

AVALIAÇÃO DA RADIOTERAPIA E DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO ESTÁDIO IIIB

Radiotherapy and prognostic factors evaluation in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix - stage IIIB

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA¹ CARLOS ROBERTO MONTI² SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE
DERCHAIN³ LUIZ CARLOS TEIXEIRA⁴

O objetivo deste estudo clínico retrospectivo foi avaliar certas características da paciente, da doença e da radioterapia como fatores associados à resposta terapêutica, ocorrência de recidiva e sobrevida em 100 pacientes portadoras de carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIB, com idade média de 53 anos, atendidas entre janeiro de 1985 e outubro de 1990 e seguidas por um a 124 meses. Para avaliar a associação entre a idade, o grau histológico do tumor, a extensão parametrial da doença, o tipo e a dose da radioterapia realizada, com a resposta clínica, a ocorrência de recidiva tumoral e a sobrevida, foram realizadas análises univariadas e multivariadas. Observamos 42% de resposta terapêutica completa, o que esteve significativamente associada com uma idade maior que 50 anos e a realização de braquiterapia, que possibilitou que se alcançasse uma dose de radiação maior. A análise de regressão mostrou que a probabilidade de resposta completa está diretamente associada a um aumento progressivo na dose de radiação e à idade das pacientes. Somente 24% daquelas com resposta completa recidivaram. Não se observou associação entre os fatores estudados e a ocorrência de recidiva no campo irradiado. A sobrevida total em cinco anos foi de 29%, confirmando o prognóstico ruim para estes casos avançados. A realização da braquiterapia também se associou a um maior tempo de sobrevida. A resposta ao tratamento inicial ajudou a definir o prognóstico.

Unitermos: Carcinoma, Colo Uterino, Tratamento, Radioterapia, Prognóstico.

Keywords: Carcinoma, Cervix Uteri, Treatment, Radiotherapy, Prognosis.

- 1 - Mestre e Ginecologista.
2 - Doutor e Radioterapeuta.
3 - Doutora e Ginecologista.
4 - Doutor e Oncologista Clínico.

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e
Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas Unicamp.

Introdução

O carcinoma do colo uterino é uma das neoplasias malignas mais frequentes em mulheres brasileiras, correspondendo a 23% das neoplasias malignas, sendo que as formas avançadas ocorrem em mais de 50% dos casos, refletindo a baixa cobertura de exames citológicos preventivos na população (1). A mortalidade depende, principalmente, do estágio por ocasião do diagnóstico e do tipo de tratamento utilizado (5, 12, 15). A sobrevida total em cinco anos para o estágio clínico III varia de 25% a 45% (5, 12, 14, 15).

As pacientes com doença avançada são tratadas com irradiação exclusiva e a resposta terapêutica depende da idade, estado clínico, grau de anemia, estágio da doença, volume tumoral, invasão parametrial e dos nódulos linfáticos, tipo e grau histológicos, equipamento radioterápico disponível e esquema terapêutico utilizado (3, 5, 6, 8, 9, 13). O estágio e o volume tumoral estão relacionados com as possibilidades técnicas e terapêuticas,

Endereço para correspondência: Júlio César Teixeira - Rua Joaquim
Novaes, 35 - CEP 13015-140 - Tel. (19) 232-3937 - Fax 55 19 239-5935/55
19 239-3687 - Cambuí - Campinas - SP - e-mail: julioec@bestway.com.br

ocorrência de falhas locais e de metastatização extrapélvica (5, 6, 8, 12, 15).

O propósito deste estudo foi avaliar a radioterapia e alguns fatores prognósticos associados à resposta terapêutica e à sobrevida em mulheres com carcinoma de colo uterino.

Casuística e métodos

Foram avaliados os dados de 126 mulheres portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIb (4) atendidas e tratadas no Setor de Oncologia Genital e Mamária do CAISM, Unicamp, entre janeiro de 1985 e outubro de 1990. Quatro pacientes com carcinomas adenoescamosos, 13 com adenocarcinomas e nove que receberam quimioterapia previamente, foram excluídas, resultando numa casuística de 100 pacientes portadoras de carcinoma do tipo epidermóide estágio IIIb.

Todas as pacientes receberam irradiação pélvica externa com megavoltagem em aplicações diárias de 180 cGy a 200 cGy em quatro campos paralelos e opostos. Após os 5.000 cGy, as pacientes eram submetidas a uma ou duas sessões de braquiterapia útero-vaginal com baixa taxa de dose, utilizando aplicadores de Fletcher-Suit. Se as condições clínicas e anatômicas não permitissem a braquiterapia, a irradiação externa era continuada até a dose máxima de 7.040 cGy, utilizando a técnica de redução dos campos. Se durante o tratamento houvesse progressão da doença, a radioterapia era suspensa e a paciente encaminhada para tratamentos paliativos e de suporte.

Após duas a quatro semanas do término do tratamento, as pacientes foram avaliadas para determinar qual a resposta terapêutica e, então, seguidas através de exames clínico e ginecológico com colpocitologia oncológica, trimestralmente no primeiro ano e semestralmente a partir do segundo.

Os fatores prognósticos avaliados foram: a idade no diagnóstico, menor que 50 anos ou não; o grau de diferenciação histológica do tumor I, II ou III, se bem, moderado ou pouco diferenciados, respectivamente (16); a extensão parametrial da doença até a parede óssea, se uni ou bilateral; e a realização ou não de braquiterapia. Estes fatores foram correlacionados com a resposta ao tratamento, ocorrência de recidiva no campo

irradiado, considerada apenas para aquelas com resposta completa mantida por seis meses após o término da radioterapia, e com a sobrevida.

A análise estatística dos dados foi realizada através do teste qui-quadrado, do teste exato de Fisher e pelo teste t de student, com limite de 5% de significância estatística. As curvas de sobrevida foram feitas segundo metodologia proposta por Kaplan & Meier (1953) e comparadas pelo teste log-rank(7). Para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos foi utilizado o pacote *Statistical Analysis System (SAS)* para *Personal Computer*(2) e *Epi Info* (10).

Resultados

As pacientes estudadas tiveram uma idade média de 53 anos (25 a 83 anos) e um tempo de seguimento de quatro a 124 meses.

1. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta à radioterapia (Tabela I)

A resposta completa à radioterapia foi observada em 4% (32/65) das pacientes com 50 anos ou mais, enquanto que 71% (25/35) das mais jovens tiveram significativamente

Tabela I. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta terapêutica

Variáveis	Completa	Incompleta*	p
<i>Idade (anos)</i>			
<50	10	25	
≥50	32	33	0,0486
<i>Grau histológico</i>			
I	1	6	
II	33	37	
III	8	15	0,1773
<i>Invasão parametrial</i>			
Unilateral	18	17	
Bilateral	24	41	0,1629
<i>Tipo de radioterapia[#]</i>			
Externa	15	35	
Externa + braquiterapia	27	15	0,001
Dose média [#] (cGy ±DP)	8.209 ±1.471	7.342 ±875	0,0029

* Resposta parcial, doença estacionária ou progressão

[#] Oito não completaram a radioterapia (n = 92)

DP = desvio padrão

mais respostas parciais, doença estacionária ou em progressão ($X+ = 3,89$, $P = 0,0486$).

Não houve associação entre o grau histológico e a resposta à radioterapia ($P = 0,1773$) com 47% (33/70) de resposta completa para as pacientes com tumores grau II e 35% (8/23) para os de grau III.

Quando a invasão parametrial era bilateral foram observadas menos respostas completas (37%, 24/65) que quando a invasão era unilateral (51%, 18/35), mas com $P = 0,1629$.

Devido à progressão da doença, complicações clínicas ou abandono, oito pacientes não terminaram a radioterapia. Das 92 pacientes que completaram o tratamento proposto, 50 não receberam braquiterapia, o que esteve associado com resposta parcial, estacionária ou progressão em 70% dos casos (35/50), enquanto aquelas que receberam o tratamento actínico combinado apresentaram, significativamente, um menor índice de falhas 36% (15/42), com $P = 0,001$.

Quando avaliamos a dose média de radiação recebida, verificamos ser esta significativamente maior no grupo de pacientes que tiveram respostas completas (8.209 cGy \pm DP 1.471) que aquelas com resposta insatisfatória (7.342 cGy \pm DP 875, $P = 0,0029$).

Através da análise de regressão logística, observamos que a idade e a dose de radiação estão significativamente associadas à resposta ($P = 0,0081$ e $P = 0,006$, respectivamente). Utilizando a dose máxima de radiação alcançada somente com a radioterapia externa como corte, o modelo de regressão demonstrou que a probabilidade de resposta completa está relacionada com um aumento progressivo na dose de radiação e na idade das pacientes (Tabela II).

2. Correlação entre as variáveis estudadas e a presença de recidiva no campo irradiado em pacientes com resposta completa

No subgrupo de 42 pacientes que tiveram resposta completa, houve 24% de recidiva tumoral na área irradiada. O intervalo médio livre de doença foi de 24 meses (seis a 85 meses); 70% das recidivas ocorreram nos dois primeiros anos e 90% delas em três anos.

A ocorrência de recidiva no campo irradiado não se correlacionou com a idade ($P = 0,4438$), grau histológico (P não realizado), invasão parametrial ($P = 0,8362$), irradiação externa com ou sem braquiterapia ($P = 0,2119$).

Ocorreram 6% de metástases fora do campo irradiado:

Tabela II. Avaliação da probabilidade de resposta completa segundo a idade e a dose de radiação

Idade (anos)	Dose de radiação (cGy)	Probabilidade de resposta completa
<50	≤ 7.040	13%
<50	> 7.040	50%
≥ 50	≤ 7.040	63%
≥ 50	> 7.040	81%

nódulos linfáticos distantes (3%), pulmões (1%), fígado (1%) e ossos (1%).

3. Correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de sobrevida

A sobrevida total em cinco anos foi de 29% (Figura 1)

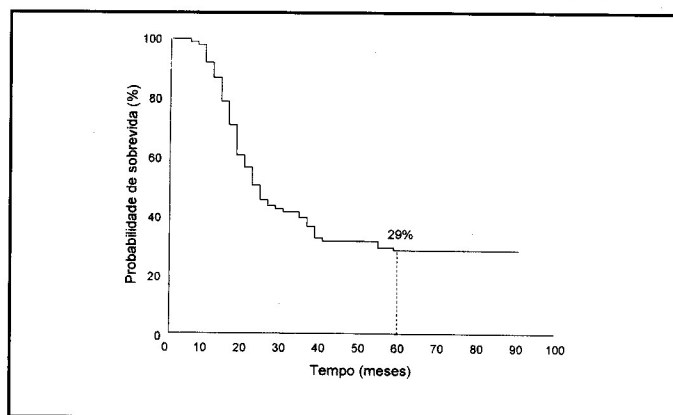


Figura 1. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIb à radioterapia.

e cerca de 75% dos óbitos ocorreram nos dois primeiros anos de seguimento. As pacientes com idade inferior a 50 anos tiveram menor sobrevida com tendência à significância ($P = 0,0593$). A sobrevida não se correlacionou com o grau histológico ($P = 0,0883$).

A invasão parametrial até a parede óssea, quando bilateral, esteve associada com uma sobrevida em cinco anos de 25%, contra 36% para invasão unilateral, o que, apesar de ser uma avaliação indireta do volume tumoral, não foi significativo ($P = 0,1792$).

As pacientes em que foi possível realizar a braquiterapia tiveram uma sobrevida significativamente maior ($P = 0,0024$). A sobrevida observada em cinco anos foi de 43%, contra 18% para as pacientes que receberam somente a teleterapia pélvica (Figura 2).

A sobrevida média para as pacientes que não responderam satisfatoriamente ao tratamento foi de 11 meses (um a 33 meses). As pacientes que tiveram resposta completa e recidivaram, apresentaram uma sobrevida pós-recidiva de dez meses (um a 21 meses).

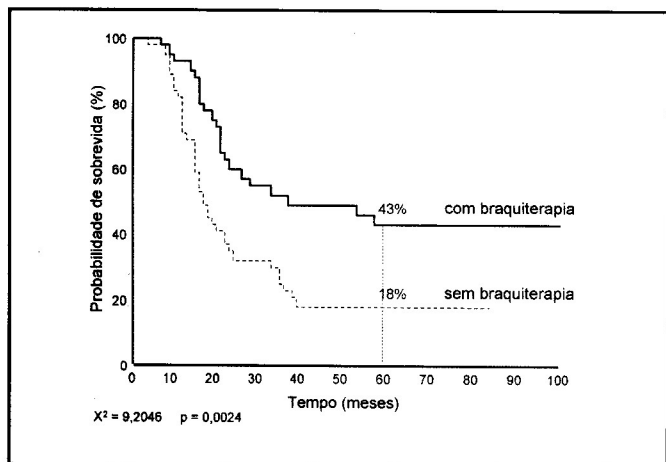


Figura 2. Sobrevida das pacientes com carcinoma do colo uterino estágio IIIb de acordo com o tipo de radioterapia realizada.

Discussão

A idade comportou-se como um fator prognóstico para a resposta e a sobrevida. Pacientes com menos de 50 anos tiveram pior resposta e tenderam a viver menos. Talvez porque estes tumores teriam um crescimento mais rápido, agressivo e seriam indiferenciados. Conseqüentemente, o tratamento curativo raramente seria bem-sucedido ou haveria um maior risco de recidiva (3, 5, 8, 13).

O grau histológico não esteve associado à resposta terapêutica e tempo de sobrevida, o que está de acordo com vários relatos (5, 6, 15). A freqüência relativa dos diferentes graus histológicos neste estudo, com somente sete casos de neoplasias bem diferenciadas, confirmou que os tumores avançados geralmente são menos diferenciados que aqueles diagnosticados em estádios mais iniciais (5, 6, 8, 15).

Quanto à invasão parametrial, não encontramos associação significativa com o prognóstico, mas a sobrevida em cinco anos diminuiu de 36% para 25% quando a invasão até a parede óssea passou de unilateral para bilateral. Se nossa casuística fosse maior, talvez esta variável poderia definir o risco de recidiva local e de metastatização para nódulos linfáticos (5, 12, 14, 15). Nos estádios avançados como os estudados, a invasão parametrial influencia a continuidade da terapêutica também pela sua repercussão no estado clínico das pacientes, geralmente causando dor e insuficiência renal.

Em relação ao tratamento actínico, a dose de radiação preconizada para o tratamento dos tumores no estágio IIIb é de 8.000 cGy a 10.000 cGy no ponto A, o que pudemos confirmar neste estudo (9, 11). As doses acima de 6.500 cGy a 7.000 cGy no ponto A só podem ser atingidas, com morbidade aceitável, através da associação entre a teleterapia e braquiterapia.

Observamos que as pacientes que apresentaram resposta completa fizeram mais braquiterapia e receberam uma dose média de radiação maior, confirmando a tendência de ocorrer melhor resposta terapêutica quando se atingem maiores doses (3, 6, 11).

Realizamos a braquiterapia em apenas 46% das pacientes, talvez já selecionando as que teriam um melhor prognóstico ou, ao contrário, refletindo o estágio avançado e o grande volume tumoral por ocasião do diagnóstico naquelas em que este procedimento não foi possível. Assim, as melhores respostas e sobrevidas ocorreram quando foi utilizado o tratamento combinado com 64% de resposta completa e sobrevida em cinco anos de 43%, contra apenas 30% de resposta e 18% de sobrevida para as mulheres em que a braquiterapia não foi realizada.

Apenas 24% das pacientes que tiveram resposta completa à radioterapia voltaram a ter atividade tumoral, principalmente nos dois primeiros anos de seguimento, evidenciando que a resposta terapêutica poderia ser utilizada como parâmetro para definição prognóstica em casos avançados.

Todas as pacientes deste estudo que tiveram recidiva foram a óbito, geralmente por insuficiência renal, caquexia ou sangramento tumoral incontrolável, com uma sobrevida média pós-recidiva de dez meses e máxima de 21 meses, o que é muito semelhante à sobrevida observada naquelas em que houve persistência e/ou progressão da doença após o término da radioterapia. A recidiva, segundo alguns estudos, ocorre precocemente durante o seguimento e, cerca de 85% destas pacientes vão a óbito em dois anos, confirmando os nossos achados (3, 9).

Concluindo, a resposta à radioterapia e a sobrevida das mulheres com carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIb estudadas, dependeram da idade por ocasião do tratamento e da realização ou não de braquiterapia, a qual define se uma dose adequada de radiação pode ser atingida. A sobrevida total observada em cinco anos foi de 29%, um resultado ruim, mas dentro dos limites descritos na literatura, confirmando o mau prognóstico para estes casos. A ocorrência de resposta completa à radioterapia funcionou como um importante fator prognóstico na definição da sobrevida, com um risco de recidiva de 24% no campo irradiado.

Summary

The main purpose of the present retrospective clinical study was to evaluate some characteristics of the patient, disease, and radiotherapy as factors associated with the therapeutic response, relapse, and total survival in 100 patients (average age 53 years) with squamous cell carcinoma of the uterine cervix Stage IIIb, treated between January 1985 and October 1990, and period of follow-up varied from 1 to 124 months. Data analyses were made to evaluate the association between age, tumor histological grade, parametrial extension of the disease, type and dose of radiotherapy delivered in accord with its clinical response, frequency of relapse, and survival. The complete response was observed in 42% and it was significantly associated to age of 50 years old or above, and when the brachithery was made, that one possibility a higher radiation dose. The regression model showed that the complete response probability was related to the progressive increase of radiation dose and to the age of patients. There was only 24% tumoral relapse in the patients with complete response. The relapse and association between the studied factors were not observed in the irradiated field. The 5-year overall survival rate was 29% confirming the poor prognosis for these cases. The treatment using brachithery was also associated with a longer survival time. The response to the initial treatment helped to define the prognosis.

Referências bibliográficas

- 1 - Barbosa BB, Barboza O, Ramos AN. Câncer cérvico-uterino: um problema de saúde pública. J Bras Ginecol 1986;94:305-9.
- 2 - Cary NC. Statistical analysis system (SAS), version 6. Chicago: SAS Institute; 1989.
- 3 - Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S et al. Effect of total treatment time on event-free survival in carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1996;60:42-8.
- 4 - FIGO. Staging announcement: FIGO cancer committee. Gynecol Oncol 1986;25:383-5.
- 5 - Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. Radiother Oncol 1995;35:107-17.
- 6 - Hopkins MP, Morley GW. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. Cancer 1993;72:2389-93.
- 7 - Kaplan E, Meier P. Non parametric estimations for incomplete observations. J Am Stat Assoc 1953;53:457-80.
- 8 - Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. Semin Surg Oncol 1994;10:31-46.
- 9 - Marcial VA, Marcial LV. Radiation therapy of cervical cancer: new developments. Cancer 1993;71:1438-45.
- 10 - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Epi Info, a word processing, database and statistics program for public health, version 6. Geneva, 1994.
- 11 - Perez CA, Camel HM, Kuske RR et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: a 20-year experience. Gynecol Oncol 1986;23:127-40.
- 12 - Perez CA, Grigsby PW, Nene SM et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of uterine cervix treated with irradiation alone. Cancer 1992;69:2796-806.
- 13 - Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. Gynecol Oncol 1992;44:123-30.
- 14 - Souhami L, Melo JAC, Pareja G. The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. Gynecol Oncol 1987;28:262-7.
- 15 - Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: a multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer 1991;67:2776-85.
- 16 - Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Carcinoma and others tumors of the cervix. In: Kurman, R.J., editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1982. p. 279-326.