 2007 e dezembro de 2017. Este projeto foi submetido para apreciação ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C. Camargo Câncer Center, e aprovado sob o registro de nº 3026/22.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo CEP devido ao caráter retrospectivo de levantamento de dados.

4.1 Caracterização do Estudo

Estudo observacional, descritivo de série de casos admitidos, com coleta retrospectiva, desenvolvido no Departamento de RT do AC Camargo Cancer Center, com mulheres diagnosticadas com CCU EC IIB, entre o período de janeiro de 2007 até dezembro de 2017.

4.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico confirmatório de CCU EC IIB

Pacientes que realizaram tratamento com RT exclusivan ou QT para o tumor primário

Pacientes acima de 18 anos.

4.3 Critérios de Exclusão

Tumor de colo de útero não estadiados como IIB.

Informações incompletas nos prontuários

Tumores recidivados

Segundas neoplasias

Pacientes em cuidados paliativos

Histologias negativas para CEC ou Adenocarcinomas

Pacientes que, por alguma razão abandonaram o tratamento

4.4 Coleta de Dados

A primeira busca de dados foi realizada nos livros de registro de BATD no departamento de RT do AC Camargo Cancer Center, onde foi possível verificar o número das pacientes diagnosticadas com CCU IIB e seus respectivos RGHs (Registro Geral Hospitalar). Após essa primeira fase foram coletados os dados do prontuário eletrônico no sistema TASY da Instituição.

A coleta de dados foi realizada através do preenchimento de um formulário padronizado, contendo dados demográficos, epidemiológicos, do tumor primário, do tratamento realizado e do tempo de recidiva tumoral após tratamento finalizado e da presença de variáveis contribuintes, como: idade, diagnóstico primário, radiação utilizada, dose, número de frações, QT concomitante, BATD concomitante, e se foi necessário a complementação de dose parametrial.

A partir de uma busca no sistema RECRUIT (banco de dados institucionais) e com os critérios descritos, foram formados 02 grupos:

- 1.- Grupo A: Pacientes diagnosticadas com CCU, EC IIB, que realizaram complementação parametrial.
- 2.- Grupo B: Pacientes diagnosticadas com câncer de colo de útero, classificação IIB, que não realizaram complementação parametrial.

4.5 Riscos e Benefícios

Por se tratar de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo não existiu risco para as pacientes envolvidas, ao serem coletados os dados provenientes dos prontuários eletrônicos os dados foram anonimizados pela pesquisadora. A segurança e o controle rigoroso da análise dos dados permitiram uma maior segurança sobre a coleta dos dados nos prontuários.

4.6 Análise estatística

Os dados foram relatados através da frequência absoluta e relativa, no caso de variáveis categóricas (qualitativas) e, por média, desvio padrão, valor mínimo e máximo no caso de variáveis numéricas (quantitativas).

A fim de avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas, foi aplicado o teste de independência não paramétrico de chi-quadrado.

Análises de regressão múltipla utilizaram o método de Cox.

Curvas de sobrevida foram geradas pelo método de Kaplan Meier e comparadas pelo método de Log-rank.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 25.

5. RESULTADOS

5.1 Dados Gerais

As características gerais das pacientes como: Variação de idade, raça, comorbidades e histologia estão expressas na tabela 3.

Tabela 3.

Variável		Variação	Mediana	N	%
Idade (anos)		24-85	48,5		
	≤50			26	54,2
	>50			22	45,8
	≤65			40	83,3
	>65			8	16,7
Raça					
	Branços			27	56,3
	Não brancos			21	43,7
Comorbidades					
	Sim			13	27,1
	Não			35	72,9
Histologia					
	Adenoca			13	27,7
	CEC			34	72,3

5.2 Comorbidades

Tabela de comorbidades associadas encontradas no estudo, segundo dados das pacientes

Tabela 4.

Comorbidades	N	%
AVC	1	2,1
Disfunção cardíaca	1	2,1
DM+obesidade	1	2,1
DM+HAS	1	2,1
HAS+artrite	1	2,1
Obesidade+HAS	2	4,2
LNH	2	4,2
Sífilis	1	2,1

Doses de EBRT, técnicas empregadas, boost parametrial, QT e BATD das pacientes avaliadas, estão expressas na tabela 5.

Tabela 5.

Variáveis		Variação	N	%
Dose EBRT		30-45		
	< 45Gy		1	2,1
	>45 Gy		47	97,9
Técnicas				
	2D		24	50
	3D		16	33,3
	IMRT		8	11,7
Boost Param				
	Sim		31	64,6
	Não		17	35,4
QT				
	Não		23	47,9
	Sim mono-droga		19	39,6
	Sim multi-drogas		6	12,6
BATD				
	6,0 Gy		6	12,5
	7,0Gy		40	83,3

5.3 Status final das pacientes – A tabela 6 mostra o status das pacientes , viva sem doença, viva com doença, óbito por câncer e óbito por outras causas.

Tabela 6.

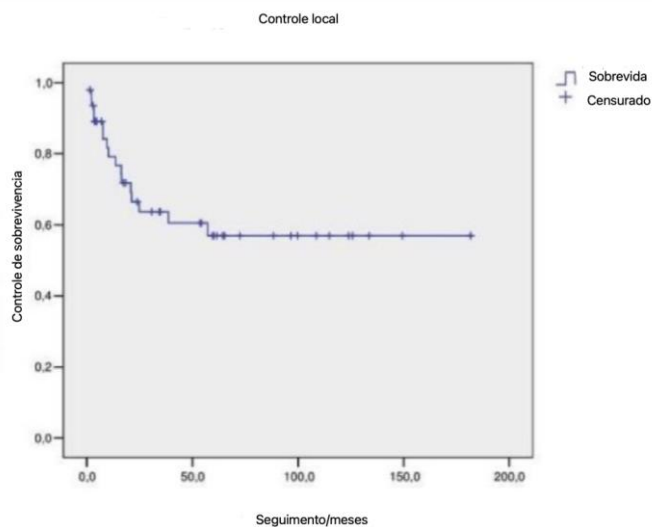
Tabela referente ao status das pacientes após o tratamento para CCU EC IIB

Status	N	%
Viva sem doença	21	43,8
Viva com doença	4	8,3
Óbito por câncer	13	27,1
Óbito por outras causas	10	20,8

5.4 Controle local

A taxa bruta de CL do estudo foi de 64,6%. Através do método de Kaplan Meier se observou que a probabilidade de CL aos 2 anos foi de 63,7%meses e aos 5 anos de 57%. O gráfico da figura 4 representa a curva de sobrevida no controle local das pacientes. Observa-se uma queda inicial acentuada na probabilidade de sobrevivência no CL, que se estabiliza depois de aproximadamente 50 meses do seguimento.

Figura 4 – Gráfico do controle local



5.4.1 Fatores preditivos do controle local

Na análise univariada na tabela 7 observamos que o fator que teve influência no CL estatisticamente significativa foi o uso de tecnologias avançadas quando comparada a técnica 2D ($p < 0,001$), indicando que existe uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida desse grupo, como mostra a Figura 5.

Na tabela abaixo expressa a análise univariada do controle local das pacientes

Tabela 7.

		N	Censurados	%	Log Rank
Idade 65 anos	<	40	30	75	0,324
	>	8	5	62,5	
Idade 50 anos	<	26	20	76,9	0,054*
	>	22	15	68,2	
Raça	branco	27	17	81	0,120

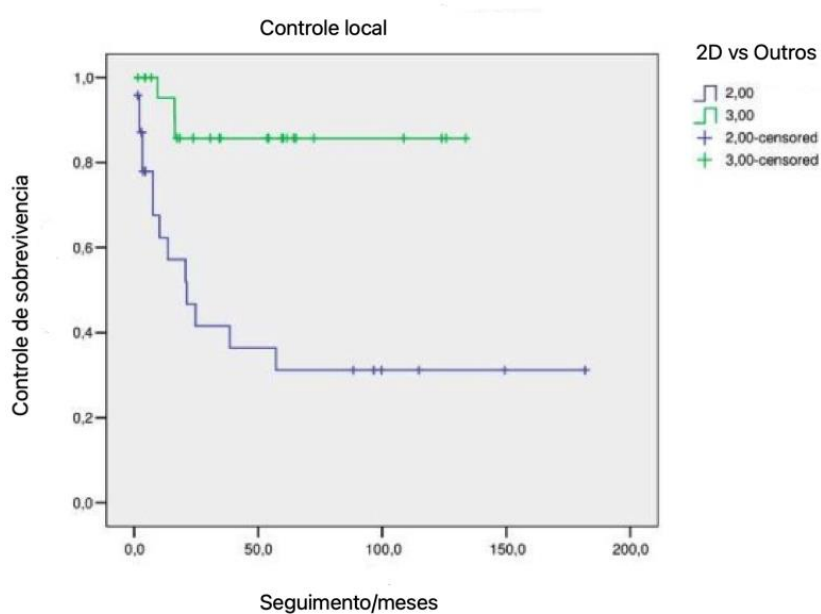
	Outros	21	18	66,7	
Histologia	CEC	35	26	74,3	0,886
	Adenoca	13	9	69,2	
Patologia	Sim	13	26	74,3	0,803
	Não	35	9	69,2	
LND +	Sim	23	19	82,6	0,258
	Não	25	16	64	
QT	Sim	37	27	73	0,504**
	Não	11	8	72,7	
Técnicas	2D	24	13	54,2	0,001*
	Avançadas	24	22	91,7	
Boost Param	Sim	31	9	71	0,837
	Não	17	4	76,5	
Dose BADT	6,0 Gy	8	6	75	0,962
Dose BADT	7,0 Gy	40	29	72,5	

*Resultados estatísticos significantes

** Resultados marginalmente significativos

A figura 5 o gráfico mostra o controle local em relação às técnicas de tratamento utilizadas as pacientes. A técnica 2D é representada pela linha azul, enquanto as outras técnicas avançadas são representadas pela linha verde. A linha azul mostra uma queda mais acentuada, sugerindo que a técnica 2D pode estar associada a uma menor sobrevivência em comparação com as técnicas.

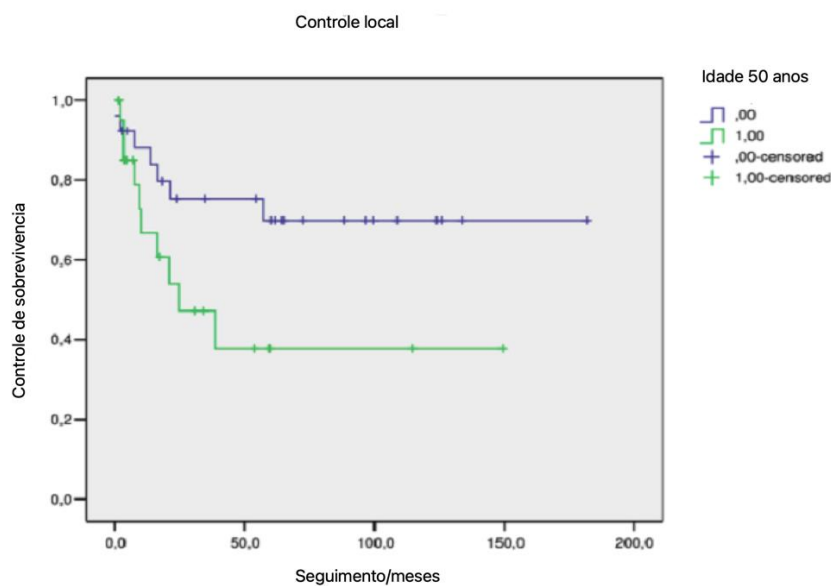
Figura 5- Gráfico do controle local segundo técnica radioterápica 2D



	Chi- quadrado	df	Significância
Log Rank	11,873	1	,001

Na figura 6 o gráfico mostra o controle local segundo a idade das pacientes. Notou-se na análise Kaplan-Meier que a sobrevida foi comparada entre as pacientes com menos de 50 anos na linha azul e com 50 anos ou mais linha verde. As diferenças não são estatisticamente significativas, mas são marginalmente significativas com ($p=0,054$). Sugerindo que a idade pode ter um impacto na sobrevida no CL, como demonstrado no gráfico a seguir.

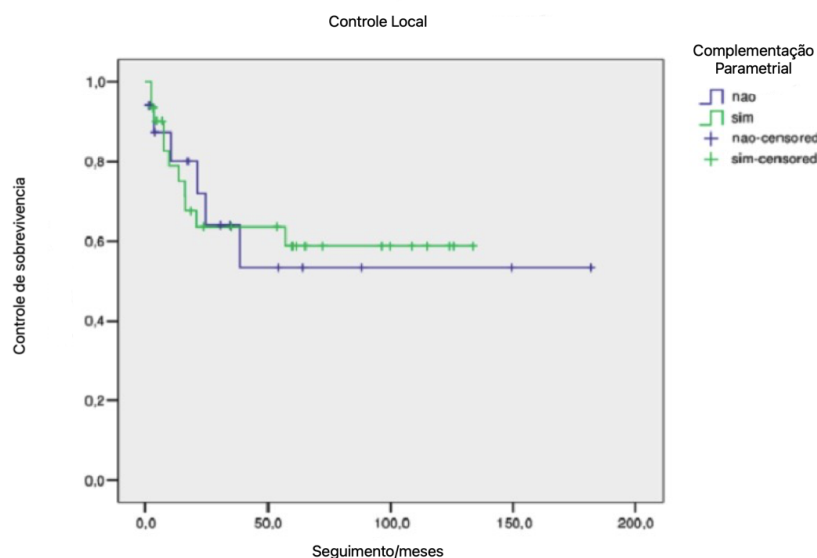
Figura 6 – Gráfico do controle local das pacientes segundo a idade



	Chi- quadrado	df	Significância
Log Rank	3,703	1	,054

Na figura 7 o gráfico representa o controle local segundo o uso ou não de boost parametrial, mostrando as trajetórias de risco para as pacientes com e sem complementação parametrial, sendo a linha verde representando as pacientes que receberam a complementação e a linha azul representando as que não receberam. As linhas permanecem próximas durante grande parte do tempo de seguimento, reforçando a conclusão de que não houve diferença significativa no risco entre os grupos. Observa-se que o mesmo não teve influência estatística no CL ($p=0,837$).

Figura 7- Gráfico do controle local, função de risco das pacientes que realizaram ou não o boost parametrial

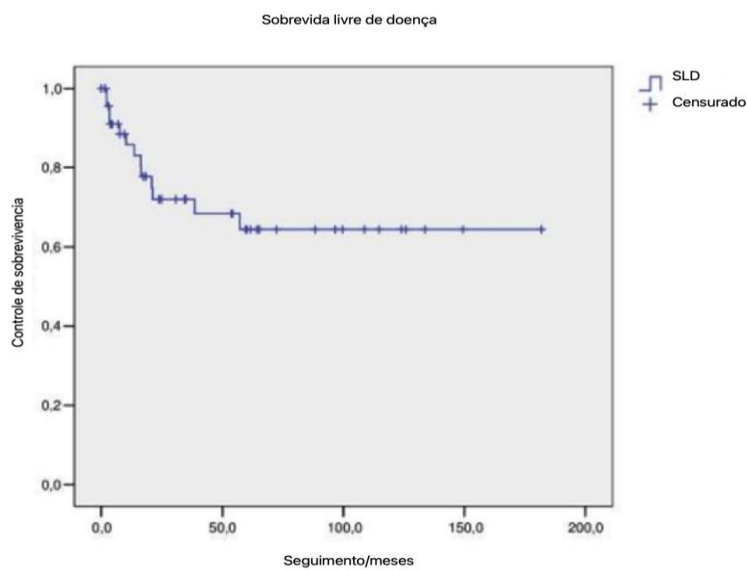


	Chi- quadrado	df	Significância
Log Rank	,014	1	,837

5.5 Sobrevida livre de doença

A taxa bruta de SLD foi de 48,1%. Através do método de Kaplan Meier se observou que a probabilidade de CL aos 2 anos foi de 64,6 % e aos 5 anos de 57%, como mostra a figura 8 do gráfico da SLD.

Figura 8 – Gráfico representativo da função de sobrevivência



5.5.1 Análise univariada da sobrevida livre de doença

Observamos na tabela 8 abaixo, que o fator de influência na SLD estatisticamente significativo foi o uso de tecnologias avançadas quando comparada a técnica 2D ($p < 0,001$), indicando que existe uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida desse grupo, como mostrado acima na figura 5.

Tabela 8.

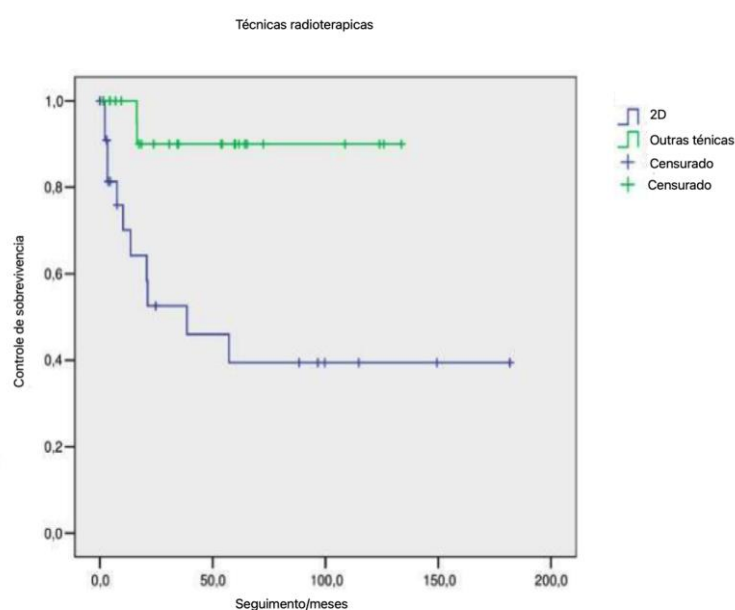
Variável		N	Censurados	%	Log Rank
Idade 50 idade	<	26	20	76,9	0,054**
	>	22	15	68,2	
Idade 65 anos	<	26	20	76,9	0,168
	>	22	15	68,2	
Raça	branco	27	18	66,7	0,120
	Outros	21	17	81	
Histologia	CEC	35	26	74,3	0,886
	Adenoca	13	9	69,2	
Patologia	Sim	13	9	69,2	0,803
	Não	35	26	74,3	
LND +	Sim	25	16	64	0,258
	Não	23	19	82,6	
QT	Sim	37	27	73	0,504
	Não	11	8	72,7	
Técnicas	2D	24	13	54,2	0,001*
	Avançadas	24	22	91,7	
Boost Param	Sim	31	22	71	0,837
	Não	17	13	76,5	
Dose BADT	6,0 Gy	8	6	75	0,962
	7,0 Gy	40	29	72,5	
Total		48	35		

*Resultado estatístico significante

** Resultado marginalmente significativo

A figura 9 representa o teste de igualdade das distribuições de sobrevida para os diferentes níveis de terapia 2D vs técnicas avançadas. A análise de Kaplan-Meier mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,001$). Sugerindo que as técnicas 3D e IMRT podem estar associadas a melhores taxas de sobrevida livre de doença.

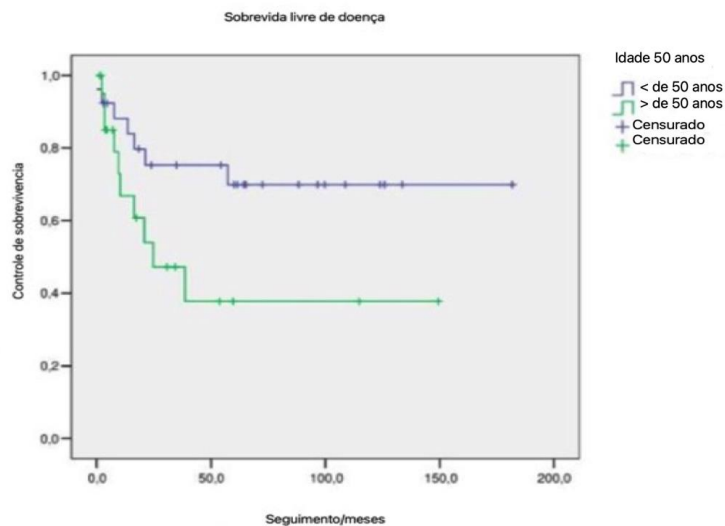
Figura 9 – Gráfico representando os níveis de terapias, 2D, 3D e IMRT



	Qui- Quadrado	Df	Significância.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,115	1	,001

O gráfico da figura 10 mostra a sobrevida livre de doença segundo a idade maior e menor de 50 anos. Na análise de Kaplan-Meier apresentada, a sobrevida é comparada entre pacientes com menos de 50 anos e com 50 anos ou mais. A figura abaixo mostra que as diferenças não são estatisticamente significativas, mas são marginalmente significativas ($p=0,054$ para Log Rank). Sugerindo que a idade pode ter um impacto na sobrevivência.

Figura 10- Gráfico da sobrevida livre de doença referente a idade < e > de 50 anos



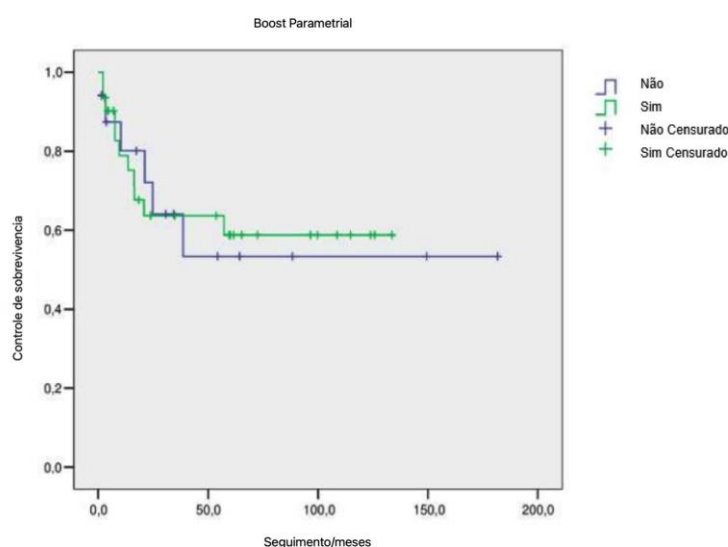
	Qui- Quadrado	df	Significância
Log Rank (Mantel-Cox)	3,703	1	,054

Em relação ao Boost Parametrial, podemos observar o controle de sobrevida livre de doença em relação a técnica 2D em comparação a técnica 3D ou outras técnicas, a idade das pacientes quando se compara mulheres abaixo ou acima de 50 anos, assim como quando se compara mulheres abaixo ou acima de 65 anos.

O gráfico abaixo mostra a curva azul, representando as pacientes que não receberam o BP, mostrando uma sobrevida inicialmente mais alta que a das pacientes que realizaram o BP na curva verde, onde mostra que após um tempo, ambas as curvas se estabilizaram, indicando uma sobrevida semelhante a longo prazo.

Na figura 11 o gráfico mostra sobrevida livre de doença segundo a realização ou não de Boost Parametrial.

Figura 11- Gráfico da sobrevida livre de doença segundo a realização ou não de boost parametrial



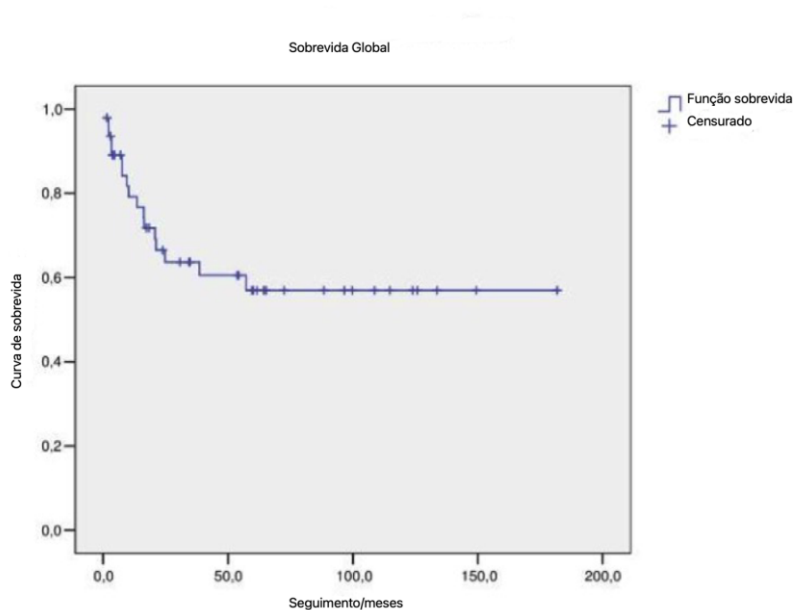
	Qui- Quadrado	df	Significância
Log Rank (Mantel-Cox)	,004	1	,953

5.6 Sobrevida Global

A taxa bruta de SG foi de 52,1% com taxas atuariais através do método de Kaplan Meier aos 2 e 5 anos de 62,6% e 51,1% respectivamente.

A curva de sobrevida apresentada no gráfico abaixo, mostra o tempo de seguimento no eixo horizontal e a função sobrevida no eixo vertical. Observamos uma queda inicial acentuada na probabilidade de sobrevivência, que se estabiliza depois de aproximadamente 50 meses de seguimento. A linha horizontal longa no final sugere que não houve mais eventos após um certo ponto, e a sobrevivência permaneceu constante.

Figura 12 – Gráfico da sobrevida global



5.6.1 Análise univariada relacionada a SG, expressas na tabela 9.

Tabela 9.

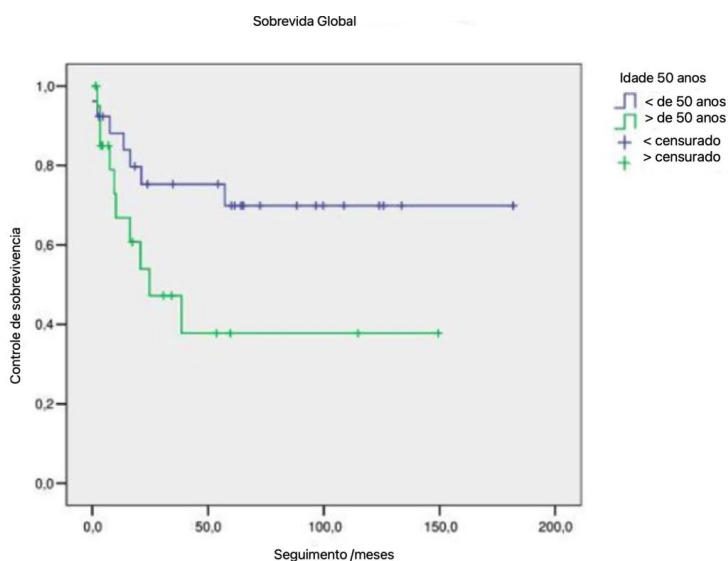
Variável		N	Censurados	%	Log Rank
Idade 65 anos	<	40	19	47,5	0,020*
	>	8	6	75,0	
Idade 50 anos	<	26	14	53,8	0,054**
	>	22	11	50	
Raça	branco	27	13	48	0,349
	Outros	21	12	57.1	
Histologia	CEC	35	22	62,9	0,700
	Adenoca	13	3	23,1	
Patologia	Sim	35	20	57,1	0,773
	Não	13	5	38,5	
LND +	Sim	23	13	56,5	0,556
	Não	2	12	48	
QT	Sim	37	19	51,4	0,881
	Não	11	6	54,5	
Técnicas	2D	24	17	70,8	0,001*
	Avançadas	24	6	25,0	
Boost Param	Sim	31	17	54,8	0,907
	Não	17	8	47,1	
Dose BADT	6,0 Gy	8	3	37,5	0,729
	7,0 Gy	40	22	55	

*Resultado estatístico significativo

** Resultado marginalmente estatístico

No gráfico da figura 13, quando se compara a sobrevida global entre as pacientes com idade menor a 50 anos e com 50 anos ou mais, mostrou que as diferenças não são estatisticamente significativas, mas são marginalmente significativas ($p=0,054$ para Log Rank). Sugerindo que a idade pode ter um impacto na sobrevivência.

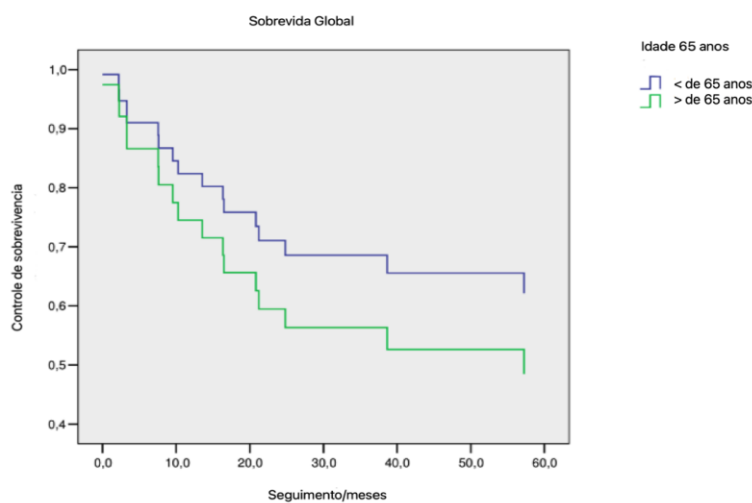
Figura 13 – Gráfico da sobrevida global, em relação a idade < > de 50 anos



	Chi- Quadrado	Df	Significância.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.703	1	,054

A figura 14 representa a sobrevida global segundo a idade das pacientes maiores e menores de 65 anos, e quando se compara a sobrevida global entre essas pacientes, mostrou que as diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,020$ para Log Rank). Sugerindo que a idade maior ou menor de 65 anos tem um impacto na sobrevivência.

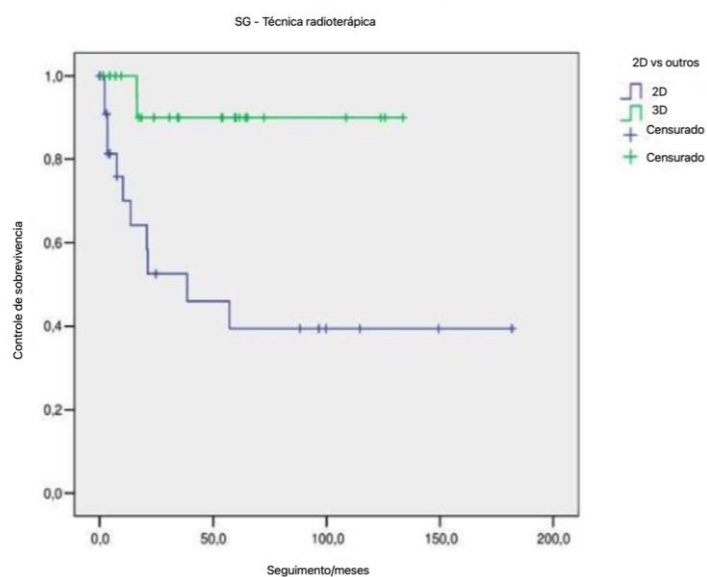
Figura 14 – Gráfico representativo da sobrevida global segundo idade < e > de 65 anos



	Qui- Quadrado	df	Significância.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,703	1	0.020

A comparação da técnica de radioterapia 2D com outras técnicas (3D e IMRT), o teste Log Rank (Mantel-Cox)) mostrou diferença estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,001$). A linha azul, presumivelmente representando a técnica 2D, mostra uma sobrevivência cumulativa menor do que a linha verde, que representa as outras técnicas. Isso sugere que as técnicas 3D e IMRT podem estar associadas a melhores taxas de sobrevivência em comparação com a técnica 2D. expressos no gráfico. Na figura 15 o gráfico representa a sobrevida global segundo a utilização da técnica de radioterapia externa, das pacientes.

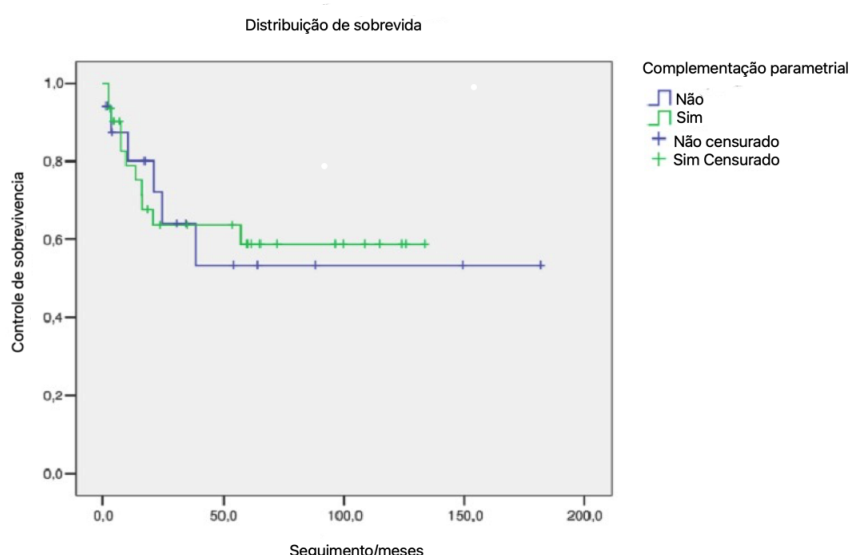
Figura 15 – Gráfico representativo da sobrevida global segundo a utilização da técnica de radioterapia externa



	Chi- Quadrado	Df	Significância.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,115	1	,001

Na figura 16, vemos as distribuições de sobrevida segundo a realização do boost parametrial. A curva azul, que representa os pacientes sem complementação parametrial, mostra uma sobrevida inicialmente mais alta que a dos pacientes com complementação (curva verde), mas após um tempo, ambas as curvas se estabilizam, indicando uma sobrevida semelhante a longo prazo. Sugerindo que não houve diferenças estatísticas na sobrevida global entre os pacientes com e sem complementação parametrial.

Figura 16 – Gráfico de distribuições de sobrevida segundo a realização do boost parametrial



	Qui- Quadrado	df	Significância.
Log Rank (Mantel-Cox)	,014	1	,907

Na análise da regressão múltipla, quando agrupadas as variáveis contempladas na logística simples, foi observado que houve um aumento da chance de SG de até 5,9 vezes em pacientes submetidos às técnicas de RT avançadas quando comparado aos pacientes que fizeram radioterapia com a técnica 2D (RR: 5,94 / $p=0,009$) o que mostra a figura 17.

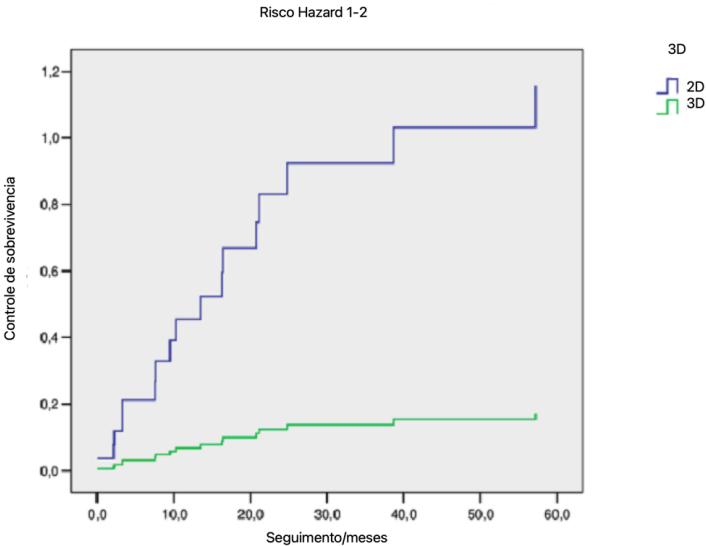
A tabela 10 mostra a função de risco de toxicidade acumulado pela análise de regressão de Cox. Verifica-se que a técnica avançada (0,179), cada uma das técnicas (p=0,137) não se associaram a aumento na taxa de toxicidade.

Tabela 10. Variável de equação

Variável	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp (B)
3D	,658	,443	2,208	1	,137	1,932

Variável	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp (B)
2D vs Outros	-0,628	,447	1,816	1	0,179	,548

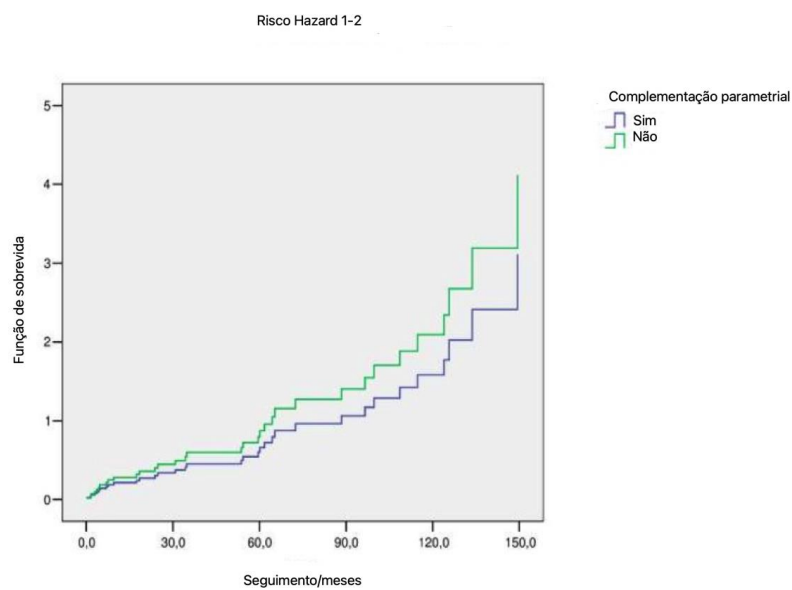
Figura 17- Gráfico da análise da regressão múltipla



Variável	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp (B)
Boost parametrial	-,280	,416	5,943	1	,009	,756

O gráfico da figura 18 representa a função de risco acumulado mostrando as trajetórias de risco para as pacientes com e sem (BP), com a linha verde representando aqueles que receberam a complementação e a linha azul representando os que não receberam.

Figura 18– Gráfico de função de risco acumulado mostrando as trajetórias de risco para as pacientes com e sem BP



Variável	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp (B)
Boost parametrial	-,280	,416	,179	1	,501	,756

A tabela a seguir representa as pacientes que tiveram algum tipo de complicação no pós tratamento, que receberam ou não a complementação parametrial (BP).

Tabela 11.

Variável	Sim	Não
Boost	31	17
Complicações grupo não BP	4	13
Complicações grupo sim BP	20	11

Qui- Quadrado	df	Significância
7.38	1	0,007

6. DISCUSSÃO

Um dos desafios deste trabalho está relacionado ao tratamento do CCU EC IIB (classificação segundo FIGO 2009) com RT radical, onde a realização da complementação parametrial, ainda ocorre de forma aleatorizada, sem uma indicação clínica ou guia específico. Radioncologistas vem usando critérios individuais para definir a realização da complementação parametrial. A definição do estágio clínico II ainda é em exame clínico, um método subjetivo e poucos são os centros que utilizam a RM a confirmação da extensão da lesão. Além disso, a RM somente foi incorporada para estadiamento na revisão da FIGO de 2018, permitindo agora que as técnicas de imagem transversais e resultados patológicos sejam incorporados no estadiamento da doença.

Fenkell et al. 2011, concluiu em seu estudo que há pouco consenso quanto às indicações, técnica ideal ou dose de BP em pacientes com CCU localmente avançado após avaliarem seis pacientes com câncer cervical IIB e IIIB, as pacientes foram tratadas com quimiorradioterapia definitiva e braquiterapia guiada por (RM). E o planejamento da braquiterapia foi resumido volumetricamente para os OARS nos 2 cm³ mais expostos de um órgão, com doses bastante heterogêneas de BP, como 5–20 Gy aos paramétrios além dos 40–45 Gy de EBRT pélvica, dependendo do estágio da doença segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. Resultou em um aumento de mais de 50% da cobertura do volume alvo clínico de alto risco para bexiga, reto e sigmóide, com o BP.

Gultekin M,G, et al, em um estudo retrospectivo avaliou o impacto do BP à radioterapia de feixe externo adjuvante nos resultados oncológicos e na toxicidade em pacientes com câncer do colo do útero. Foram incluídas no estudo um total de 480 pacientes, com idade média de 51 anos. Não houve diferença nas taxas de SG em 5 anos (87% vs 79%, $p=0,11$), SLD (74% vs 71%, $p=0,49$), CL (78% vs 76%, $p=0,16$) e sobrevida livre de metástase à distância (85% vs 76%, $p=0,09$) entre os grupos de tratamento. Em nosso estudo as pacientes que fizeram o BP foram (87,1%) e tinham $\leq$, ao passo que (45,83% tinham menos de 50 anos. Na análise univariada a idade de corte 65 anos não teve peso com significância estatística no CL ($p=0,065$) SG ($p=0,005$). Já quando o corte foi aos 50 anos, ou seja, próximo a mediana de idade de nosso estudo, a idade inferior a 50 anos foi marginalmente significativa ao CL e SLD ($p=0,054$).

Bailleux et al., realizaram um estudo retrospectivo para avaliar efeitos colaterais em pacientes que receberam a complementação parametrial para CCU analisando prontuários de

33 pacientes, com idade mediana de 56 anos, entre os anos de 2011 e 2014. O resultado obtido foi que pacientes submetidas a BP apresentaram toxicidade aguda até 6 meses após o tratamento, sendo os efeitos colaterais mais observados: distúrbios urinários, gastrointestinais, infecções e hemorragias. Em nosso estudo, as pacientes que realizaram BP apresentaram os seguintes efeitos colaterais e as taxas de complicações encontradas pós tratamento representou um total de 22,9%, sendo elas: estenose vaginal, incontinência urinária, irritações dos intestinos grosso e delgado, cistite, retite grau I, estenose actínea do reto e neuropatia, como relatado na literatura (Bailleux et al., 2016). Nossos dados referentes a idade média das pacientes ao serem diagnosticadas com CCU, corrobora com os encontrados na literatura, pois em nosso estudo, a média de idade foi de 48,5 anos, mostrando que o CCU é geralmente diagnosticado em mulheres mais jovens.

Lamont et al avaliaram o resultado do tratamento por idade e status socioeconômico de 1.588 mulheres com câncer invasivo do colo do útero residentes no oeste da Escócia, diagnosticadas entre 1980 e 1987. Foi encontrada uma forte correlação entre o status socioeconômico baixo. Notou-se, assim como em nossa análise, que mulheres com idade > 45 anos apresentaram menor probabilidade de sobreviver em relação às pacientes < 45 anos ($p > 0,05$).

Cohen et al utilizando os registros (SEER 21 e 18) estudaram as taxas de incidência ajustadas por idade entre os casos diagnosticados entre 2000 e 2018 (SEER21) e as taxas de mortalidade baseadas na incidência entre as mortes de 2005 a 2018 (SEER18), por 100.000 pessoas-ano. As taxas foram estratificadas por subtipo histológico e raça/etnia (incidência e mortalidade), e estágio, idade no diagnóstico e medidas de determinantes sociais de saúde no condado (apenas incidência). Como resultado, verificou-se que a incidência de CCU foi mais alta em mulheres negras e hispânicas, enquanto as taxas de incidência de adenocarcinoma cervical foram mais altas entre mulheres brancas, particularmente para adenocarcinomas localizado. As mulheres negras apresentaram as maiores taxas de mortalidade geral e a menor sobrevida relativa em 5 anos, independentemente do subtipo e do estágio ($p < 0,05$), o que não pode se confirmar com nossos resultados, provavelmente pela forte miscigenação racial e dificuldades individuais em inclusão em grupos específicos de raça e cor da pele.

Mulheres ao serem diagnosticadas com adenocarcinoma em comparação com todos os outros grupos raciais/étnicos, apresentam as taxas de mortalidade mais altas provavelmente atribuídas a um diagnóstico em estágio mais avançado (Cohen et al., 2023). Em nossa casuística, por apresentarmos uma população muito mais miscigenada, optamos por comparar

os resultados de declarados brancos versus outros, indicando que não há diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre os grupos raciais resultando em CL (p valor 0,120), SLD (p valor 0,942) e SG (p = 0,331).

Pacientes que apresentavam patologia associada e que realizaram a complementação, representaram 08 pacientes (25,8%), e 05 (31,3%) que apresentavam patologia associada e não realizaram a complementação parametrial. Em relação às pacientes que não tinham patologia associada e realizaram a complementação parametrial foram 23 pacientes (74,2%) e 11 (68,8%) não tinham patologia associada e não fizeram a complementação parametrial. (p = 0,739). Mais de 50% das pacientes apresentavam linfonodos comprometidos, sendo 54,8% do grupo que fez a complementação parametrial e 45,2% do grupo que não fez a complementação parametrial (p = 0,995).

Santos et al., em estudo transversal, realizado a partir de dados de prontuário do INCA e pela Fundação Oncocentro, entre 2000 e 2009, avaliaram 37 mil mulheres, dos quais 11.221 com diagnóstico de EC IIB. As mulheres declaradas como pretas foram em maior quantidade (58,9% dos casos) e apresentaram diagnóstico e estadiamento mais avançado da doença, em relação às mulheres de outras etnias, devido à disparidade socioeconômica presente no país (Santos et al., 2014). Na análise univariada de nosso estudo, se observou que há uma tendência com significado estatístico marginal a uma melhor taxa de SG entre as mulheres brancas quando comparadas com outras etnias (p < 0,054).

Einhorn et al realizaram uma revisão sistemática de ensaios de RT em vários tipos de tumores, sendo realizado pelo Conselho Sueco de Avaliação de Tecnologia em Cuidados de Saúde (SBU). Os procedimentos para avaliação da literatura científica são descritos separadamente (Acta Oncol 2003; 42: 357-65). A síntese da literatura sobre RT para câncer cervical é baseada em dados de 1 meta-análise e 34 ensaios randomizados. No total, estão incluídos 35 artigos científicos, envolvendo 7.952 pacientes. Os resultados foram comparados com os de uma revisão semelhante de 1996, incluindo 34.024 pacientes. A conclusão foi que existem evidências científicas de que a radioquimioterapia concomitante melhora a SLD e a SG em comparação com a RT isolada no CCU inicial. Nossa análise não conseguiu mostrar uma diferença estatisticamente significativa tanto em termos de SG, SLD nas pacientes analisadas, provavelmente pela característica retrospectiva e pequeno número de casos observados (p>0,05).

Sturdza et al., e Lucia et al., em estudos com diferentes esquemas de BATD (5,5 Gy - 5 frações, 6 Gy - 4 frações, 7Gy - 3 frações e 9 Gy - 2 frações), puderam concluir que a melhor

dose por fração foi de 28 Gy em 4 frações, esquema de dose igual ao utilizado em 80% das pacientes em nosso estudo.

Em um estudo retrospectivo realizado por Lazzari et al. em junho de 2014 a dezembro de 2017, analisaram se o aumento da dose de RT com a utilização da técnica IMRT seria viável para pacientes não aptas para a realização da braquiterapia, 25 pacientes eram não aptas, com idade mediana de 55 anos (intervalo, 30-82) com câncer cervical localmente avançado/metastático. A dose administrada total foi de 45-50,4 Gy em 25-28 frações (1,8 Gy/fração), o resultado mostrou que houve um aumento em termos de toxicidade com resultados promissores em termos de controle local e sobrevivência geral. Em nosso estudo, pacientes realizaram a EBRT com técnicas avançadas mostraram o impacto em CL, SLD e SG ($P=0,001$)

Corroborando com nossos resultados, Rajasooriyar et al fizeram uma análise retrospectiva de 193 pacientes com CCU locorregionalmente avançados tratados com intenção curativa por meio de radioterapia externa e braquiterapia. Observando a diferentemente de nosso estudo que a presença de LNDs acometidos estava associada a pior prognóstico ($P = 0,002$) e que o CCU com parâmetros clinicamente envolvidos pode ser tratado adequadamente sem BP.

Arya et al em trabalho publicado afirmaram que o BP é usado em CCU localmente avançados para complementar a dose de radiação. No entanto, tornou-se controverso para o EC IIB na era da braquiterapia guiada por imagem. Através de uma análise de 100 mulheres taradas entre 2001 e 2017, notaram que 41 receberam BP; Assim como em nosso estudo a SG em 2 anos foi de 78% e o CL de 88% e o BP não se associou a nenhum resultado na análise multivariada.

Diferentemente de nosso estudo, onde foi possível identificar que 53,2% das mulheres diagnosticadas com CCU, apresentavam comprometimento linfonodal e realizaram BP, Choi et al., ao fazerem o mesmo tipo de análise em relação ao comprometimento linfonodal, concluíram que 36,5% das pacientes apresentaram comprometimento de linfonodos e, desse percentual, 72,7% realizaram complementação parametrial, obtendo resposta completa em 80% dos casos após acompanhamento em 43 meses. Concluíram que o reforço de dose pode contribuir na melhora e controle loco-regional.

Costa et al., avaliaram 389 pacientes com diagnóstico de CCU no período de 2012 a 2017 em relação às patologias associadas e, constatou-se que: hipertensão arterial estava presente em 20,1% e hipertensão arterial mais obesidade em 8,2%. Em nosso estudo, as

patologias associadas não tiveram relação estatisticamente significativa com CL, SLD e SG ($p>0,05$).

Villafranca et. al., avaliaram retrospectivamente 57 pacientes tratadas entre 2016 e 2017, observando que o controle local para CEC foi de 94,3% e 79% para adenocarcinoma, e para SG em 5 anos em pacientes que realizaram BP. Concluíram que para CEC atingiu 53,3% das pacientes e para adenocarcinoma apenas 30%. Matsuzaki et al. obtiveram resultados semelhantes em seu estudo com 714 pacientes, mostrando que 40,7% das pacientes com CEC apresentaram SG em 5 anos quando comparadas a 23,7% das com adenocarcinoma. Em nosso estudo, não conseguimos um resultado estatisticamente significativo sobre diferentes respostas para os diferentes tipos histológicos ($p>0,05$), apesar disto já está bem claro na literatura, provavelmente devido ao relativamente pequeno número de casos estudados.

Faivre et al. pontuaram que a SLD foi de 67,6% para mulheres acompanhadas por 2 anos e 57,4% em 5 anos (Faivre et al., 2023). Em nosso estudo, a SLD atuarial em 2 e 5 anos foram 53,2%, e 48%, respectivamente.

Finalmente, por se tratar de um estudo retrospectivo, não conseguimos correlacionar a incidência de complicações agudas ou tardias com a presença ou ausência do BP, decorrente da diversidade de toxicidade e grau dos mesmos encontrados. verificamos a ocorrência em 11 (22,9%) pacientes, sendo: estenose vaginal, incontinência urinária, irritações dos intestinos grosso e delgado, cistite, retite grau I, estenose actínea do reto, neuropatia. Huang et al. estudaram, de maio de 1993 a dezembro de 1996, 191 pacientes com CCU EC IIB-IVA tratados com RT com intenção curativa. Cento e vinte e sete (66,5%) pacientes receberam BP. As taxas de proctite geral em três anos de grau $\geq 2-4$ foram 30% e 15%, ($P = 0,0022$). Na análise multivariada da proctite por radiação geral e de Grau 2-4, BP foi o fator prognóstico independente ($P = 0,0002$ e $0,0030$, respectivamente).

7. CONCLUSÃO

O BP se associou de forma estatisticamente significativa com o surgimento de complicações no pós-tratamento das pacientes, mas não influenciou de forma estatisticamente significativa no CL, na SLD e na SG.

O uso de técnicas avançadas de radioterapia se associou de forma estatisticamente significativa com melhora no CL, na SLD e na SG.

A idade ≤ 50 anos no momento do tratamento tende a favorecer o CL e SG e a idade < 65 anos se associou com significância estatística melhor na SG.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.

2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. (Brasil)[Internet]. Câncer. Tipos de câncer. Câncer de colo do útero. INCA, 2022/estimativa Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/corpo-do-utero>. [Citado 2024 jul 05].

3. Maocha, Izamara Gomes Development of formulations for drug delivery for the treatment of cancerous lesions caused by the Human Papilloma Virus (HPV). MS thesis. University of Beira Interior (Portugal), 2021.

4. Effect of waiting time for radiotherapy on five-year overall survival in women with cervical cancer, 1995-2010. *Cad Public health*. 2015 Nov;31(11):2437-48. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00004015. PMID: 26840822.

5. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. Database System Cochrane Rev. 2015 7 de abril;(4):CD010260. doi: 10.1002/14651858. CD010260.pub2. Atualização em: Cochrane Database Syst Rev. 2022 Ago 22;8:CD010260. doi: 10.1002/14651858. CD010260.pub3. PMID: 25847525.

6. VIAS, P. et al. A prospective study comparing hemoglobin levels and response in patients of locally advanced carcinoma cervix receiving accelerated chemoradiation versus conventional chemoradiation. *Journal of radiation and cancer research*. 2019. 3 (10): 135- 140.

7. Lu S, Wang S, Kim RY, Zhang J, Wang X, Wang W, Zhu G, Zhou J, Tan Y, Tan M, Li M, Yin G, Li J, Feng M, Lang J. Clinical outcomes of conventional HDR intracavitary brachytherapy combined with complementary applicator-guided intensity modulated radiotherapy boost in patients with bulky cervical tumour. *BJOG*. 2023 Jan;130(2):231-237. doi: 10.1111/1471-0528.17340. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36330947.

8. Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1337-43. doi: 10.1080/02841860802266698. PMID: 18663651

9. Cheng JY, Huang EY, Hsu SN, Wang CJ. Simultaneous integrated boost (SIB) of the parametrium and cervix in radiotherapy for uterine cervical carcinoma: a dosimetric study using a new alternative approach. *Br J Radiol.* 2016 Dec;89(1068):20160526. doi: 10.1259/bjr.20160526. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27706947; PMCID: PMC5604918.

10. Yin G, Wang P, Lang J, Tian Y, Luo Y, Fan Z, Tam KY. Dosimetric study for cervix carcinoma treatment using intensity modulated radiation therapy (IMRT) compensation based on 3D intracavitary brachytherapy technique. *J Contemp Brachytherapy.* 2016 Jun;8(3):221-32. doi: 10.5114/jcb.2016.60590. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27504132; PMCID: PMC4965499.11. Dinhani, Taís Raquel Batisoco. "Alterações citopatológicas cervicais associadas ao uso de métodos contraceptivos." (2023)

12. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em 05 de jul. de 2024.

13. Akbulut M, Gündoğan M, Yörükoğlu A. Clinical and pathological characteristics of lipoleiomyoma of the uterine corpus: a review of 76 cases. *Balkan Med J.* 2014 Sep;31(3):224-9. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.13079. Epub 2014 1o de setembro. PMID: 25625021; PMCID: PMC4299967.

14. Mandić A, Stevanović N, Gutic B, Maričić S, Nikin Z, Šolajić N. Histopathological correlation of cervical biopsy and tissue after excision in patients with precancerous lesions of the cervix. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jul;304(1):223-230. doi: 10.1007/s00404-020-05911-w. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389101.

15. Liu P, Ji M, Kong Y, Huo Z, Lv Q, Xie Q, Wang D, Chen B, Wang H, Cui Z, Wang Q, Bin X, Lang J, Chen C. Comparison of survival outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma of the cervix after radical radiotherapy and chemotherapy. *BMC Cancer.* 2022 Mar 25;22(1):326. doi: 10.1186/s12885-022-09401-x. PMID: 35337279; PMCID: PMC8957141.

16. Habara K, Nishikori A, Kiyama J, Nakashima M, Koda M, Sasaki K, Sakashita T, Tanaka N, Yonehara S. A case of coexistent poorly differentiated adenosquamous carcinoma (glassy cell carcinoma), usual-type adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma in situ of the cervix. *Med Mol Morphol*. 2023 Sep;56(3):217-224. doi: 10.1007/s00795-023-00354-z. Epub 2023 May 2. Erratum in: *Med Mol Morphol*. 2023 Sep;56(3):225-226. doi: 10.1007/s00795-023-00358-9. PMID: 37129713; PMCID: PMC10415468.

17. Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer* 2017; **123**: 2404–12. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2004. National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2007.

18. Guo H, Gao S, Kong W. Stratified Prognostic Comparison Between Stage IIB-IVA Cervical Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: A SEER Database-Based Study. *Int J Womens Health*. 2024 Apr 4;16:579-590. doi: 10.2147/IJWH.S446644. PMID: 38596195; PMCID: PMC11001550.

19. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2196-202. doi: 10.1002/cncr.11371. PMID: 12712471.

20. Xiao ML, Fu L, Ma FH, Li YA, Zhang GF, Qiang JW. Comparison of MRI features among squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma, usual-type endocervical adenocarcinoma and gastric adenocarcinoma of cervix. *Magn Reson Imaging*. 2024 Oct;112:10-17. doi: 10.1016/j.mri.2024.06.002. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38848968.

21. Smith AJB, Beavis AL, Rositch AF, Levinson K. Disparities in the Diagnosis and Treatment of Cervical Adenocarcinoma Compared to Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of the National Cancer Database, 2004-2017. *J Bass Genit Tract Dis*. 2023 Jan 1;27(1):29-34. doi: 10.1097/LGT.00000000000000702. Epub 2022 14 de setembro PMID: 36102632; PMCID: PMC9771932.

22. Jesus M, Tang W, Sadjadi M, Belmonte AH, Poon TP. Carcinoma of the cervix with extensive involvement of the endometrium and myometry. *Gynecol Oncol*. 1990 Feb;36(2):263-70. doi: 10.1016/0090-8258(90)90185-n. PMID: 2404840

23. Stolnicu S, Allison D, Patrichi A, Flynn J, Iasonos A, Soslow RA. Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Review of Morphological Appearances Found in Human Papillomavirus-Associated and Papillomavirus-Independent Precursor Tumors and Lesions. *Adv Anat Pathol*. 2024 Jan 1;31(1):1-14. doi: 10.1097/PAP.00000000000000411. Epub 2023 28 de aug. PMID: 37638549; PMCID: PMC10841279.
24. Marchocki Z, Swift B, Covens A. Small Cell and Other Rare Histologic Types of Cervical Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022 Nov;24(11):1531-1539. doi: 10.1007/s11912-022-01316-x. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35947285.
25. Wang R, Xiao Y, Ma L, Wu Z, Xia H. Exploring a Better Adjuvant Treatment for Surgically Treated High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(6):398-405. doi: 10.1159/000527661. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273460; PMCID: PMC9909714.
26. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix, a systematic review of the literature. *Câncer BMC*. 2018;18((1)):530. [PubMed] [Google Acadêmico] [Lista de referência]
27. JOSE GUTIERREZ, Yasmina et al. Uterine malignant mixed Müllerian tumors. *Rev. chil. obstet. gynecol.* [online]. 2011, vol.76, n.6 [cited 2024-07-09], pp.420-426. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262011000600009&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-7526. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262011000600009>.
28. Jedlicka P. Ewing Sarcoma, an enigmatic malignancy of likely progenitor cell origin, driven by oncogenic transcription factor fusions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010 Mar 19;3(4):338-47. PMID: 20490326; PMCID: PMC2872742.]
29. FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics / **FIGO**. Internet resource [Citado em 2024 jun10]
30. JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA NATIONAL CANCER INSTITUTE. (Brazil)[Internet]. Cancer. Types of cancer. Cervical cancer. INCA, 2022/estimativa Available at: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/corpo-do-utero>. [Quoted 2024 Jul 05].

31. UICC / <https://www.uicc.org>

32. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Dec;40(4):731-57. doi: 10.1016/j.ogc.2013.08.008. PMID: 24286998.

33. Healy BJ, van der Merwe D, Christaki KE, Meghzifene A. Cobalt-60 Machines and Medical Linear Accelerators: Competing Technologies for External Beam Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 Feb;29(2):110-115. doi: 10.1016/j.clon.2016.11.002. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27908503.

34. Tornero-López AM, Guirado D. Radiobiological considerations in combining doses from external beam radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018 Nov-Dec;23(6):562-573. doi: 10.1016/j.rpor.2018.05.007. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30534020; PMCID: PMC6277272.

35. Annede P, Cosset JM, Van Limbergen E, Deutsch E, Haie-Meder C, Chargari C. Radiobiology: Foundation and New Insights in Modeling Brachytherapy Effects. *Semin Radiat Oncol.* 2020 Jan;30(1):4-15. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.08.009. PMID: 31727299.

36. Sturdza et al., Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, Petric P, Segedin B, Jurgensliemk-Schulz IM, Nomden C, Gillham C, McArdle O, Van Limbergen E, Jansen H, Hoskin P, Lowe G, Tharavichitkul E, Villafranca E, Mahantshetty U, Georg P, Kirchheiner K, Kirisits C, Tanderup K, Lindegaard JC. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016 Sep; 120(3):428-433.

37. Duan J, Kim RY, Elassal S, et al. Conventional high-dose brachytherapy with concomitant complementary IMRT boost: a new approach to improve cervical tumor dose coverage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:765–771. [[PubMed](#)] [[Google Acadêmico](#)][[Lista de referência](#)].

38. Kim N, Park W, Cho WK, Cho YS. Clinical outcomes after positron emission tomography/computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervical cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022 Dec;18(6):743-750. doi: 10.1111/ajco.13758. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35366364.
39. Thakur N, Kaur H, Kaur S, Lehal P, Sudan M, Jain N, Sharma R, Sharma A. Comparative Analysis of VMAT and IMRT Techniques: Evaluation of Dose Constraints and Bone Marrow Sparing in Cervical Cancer Patients Undergoing Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024 Jan 1;25(1):139-144. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.1.139. PMID: 38285777; PMCID: PMC10911720.
40. Renard-Oldrini S, Guinement L, Salleron J, Brunaud C, Huger S, Grandgirard N, Villani N, Marchesi V, Oldrini G, Peiffert D. Comparaison entre arthrothérapie volumétrique modulée et tomothérapie pour le cancer du col utérin, avec irradiation lomboaortique [Dosimetric comparison between VMAT and tomotherapy with para-aortic irradiation for cervix carcinoma]. *Cancer Radiother*. 2015 Dec;19(8):733-8. French. doi: 10.1016/j.canrad.2015.05.031. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26547380.
41. Alexander SE, Hopkins N, Lalondrelle S, Taylor A, Titmarsh K, McNair HA. RTT-led IGRT for cervix cancer; training, implementation and validation. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2019 Dec 16;12:41-49. doi: 10.1016/j.tipsro.2019.10.007. PMID: 32095554; PMCID: PMC7033802.
42. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, Jones E, Kirisits C, Thomadsen B, Erickson B; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):47-52. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.002. PMID: 22265437; PMCID: PMC3489267.
43. Lin AJ, Samson P, Zoberi J, Garcia-Ramirez J, Williamson JF, Markovina S, Schwarz J, Grigsby PW. Concurrent chemoradiation for cervical cancer: Comparison of LDR and HDR brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019 May-Jun;18(3):353-360. doi: 10.1016/j.brachy.2018.11.008. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30971370; PMCID: PMC7477730).

44. Rao V, Zade B, Singh S, Narayanan VKS, Moundekar P. Fletcher suit or ring: A comparison of Fletcher suit and ring applicators for retroverted uteri. *J Contemp Brachytherapy*. 2024 Apr;16(2):128-131. doi: 10.5114/jcb.2024.138840. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38808206; PMCID: PMC11129649.
- 45 Decker WE, Erickson B, Albano K, Gillin M. Comparison of traditional low-dose-rate to optimized and nonoptimized high-dose-rate tandem and ovoid dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jun 1;50(2):561-7. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01542-5. PMID: 11380246.
46. Kissel M, Silva M, Lequesne J, Grellard JM, Loiseau C, Barraux V, Lerouge D, Lecornu M, Lesaunier F, Haie-Meder C, Chargari C, Thariat J. Impact of suboptimal tandem implantation on local control and complications in intracavitary brachytherapy for cervix cancer. *Brachytherapy*. 2019 Nov-Dec;18(6):753-762. doi: 10.1016/j.brachy.2019.08.004. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495576.
47. Thibodeau R, Simone BA, Tanny S, Hahn SS, Aridgides PD. Advantages of real-time transabdominal ultrasound guidance in combined interstitial/intracavitary cervical brachytherapy: a case-based review. *J Contemp Brachytherapy*. 2021 Apr;13(2):211-220. doi: 10.5114/jcb.2021.105290. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33897796; PMCID: PMC8060964.
48. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 10;25(20):2952-65. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8324. PMID: 17617527.
- 49 Arya R, Giurcanu M, Jutzy JM, Peters P, Daily EW, Golden DW, McCall AR, Howard AR, Hasan Y, Son CH. Local Control and Use of External Beam Parametrial Boost in the Era of Image-Guided Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;44(11):565-571. doi: 10.1097/COC.0000000000000863. PMID: 34456239.
50. Nam H, Huh SJ, Ju SG, Park W, Lee JE, Choi JY, Kim BT, Kim CK, Park BK. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography guided conformal brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):e29-34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.055. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22503526.

51. Wang K, Wang J, Jiang P. High-Dose-Rate Three-Dimensional Image-Guided Adaptive Brachytherapy (3D IGABT) for Locally Advanced Cervical Cancer (LACC): A Narrative Review on Imaging Modality and Clinical Evidence. *Curr Oncol*. 2023 Dec 21;31(1):50-65. doi: 10.3390/curroncol31010004. PMID: 38275830; PMCID: PMC10814120.
52. Tharavichitkul E, Jia-Mahasap B, Muangwong P, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Tippanya D, Nobnop W, Watcharawipha A, Kittidachanan K, Galalae RM, Chitapanarux I. Survival outcome of cervical cancer patients treated by image-guided brachytherapy: a 'real world' single center experience in Thailand from 2008 to 2018. *J Radiat Res*. 2022 Jul 19;63(4):657-665. doi: 10.1093/jrr/rrac025. PMID: 35719089; PMCID: PMC9303615.
53. Gynecological Working Group (GYN) GEC ESTRO (II) Recommendations: Concepts and Terms in 3D Image-Based Treatment Planning in Cervical Cancer-3D Brachytherapy Dose Volume Parameters and Aspects of 3D Image-Based Anatomy, Physics radiation, radiobiology. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. *Radiother Oncol*. 2006;78:67–77. [PubMed] [[Lista de referência](#)].
54. Patil G, Br KK, Narayanan G. Inter-Fractional Variations in Volume and Radiation Dose to the Organs at Risk, High-Risk Clinical Target Volume and Implication of Image-Guided Adaptive Planning During Intracavitary Brachytherapy of Carcinoma Cervix. *Cureus*. 2022 Jan 22;14(1):e21503. doi: 10.7759/cureus.21503. PMID: 35223279; PMCID: PMC8860703.
55. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Erickson B, Lang S, Nulens A, Petrow P, Rownd J, Kirisits C; GEC ESTRO Working Group. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006 Jan;78(1):67-77. doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014. Epub 2006 Jan 5. PMID: 16403584.
56. Cheng JY, Huang EY, Hsu SN, Wang CJ. Simultaneous integrated boost (SIB) of the parametrium and cervix in radiotherapy for uterine cervical carcinoma: a dosimetric study using

a new alternative approach. *Br J Radiol.* 2016 Dec;89(1068):20160526. doi: 10.1259/bjr.20160526. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27706947; PMCID: PMC5604918.

57. Bailleux C, Falk AT, Chand-Fouche ME, Gautier M, Barranger E, Hannoun-Levi JM. Concomitant cervical and transperineal parametrial high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2016 Feb;8(1):23-31. doi: 10.5114/jcb.2016.57535. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26985194; PMCID: PMC4793065.

58. Fenkell L, Assenholt M, Nielsen SK, Haie-Meder C, Pötter R, Lindegaard J, Tanderup K. Parametric boosting using midline shielding results in unpredictable dose to the tumor and organs at risk in combined external beam radiotherapy and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 1;79(5):1572-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.031. Epub 2010 26 de aug. PMID: 20800373.

59. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, Kirisits C. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):311-5. doi: 10.1016/j.radonc.2009.07.001. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19679365.

60. Ager BJ, Torgeson A, Francis SR, Burt LM, Gaffney DK, Cannon DM. Impact of Brachytherapy Boost and Dose-escalated External Beam Radiotherapy in Margin Positive Cervical Cancer Treated With Chemotherapy and Radiation. *Am J Clin Oncol.* 2020 Jan;43(1):35-42. doi: 10.1097/COC.0000000000000607. PMID: 31764024.

61. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A. Câncer cervical. *Lancet.* 2019;393:169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Acadêmico](#)] [[Lista de referência](#)]

62. Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, Paengchit K, Sukhaboon J, Penpattanagul S, Kridakara A, Hanprasertpong J, Chomprasert K, Wanglikitkoon S, Atjimakul T, Pariyawateekul P, Katanyoo K, Tanprasert P, Janweerachai W, Sangthawan D, Khunnarong J, Chottetanaprasith T, Supawatanabodee B, Lertsanguansinchai P, Srisomboon J, Isaranuwatthai W, Lorvidhaya V. A Randomized Controlled Trial Comparing Concurrent Chemoradiation Versus Concurrent Chemoradiation Followed by Adjuvant Chemotherapy in

Patients With Locally Advanced Cervical Cancer: Trial ACTLACC. *J Gynecol Oncol*. 2019 Jul;30(4):e82. doi: 10.3802/aug.2019.30e82. Epub 2019 10 de abril. PMID: 31074236; PMCID: PMC6543099.

63. Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawatanabodee B. Adjuvant Chemotherapy After Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 3 de december;2014(12):CD010401. doi: 10.1002/14651858. CD010401.pub2. PMID: 25470408; PMCID: PMC6402532.

64. Almeida EP, Gutiérrez MG, Adami NP. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de cólon [Monitoring and evaluation of side effects of chemotherapy in patients with colon cancer]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2004 Sep-Oct;12(5):760-6. Portuguese. doi: 10.1590/s0104-11692004000500009. Epub 2005 Jan 13. PMID: 15717075.

65. Shanmugam S, Hussain SA, Jebasingh AV. Evaluation of Various Surgical Options in Post-irradiation Cancer Cervix with Central Residue or Recurrence. *Indian J Surg Oncol*. 2023 Jun;14(2):452-457. doi: 10.1007/s13193-021-01483-6. Epub 2022 Jan 10. PMID: 37324296; PMCID: PMC10267080.

66. McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. Estenose ureteral como uma complicação tardia da radioterapia para carcinoma em estágio IB do colo do útero. *Câncer*. 1995 Feb 1;75(3):836-43. doi: 10.1002/1097-0142(19950201)75:3<836::aid-cnrcr2820750315>3.0.co;2-a. PMID: 7828135.

67. Einhorn N, Tropé C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):546-56. doi: 10.1080/02841860310014660. PMID: 14596512.

68. Lamont DW, Symonds RP, Brodie MM, Nwabineli NJ, Gillis CR. Age, socio-economic status and survival from cancer of cervix in the West of Scotland 1980-87. *Br J Cancer*. 1993 Feb;67(2):351-7. doi: 10.1038/bjc.1993.64. PMID: 8431365; PMCID: PMC1968157.

69. Santos AV, dos Santos GT, Brackmann RL, Prolla JC, Bica CG. Follow-Up of Women with Cervical Cytological Abnormalities: Progression and Regression Events. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Apr 29;20(4):1019-1024. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1019. PMID: 31030468; PMCID: PMC6948908.
70. Sturdza et al., Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, Petric P, Segedin B, Jurgenliemk-Schulz IM, Nomden C, Gillham C, McArdle O, Van Limbergen E, Jansen H, Hoskin P, Lowe G, Tharavichitkul E, Villafranca E, Mahantshetty U, Georg P, Kirchheiner K, Kirisits C, Tanderup K, Lindegaard JC. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep; 120(3):428-433.
71. Costa AAA. Evaluation of clinical and pathological variables in patients with advanced cervical cancer treated with radiotherapy and different platinum-based chemotherapy regimens. Costa, Andréa Amorim de Albuquerque São Paulo; s.n; 2021. 61 p. ilus, tab. Thesis em Pt | Inca | ID: biblio-1348970 Biblioteca responsável: BR30.1
72. Villafranca et. Al. Villafranca E, Navarrete P, Sola A, Muruzabal JC, Aguirre S, Ostiz S, Sanchez C, Guarch R, Lainez N, Barrado M. Image-guided brachytherapy in cervical cancer: Experience in the Complejo Hospitalario de Navarra. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018 Nov-Dec;23(6):510-516. doi: 10.1016/j.rpor.2018.09.006. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30534014; PMCID: PMC6277352.
73. Faivre et al. Faivre JC, Jung P, Salleron J, Baumard F, Courrech F, Marchal F, Peiffert D, Renard S, Charra-Brunaud C. Prognostic factors of local control and progression-free survival in AJCC stages T1 and T2 cervical cancer patients treated with adjuvant brachytherapy after chemoradiotherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2023 Feb;15(1):27-36. doi: 10.5114/jcb.2023.124936. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36970434; PMCID: PMC10034732
74. Gultekin M, Beduk Esen CS, Balci B, Alanyali S, Akkus Yildirim B, Guler OC, Yuce Sari S, Ergen SA, Sahinler I, Alsan Cetin I, Onal C, Yildiz F, Ozsaran Z. Role of Augmented Vaginal Brachytherapy After Adjuvant External Beam Radiotherapy in Cervical Cancer:

Turkish Society for Radiation Oncology Gynecologic Group Study (TROD 04-002). *Câncer de Ginecologia Int J*. 2021 Feb;31(2):185-193. doi: 10.1136/ijgc-2020-001733. Epub 2020 30 de setembro. PMID: 32998860.

75. Rajasooriyar C, Van Dyk S, Bernshaw D, Kondalsamy-Chennakesavan S, Barkati M, Narayan K. Patterns of failure and treatment-related toxicity in advanced cervical cancer patients treated using extended field radiotherapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1;80(2):422-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.026. Epub 2010 May 22. PMID: 20494528.

76. Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, Frödin JE, Järhult J, Lamnevik G, Lindholm C, Littbrand B, Norlund A, Nylén U, Rosén M, Svensson H, Möller TR. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001--summary and conclusions. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):357-65. doi: 10.1080/02841860310010826. PMID: 14596499.

77. Choi et al., 2018). Choi KH, Kim JY, Lee DS, Lee YH, Lee SW, Sung S, Park HH, Yoon SC, Hur SY, Park JS, Kim YS. Clinical impact of boost irradiation to pelvic lymph node in uterine cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0517. doi: 10.1097/MD.00000000000010517. PMID: 29668638; PMCID: PMC5916705.

78. Matsuzaki S, Klar M, Mikami M, Shimada M, Grubbs BH, Fujiwara K, Roman LD, Matsuo K. Management of Stage IIB Cervical Cancer: an Overview of the Current Evidence. *Curr Oncol Rep*. 2020 Feb 12;22(3):28. doi: 10.1007/s11912-020-0888-x. PMID: 32052204; PMCID: PMC7759090.

79. Lazzari R, Riva G, Augugliaro M, Vavassori A, Dicuonzo S, Cattani F, Comi S, Colombo N, Jercezek-Fossa BA. Intensity modulated radiation therapy boost in locally-advanced cervical cancer in the absence of brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May;30(5):607-612. doi: 10.1136/ijgc-2019-000735. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32188626.

80. Lucia F, Miranda O, Schick U, Bourbonne V, Duvergé L. Dose escalation by brachytherapy for gynecological cancers. *Cancer Radiother.* 2022 Oct;26(6-7):905-910.

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Título da Pesquisa: Complementação de dose parametrial e seu impacto no tratamento do tumor de colo de útero IIB com radioterapia radical

Pesquisador responsável: Antonio Cassio Assis Pellizzon

Aluna: Walkiria Pantoja Bellotto

CAAE: 57030222.1.0000.5432

Parecer número: 5.354.764

Situação do parecer: Aprovado

Anexo 2 Formulário desenvolvido pelos pesquisadores para coleta de dados

Protocolo de Coleta de Dados – Cancer de Colo uterino Tumor IIB

1. Identificação:

1.1 Nome: _____

1.2.1. Registro: _____

1.2.2. registro da patologia: _____

1.3 Data de nascimento _____ / _____ / _____.

1.4 Data Diagnóstico da doença : _____ / _____ / _____.

1.5 Estado civil: _____

1.6 Raça _____

2. Dados iniciais:

2.1 Histologia : (1) CEC (2) Adenocarcinoma

2.2 Estágio: FIGO IIB

2.3 Comorbidades: (0) Não (1) Sim

2.4 LFN:(1) Sim (2) Não

2.5 Metástases: (0) Não (1) Sim

2.6 Recorrência local: (0) Não (1) Sim; qual? _____

2.7 Toxicidade associada: (0) Não (1) Sim

3. Dados da RT:

3.1 EBRT: (1) Sim (2) Não

3.2 Tipo RT (1) RT 3D (2) IMRT (3) RT 2D

3.4 Dose RT e fração Braquiterapia (0) Não (1) Sim

3.5 Braquiterapia tipo (HDR/LDR) (1) HDR (2) LDR Braquiterapia

3.6 QT concomitante (0) Não (1) Sim

3.7 Droga (1) CDDP (2) CDDP/Gencitabina (3) Outra – qual?

4. Status da última avaliação

4.1 Data: (0) Vivo (1) Óbito (2) Viva sem doença (3) Sem Informação do óbito
(4)

4.2 Telefones e email: