

**AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DAS
PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO AVANÇADO,
TRATADO COM RADIOTERAPIA E DIFERENTES REGIMES DE
QUIMIOTERAPIA BASEADA EM PLATINA**

ANDRÉA AMORIM DE ALBUQUERQUE COSTA

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

Co-orientadora: Dra. Laís Záu Serpa de Araújo

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

A345a Albuquerque, Andréa Amorim de

Avaliação das variáveis clínicas e patológicas das pacientes com câncer do colo do útero avançado, tratado com radioterapia e diferentes regimes de quimioterapia baseada em platina/ Andréa Amorim de Albuquerque Costa - São Paulo, 2021.

66p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores. 1. Neoplasias do Colo do Útero/radioterapia/Uterine Cervical Neoplasms/radiotherapy. 2. Neoplasias do Colo do Útero/tratamento farmacológico Uterine Cervical Neoplasms/drug therapy. 3. Combinação de Medicamentos/ Drug Combinations. 4. Análise de Sobrevida/Survival Analysis.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

À Deus, por guiar minha vida, sobretudo na escolha da Oncologia como ofício.

À minha mãe (in memoriam), meu grande exemplo de amor, dedicação, generosidade e abnegação.

À minha família, meu alicerce e refúgio.

Aos pacientes, por confiarem suas vidas, serem fonte de aprendizado, crescimento profissional e humano.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Glauco Baiocchi, pelos ensinamentos, incentivo, humildade e exemplo de liderança.

À Dra. Laís Zau, que me abriu o caminho à pesquisa com seu entusiasmo e sabedoria.

Ao A.C.Camargo Cancer Center por difundir seu conhecimento e pelo genuíno comprometimento com o ensino e pesquisa.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares por seu esforço em transformar a oportunidade de parceria com o Hospital A.C.Camargo Cancer Center em realidade.

À Santa Casa de Maceió pela oportunidade e à Dra. Maria Alayde Mendonça por todo seu empenho e esforço na concretização deste projeto, com a contribuição de sua competente equipe do Departamento de Ensino e Pesquisa.

À Ricardo, meu esposo, pelo companheirismo, parceria, amor e paciência em todos os momentos em que se fez necessário. Seu apoio e incentivo foram essenciais.

À Claudia, minha irmã, que nunca mediu esforços em me ajudar, minha eterna gratidão.

À Diandra, pela primorosa contribuição com o levantamento de dados da Radioterapia.

À Edneide Amorim, profissional exemplar e de um conhecimento sem igual no manuseio dos prontuários, pela importante contribuição.

Aos colaboradores da Santa Casa, Giselle Simone, Aisha, Monaliza, Sr. Petrócio e equipe do arquivo do Centro de Oncologia, pela presteza no acesso aos prontuários e às informações necessárias para a pesquisa.

Aos colegas do mestrado, que tornaram o ambiente das aulas mais prazeroso e leve.

À Fabrísia, Marcel Davi e Carolina Zau, pela valiosa troca de conhecimentos.

À Suely Francisco pela gentileza, disponibilidade e apoio na conclusão do trabalho.

RESUMO

Albuquerque AA. **Avaliação das variáveis clínicas e patológicas das pacientes com câncer do colo do útero avançado, tratado com radioterapia e diferentes regimes de quimioterapia baseada em platina.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introdução: O câncer do colo do útero está associado a altas taxas de mortalidade e constitui um problema de saúde pública no mundo, sobretudo em países em desenvolvimento, onde o diagnóstico é feito em fases mais avançadas e as chances de cura são limitadas. Após a aprovação do tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia na doença localmente avançada em 1999, inúmeras estratégias para melhorar os resultados vem sendo tentadas, embora ainda careçam de evidências que permitam mudanças de paradigma. **Objetivos:** Avaliar as variáveis clínicas e patológicas das pacientes com câncer do colo do útero avançado, tratado com radioterapia e diferentes regimes de quimioterapia baseada em platina em pacientes tratadas no Serviço de Radioterapia e Oncologia Clínica da Santa Casa de Maceió-AL, no período de janeiro de 2012 à dezembro de 2017. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo de Coorte retrospectiva, a partir da análise de registros em prontuário, de pacientes portadoras de câncer do colo do útero localmente avançado (estádios IIa1 a IVa) (FIGO 2009), tratadas com radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em cisplatina isolada ou cisplatina combinada com gencitabina, seguido ou não por quimioterapia de consolidação com cisplatina e gencitabina. **Resultados:** Dados de 389 pacientes foram avaliados, com idade mediana de 49 anos, histologia de carcinoma de células escamosas predominante (92,3%) e seguimento mediano de 33,7 meses. A sobrevida livre de doença (SLD) de toda amostra em 1, 3 e 5 anos foi de 83,6%, 73% e 70,7% respectivamente e a sobrevida global (SG) em 1 ano foi de 88%, 76,6% em 3 anos e 73,5% em 5 anos. A intensificação da quimioterapia na fase de radioquimioterapia concomitantes e a quimioterapia de consolidação não demonstraram impacto em sobrevida. Estádio, hemoglobina pré-tratamento < 10g/dl e a contagem de plaquetas $\geq 300.000/\text{mm}^3$ tiveram impacto negativo na SLD e SG. A não realização da braquiterapia impactou negativamente na SG e a contagem de plaquetas ≥ 300.000 foi associada a um maior risco de recidiva [Risco relativo: 1,75 (IC95%: 1,03-2,95); $p=0,036$] e mantiveram impacto no risco de óbito: estágio III/IVa [Risco relativo: 2,15 (IC95%: 1,05-4,38); $p=0,035$] e hemoglobina pré-tratamento <10g/dL [Risco relativo: 1,99 (IC95%: 1,07-3,68); $p=0,028$]. **Conclusões:** A intensificação da quimioterapia na fase de tratamento combinado com a radioterapia, bem como a adição da quimioterapia de consolidação, não demonstrou impacto na sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero/radioterapia. Neoplasias do Colo do Útero/tratamento farmacológico. Combinação de Medicamentos. Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Albuquerque AA. [Evaluation of clinical and pathological variables in patients with advanced cervical cancer treated with radiotherapy and different platinum-based chemotherapy regimens]. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introduction: Cervical cancer is associated with high mortality rates and is a public health problem in the world, especially in developing countries, where the diagnosis is usually made in advanced stages with lower chances of cure. After the approval of the combined treatment of chemotherapy and radiotherapy in locally advanced disease in 1999, several strategies to improve outcomes have been tested, however not supporting paradigm shifts. **Objectives:** To evaluate the clinical and pathological variables of patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy and different platinum-based chemotherapy regimens. **Materials and Methods:** A retrospective cohort study was carried out and analysed the medical records, of patients with locally advanced cervical cancer (stages IIA1 to Iva, FIGO 2009), treated at the Service of Radiotherapy and Medical Oncology of Santa Casa de misericórdia de Maceió-AL, during the period of January 2012 to December 2017. The patients received radiotherapy with concomitant chemotherapy based on cisplatin alone or cisplatin combined with gemcitabine, followed or not by consolidation chemotherapy with cisplatin and gemcitabine. **Results:** Data from 389 patients were evaluated, with a median age of 49 years, predominant squamous cell carcinoma (92,3%) and a median follow-up of 33.7 months. The progression free survival (PFS) of the entire cohort in 1, 3 and 5 years was 83,6%, 73% and 70,7% respectively and the overall survival (OS) in 1 year was 88%, 76,6% in 3 years and 73,5% in 5 years. The intensification of the chemotherapy during chemoradiation phase and consolidation with chemotherapy did not shown impact in survival. Most of the anatomopathological variables evaluated had no impact on outcomes, including the time length of radiotherapy completion. Stage, pre-treatment hemoglobin level < 10g/dl and platelet count $\geq 300,000/\text{mm}^3$ had a negative impact on PFS and OS. Moreover absence of brachytherapy negatively impacted the OS. In the multiivariate analysis, platelet count $>300,000$ maintained as a risk factor for recurrence [Hazard ratio:1.75(95%CI: 1.03-2.95); $p=0.036$]. Additionally, stage III/Iva [Hazard ratio:1.75(95%CI: 1.05-4.38); $p=0.035$] and hemoglobin level <10g/dl [Hazard ratio:1.99(95%CI: 1.07-3.68); $p=0.028$] maintained the higher risk of death. **Conclusion:** Chemotherapy intensification during during chemoradiation and consolidation chemotherapy did not impact survival

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms/radiotherapy. Uterine Cervical Neoplasms/drug therapy. Drug Combinations. Survival Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida global para pacientes com câncer do colo do útero tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	35
Figura 2	Curvas de sobrevida livre de doença e de acordo com os estádios II ou III / IVa agrupados	36
Figura 3	Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a dosagem de hemoglobina acima ou abaixo de 10g/dl antes do tratamento	36
Figura 4	Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a contagem plaquetas maior ou menor que 300.000 antes do tratamento	37
Figura 5	Curvas de sobrevida livre de doença de acordo de acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante (Cisplatina ou Gencitabina+Cisplatina)	38
Figura 6	Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a realização da quimioterapia de consolidação	38
Figura 7	Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o número de ciclos da quimioterapia de consolidação	39
Figura 8	Curvas de sobrevida global de acordo com o tempo para conclusão da radioterapia, inferior ou superior a 60 dias	39
Figura 9	Curva de sobrevida global para pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	42
Figura 10	Curvas de sobrevida global em função da realização de braquiterapia	42

Figura 11	Curvas de sobrevida global das pacientes submetidas à braquiterapia, de acordo com o estadiamento (FIGO 2009)	43
Figura 12	Curvas de sobrevida global em função dos estádios II ou III e IVa	43
Figura 13	Curvas de sobrevida global de acordo com a dosagem de hemoglobina acima ou abaixo de 10g/dl antes do tratamento	44
Figura 14	Curvas de sobrevida global de acordo com a contagem de plaquetas maior ou menor que 300.000 antes do tratamento.....	45
Figura 15	Curvas de sobrevida global de acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante (Cisplatina ou Gencitabina+Cisplatina) .	46
Figura 16	Curvas de sobrevida global de acordo com a realização da quimioterapia de consolidação	47
Figura 17	Curvas de sobrevida global de acordo com o número de ciclos da quimioterapia de consolidação.....	48
Figura 18	Curvas de sobrevida global de acordo com o tempo para conclusão da radioterapia, inferior ou superior a 60 dias	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estadiamento do Câncer do Colo do Útero – FIGO 2018.....	16
Tabela 2	Características Clínico-Patológicas de 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia	24
Tabela 3	Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com o tratamento de radioterapia e quimioterapias realizados	27
Tabela 4	Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com a quimioterapia de consolidação	28
Tabela 5	Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com o tratamento com radioterapia	20
Tabela 6	Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com a resposta ao tratamento e recidiva	32
Tabela 7	Taxas de sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos, associadas às variáveis clínico- patológicas de pacientes com câncer localmente avançado do colo uterino, tratadas com quimio e radioterapia concomitantes (Santa Casa de Maceió, 2012-2017).....	34

Tabela 8	Taxas de sobrevida global mediana em 1, 3 e 5 anos, associadas às variáveis clínico- patológicas de pacientes com câncer localmente avançado do colo uterino, tratadas com quimio e radioterapia concomitantes (Santa Casa de Maceió, 2012-2017	40
Tabela 9	Análise multivariada do risco de recidiva das pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado e submetidas a tratamento com radioterapia e quimioterapia	50
Tabela 10	Análise multivariada do risco de óbito das pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado e submetidas a tratamento com radioterapia e quimioterapia	51
Tabela 11	Análise comparativa entre os estudos de tratamento concomitante (CCRT) e quimioterapia.....	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCRT	do inglês, Concurrent ChemoRadiotherapy
CEC	Carcinoma Espinocelular
CT	do inglês, Computed Tomography
DM	Diabetes Mellitus
DNA	do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EC	Estádio Clínico
ECOG	do inglês, Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GOG	do inglês, <i>Gynecologic Oncology Group</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDR	do inglês, High Dose Rate
HIV	do inglês, Human Immunodeficiency Virus
HPV	do inglês, <i>Human Papillomavirus</i>
HR	do inglês, Hazard Ratio
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMICs	do inglês, países de baixa e média-baixa renda
LN	Linfonodos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET-CT	Tomografia com Emissão de Pósitrons
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
RTOG	do inglês, Radiation Therapy Oncology Group
SEER	do inglês, Surveillance, Epidemiology and End Results
SLD	Sobrevida livre de doença
SG	Sobrevida Global

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O Câncer do Colo do Útero	1
1.1.1	Epidemiologia e Fatores de Risco	1
1.1.2	Rastreamento, Prevenção e Diagnóstico.....	2
1.1.3	Estadiamento	5
1.1.4	Tratamento	6
2	HIPÓTESES DO ESTUDO	13
3	JUSTIFICATIVA.....	14
4	OBJETIVOS	17
4.1	Objetivo Geral	17
4.2	Objetivos Específicos.....	17
5	CASUÍSTICA E MÉTODO	18
5.1	Tipo de Estudo	18
5.2	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP	18
5.3	População do Estudo.....	18
5.4	Critérios de Inclusão.....	18
5.5	Critérios de Exclusão	19
5.6	Variáveis do Estudo	19
5.6.1	Variáveis Clínicas	19
5.6.2	Variáveis Anatomo-Patológicas.....	19
5.6.3	Análise Estatística.....	20
6	RESULTADOS	22
6.1	Avaliação das características clínico-patológicas das pacientes tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitantes.....	22
6.2	Avaliação das características clínico-patológicas das pacientes, de acordo com o regime de tratamento utilizado nas fases de tratamento concomitante e de consolidação.....	25

6.3	Avaliação das características clínico-patológicas das pacientes de acordo com a radioterapia	29
6.4	Avaliação das características clínico-patológicas das pacientes de acordo com a resposta ao tratamento e recidiva.....	31
6.5	Sobrevida livre de doença e fatores clínico-patológicos associados: análise univariada	33
6.6	Sobrevida global e fatores clínico-patológicos associados: análise univariada.....	40
6.7	Análise multivariada para risco de recidiva e óbito	50
7	DISCUSSÃO.....	52
7.1	Características Clínico-Patológicas	53
7.2	Características Clínico-Patológicas de Acordo com o Tratamento (tratamento concomitante QtRt e QT de consolidação	54
7.3	Características Clínico-Patológicas de Acordo com o Tratamento (Radioterapia Externa e Braquiterapia)	57
7.4	Características Clínico-Patológicas de Acordo com o Tratamento com a Resposta ao Tratamento e Recidiva	57
7.5	Sobrevida Livre de Doença, Sobrevida Global e Fatores Clínico-Patológicos Associados.....	58
8	CONCLUSÕES.....	62
9	REFERÊNCIAS.....	63

ANEXO

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

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha de coleta de dados

Apêndice 2 Termo de isenção do TCLE

1 INTRODUÇÃO

1.1 O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

1.1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

O câncer do colo do útero é o quarto câncer mais frequentemente diagnosticado e a quarta causa de morte por câncer entre mulheres no mundo, com uma estimativa de 604 mil casos novos e cerca de 342 mil mortes pela doença em 2020 ¹.

Em 23 países é o câncer mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer em 36 países, a maioria localizados na África subsaariana, Melanésia, América do Sul e sudeste Asiático. No outro extremo encontram-se as regiões onde a incidência é 7 a 10 vezes menor, como a América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Oeste Asiático (Arábia Saudita e Iraque), com taxas de mortalidade variando até 18 vezes entre as diferentes regiões ¹.

O índice de desenvolvimento humano (IDH) e as taxas de pobreza são responsáveis por mais de 52% da variação na mortalidade global ¹. A maioria dos casos novos e mortes (cerca de 85% e 90% respectivamente) ocorre em regiões de poucos recursos e nos setores mais fracos da sociedade ².

Em países de baixa renda e média baixa renda, o câncer do colo do útero é o segundo mais frequente em mulheres, respondendo em 2018 por 51% dos casos novos de câncer nesta população, chegando a 88% quando incluídos países de renda média-alta ¹.

No Brasil, com exceção tumores de pele não-melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais frequente e a quarta causa de morte por câncer em mulheres. Em 2020 as estimativas apontaram 16.710 casos novos e em 2019 ocorreram 6.596 óbitos pela doença, índices bastante elevados quando comparados aos de países desenvolvidos e com políticas de diagnóstico precoce e prevenção bem estruturados ³.

As taxas de incidência do câncer do colo do útero no Brasil variam de acordo com a região, sendo na região Norte o primeiro mais incidente (26,24/100 mil) e o segundo nas regiões Nordeste (16,10/100 mil) e Centro-Oeste (12,35/100 mil). No Sul ocupa a quarta posição (12,6/100mil) e no Sudeste a quinta posição (8,61/100mil). Em Alagoas, excetuando-

se os casos de câncer de pele não-melanoma o câncer de colo do útero corresponde ao segundo tumor mais frequente na mulher (16,80/100mil no Estado e 21,63/100mil na Capital), com estimativa de 300 casos novos em 2020 ³.

O câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência ocorre na faixa etária entre 45 e 50 anos. A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida ⁴.

A maioria dos casos de câncer do colo do útero resulta da infecção pelo HPV, cujo DNA é identificado em 95% das lesões malignas ⁵. A maioria das infecções são transitórias e eliminadas espontaneamente, porém, a infecção persistente por subtipos carcinogênicos do vírus HPV vai resultar no desenvolvimento de condições pré-malignas de neoplasia intra-epitelial cervical e adenocarcinoma in situ. Sem tratamento, o processo de transição para carcinoma invasivo pode durar anos a décadas na maioria das mulheres, ou em cerca de 10% dos casos, pode acontecer em menos de 1 ano ⁶. Mais de 80% das mulheres seguidas ao longo do tempo vão adquirir pelo menos uma infecção por HPV de alto risco, refletindo sua natureza onipresente e a facilidade na transmissão. Apenas 0,1% de todas as infecções se tornam persistentes, podendo levar ao desenvolvimento de lesões pré-malignas ².

Vários fatores tem sido sugeridos como importantes no desenvolvimento da infecção persistente pelo HPV e subsequente transformação maligna, incluindo o tabagismo, longo uso de contraceptivos orais, multiparidade, algumas infecções sexualmente transmissíveis (*Chlamydia trachomatis*) e co-infecção pelo vírus Herpes simples do tipo 2 ou HIV ⁷.

1.1.2 Prevenção, Rastreamento e Diagnóstico

O câncer do colo do útero é considerado quase completamente prevenível devido à alta efetividade de medidas como a vacinação para o HPV e o rastreamento ¹.

Extensa evidência demonstrou que a vacinação para o HPV e os programas de rastreamento são altamente eficazes e custo-efetivos contra a doença. Estudos randomizados demonstraram que as vacinas são seguras e com eficácia $\geq 93\%$ contra os tipos de vírus da infecção persistente e das lesões pré-cancerosas em mulheres. As vacinas têm como alvo os HPV de alto risco para o câncer. A vacina bivalente e tetravalente previnem contra as infecções causadas pelos subtipos 16 e 18 e a vacina nona-valente previne contra as infecções causadas pelos subtipos 16,18,31,33,45,52 e 58, responsáveis respectivamente por 70% e 90% dos casos de câncer do colo do útero ⁸.

Desde 2006 as vacinas bivalente e tetravalente começaram a ser comercializadas e a Austrália foi o primeiro país a implementar o programa de vacinação contra o HPV em 2007 utilizando a vacina tetravalente, com cobertura vacinal em 70% de meninas e meninos entre 12 a 13 anos, resultando em redução de 38% das displasias de alto grau em mulheres abaixo de 18 anos, dentro de 3 anos da implementação do programa ⁹.

Países com alta cobertura vacinal observaram queda de 73-85% na prevalência da infecção do HPV da vacina e redução de 41-57% nas lesões de alto grau nas mulheres jovens, menos de 10 anos após a sua implementação ⁸.

O Brasil avançou na sua capacidade de realizar a prevenção primária quando em 2014 o Ministério da Saúde implementou a vacinação tetravalente contra o HPV para as meninas na faixa etária entre 9 e 14 anos e desde janeiro de 2017 ampliou para os meninos na faixa etária de 11 a 14 anos. Esta vacina confere proteção contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Os primeiros são responsáveis pelas verrugas genitais e os 2 últimos por 70% dos casos de câncer de colo do útero. A vacina deve ser administrada em 2 doses, com intervalos de 6 meses. Em pacientes imunossuprimidas (HIV/Aids, transplantadas e portadoras de câncer), a vacina é indicada até 45 anos de idade ¹⁰.

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde fez um apelo global para eliminar o câncer do colo do útero como problema de saúde pública e foi criado um consórcio que fez a análise comparativa de modelos, através de projeções baseadas em diferentes cenários de estratégias de vacinação e rastreamento em 78 países de baixa e média-baixa renda (LMICs), para estimar o impacto destas estratégias na redução da incidência da doença, visando prever a possibilidade de eliminar a doença como problema de saúde pública até o final do século, com base no limite proposto pela OMS (incidência ≤ 4 casos/100.000 mulheres/ano). Este estudo mostrou que para eliminar a doença em todos os 78 países (LMICs) até o final do século será necessário garantir a vacinação de 90% das meninas com 15 anos de idade e realizar o rastreamento 2 vezes ao longo da vida ⁸.

Canfell et al. ¹¹ sugerem que a implementação desta estratégia global pode evitar 74 milhões de casos e 62 milhões de mortes ao longo do próximo século. Como parte da estratégia global para a eliminação do câncer do colo do útero, a meta da OMS para 2030 é que 90% das meninas estejam completamente vacinadas, 70% das mulheres entre 35 e 45 anos tenham feito o rastreamento e 90% das mulheres diagnosticadas com lesões precursoras tenham sido tratadas ⁸.

Atualmente existem 2 tipos de testes para o rastreamento do câncer do colo do útero: o teste de Papanicolau e o teste do HPV ¹². O primeiro, consiste na avaliação citológica de células cervicais e vaginais coletadas no exame ginecológico e pode detectar precocemente lesões pré-cancerosas e cancerosas que possam ser efetivamente tratadas. O segundo pode detectar a infecção pelos tipos de HPV que podem levar ao câncer ¹². O diagnóstico molecular do HPV, importante para a triagem do vírus, pode ser feito através de métodos como: captura híbrida, hibridização in situ, hibridização em fase sólida (microarrays) e reação em cadeia de polimerase (PCR) ¹³.

Estudos randomizados controlados mostraram que os testes para o HPV são altamente eficazes na detecção de lesões pré-cancerosas e provavelmente mais eficazes do que a inspeção visual com ácido acético ou a citologia e que em mulheres HPV negativas, os intervalos para rastreamento podem ser estendidos de forma segura ⁸. Com base nestes achados, um recente estudo randomizado Canadense (Focal trial), mostrou que em mais de 19.000 mulheres submetidas ao rastreamento, o teste para o HPV foi associado a uma menor probabilidade de neoplasia epitelial de alto grau em 48 meses, comparado com a citologia. Vale ressaltar que neste estudo, a população de mulheres de áreas rurais e remotas, mais vulneráveis e de maior risco para a doença, comparado às oriundas de áreas urbanas, foi sub representada, levando a conclusão de que este efeito pode ter sido subestimado ⁹.

O Brasil vem evoluindo no combate à doença e entre 1972 e 1975 foi implementada a primeira ação de âmbito nacional do Ministério da Saúde com o Programa Nacional de Controle do Câncer, dando destaque ao rastreamento do câncer do colo do útero ¹⁴. Em 1998, foi instituído o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero e sob a coordenação do INCA, no ano seguinte foi implantado o Sistema de Informação do Câncer do Colo do útero (SISCOLO) como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações ¹⁴.

No Brasil, o rastreamento do câncer do colo do útero e das lesões precancerosas é feito através do exame citopatológico, conhecido como teste de Papanicolau, cuja coleta é recomendada a partir dos 25 anos em mulheres que iniciaram a vida sexual. Os dois primeiros exames devem ser feitos com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, devem ser repetidos a cada 3 anos. O rastreamento antes dos 25 anos deve ser evitado, com base na evidência de que a incidência do câncer invasor é baixa nesta população bem como a eficiência do teste na sua detecção. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de

idade e, nas mulheres sem história prévia de neoplasia pré-invasiva, interrompidos após pelo menos dois exames consecutivos negativos nos últimos cinco anos ¹⁴.

A apresentação clínica da doença varia de acordo com sua extensão, sendo frequentemente assintomática nas fases iniciais e diagnosticada através dos exames de rastreamento de rotina ou através do exame pélvico. Os sintomas incluem o sangramento pós-coito ou sangramento vaginal anormal, corrimento vaginal fétido pode estar presente, embora raramente de forma isolada. A tríade de edema de membros inferiores, dor no flanco e dor ciática sugere invasão da parede pélvica. A passagem de urina pela vagina sugere fístula vesico-vaginal e invasão da bexiga e a passagem de fezes pela vagina são sintomas de fístula reto-vaginal por provável invasão do reto ⁹.

Devido à acessibilidade do colo do útero, um diagnóstico preciso pode ser feito através da citologia de rastreamento, biópsia guiada por colposcopia e biópsia de lesão grosseira ou palpável. Em caso de suspeita de micro-invasão e estágio precoce, a conização pode ser indicada para confirmar e definir a profundidade e extensão da neoplasia invasora ¹⁵.

1.1.3 Estadiamento

O câncer do colo do útero se dissemina por extensão direta ao paramétrio e vagina, útero e órgãos adjacentes, como a bexiga e o reto. Também se dissemina pela via linfática para linfonodos regionais como os obturadores, ilíacos externos e internos e daí para linfonodos ilíacos comuns e para-aórticos. As metástases para pulmão, fígado e ossos pela via hematogênica são um fenômeno tardio ².

O sistema de estadiamento para os tumores malignos do colo do útero mais comumente utilizado foi proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e desde sua criação até hoje se baseia principalmente em parâmetros do exame clínico, essencialmente na extensão anatômica da doença ¹⁶. Na sua última atualização realizada em 2018, houve a incorporação de dados da patologia e exames de imagem ².

Exames mais avançados de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) passaram a ser permitidos no sistema atual de estadiamento da FIGO e devem ser usados para guiar o tratamento, caso disponíveis ⁷. O presente estudo utilizou a versão da FIGO de 2009, que se baseava essencialmente em parâmetros clínicos e era a versão vigente na época (Tabela 1)¹⁷.

Segundo Quinn et al. ¹⁸, o estágio é o principal preditor de sobrevida, refletindo a

agressividade e consequentemente o risco de morte, sendo quase três vezes mais provável para o estágio IIb comparado com o estágio Ib, cinco vezes mais provável para o estágio III e dez a vinte vezes para o estágio IV. Conforme dados do 26º relatório anual da FIGO, que avaliou dados 15.081 pacientes, tratados no período de 1999-2001, oriundos de vários centros, inclusive do Brasil, a sobrevida global em 2 anos para pacientes com estágio IIa foi de 88.3%, versus 59.5% no estágio IIb e 35.1% no estágio IVa e em 5 anos foi de 73.4%, 41.5% e 22% respectivamente ¹⁸.

Vários fatores prognósticos são associados com a sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero. Através da análise retrospectiva de 2.042 pacientes com câncer do colo do útero localmente avançado (Ib-IVa), recrutados dos estudos de tratamento concomitante de radioterapia e quimioterapia baseada em platina conduzidos pelo Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG), foram desenvolvidos nomogramas para avaliar o impacto destes fatores prognósticos na predição da sobrevida livre de doença em 2 anos, sobrevida global em 5 anos e recorrência pélvica. A sobrevida livre de doença foi definida em 2 anos pois 82% das pacientes que progrediam, estavam dentro deste período ¹⁹.

De acordo com os nomogramas desenvolvidos por Rose et al. ¹⁹, além do estágio da doença, no qual a sobrevida é baseada na maioria dos estudos, existem outros fatores prognósticos como histologia, raça/etnia, performance status, tamanho e grau do tumor, status dos linfonodos pélvicos e tratamento, que afetam significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. A estimativa destes parâmetros de forma segura pode permitir a estratificação crítica em estudos clínicos e a individualização do tratamento para cada situação.

1.1.4 Tratamento

O tratamento do câncer do colo do útero é ditado pelo estágio da doença, de acordo com os critérios propostos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) ⁷. Fatores como a limitação na condição clínica dos pacientes e dos recursos disponíveis, bem como a necessidade de preservar a fertilidade, também devem ser considerados na escolha da estratégia terapêutica, que inclui a cirurgia, em geral para pacientes com a doença no estágio inicial, a radioterapia, a quimioterapia e a braquiterapia intra-cavitária ².

Cirurgias mais extensas como a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica podem implicar em sequelas a longo prazo e o papel de cirurgias menores na doença inicial

está sendo investigado em estudos clínicos ainda em andamento ⁷. Até 1/3 das pacientes submetidas à histerectomia radical podem apresentar disfunção urinária a longo prazo, fístula vesico-vaginal, linfocele, neuropraxia do obturador e gêrito-femoral. A linfadenectomia pélvica implicou em 47% de pacientes com edema de membro inferior em estudo prospectivo em um único centro, com 60 pacientes ⁹.

Cirurgias conservadoras incluem a conização, histerectomia extra-fascial e a traquelectomia radical, cuja indicação deve ser individualizada considerando o estágio da doença, fatores de risco para recorrência e a necessidade de preservação da fertilidade ⁹. No caso dos tumores localmente avançados (FIGO Ib2-IVa), a combinação de químico e radioterapia concomitantes é considerada o padrão na atualidade, embora cerca de 1/3 das pacientes elegíveis em estudos prévios tenha morrido a despeito de receberem o tratamento combinado ²⁰.

Até o final da década de 90 o câncer do colo do útero localmente avançado era tratado com a combinação de radioterapia externa e braquiterapia, com falha nas taxas de controle pélvico e à distância em 50% dos casos, sugerindo a necessidade de um tratamento adicional ²¹. Nesta estratégia terapêutica ficou bem estabelecido o efeito prejudicial de se prolongar o tempo para conclusão do tratamento, com aumento nas taxas de falência pélvica, redução da sobrevida causa-específica e redução da sobrevida global quando o tempo para a conclusão da radioterapia era maior que 7 à 9 semanas, sobretudo em pacientes com tumores maiores e com estágio III (FIGO), fenômeno hipoteticamente relacionado à dinâmica de re-população tumoral, estimada ser de 19 dias após a radioterapia, com base em modelo matemático ²².

Com base nestes dados, os estudos realizados por importantes grupos cooperativos americanos, RTOG/GOG, passaram a recomendar que toda a radioterapia seja concluída em 56 dias (8 semanas) ²³.

A partir de 1999, após a publicação de 5 estudos randomizados mostrando claro benefício na sobrevida livre de doença e sobrevida global a favor do tratamento combinado, o NCI emitiu um alerta, a partir do qual a combinação de químico e radioterapia concomitante (CCRT) passou a ser considerada o novo padrão de tratamento do câncer do colo do útero localmente avançado (LACC), incluindo estágio Ib2-IVa (FIGO), substituindo o tratamento padrão com radioterapia exclusiva nos pacientes que não eram candidatos à cirurgia ^{24,25}. Os estudos mostraram uma redução de 30% a 50% do risco de morte com a adição da cisplatina à radioterapia comparado ao grupo que realizou radioterapia exclusiva ²⁶.

Segundo Han et al.²⁷, Com base nos dados do SEER com 7359 pacientes tratados nos Estados Unidos tratados no período de 2000 à 2009, a braquiterapia foi administrada em 63% dos pacientes em combinação com a radioterapia externa, sendo associada a uma maior sobrevida câncer-específica em 4 anos (64% vs 51,5%, $p < 0,001$) e maior sobrevida global (58,2% x 46,2%, $p < 0,001$) e na análise multivariada foi um fator independente, associado com uma melhor sobrevida câncer-específica (HR 0.64, CI 95%, $p = 0,001$). O estudo identificou uma tendência na diminuição da utilização da braquiterapia nos EUA²⁷, achado preocupante, uma vez que a braquiterapia é um componente crítico e essencial no sucesso do tratamento do câncer do colo do útero localmente avançado e a sua combinação com a radioterapia externa resultou no aumento da sobrevida global quando comparada com a radioterapia externa isoladamente (65% versus 50% respectivamente)^{27,28}. A vantagem da braquiterapia no controle local pode ser explicada pela sua habilidade e segurança em liberar altas doses de radiação no tumor primário, com rápida queda da dose, poupando estruturas adjacentes como a bexiga, o reto, o sigmóide e o intestino delgado. Apesar do benefício demonstrado em vários estudos, ainda é uma modalidade de tratamento não disponível em muitos países⁷.

Diferente do que foi observado no tratamento exclusivo com radioterapia, quando se trata da modalidade de tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia concomitante (CCRT), o impacto do tempo total para conclusão do tratamento não foi bem estabelecido, considerando as limitações relacionadas ao pequeno número de pacientes e a natureza retrospectiva dos estudos realizados. Song et al.²⁹ relataram maiores taxas de falência pélvica nas pacientes que realizaram a braquiterapia após 8 semanas, porém, sem influenciar no controle da doença à distância e na mortalidade câncer-específica.

O tratamento combinado de químico e radioterapia concomitante (CCRT), adotado como padrão há mais de duas décadas para a doença localmente avançada, ainda está associado a altas taxas de falência local e à distância, da ordem de 17 e 18% respectivamente³⁰. Neste cenário a quimioterapia pode exercer um papel citotóxico na erradicação de micrometástases e como radiosensibilizante, atuar no controle local²¹. O benefício do tratamento combinado foi inicialmente sugerido em 2 revisões sistemáticas e meta-análise que avaliaram dados dos estudos randomizados controlados realizados entre 1981 e 2000, mostrando benefício na sobrevida livre de doença e sobrevida global com esta modalidade e significativo aumento da sobrevida livre de progressão tanto para os grupos que usaram a platina como para os grupos que não usaram^{31,32}. Vale ressaltar a dificuldade em interpretar

estes benefícios frente à heterogeneidade dos resultados e dos tratamentos usados nos braços controle dos estudos incluídos, demandando a necessidade de uma meta-análise de dados individuais para melhor explicar e estimar o benefício encontrado ³¹.

Em 2008 uma nova revisão sistemática e meta-análise foi então publicada, agora com dados de pacientes individuais de 18 estudos randomizados, incluindo os 5 estudos que serviram como base para que o NCI emitisse o alerta em 1999 e recomendasse o tratamento combinado de químico e radioterapia como o novo padrão para pacientes com a doença localmente avançada. O critério de inclusão se limitou principalmente a comparar estudos de químico e radioterapia concomitante versus o mesmo regime de radioterapia, totalizando 15 estudos, porém, dada a importância dos 2 estudos incluídos no alerta emitido pelo NCI com uso hidroxiuréia, bem como um estudo com radioterapia em campo estendido no braço controle, eles foram avaliados conjuntamente com a comparação principal, totalizando 4818 mulheres estudadas ²⁴. Nesta meta-análise, nos estudos onde apenas a químico e radioterapia foram utilizados, houve um benefício absoluto de 6% para a sobrevida global (de 60% para 66%) e de 8% para a sobrevida livre de doença (de 50% para 58%) em 5 anos, acreditando-se que o principal benefício resultou da melhora do controle local, embora o efeito sistêmico sobre as metástases observado anteriormente, também tenha sido confirmado neste estudo ²⁴. O maior benefício na sobrevida foi observado em 2 dos 15 estudos que administraram quimioterapia adjuvante após o tratamento combinado (CCRT), resultando em uma redução de 54% no risco de morte e benefício absoluto de 19% em 5 anos (de 60% para 79%), embora por se tratar de estudos relativamente pequenos, com desenhos diferentes e seguimento insuficiente, não foram conclusivos ²⁴. Com relação à toxicidade, particularmente a toxicidade aguda gastro-intestinal e hematológica foram mais frequentes no grupo que realizou o tratamento combinado e a toxicidade tardia foi avaliada em poucos estudos, chamando a atenção para a necessidade de avaliações prospectivas de tolerância e qualidade de vida em estudos futuros ^{24,31}.

Várias estratégias para melhorar os resultados na doença localmente avançada vem sendo tentadas, tais como tratamento neoadjuvante, tratamento adjuvante e mais recentemente a incorporação de terapias imunomediadas, até o momento sem benefício claramente demonstrado além do alcançado com o tratamento padrão ³³.

Um dos objetivos da quimioterapia de consolidação (após o tratamento com químico e radioterapia) é a erradicação completa de micrometástases que eventualmente não tenham

sido tratadas no período de tempo do tratamento combinado (CCRT) ²¹. O seu papel, quando adicionada ao tratamento concomitante (CCRT) e o esquema a ser utilizado neste cenário tem sido investigado em estudos randomizados, cujos resultados divergiram em demonstrar benefício, demandando a necessidade de estudos futuros, que selecionem pacientes com critérios de alto risco e ajustem o regime de quimioterapia para melhor responder a esta questão ³⁰.

Destes estudos, pelo menos 3 foram randomizados controlados e em 2 deles ficou demonstrado o benefício da quimioterapia adjuvante na sobrevida livre de progressão e na sobrevida livre de doença, embora com desenhos e características diferentes na população estudada ^{26,34}. No estudo Chinês de Tang et al. ³⁴, o plano do tratamento incluía a realização de quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e cisplatina antes do tratamento combinado (CCRT), dificultando a interpretação dos resultados e o estudo de Dueñas-Gonzalez et al. ²³, cujo braço experimental associou gencitabina à cisplatina na fase de tratamento concomitante e comparou ao braço controle que só usou cisplatina associada à radioterapia, levantou dúvidas de se o benefício encontrado foi relacionado à adição da quimioterapia adjuvante ou aos efeitos de se usar mais quimioterapia na fase do tratamento combinado ³⁵.

O impacto da adição da quimioterapia de consolidação ao regime padrão de CCRT também foi avaliado na população brasileira, em estudo retrospectivo conduzido por Fabri et al. ³⁶, com 186 pacientes com estágio Ib2 a IVb (apenas LN para-aórtico), tratadas com o regime padrão de cisplatina e radioterapia concomitantes, braquiterapia de alta taxa de dose, seguida de 2 ciclos de quimioterapia de consolidação com cisplatina e gencitabina, demonstrando benefício na sobrevida global em 3 anos (91 vs 82.3%, $p=0.027$), sobrevida livre de doença (84.3% vs 54.4%, $p=0.047$) e sobrevida livre de metástase à distância (80.4% vs 62.5%, $p=0.027$) em favor do tratamento de consolidação ³⁶.

As incertezas sobre o papel da quimioterapia adjuvante após o tratamento combinado com químico e radioterapia (CCRT) na doença localmente avançada foram avaliadas em uma revisão sistemática publicada por Tangjitgamol et al. ³⁵, em colaboração com a Cochrane, com estudos randomizados controlados comparando CCRT isolada versus a adição de quimioterapia adjuvante após o tratamento combinado, em pacientes com estágio FIGO IIb a IVa, com histologia escamosa, adenoescamosa, adenocarcinoma ou carcinoma indiferenciado. Após a identificação de 941 estudos e exclusão dos que não preencheram os critérios pré-definidos de seleção, incluindo o estudo Chinês de Tang et al. ³⁰ citado acima,

dois estudos foram incluídos na análise, com um total de 978 participantes com estágio IIb a IVa. O primeiro estudo, conduzido por Lorvidhaya et al.³⁷ na Tailândia e o segundo conduzido por Dueñas-Gonzalez et al.²³, multicêntrico, com participação da Argentina, Bosnia e Herzegovina, Índia, México, Paquistão, Panamá, Peru e Tailândia. Posteriormente, em 2012, Dueñas-Gonzalez et al.²³ publicaram dados de uma análise de subgrupo, que também foi incluída nesta revisão. As diferenças entre os 2 estudos, desde as características dos pacientes, fatores de risco, exames de imagem realizados na época e as diferenças nos tratamentos não permitiram uma meta-análise para avaliar o efeito da quimioterapia adjuvante em termos de sobrevida e taxas de recorrência após o tratamento³⁵.

O estudo Tailandês de Lorvidhaya et al.³⁷, randomizou 926 pacientes em 4 braços de tratamento: 1 braço com RT exclusiva, 1 braço com RT seguida de QT adjuvante, 1 braço de CCRT seguida de QT adjuvante e 1 braço com CCRT isolada. A quimioterapia concomitante consistia em mitomicina intra-venosa e 5-FU oral e na fase adjuvante de 5-FU. Não houve benefício com a adição de quimioterapia adjuvante sobre CCRT isolada, com HR 1.309 para sobrevida global e HR 1.125 para sobrevida livre de doença para os pacientes que fizeram a quimioterapia adjuvante³⁵.

No estudo de Dueñas-Gonzalez et al.²³ que serviu como referência para esta pesquisa, os 515 pacientes foram randomizados em 2 braços de tratamento: 1 braço recebeu CCRT seguido de QT adjuvante e o braço controle recebeu apenas CCRT. A quimioterapia no braço experimental consistia na combinação de cisplatina e gencitabina concomitante à radioterapia, seguida de braquiterapia de baixa ou intermediária taxa de dose imediatamente após a CCRT e de quimioterapia adjuvante, ou de consolidação, duas semanas após a conclusão da braquiterapia. No braço controle os pacientes só realizavam o tratamento convencional com cisplatina e radioterapia concomitantes. De acordo com os autores observou-se aumento da sobrevida global em pacientes com estágio IIb a IVa, com a adição de gencitabina à cisplatina no tratamento combinado de químico e radioterapia (CCRT), seguido de quimioterapia de consolidação com o mesmo regime. O HR 0.68 para sobrevida livre de doença e HR 0.68 para sobrevida global. As toxicidades grau 3 e 4 foram mais frequentes no braço experimental, com a inclusão da quimioterapia de consolidação (87% vs 46%, $p<0.001$), sendo a taxa de toxicidade hematológica grau 3 e 4 (71.9% vs 23.9%) e a toxicidade gastro-intestinal grau 3 e 4 (34.6% vs 10.6%)³⁵. A magnitude do benefício observado com o tratamento experimental foi semelhante ao observado quando o

tratamento combinado de químico e radioterapia (CCRT) foi comparado à radioterapia isolada³⁸. A partir desta publicação em 2011, o modelo de tratamento usado no braço experimental passou a ser adotado na nossa Instituição, a critério do médico assistente, embora, com base nos resultados da revisão sistemática publicada em 2014 e mencionada acima, não haja evidências suficientes para que o tratamento adjuvante pós CCRT seja recomendado fora de estudos clínicos³⁵.

2 HIPÓTESES DO ESTUDO

- a. O perfil da população estudada é constituído de tumores mais avançados, cujo benefício com a adição de uma nova droga com efeito radiosensibilizante poderia ser maior no controle local e na sobrevida.
- b. Haveria maior taxa de interrupção no grupo tratado com a combinação de cisplatina, gencitabina e radioterapia, por se tratar de tratamento com maior toxicidade. Além disso, seria possível identificar fatores associados à interrupção do tratamento.
- c. O atraso no tempo total para conclusão do tratamento pode comprometer negativamente a sobrevida considerando a hipótese da aceleração da re-população de clones de células tumorais.

3 JUSTIFICATIVA

Há mais de 20 anos o tratamento com químico e radioterapia concomitantes foi adotado como padrão no câncer do colo do útero localmente avançado, embora ainda esteja associado com altas taxas de recorrência local e à distância ³⁰. Neste período ainda não surgiu nenhum tratamento suficientemente efetivo para justificar uma mudança de paradigma.

Várias estratégias para melhorar os resultados do tratamento da doença localmente avançada vem sendo tentadas, uma delas inclui a adição de outra droga radiosensibilizante ao regime padrão com cisplatina, bem como a administração de quimioterapia adjuvante após o tratamento concomitante (CCRT) ²⁶.

Acredita-se que entre os mecanismos envolvidos na maior eficácia do tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia no câncer de colo uterino localmente avançado, incluem-se citotoxicidade direta, radiosensibilização das células tumorais e controle de metástases subclínicas ²⁶. Um dos principais mecanismos pelos quais a quimioterapia pode aumentar o controle local do tumor quando administrada concomitantemente à radioterapia, é a capacidade de reduzir a aceleração da re-população de células tumorais. Por outro lado, regimes que combinam quimioterapia e radioterapia aumentam a toxicidade e comprometem a habilidade do paciente de aderir ao plano de tratamento ²³.

Pacientes tratados com a combinação de radioterapia externa e braquiterapia apresentaram maior sobrevida câncer-específica e sobrevida global em 4 anos, quando comparado aos que não realizaram braquiterapia, sendo este um fator independente associado com a sobrevida e portanto, um componente essencial no plano da radioterapia ²⁷.

A utilização de radioterapia externa e braquiterapia é limitada nos países de média e baixa renda, onde mais de 50% dos pacientes não conseguem ter acesso a esta modalidade de tratamento, sendo ainda pior em países de baixa renda, onde a proporção chega a 90% dos pacientes e cuja dificuldade de acesso se dá por inúmeros fatores, dentre eles a falta de equipamentos e equipes treinadas, falta de suprimento de energia e de capacidade de custear a radioterapia ³⁹.

Desta forma, pela alta incidência de câncer de colo do útero no nosso meio, associado à escassez de dados que revelem o comportamento da doença frente aos tratamentos empregados no âmbito do sistema único de saúde (SUS) e pela viabilidade de acesso ao

tratamento sistêmico, às tecnologias de radioterapia e braquiterapia, o presente estudo foi realizado. A partir daí, quando compararmos aos achados da literatura, pode ser possível implementar mudanças que auxiliem na melhoria das políticas de saúde.

Tabela 1 - Estadiamento do Câncer do Colo do Útero – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, 2009.

ESTÁDIO I:

Ia – O câncer invasor é identificado somente microscopicamente. Todas as lesões macroscópicas, ainda que com invasão superficial, são do estágio Ib.

Ia1 – A invasão do estroma em profundidade não excede 3 mm e não é maior que 7 mm de extensão.

Ia2 – A invasão do estroma mede acima de 3 e até 5 mm de profundidade e não excede os 7 mm de extensão.

Ib – Lesões clínicas limitadas ao colo do útero ou lesões pré-clínicas maiores que o estágio clínico Ia.

Ib1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ib2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

ESTÁDIO II:

O tumor estende-se além do colo, mas não atinge a parede pélvica. A lesão pode envolver a vagina, mas não até o seu terço inferior.

Ila – Envolvimento não evidente do paramétrio. Não invade terço inferior da vagina.

Ila1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ila2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

Ilb – Envolvimento do paramétrio evidente, porém não atingindo a parede pélvica.

ESTÁDIO III:

O tumor estende-se à parede pélvica. Ao toque retal não há espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. O tumor pode envolver o terço inferior da vagina.

Todos os carcinomas com hidronefrose ou exclusão renal se incluem nesse estágio.

IIla – Não há extensão à parede pélvica, porém envolve o terço inferior da vagina. IIlb – Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou exclusão renal.

Obs.: Deve ser considerado IIlb se o paramétrio for nodular/tumoral até a parede pélvica ou se houver extensão direta tumoral.

ESTÁDIO IV:

O tumor estende-se além da pelve verdadeira ou clinicamente envolve a mucosa da bexiga ou reto.

O edema bolhoso (mucosa vesical) não permite classificar o caso como estágio IV. IVa – O tumor estende-se aos órgãos adjacentes (bexiga ou reto).

IVb – Metástases à distância

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores prognósticos clínicos e patológicos das pacientes com câncer do colo do útero localmente avançado tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o impacto da adição da gencitabina à cisplatina ao tratamento padrão e na fase de consolidação;
- Avaliar as taxas e causas da interrupção de tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes;
- Comparar o tipo da quimioterapia administrada (quimioterapia baseada em cisplatina isolada ou cisplatina combinada com gencitabina) com a interrupção do tratamento.
- Comparar o tipo da quimioterapia administrada (quimioterapia baseada em cisplatina isolada ou cisplatina combinada com gencitabina) e os efeitos adversos associados, especialmente os eventos adversos graves.
- Avaliar o impacto da interrupção do tratamento na sobrevida livre de doença e global.
- Correlacionar a modalidade da quimioterapia administrada com sobrevida livre de doença e sobrevida global.

5 CASUÍSTICA E MÉTODO

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal de coorte retrospectiva.

5.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética-CEP em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente-A.C.Camargo Cancer Center sob o nº 3.552.832 (Anexo 1). O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo CEP devido ao caráter retrospectivo do levantamento de dados.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários das pacientes tratadas no Serviço de Radioterapia e Oncologia Clínica da Santa Casa de Maceió-AL, no período de janeiro de 2012 à dezembro de 2017.

Inicialmente os prontuários foram triados do banco de dados eletrônico da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, através da pesquisa do código internacional de doenças (CID-10) e foi feita a coleta de dados dos registros do prontuário médico e preenchida uma ficha de dados elaborada para o presente estudo. Os dados de identificação das pacientes foram anonimizados e os dados foram inseridos em planilha do programa Excel para posterior análise estatística (apêndice 1).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Portadoras do câncer do colo do útero localmente avançado estádios IIa1 a IVa (FIGO 2009), tratadas com radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em cisplatina isolada ou cisplatina combinada com gencitabina, seguido ou não por quimioterapia de consolidação

com cisplatina e gencitabina. Incluídas ainda pacientes com comprometimento linfonodal retroperitoneal, sendo consideradas estágio da doença locorregional.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com prontuários com preenchimento inadequado que impediram a coleta das variáveis.
- Ausência de registro de seguimento após tratamento.
- Não aderência ao tratamento completo prescrito.
- Estádios I ou IVb (FIGO 2009) ao diagnóstico.
- Diagnóstico de neoplasia primária sincrônica ou durante período de seguimento, exceto pele não melanoma.

5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.6.1 Variáveis Clínicas

Idade, estadiamento da doença (FIGO 2009), performance status (escore de desempenho clínico), índice de massa corpórea, presença de comorbidades, história de tabagismo, etilismo, parâmetros do hemograma antes e durante o tratamento, clearance de creatinina, presença de hidronefrose, data do início do tratamento, data do término do tratamento, presença de interrupção do tratamento, tempo total para a conclusão da radioterapia, prevalência de eventos adversos relacionados com a interrupção e atraso na conclusão do tratamento, tipo de regime de quimioterapia utilizado em combinação com a radioterapia, realização de quimioterapia de consolidação (após radioterapia e quimioterapia concomitantes), realização de braquiterapia, tempo para progressão ou recidiva e local da recidiva.

5.6.2 Variáveis Anatomo-Patológicas

Tipo histológico, grau de diferenciação e presença de linfonodos comprometidos.

5.6.3 Análise Estatística

Os dados coletados dos prontuários foram transcritos para ficha padronizada, digitados no computador e armazenados no google drive, para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. A confecção do banco de dados e as análises foram feitas no programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences” versão 24.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Para análise da duração da radioterapia, consideramos os dias entre a primeira e última semana de aplicação da teleterapia. A medida da interrupção do tratamento foi considerada como qualquer pausa > 2 dias, de acordo com a métrica adotada com padrão.

A resposta ao tratamento foi aferida pelo exame clínico e/ou exame de imagem. Nas lesões suspeitas, cujos exames clínicos e de imagem foram inconclusivos, foi realizada a biópsia. A definição de resposta se baseou nos critérios da Organização Mundial de Saúde que define a resposta completa como o desaparecimento completo de toda a evidência clínica e radiológica de tumor, pelo menos 1 mês após o término da radioterapia. Resposta parcial foi definida como a redução do tumor superior 50% e a doença estável quando não houve alteração do tumor ou quando a redução do seu tamanho foi inferior a 50%. A progressão da doença foi definida como de surgimento de nova lesão durante o tratamento ou crescimento superior a 25% no tamanho do tumor pré-existente, na vigência do tratamento. A toxicidade também foi graduada de acordo com os critérios da OMS.

As taxas de resposta completa foram consideradas a partir do registro de resposta completa feito pelo médico assistente no prontuário.

Inicialmente foram calculadas frequências simples de todas as variáveis. As variáveis contínuas foram categorizadas segundo os valores das médias e medianas calculados.

O tempo de seguimento foi calculado a partir da data do término da radioterapia externa até a data da última informação objetiva na atualização dos dados. As taxas de sobrevida livre de doença foram analisadas com base na data da primeira recidiva local ou à distância. As taxas de sobrevida global foram calculadas de acordo com a data da última informação objetiva na atualização dos dados. Os casos que não apresentaram recidiva ou óbito foram censurados na data do último contato.

A não realização de braquiterapia foi considerado tratamento incompleto. Portanto, para avaliação das curvas de sobrevida livre de doença e global das demais variáveis clínico-patológicas, foram excluídos os casos não submetidos à braquiterapia.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan e Meier, e a comparação entre as curvas foi realizada pelo teste de log rank ⁴⁰. A análise multivariada foi realizada através do modelo de regressão de Cox ⁴¹, sendo incluídas as variáveis com resultado de $p < 0,2$ na análise univariada.

A não realização de braquiterapia foi considerado tratamento incompleto. Portanto, para avaliação das curvas de sobrevida livre de doença e global das demais variáveis clínico-patológicas, foram excluídos os casos não submetidos à braquiterapia.

Para todos os testes realizados, considerou-se um erro alfa de até 5% ($p < 0,05$).

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DAS PACIENTES TRATADAS COM RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTES

Dados de 389 pacientes com câncer do colo uterino submetidas à quimioterapia concomitante à radioterapia na Santa Casa de Maceió, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, foram revisados retrospectivamente.

A idade mediana encontrada foi de 49 anos e a histologia predominante foi carcinoma de células escamosas (92,3% dos casos), com o adenocarcinoma como segundo mais frequente (7,2%) e o carcinoma adenoescamoso sendo o menos frequente (0,5%). De acordo com o grau de diferenciação, a maioria correspondia a Grau 2, 58,1%, 15,9% Grau 3, 7,5% Grau 1 e em 18,5% dos casos o grau não foi relatado na biópsia.

Os pacientes apresentavam um IMC mediano de 25, com Performance Status ECOG 0 em 109 pacientes (28%), ECOG 1 em 251 pacientes (64,5%), ECOG 2 em 19 pacientes (5,3%) e ECOG 3 em 1 paciente (0,3%).

Conforme a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia-FIGO em 2009, 201 pacientes apresentavam estágio IIIb (51,7%), 121 pacientes (31,1%) estágio IIb, 7 pacientes (1,8%) estágio IIa1, 14 pacientes (3,6%) estágio IIa2, 23 pacientes (5,9%) estágio IIIa e 23 pacientes (5,9%) com estágio IVa. O comprometimento parametrial foi observado em 344 pacientes (88,4%). A presença de comprometimento linfonodal foi observada em 66 pacientes (16,4%), sendo em 7 pacientes (14,6%) linfonodos pélvicos, 2 pacientes (0,3%) linfonodos para-aórticos e 7 pacientes (1,5%) tinham linfonodos pélvicos e para-aórticos. Em 59 pacientes (15,2%) dos pacientes não foi observado comprometimento linfonodal, porém, na maioria, 264 pacientes (71%), os linfonodos não foram avaliados por exame de imagem direcionado. O método de imagem mais utilizado para foi a ultrassonografia em 170 pacientes (43,7%), ressonância nuclear magnética em 73 pacientes (18,8%) e tomografia computadorizada em 50 pacientes (12,9%). Exame de imagem para estadiamento não estava disponível em 24,6% os dados foram ausentes.

Trezentos e vinte e seis pacientes (83,8%) não apresentavam hidronefrose, e 63

pacientes (16,2%) apresentavam. O clearance mediano de creatinina foi de 86,3ml/min, variando 31-280ml/min. A hemoglobina mediana dos pacientes foi de 11.8g/dl, variando de 4.6-15.6g/dl. Cento e oitenta pacientes (46,3%) não receberam hemotransfusão, 194 pacientes (49,9%) receberam hemotransfusão e em 15 pacientes (3,9%), os dados não foram encontrados.

Dentre as comorbidades mais relevantes encontradas, a hipertensão arterial isolada foi observada em 78 pacientes (20,1%) dos pacientes, diabetes em 10 pacientes (2,6%), a associação de diabetes e hipertensão arterial em 38 pacientes (9,8%), a associação de obesidade e hipertensão em 1 paciente (0,3%), outras comorbidades em 32 pacientes (8,2%) e 223 pacientes (57,3%) não apresentavam comorbidades. Das 389 pacientes estudadas, 186 (47,8%) não tinham histórico de tabagismo, 144 (37%) tinham histórico de tabagismo e em 59 pacientes (15,2%) os dados eram ausentes. Com relação ao histórico de etilismo, 258 pacientes (66,3%) não eram etilistas, 66 (17%) eram etilistas e em 65 pacientes (16,7%) os dados foram ausentes.

A seguir, na Tabela 2, todas as frequências das características estudadas, estão devidamente discriminadas.

Tabela 2 - Características Clínico-Patológicas de 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia.

Variável	n	Freq. (%)
Idade (anos)		
	Mediana 49 (23-98)	
Histologia		
	Carcinoma de céls. escamosas	359 92,3%
	Adenocarcinoma	28 7,2%
	Adenoescamoso	2 0,5%
Grau Histológico		
	Grau 1	29 7,5%
	Grau 2	226 58,1%
	Grau 3	62 15,9%
	Ausência de dados	72 18,5%
IMC^a		
	Mediana 25 (15-49)	
ECOG^b		
	0	109 28%
	1	251 64,5%
	2	19 5,3%
	3	1 0,3%
	Ausência de dados	8 2,2%
Estadiamento FIGO^b		
	Ila1	7 1,8%
	Ila2	14 3,6%
	IIb	121 31,1%
	IIIa	23 5,9%
	IIIb	201 51,7%
	IVa	23 5,9%
Paramétrio Comprometido		
	Não	45 11,6%
	Sim	344 88,4%
	Ausência de dados	0 0%
LN^d Comprometidos		
	Ausência de LN ^d	59 15,2%
	LN ^d Pélvicos	57 14,6%
	LN ^d Para-aórticos	2 0,5%
	LN ^d Pélvicos e para-aórticos	7 1,7%
	LN ^d não avaliáveis	264 67,8%
Hidronefrose		
	Não	326 83,8%
	Sim	63 16,2%
Clearence de Creatinina		
	Mediana 86.3ml/min (31-280)	
Hemoglobina pré CCRT^e		
	11,8g/dl(4,6-15,6)	
Hemotransusão		
	Não	180 46,3%
	Sim	194 49,9%
	Ausência de dados	15 3,9%

^aIMC: Índice de massa corpórea; ^bECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ^cFIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; ^dLN: Linfonodos; ^eCCRT: Quimioterapia e radioterapia concomitantes

Cont/Tabela 2

Variável		n	Freq. (%)
Comorbidades	Diabetes	10	2,6%
	HAS ^f	78	20,1%
	HAS ^f +DM ^g	38	9,8%
	HAS ^f +Obesidade	1	0,3%
	Outras comorbidades	32	8,2%
	Sem Comorbidades	223	57,3%
Tabagismo	Não	186	47,8%
	Sim	144	37%
	Ausência de dados	59	15,2%
Etilismo	Não	258	66,3%
	Sim	66	17%
	Ausência de dados	65	16,7%

^fHAS: Hipertensão arterial sistêmica; ^gDM: Diabetes mellitus

6.2 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DAS PACIENTES, DE ACORDO COM O REGIME DE TRATAMENTO UTILIZADO NAS FASES DE TRATAMENTO CONCOMITANTE E DE CONSOLIDAÇÃO

Trezentos e oitenta e nove pacientes analisadas realizaram o tratamento concomitante com CCRT.

De acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante, a maioria, 246 (63,2%), recebeu o regime combinado de Gencitabina associado à Cisplatina e 143 pacientes (36,7%) receberam monoterapia com Cisplatina.

Em 388 pacientes (99,7%) dos pacientes a quimioterapia era realizada com infusões semanais, concomitantes à radioterapia. De acordo com o número de ciclos realizados, 278 pacientes (71,5%) receberam 6 ciclos de quimioterapia e 25,7% receberam < 6 ciclos. Em 10 pacientes (2,6%) foram administrados > 6 ciclos. Em 1 paciente (0,3%), os dados não foram encontrados.

No regime da combinação de Gencitabina associado à Cisplatina, as doses empregadas foram de 125mg e 40mg/m²/semana respectivamente e na monoterapia com Cisplatina a dose empregada foi de 40mg/m²/semana. Na maioria das pacientes (82,3%) a dose da quimioterapia foi mantida. Houve redução das doses da quimioterapia em 32 pacientes (8,2%), e em 36 pacientes (9,3%), os dados estavam ausentes.

Dos efeitos adversos graves relacionados à fase de tratamento concomitante, 374

pacientes (96,1%) não apresentaram efeitos adversos graves. Dos 10 pacientes (2,6%) que apresentaram eventos adversos graves, 3 pacientes (0,8%), apresentaram infecção não neutropênica com internação, 4 pacientes (1%) apresentaram neutropenia febril, 3 pacientes (0,8%) insuficiência renal aguda e em 5 pacientes (1,3%) os dados foram ausentes.

Após o término da fase de tratamento concomitante com Radio-Quimioterapia, 231 pacientes (59,4%) realizaram a quimioterapia de consolidação e 158 pacientes (40,6%) não realizaram. Dos pacientes que realizaram a quimioterapia de consolidação, 230 (99,6%) realizaram Gencitabina e Cisplatina e doses as foram respectivamente 50mg/1000mg/m², d1 e d8, a cada 21 dias. Em 1 paciente a quimioterapia consistiu na combinação de Cisplatina e 5-Fluouracil. Um total de 2 ciclos de quimioterapia foi administrado em 218 pacientes (94,4%) e 1 ciclo em 13 pacientes (5,6%).

Dos efeitos adversos graves relacionados à fase de quimioterapia de consolidação, observou-se que 193 pacientes (83,9%) não apresentaram efeitos adversos graves e 37 pacientes (16,1%) apresentaram efeito adverso grave, dos quais 30 pacientes apresentaram neutropenia febril (13%), 5 pacientes (2,2%) apresentaram insuficiência renal aguda e 2 pacientes (0,9%) infecção não neutropênica. Em 1 paciente (0,4%) os dados foram ausentes. Em 366 pacientes (94,1%) a dose da quimioterapia foi mantida e em 23 pacientes (5,9%) houve redução da dose administrada.

Nas 23 pacientes que tiveram a dose da quimioterapia de consolidação reduzida, em 15 (65,2%) foi por toxicidade hematológica, 4 (17,4%) por toxicidade gastro-intestinal e 4 (17,4%) por outras causas.

A seguir, na Tabela 3, estão discriminadas todas as frequências das características estudadas, de acordo com o tratamento realizado.

Tabela 3 - Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante.

Variável	n	Freq. (%)
Número de Pacientes	389	100%
Seguimento, meses	Mediana 33,7(0-93,5)	
Fase de CCRT^g Concomitante		
Tratamento Realizado	CCRT ^g concomitantes	389 100%
Regime de Quimioterapia	Cisplatina	143 36,7%
	Cisplatina+Gencitabina	246 63,2%
Número de Ciclos de QT^f	6	278 71,5%
	<6	64 25,7%
	>6	10 2,6%
	Ausência de dados	1 0,3%
Doses da CCRT^g Concomitantes	40mg/M2/semana	129 35%
	125mg/40mg/M2/semana	253 65%
Redução da Dose da QT^f	Não	320 82,3%
	Sim	32 8,2%
	Ausência de dados	36 9,3%
Ef. Adversos Graves na CCRT^g Concomitantes	Sem Eventos Graves	374 96,1%
	Insuf. Renal Aguda	3 0,8%
	Neutropenia febril	4 1%
	Infecç. Não Neutropênica com internação	3 1,3%
	Ausência de dados	5 1,3%

^gCCRT: Quimioterapia e radioterapia concomitantes; ^fQT: Quimioterapia

Tabela 4 - Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com a quimioterapia de consolidação.

Variável	n	Freq. (%)
Realizou QT^f de Consolidação		
Não	158	40,6%
Sim	231	59,4%
Regime de QT^f de Consolidação		
Cisplatina+Gencitabina	230	99,6%
Outro	1	0,4%
Nº Ciclos QT^f de Consolidação		
1 ciclo	13	5,6%
2 ciclos	218	94,3%
Ef. Adversos Graves na QT^f de Consolidação		
Sem Eventos Graves	193	83,5%
Neutropenia febril	30	13%
Insuf. Renal Aguda	5	2,2%
Infecç. Não Neutropênica com internação	2	0,87%
Ausência de dados	1	0,4%
Redução da Dose da QT^f de Consolidação		
Não	366	94,1%
Sim	23	5,9%
Motivo Redução da Dose da QT^f de Consolidação		
Hematológica	15	65,2%
Gastro-intestinal	4	17,4%
Outra	4	17,4%

^fQT: Quimioterapia;

6.3 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DAS PACIENTES DE ACORDO COM A RADIOTERAPIA

Em todas as pacientes tratadas foi utilizada a técnica de radioterapia convencional ou 2D. A dose administrada variou de 45Gy a 77.4Gy(1.8fr/dia), com 1 paciente (0,25%) tendo recebido menos de 45Gy, 77 pacientes (19,7%) entre 45-50Gy, em 11 pacientes (2,8%) mais de 59Gy, e a maioria, correspondendo a 300 pacientes (77,1%) da amostra, tendo recebido entre 51-59Gy.

A duração média da Radioterapia foi de 67 dias e mediana de 61 dias, variando de 28-182 dias. Houve interrupção da Radioterapia (considerado tempo > 2 dias) em 386 pacientes (99,2%) e apenas 3 pacientes (0,8%) concluíram a radioterapia sem interrupção.

O motivo da interrupção da radioterapia foi documentado em 8 pacientes (0,5%), por toxicidade relacionada ao tratamento. Em 381 pacientes (97,5%) não havia registro do motivo da interrupção. Dos 8 pacientes que tiveram a interrupção documentada, em 6 pacientes (1,5%) a causa foi hematológica, em 1 paciente (0,2%) gastro-intestinal e em 1 paciente (0,2%) mucocutânea.

A Braquiterapia com a técnica de HDR foi realizada em 358 pacientes (92%) e em 31 pacientes (8%) a Braquiterapia não foi realizada.

A seguir, na Tabela 5, todas as frequências das características estudadas, de acordo com a radioterapia estão discriminadas.

Tabela 5 - Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia, de acordo com a radioterapia.

Variável	n	Freq. (%)
Tipo de Radioterapia		
2D	389	100%
Dose da Radioterapia Externa		
Menos de 45Gy	1	0,25%
Entre 45-50Gy	77	19,7%
Entre 51-59Gy	300	77,1%
Mais de 59Gy	11	2,8%
Duração da Radioterapia		
Média 67 dias (28-182)		
Mediana 61 dias (28-182)		
Interrupção da Radioterapia		
Não	3	0,8%
Sim	386	99,2%
Motivo da interrupção da RT[‡]		
Toxicidade	8	2,1%
Ausência de dados	381	97,4%
Tipo de Toxicidade que Causou a Interrupção		
Hematológica	6	1,5%
Gastro-intestinal	1	0,2%
Muco-cutânea	1	0,2%
Braquiterapia		
Não	31	8%
Sim	358	92%
Tipo de Braquiterapia		
HDR	358	100%

[‡]RT: Radioterapia

6.4 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DAS PACIENTES DE ACORDO COM A RESPOSTA AO TRATAMENTO E RECIDIVA

Após a conclusão do tratamento, de acordo com a avaliação da resposta registrada no prontuário, 300 pacientes (77,1%) tiveram resposta completa, 20 (5,1%) resposta parcial, 3 (0,8%) doença estável e 27 (6,9%) apresentaram progressão da doença. Em 40 pacientes (10%) os dados foram ausentes.

O principal método utilizado para avaliação de resposta foi o exame físico em 233 pacientes (59,9%), 117 (30,1%) realizaram tomografia computadorizada, 82 (21,1%) ressonância magnética, 6 (1,5%) PET-CT e 45 (11,6%) realizaram a biópsia de lesão suspeita.

Das 389 pacientes avaliadas, 287 pacientes (73,8%) não apresentaram recidiva e 86 (22,1%) apresentaram, sendo a pelve o sítio mais frequente em 35 pacientes (9%), seguido por metástases pélvicas e à distância em 25 pacientes (6,4%), e apenas metástases à distância em 23 pacientes (5,9%). Em 22 pacientes (5,7%) os dados não foram avaliáveis.

Tabela 6 - Características clínicas das 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado tratadas com radioterapia e quimioterapia de acordo com a resposta ao tratamento e recidiva.

Variável	n	Freq. (%)
Tipo de Resposta pós Tratamento		
Resposta Completa	300	77,1%
Resposta Parcial	20	5,1%
Doença Estável	3	0,8%
Progressão de Doença	27	6,9%
Ausência de Dados	40	10%
Método de Avaliação de Resposta		
Biópsia	45	11,6%
Pet-CT ^h	6	1,5%
RNM ⁱ	82	21,1%
TC ⁱ	117	30,1%
Exame físico sem biópsia	233	59,9%
Recidiva da Doença		
Não	287	73,8%
Sim	86	22,1%
Ausência de Dados	16	5,4%
Local da Primeira Recidiva		
Pelve	35	9%
Metástase à Distância	23	5,9%
Pelve e Metástase à Distância	25	6,4%
Ausência de Dados	22	5,7%

^hPet-CT: Tomografia com Emissão de Pósitrons; ⁱRNM: Ressonância Nuclear Magnética; ⁱTC: Computed Tomography

6.5 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS - ANÁLISE UNIVARIADA

O tempo de seguimento mediano da população estudada foi 34.7 meses (variando entre 0 e 93 meses). A sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos foi de 83.6 %, 73% e 70,7%, respectivamente.

As variáveis anatomopatológicas que tiveram impacto negativo na sobrevida livre de doença foram: estágio, níveis de hemoglobina e plaquetas pré-tratamento. As demais variáveis não tiveram impacto na sobrevida, incluindo duração da radioterapia como variável categórica (tempo $\leq$ 60 dias ou $>$ 60 dias) ou contínua [Risco relativo: 1,0 (IC95% 0,99-1,01); $p=0,42$]. A Tabela 7 resume as taxas de SLD segundo as variáveis analisadas.

Tabela 7 - Taxas de sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos, associadas às variáveis clínico-patológicas de pacientes com câncer localmente avançado do colo uterino, tratadas com químico e radioterapia concomitantes (Santa Casa de Maceió, 2012-2017).

Variável		SLD em 1 ano	SLD em 3 anos	SLD em 5 anos	p
Braquiterapia	Sim	84,6%	73,3%	71%	.311
	Não	91,3%	68,8%	68,8%	
Estádio	IIa1	80%	80%	80%	.013
	IIa2	76,9%	69,2%	69,2%	
	IIb	89%	84,4%	84,4%	
	IIIa	76,8%	72%	72%	.487
	IIIb	84,5%	68,7%	63,6%	
	IVa	76,5%	57,8%	57,8%	
Estádio	II	87,3%	82,4%	82,4%	.008
	III/IVa	82,9%	67,8%	63,7%	
Hemoglobina pré-Tratamento	<10	74%	61,5%	57,9%	.007
	≥10	87%	75,6%	74,7%	
Leucócitos pré-Tratamento	<8000	84,3%	76,7%	75,4%	.164
	>8000	90,2%	75,5%	72%	
Plaquetas pré-Tratamento	<300.000	88,4%	82,2%	78,8%	.002
	>300.000	79,9%	63,3%	63,3%	
Idade	<50 anos	84%	75,7%	74,1%	.418
	>50 anos	93%	77,3%	68%	
IMC^a	<25	84%	69,5%	67,9%	.244
	>25	86,4%	77,8%	74,2%	
Tempo para Conclusão da Radioterapia	<60 dias	82,8%	73,9%	70,4%	.926
	>60 dias	86,4%	72,8%	71,5%	
Clearence de Creatinina	<85	85%	71,4%	69,9%	.597
	>85	85,3%	76,2%	72,5%	
QT^f Concomitante à RT^g	Cis	90,6%	77,6%	70,2%	.491
QT^f de Consolidação	Gen/Cis	82,2%	72,2%		.765
	Não	86,1%	73,9%	66,9%	
	Sim	83,8%	73%	73%	
Nº Ciclos QT^f Consolidação	1 ciclo	87,5%	75%	75%	.956
	2 ciclos	83,6%	72,9%	72,9%	
Histologia	Carcinoma de células escamosas	85,3%	73,5%	71%	.668
	AdenoCa/Adeno-escamoso	76,4%	71,9%	71,9%	

^aIMC: Índice de massa corpórea; ^fQT: Quimioterapia; ^gRT: Radioterapia

A seguir estão retratadas as curvas de sobrevida livre de doença da população estudada e de acordo com as variáveis discriminadas.

A sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos foi de 83,6 %, 73% e 70,7%, respectivamente.

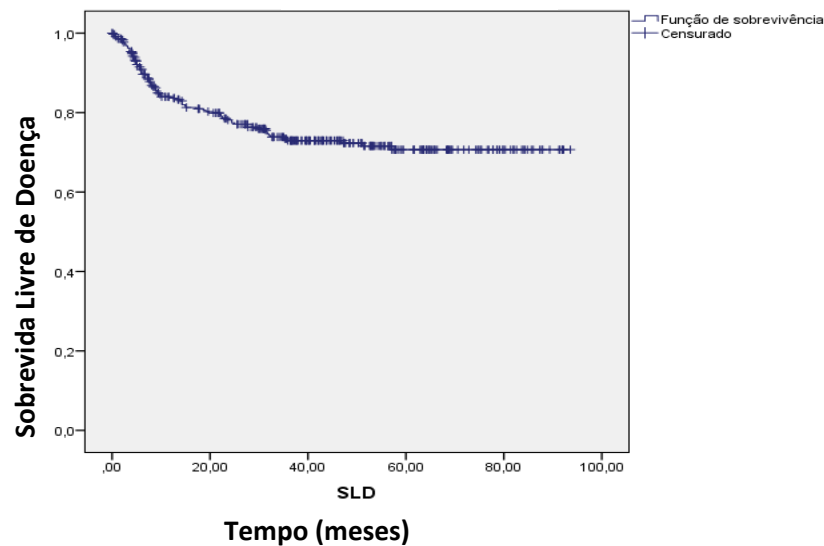


Figura 1 - Curva de sobrevida livre de doença para pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

De acordo com o estadiamento, quando comparado de forma agrupada, a sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos foi de 87,3%, 82,4% e 82,4% para o estágio II, versus 82,9%, 67,8% e 63,7% para os estádios III e IVa, diferença estatisticamente significativa ($p=0.008$) (Figura 2).

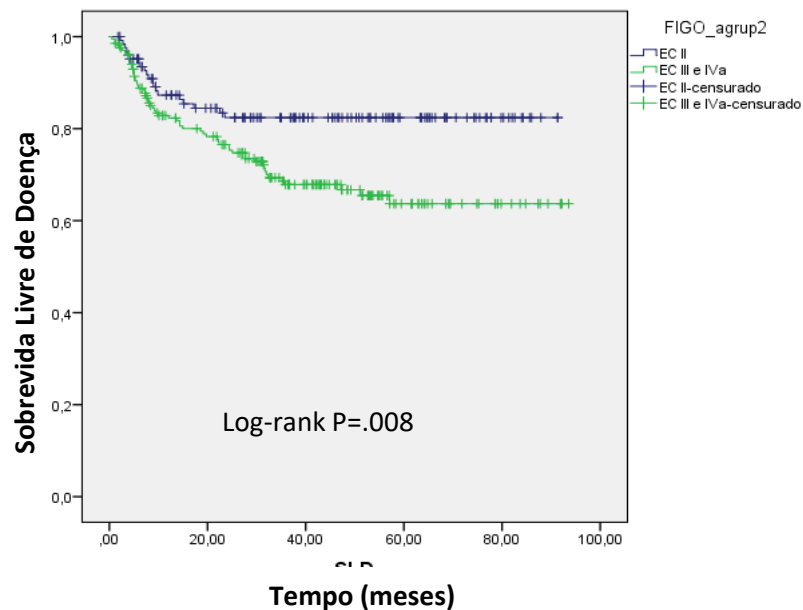


Figura 2 - Curvas de sobrevida livre de doença e de acordo com os estádios II ou III / IVa agrupados.

A sobrevida livre de doença de acordo com o valor da hemoglobina acima ou abaixo de 10g/dl antes do tratamento em 1, 3 e 5 anos foi de 74%, 61,6% e 57,9% para a dosagem <10g/dl e de 87%, 75,5% e 74,7% respectivamente, para a dosagem ≥ 10 g/dl, diferença estatisticamente significativa ($p=.007$) (Figura 3).

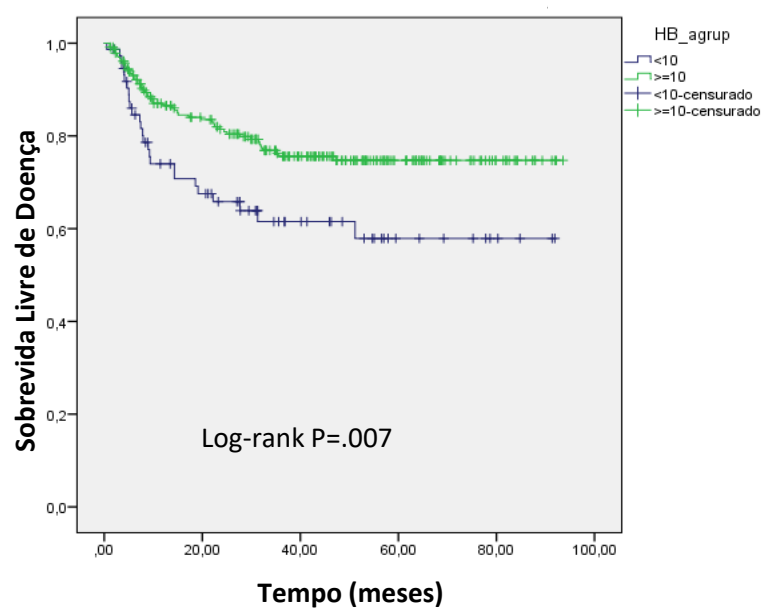


Figura 3 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a dosagem de hemoglobina em g/dl antes do tratamento.

A sobrevida livre de doença de acordo com a contagem de plaquetas superior ou inferior a 300.000 antes do tratamento em 1, 3 e 5 anos foi de 88,4%, 82,2% e 78,8% para a contagem inferior a 300.000/mm³ e de 79,9%, 63,3% e 63,3% respectivamente, para a contagem $\geq 300.000/\text{mm}^3$, diferença estatisticamente significativa ($p=.002$) (Figura 4).

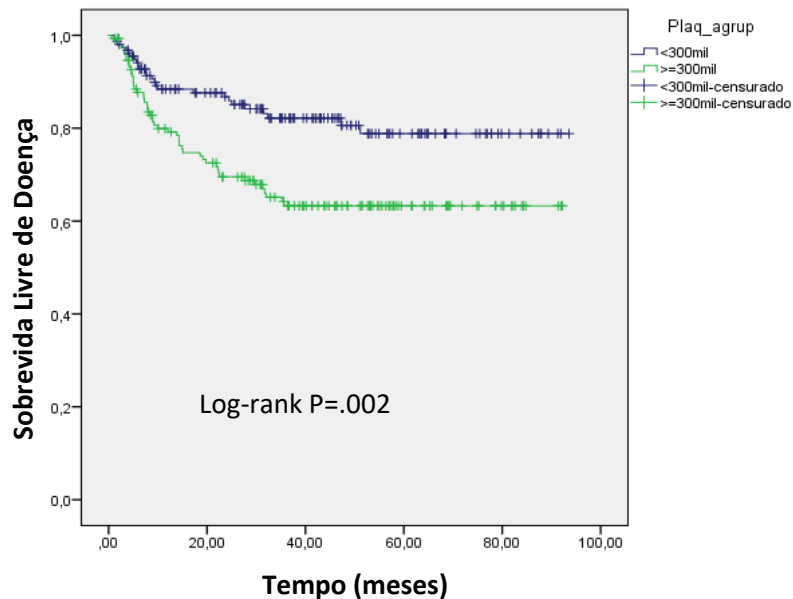


Figura 4 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a contagem plaquetas antes do tratamento.

A sobrevida livre de doença mediana para o grupo que realizou monoterapia com cisplatina foi de 71,6 meses e de 71 meses para o grupo que realizou a combinação de gencitabina e cisplatina, sem diferença entre os grupos ($p=.491$) (Figura 5).

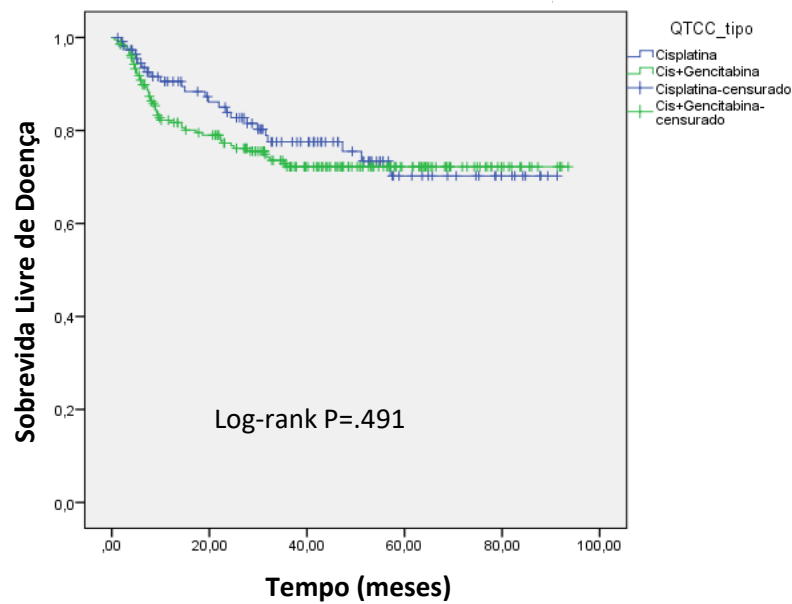


Figura 5 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo de acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante (Cisplatina ou Gencitabina e Cisplatina).

A quimioterapia de consolidação não teve impacto na sobrevida livre de progressão, bem como o número de ciclos realizados (1 versus 2 ciclos). A sobrevida livre de progressão mediana para o grupo que realizou a QT de consolidação foi de 71,8 meses e de 68,4 meses para o grupo que não realizou ($p=.765$) (Figuras 6 e 7).

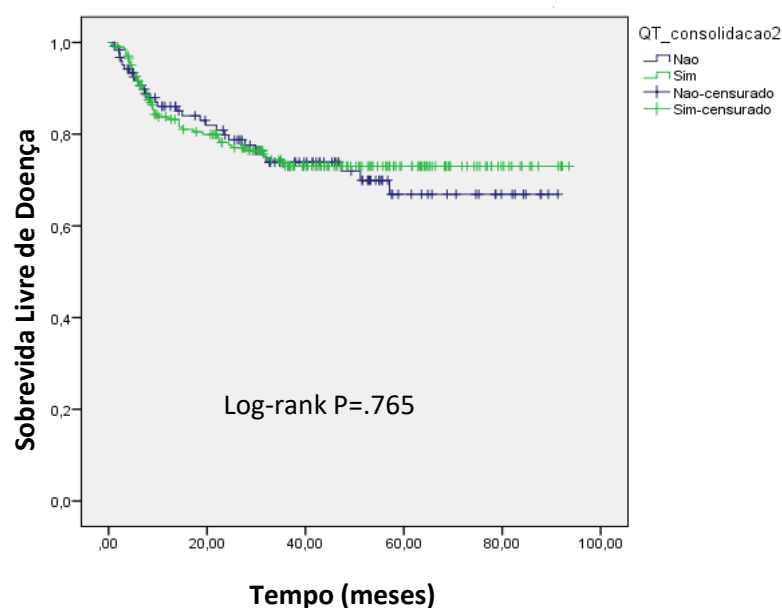


Figura 6 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com a realização da quimioterapia de consolidação

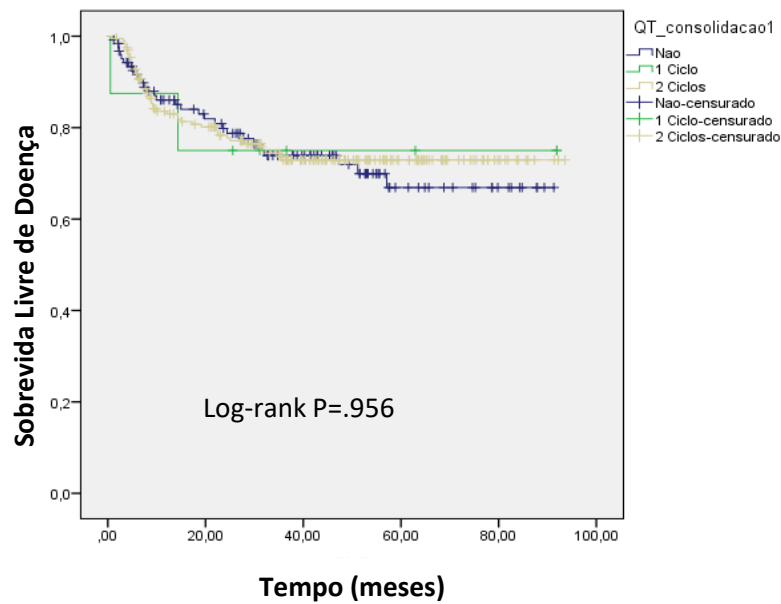


Figura 7 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o número de ciclos da quimioterapia de consolidação

A variável tempo para a conclusão da radioterapia externa maior ou menor que 60 dias não apresentou impacto na sobrevida livre de doença. No grupo que realizou o tratamento no período de até 60 dias, a SLD mediana foi de 70,3 meses e de 71 meses para o grupo que realizou o tratamento no período superior a 60 dias ($p=.926$) (Figura 8).

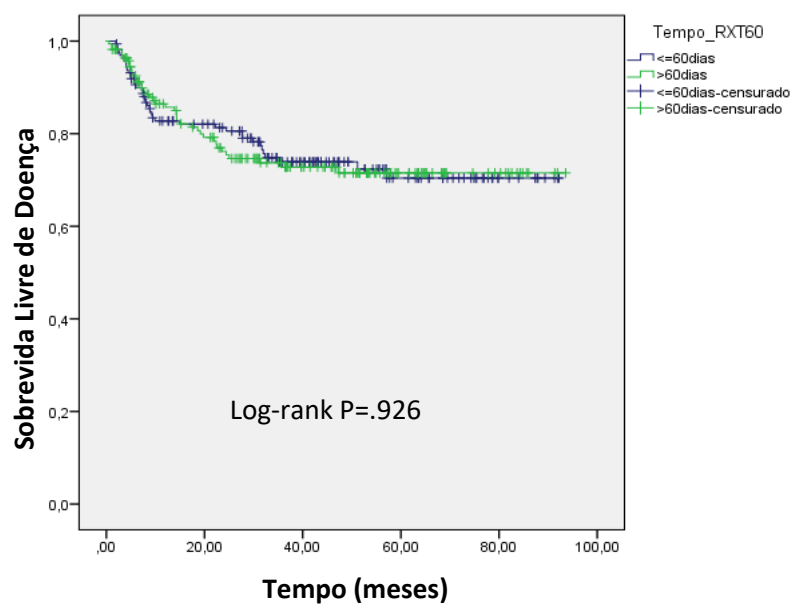


Figura 8 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o tempo para conclusão da radioterapia e dias.

6.6 SOBREVIDA GLOBAL E FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS – ANÁLISE UNIVARIADA

A sobrevida global de toda a amostra, foi de 88,8% em 1 ano, 76,6% em 3 anos e de 73,5% em 5 anos. (Figura 1).

As variáveis anatomopatológicas que tiveram impacto negativo em sobrevida global foram: não realização de braquiterapia, estágio e níveis de hemoglobina e plaquetas pré-tratamento. As demais variáveis não tiveram impacto na sobrevida global, incluindo o tempo para término da radioterapia como variável categórica ou contínua [Risco relativo: 1,0 (IC95% 0,99-1,01); $p=0,16$]. A Tabela 8 resume as taxas de sobrevida global segundo as variáveis analisadas.

Tabela 8 - Taxas de sobrevida global mediana em 1, 3 e 5 anos, associadas às variáveis clínico-patológicas de pacientes com câncer localmente avançado do colo uterino, tratadas com químico e radioterapia concomitantes (Santa Casa de Maceió, 2012-2017).

Variável		SG em 1 ano	SG em 3 anos	SG em 5 anos	p
Braquiterapia					
	Sim	90.6%	77.9%	74.7%	.003
	Não	62.6%	57.4%	57.4%	
Estádio					
	IIa1	80%	80%	80%	.033
	IIa2	91,7%	81.5%	81,5%	
	IIb	94%	90.4%	89%	
	IIIa	90.7%	75.3%	75,3%	
	IIIb	88.3%	71.7%	66%	
	IVa	88.2%	69.7%	69,7%	
Estádio					
	II	95%	88.9%	87.6%	.001
	III/IVa	88.5%	71.7%	67%	
Hemoglobina pré-Tratamento					
	<10	79.5%	66.4%	60.4%	.001
	≥10	93.4%	81%	78.6%	
Leucócitos pré-Tratamento					
	<8000	89.8%	78.4%	76%	.711
	>8000	90.2%	75.5%	72%	
Plaquetas pré-Tratamento					
	<300.000	94%	84.4%	78.3%	.033
	>300.000	87.2%	71.3%	71.3%	
Idade					
	<50 anos	88.2%	78.2%	76.5%	.09
	>50 anos	93%	77.3%	72.7%	

Cont/Tabela 8

Variável		SG em 1 ano	SG em 3 anos	SG em 5 anos	p
IMC	<25	89%	73.9%	69.8%	.107
	>25	93.6%	81.7%	78.3%	
Tempo para Conclusão da Radioterapia	<60 dias	95.2%	77.9%	74.8%	.913
	>60 dias	92.4%	77,9%	74.6%	
Clearence de Creatinina	<85	89.1%	74.2%	68.9%	.102
	>85	93%	80.5%	78.6%	
Qt Concomitante à RT	Cisplatina	91.7%	78.7%	72.2%	.831
	Gen/Cis	90.3%	78.2%	76.4%	
Qt de Consolidação	Não	90.6%	75.2%	69%	.270
	Sim	90.6%	79.4%	77.6%	
Nº Ciclos QT Consolidação	1 ciclo	88.9%	62.2%	62.2%	.290
	2 ciclos	90.7%	80.2%	78.3%	
Histologia	Carcinoma de células escamosas	91%	77.8%	74.4%	.099
	Adenocarcinoma + Adenoescamoso	85.6%	80.8%	80.8%	

A seguir estão retratadas as curvas de sobrevida global da população estudada e de acordo com as variáveis discriminadas.

A sobrevida global mediana na população estudada foi de 74 meses. Em 1, 3 e 5 anos, 88,8%, 76,6% e 73,5% dos pacientes estavam vivos respectivamente.

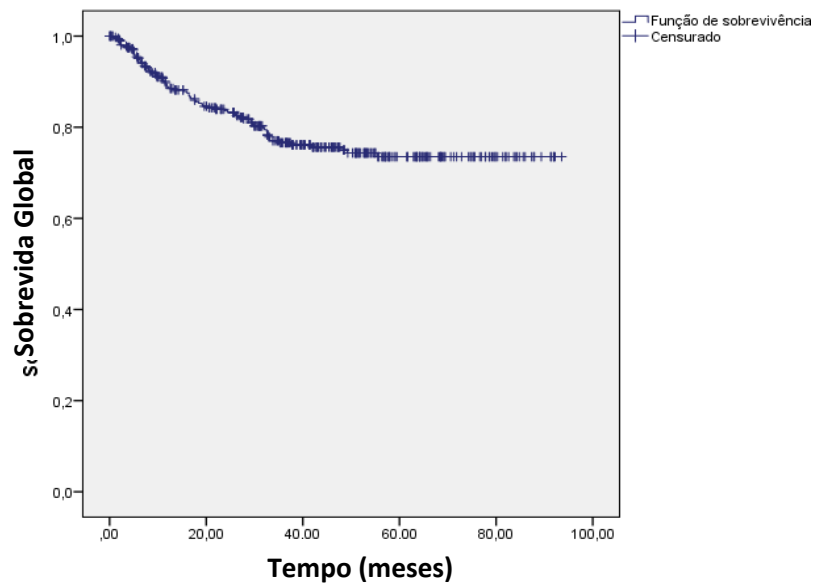


Figura 9 - Curva de sobrevida global para pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

A sobrevida global de acordo com a realização da braquiterapia, foi de 62,6% em 1 ano e 57,4% em 3 e 5 anos para pacientes não submetidos à braquiterapia. Para o grupo submetido à braquiterapia foi de 90,6% em 1 ano, 77,9% em 3 anos e 74,7% em 5 anos ($p=0,003$) (Figura 10).

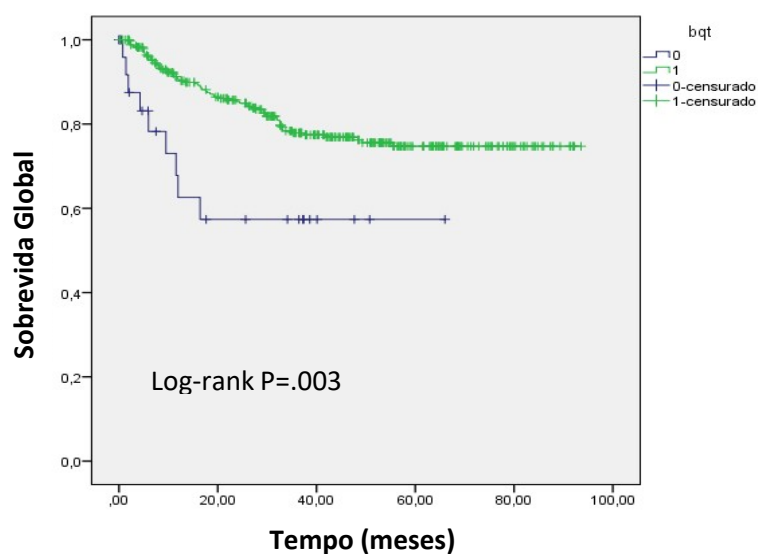


Figura 10 - Curvas de sobrevida global em função da realização de braquiterapia (0:não:1:sim)

A sobrevida global em 5 anos, das pacientes submetidas à braquiterapia, de acordo com o estadiamento (FIGO 2009), foi de 80% no estadio IIa1, 81,5% no estadio IIa2, 89% no estadio IIb, 75,3% no estadio IIIa, 66% no estadio IIIb e 69,7% no estadio IVa (Figura 11).

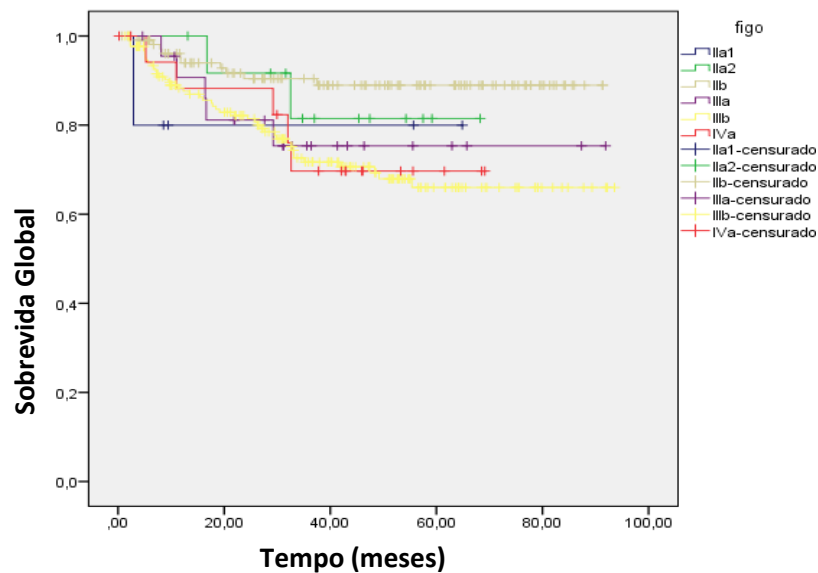


Figura 11 - Curvas de sobrevida global das pacientes submetidas à braquiterapia, de acordo com o estadiamento (FIGO 2009).

Quando analisamos o estadiamento de forma agrupada (estádio II versus III/IVa), a sobrevida global em 5 anos foi de 87,6% para o estágio II e de 67% para os estádios III e IVa conjuntamente ($p=0.001$) (Figura 12)

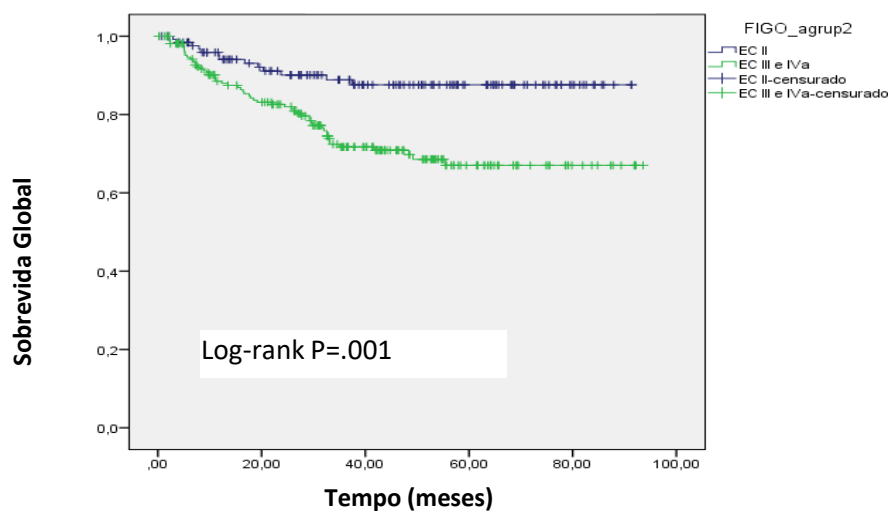


Figura 12 - Curvas de sobrevida global em função dos estádios II ou III e IVa.

A sobrevida global em 5 anos, de acordo com a dosagem de hemoglobina acima ou abaixo de 10g/dl antes do tratamento, foi de 60,4% para as pacientes com valor <10g/dl e de 78,6% nas pacientes com hemoglobina ≥ 10 g/dl antes do início do tratamento ($p=0,001$) (Figura 13).

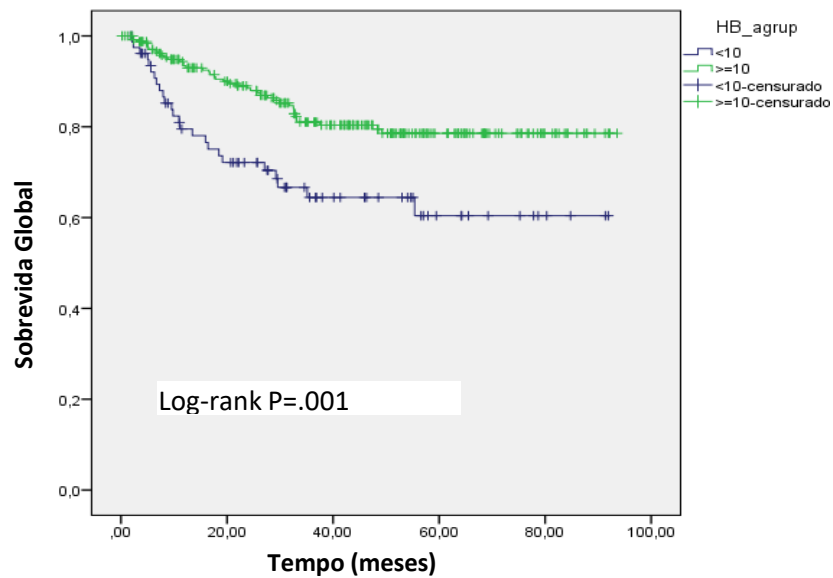


Figura 13 - Curvas de sobrevida global de acordo com o valor de hemoglobina em g/dl antes do tratamento.

A sobrevida global em 5 anos, de acordo com a contagem de plaquetas maior ou menor que 300.000 antes do tratamento, foi de 78,3% para as pacientes com ≤ 300.000 e de 71,3% nas pacientes com a contagem de plaquetas ≥ 300.000 antes do início do tratamento ($p=0,033$) (Figura 14).

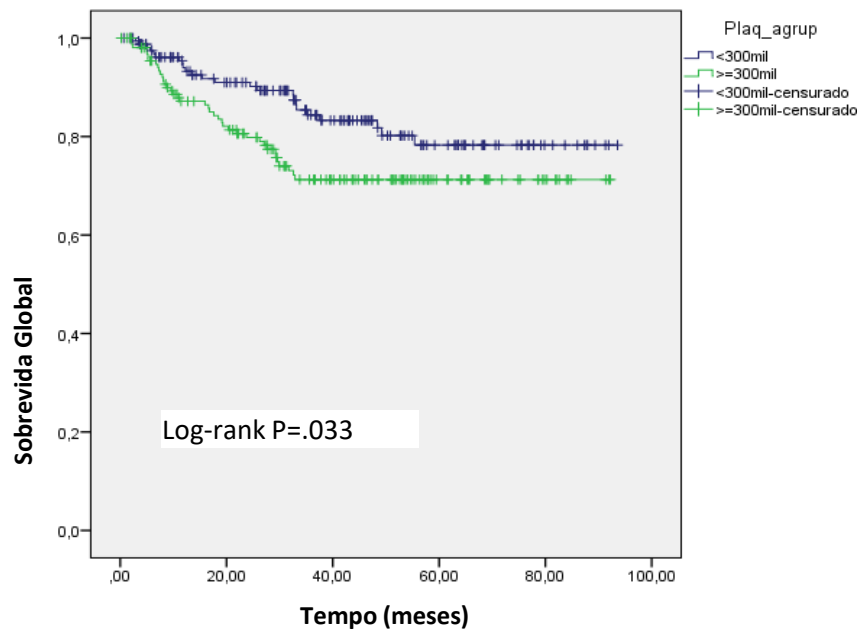


Figura 14 - Curvas de sobrevida global de acordo com a contagem de plaquetas antes do tratamento.

O regime de quimioterapia utilizado na fase de tratamento concomitante não impactou a sobrevida global. Para o grupo que recebeu monoterapia com cisplatina a sobrevida global mediana foi de 73,1 meses e para o grupo que recebeu gencitabina e cisplatina foi de 76 meses ($p=.831$) (Figura 15).

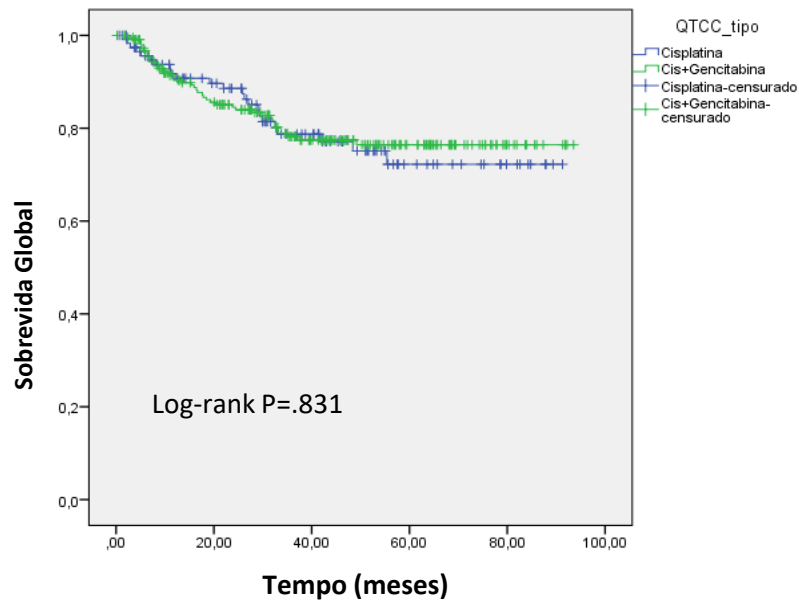


Figura 15 - Curvas de sobrevida global de acordo com o regime de quimioterapia na fase de tratamento concomitante (Cisplatina ou Gencitabina e Cisplatina).

Também não houve impacto na sobrevida global com a quimioterapia de consolidação. A sobrevida global mediana para o grupo que realizou a quimioterapia de consolidação foi de 76,9 meses e de 70,5 meses para quem não realizou ($p=0,270$) (Figura 16).

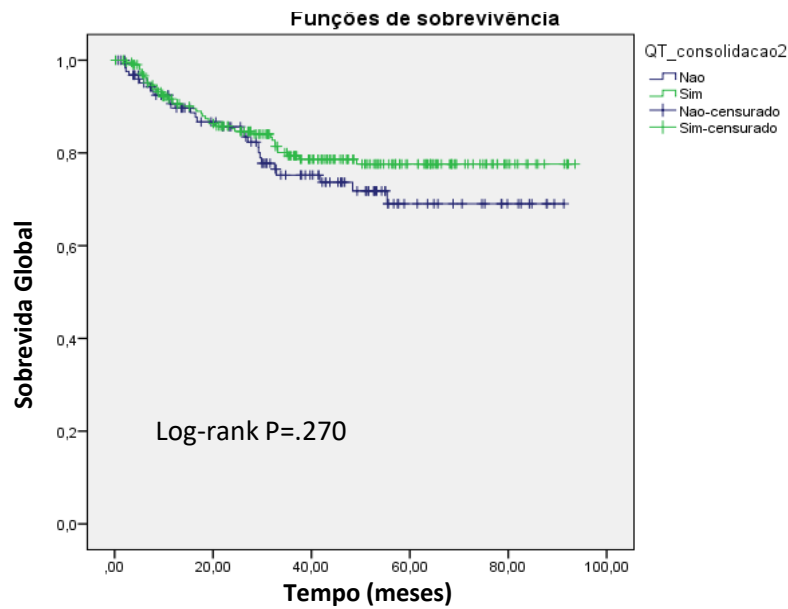


Figura 16 - Curvas de sobrevida global de acordo com a realização da quimioterapia de consolidação

O número de ciclos de quimioterapia de consolidação (1 versus 2) foi outra variável que não impactou na sobrevida global. A sobrevida global mediana foi de 64,6 meses para quem realizou 1 ciclo e de 77,4 meses para quem realizou 2 ciclos ($p=0,638$) (Figura 17).

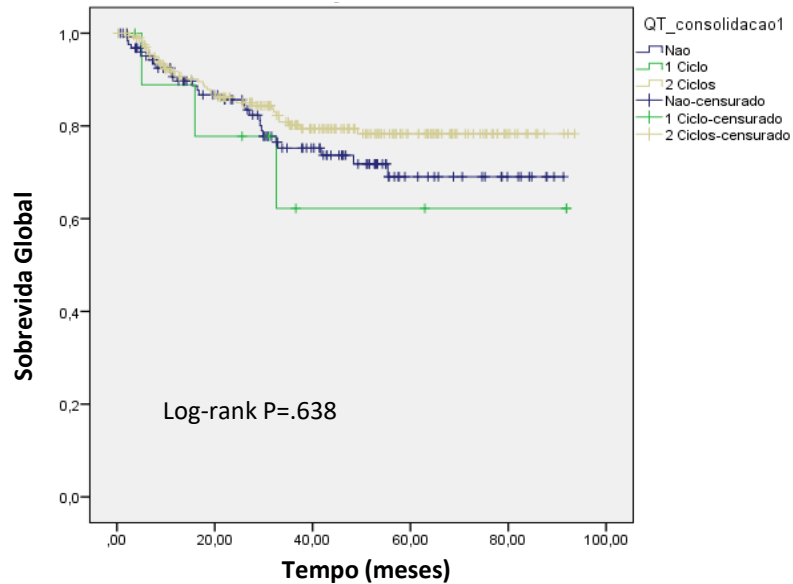


Figura 17 - Curvas de sobrevida global de acordo com o número de ciclos da quimioterapia de consolidação.

Não houve diferença na sobrevida global em 5 anos quando o tempo para conclusão da radioterapia foi comparado entre inferior ou superior a 60 dias, sendo de 74,8% para as pacientes que concluíram a radioterapia em um período menor ou igual a 60 dias e de 74,6% para as pacientes concluíram a radioterapia em um período superior a 60 dias ($p=0,913$) (Figura 18).

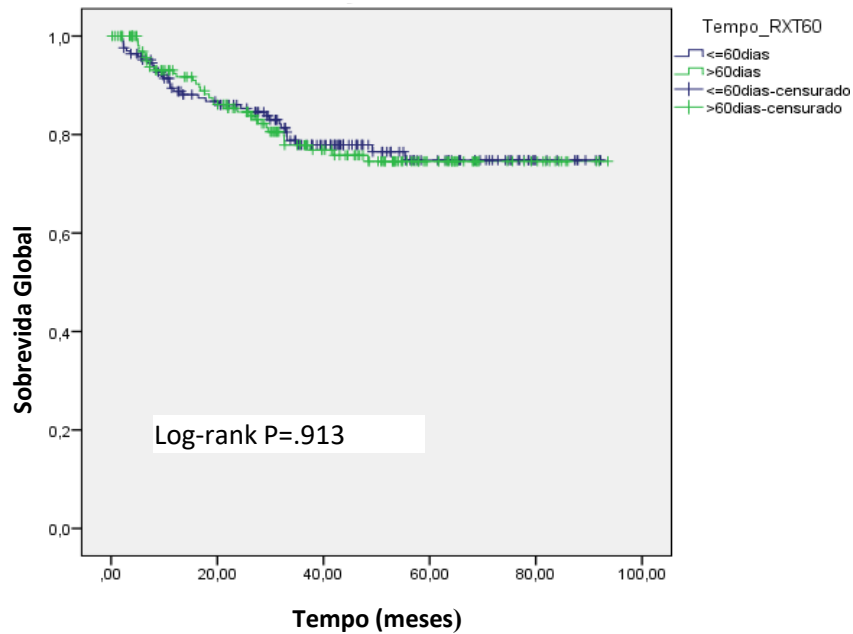


Figura 18 - Curvas de sobrevida global de acordo com o tempo para conclusão da radioterapia, inferior ou superior a 60 dias.

6.7 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA RISCO DE RECIDIVA E ÓBITO

A variável que manteve o impacto no risco de recidiva na análise multivariada foi o valor de plaquetas pré-tratamento $\geq 300\text{mil/mm}^3$ [Risco relativo: 1,75 (IC95%: 1,03-2,95); $p=0,036$]. (Tabela 9)

As variáveis que mantiveram impacto em risco de óbito na análise multivariada foram: estágio III/IVa [Risco relativo: 2,15 (IC95%: 1,05-4,38); $p=0,035$] e nível de hemoglobina pré-tratamento $<10\text{g/dL}$ [Risco relativo: 1,99 (IC95%: 1,07-3,68); $p=0,028$]. (Tabela 10)

Tabela 9 - Análise multivariada do risco de recidiva das pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado e submetidas a tratamento com radioterapia e quimioterapia

Variável	Categoria	n	RR ^a (IC ^b 95%)	p
Estadio	II	116	Referência	0,11
	III e IV	185	1,55 (0,90-2,67)	
Hemoglobina ^c	$<10\text{g/dL}$	73	1,41 (0,84-2,34)	0,18
	$\geq 10\text{g/dL}$	228	Referência	
Leucócitos ^c	$<8\text{mil}$	149	0,94 (0,56-1,55)	0,80
	$\geq 8\text{mil}$	152	Referência	
Plaquetas ^c	$<300\text{mil}$	152	Referência	0,036
	$\geq 300\text{mil}$	149	1,75 (1,03-2,95)	

^aRR: Risco relativo; ^bIC: Intervalo de confiança; ^cValores pré-tratamento

Tabela 10 - Análise multivariada do risco de óbito das pacientes portadoras de câncer do colo do útero avançado e submetidas a tratamento com radioterapia e quimioterapia.

Variável	Categoria	n	RR ^a (IC ^b 95%)	p
Estadio	II	103	Referência	0,035
	III e IV	168	2,15 (1,05-4,38)	
Hemoglobina^c	<10g/dL	74	1,99 (1,07-3,68)	0,028
	≥10g/dL	197	Referência	
IMC^d	<25kg/m ²	131	Referência	0,86
	≥25kg/m ²	140	0,94 (0,51-1,75)	
Plaquetas^c	<300mil	138	Referência	0,24
	≥300mil	133	1,43 (0,77-2,64)	
Clearance de Creatinina	<85ml/min	130	1,55 (0,82-2,93)	0,17
	≥85ml/min	141	Referência	

^aRR: Risco relativo; ^bIC: Intervalo de confiança; ^cValores pré-tratamento; ^dIMC: Índice de massa corpórea

7 DISCUSSÃO

Nas 2 últimas décadas, após a evidência de que o tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia concomitantes no câncer do colo do útero localmente avançado era superior à radioterapia exclusiva e passou a ser o padrão até os dias de hoje ²⁴, várias outras estratégias para melhorar as chances de cura vem sendo tentadas, embora ainda careçam de um maior número de estudos com características mais homogêneas que demonstrem a evidência necessária para modificar o paradigma atual ³³. O progresso nos avanços é prejudicado pelo fato de se tratar de uma doença, cujos casos mais avançados são encontrados em países em subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde o acesso aos cuidados médicos básicos e à radioterapia de qualidade é limitado ou ausente ⁴².

No presente estudo foram avaliadas retrospectivamente as características clínico-patológicas de 389 pacientes portadoras de câncer do colo do útero localmente avançado, estadio Ib2 a IVa (FIGO 2009; Pecorelli et al. ¹⁴ tratados com radioterapia e diferentes regimes de quimioterapia baseada em platina, no período de janeiro de 2012 à dezembro de 2017, na Santa Casa de Misericórdia de Maceió.

O regime de tratamento consistiu em um grupo de tratamento padrão com cisplatina e o outro com a combinação de gencitabina e cisplatina, ambos feitos concomitantes à radioterapia, seguidos de braquiterapia. A escolha do regime de quimioterapia na fase concomitante, a indicação de quimioterapia de consolidação com gencitabina e cisplatina ao término da braquiterapia, ficava à critério do médico assistente. Este modelo de tratamento foi baseado no estudo de Dueñas-Gonzalez et al. ²⁶, com o qual traçarei alguns paralelos de comparação e foi o primeiro estudo que demonstrou significativa melhora na sobrevida livre de progressão em 3 anos e sobrevida global, às custas de maior toxicidade manejável, quando comparado ao tratamento padrão ²⁶.

Diante da alta prevalência da doença no nosso meio e de ser possível o acesso ao tratamento combinado com CCRT, bem como à braquiterapia, componente essencial do sucesso do tratamento, mesmo para as usuárias do sistema único de saúde (SUS), que correspondem a mais de 85% da nossa população em Alagoas, identificamos a oportunidade de reproduzir os resultados demonstrados no estudo de Dueñas-Gonzalez et al ²⁶.

7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

A população estudada apresentou idade mediana de 49 anos (23-98), com a predominância de bom performance status ECOG 0-1 e da histologia de células escamosas em 92,3%. Apenas 7,2% apresentava a histologia adenocarcinoma e 0,5% adenoescamosa, uma proporção 40% menor do que a descrita no estudo de Dueñas-Gonzalez et al. e que parece estar associada com pior prognóstico, quando comparada à histologia escamosa ³⁴. Mais da metade da amostra estudada apresentava tumores mais avançados, estágio IIb e pouco mais de 30% estágio IIb, refletindo o padrão epidemiológico encontrado em países com menos recursos econômicos, realidade muito próxima da que encontramos em várias regiões do Brasil, em especial nas regiões Norte e Nordeste, onde o acesso ao diagnóstico e ao tratamento com tecnologias mais modernas, mas sobretudo às medidas de prevenção, está distante do cenário ideal.

No contexto da doença localmente avançada retratada neste estudo, a evidência da literatura científica nos últimos 20 anos não foi suficiente para substituir o padrão de tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia baseada em platina aprovado desde 1999, por estratégias que incorporem novos agentes à cisplatina ou ainda que incluam regimes tratamento neoadjuvante ou adjuvante ³³. O grande desafio é selecionar um perfil homogêneo de pacientes e identificar o papel de novos tratamentos neste cenário. A publicação do estudo de Dueñas-Gonzalez et al. ²⁶ em 2011, acenou para um benefício estatisticamente significativo nos principais objetivos do estudo, que foram a sobrevida livre de doença em 3 anos, sobrevida livre de doença global e sobrevida global, com pacientes cujo perfil de inclusão se assemelhou ao das pacientes selecionadas no presente estudo, com idade jovem, bom performance status, tumores mais avançados, na sua maioria tumores estágio IIb e IIIb e com histologia escamosa predominante. Vale ressaltar, que a avaliação linfonodal só foi realizada em 32% dos pacientes, a maioria através de ultra-sonografia. Em 68% dos casos o status do comprometimento linfonodal pela doença não foi avaliado, especialmente porque o sistema de estadiamento utilizado na época (FIGO 2009) era essencialmente clínico e a incorporação de dados dos exames de imagem ao estadiamento só aconteceu na revisão de 2018 (FIGO 2018). O status do comprometimento linfonodal, aliado ao estágio clínico, tamanho do tumor e performance status, mostrou ser um importante fator prognóstico com

impacto significativo na sobrevida livre de doença e sobrevida global de pacientes com câncer do colo do útero localmente avançado tratadas com CCRT, no estudo de Rose et al.¹⁹, embora o comprometimento de linfonodos para-aórticos não tenha sido incluído na análise, bem como no estudo de Dueñas-Gonzalez et al.^{19,26}, nosso maior referencial. Do ponto de vista de dados laboratoriais antes do tratamento, a mediana do nível de hemoglobina foi 11.8g/dl, o clearance de creatinina mediano foi de 86.3ml/min, a mediana de leucócitos foi de 8.000/mm³ e a contagem mediana de plaquetas foi de 300.000/mm³, parâmetros considerados aceitáveis e sem restrições para a realização do tratamento. Uma falha encontrada no estudo, foi a ausência de dados laboratoriais semanais na fase de tratamento concomitante, seja porque de fato não havia coleta semanal ou porque o registro no prontuário fazia citação apenas à normalidade do exame e não especificava os valores, inviabilizando a graduação exata das toxicidades hematológicas agudas de acordo com os critérios da OMS.

7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE ACORDO COM O TRATAMENTO (TRATAMENTO CONCOMITANTE COM CCRT E QT DE CONSOLIDAÇÃO)

Por se tratar de um estudo não randomizado, as características clínicas não foram bem balanceadas entre os braços de tratamento e a maioria recebeu a quimioterapia combinada com gencitabina e cisplatina concomitante à radioterapia, seguida braquiterapia e quimioterapia de consolidação com a combinação de gencitabina e cisplatina. Um terço da amostra recebeu apenas o tratamento padrão com cisplatina concomitante à radioterapia, seguido de braquiterapia.

A quimioterapia concomitante foi realizada com infusões semanais e 71,6% realizaram as 6 semanas planejadas. Em 25,7% foram realizados menos de 6 ciclos, não sendo possível identificar a causa e em 2,6% foram realizados mais de 6 ciclos, que acompanharam o atraso na conclusão da radioterapia. No estudo de Dueñas-Gonzalez et al.²⁶ a mediana foi de 5 ciclos (variando de 1-6) nos 2 braços. Na maioria dos pacientes a dose da quimioterapia foi mantida, com necessidade de redução de dose em 8,2%, secundária à toxicidade, que foi severa, associada a eventos adversos sérios em apenas 3,1% dos pacientes, na maioria deles, de causa hematológica, uma incidência consideravelmente baixa e menor que a observada no estudo de Dueñas-Gonzalez et al.²⁶, cuja toxicidade hematológica graus 3 e 4 foi de 72% para o braço

experimental com gencitabina e cisplatina e de 24% para o braço controle com cisplatina, mais frequentemente leucopenia. Neste estudo usado como referência também ocorreram 3 mortes no braço experimental, 2 delas possivelmente relacionadas ao tratamento, uma por perfuração intestinal e sepse e outra por leucoencefalopatia. Nos estudos incluídos na meta-análise de dados individuais que avaliou o papel da combinação de químico e radioterapia na doença localmente avançada, a toxicidade hematológica grave aumentou cerca de 2 a 10 vezes, com uma incidência maior nos estudos que usaram hidroxiuréia no braço controle ²⁴.

A menor incidência de toxicidade hematológica graus 3 e 4 encontrada no presente estudo pode estar relacionada às interrupções e pausas na radioterapia ou mesmo à subnotificação dos eventos, uma vez que a realização de hemograma semanal não era uma rotina. Com a adição de mais uma droga no braço experimental, era esperado um aumento de toxicidade, seja pela citotoxicidade direta ou pela potencialização da toxicidade induzida pela radioterapia.

A ausência de registros das toxicidades tardias como por exemplo, a toxicidade gastro-intestinal, foi um ponto fraco no estudo, também criticado no estudo mexicano e reconhecido como sendo pouco relatado na maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise de dados individuais publicada em 2008 ²⁴.

A quimioterapia de consolidação, após a conclusão da fase de CCRT, foi realizada em 2/3 dos pacientes, com 93,4% realizando os 2 ciclos propostos e 5,6% apenas 1 ciclo, sem toxicidade relacionada à efeitos adversos graves em 83,5% e quando os mesmos ocorreram (16%), a maioria foi de natureza hematológica. A dose da quimioterapia de consolidação foi mantida na maioria, com redução em 6% dos pacientes, secundária à toxicidade hematológica em 65% e gastro-intestinal em 17%, as toxicidades mais relevantes encontradas.

No estudo Mexicano, 76,5% dos pacientes do braço experimental com gencitabina e cisplatina receberam 2 ciclos de quimioterapia adjuvante e 86,2% receberam pelo menos 1 ciclo ²⁶. A maior toxicidade encontrada no braço experimental não pôde ser correlacionada com a fase do tratamento (concomitante ou adjuvante), pois o estudo não foi desenhado para este fim, embora nas análises post hoc a maioria dos eventos adversos sérios e descontinuações ocorreram na fase de tratamento concomitante, sugerindo que o tratamento de consolidação não foi o principal responsável pela maior toxicidade no braço experimental ²⁶.

7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE ACORDO COM O TRATAMENTO (RADIOTERAPIA EXTERNA E BRAQUITERAPIA)

A radioterapia convencional ou 2D, foi realizada em todas as pacientes, com a dose entre 51-59Gy na maioria (77%) dos casos e entre 45-50Gy em 19,7%. Em 3% dos casos a dose foi menor que 45Gy ou maior que 59Gy, cujo motivo não foi documentado. A maioria (92%) realizou a braquiterapia e a proporção de pacientes que não realizaram (8%), foi semelhante ao estudo usado como referência, o que consideramos como um ponto forte do estudo, considerando se tratar de um estudo feito em uma região carente de recursos econômicos no Brasil, comparando com a população descrita por Han et al ²⁷, com mais de 7000 pacientes dos estados Unidos, onde 37% não realizaram braquiterapia, sabidamente um componente crítico no sucesso do tratamento, associado com melhor sobrevida câncer específica e melhor sobrevida global ²⁷.

No estudo de Dueñas-Gonzalez et al. ²⁶ a dose mediana de radioterapia foi 50Gy e mais de 90% receberam braquiterapia em ambos os braços. A duração da radioterapia foi maior no braço experimental (49 dias; 44-55 dias) que no braço controle (45 dias; 42-50 dias) ²⁶. Uma das críticas ao estudo questionou a ausência de informações sobre a garantia da qualidade da radioterapia, além de que, em 25% dos pacientes a radioterapia foi realizada com cobalto, técnica usualmente associada com maiores taxas de complicações tardias, que não foram avaliadas no seguimento tardio do estudo e portanto subestimadas ⁴².

O ponto mais conflitante do presente estudo, do ponto de vista da interpretação dos resultados e conclusões, foi o tempo para conclusão da radioterapia externa, cuja mediana foi de 61 dias (28-182 dias), muito superior ao de tempo preconizado nos principais estudos, cujo padrão é de 8 semanas (56 dias) para a conclusão de toda a radioterapia, usando como referência os estudos de radioterapia isolada onde este conceito é bem estabelecido, uma vez que para o tratamento combinado de químico e radioterapia o impacto do atraso e o tempo ótimo para conclusão não foram bem estudados ²⁹. Para nos certificarmos do motivo que levou ao alargamento do tempo para a conclusão da radioterapia, seria necessário o registro da causa da interrupção nos prontuários, que eram exclusivos da radioterapia e não eram digitalizados até 2015, quando foi implementado o prontuário eletrônico na Instituição, embora ainda com uma fase de transição para a mudança definitiva. O registro da causa da interrupção da radioterapia só era feito quando a mesma acontecia por toxicidade ao

tratamento, o que aconteceu em 2,1% dos casos, sendo a toxicidade hematológica a mais encontrada e a toxicidade gastro-intestinal e muco-cutânea em observada em apenas 2 pacientes (0,4%). Outro ponto com relação ao tempo para conclusão da radioterapia está relacionado às interrupções, que aconteceram em 92,2%, quase a totalidade da amostra. Importante ressaltar que foi considerado interrupção a pausa maior que 2 dias sem radioterapia, a referência adotada como padrão quando se considera a interrupção normal durante os finais de semana. Os motivos das interrupções não foram registrados, mas considerando que na época tínhamos um parque de máquinas envelhecido, vulnerável aos defeitos nos equipamentos e à necessidade de manutenção, aliada à baixa condição sócio-econômica da população tratada, implicando em dificuldades em aderir ao tratamento preconizado, principalmente por limitações de traslado, uma vez que muitos pacientes são oriundos de cidades circunvizinhas, isto muito provavelmente justifica as interrupções e o atraso na conclusão do tratamento. Também ressalto, que quando a interrupção antecedia ou sucedia imediatamente a pausa normal programada para o final de semana, este entrou no cômputo total de dias de interrupção e talvez possa ter havido pequenas pausas que quando somadas, tenham alargado o tempo para a conclusão do tratamento. Não foi possível medir o impacto da interrupção do tratamento e do aumento do tempo para conclusão da radioterapia, uma vez ter ocorrido em quase todos os pacientes, inviabilizando a comparação entre os braços e com os dados da literatura.

7.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE ACORDO COM A RESPOSTA AO TRATAMENTO E RECIDIVA

Após a conclusão do tratamento 90% das pacientes apresentaram algum grau de resposta de acordo com os critérios da OMS e em 300 pacientes (77,1%) a resposta foi completa.

O método mais utilizado para avaliação de resposta foi o exame físico em 59,9% das pacientes. Em 52,7% foram realizados exames de imagem como tomografia, RNM e PET/CT e em 45 pacientes (11,6%) com lesão residual duvidosa, foi realizada a biópsia.

A recidiva ocorreu em 22,1% das pacientes, sendo a pelve o sítio mais comum (9%), seguida da pelve associado a metástases à distância (6,4%) e só metástases à distância em 5,9% das pacientes. A maioria (73,8%), não apresentava recidiva na ocasião da análise. O perfil

de resposta e recidiva se assemelhou ao estudo Mexicano, utilizando o mesmo tratamento na fase concomitante e de consolidação. Neste, a avaliação de resposta foi feita através do exame físico e tomografia do abdome total em todos os pacientes e a taxa de resposta foi de 95.8% para o grupo experimental vs 93,4% no grupo controle com o tratamento padrão, porém, a diferença não foi estatisticamente significativa ($P=.249$). As taxas de reposta completa foram maiores no grupo experimental, embora dados detalhados com relação à resposta não foram divulgados, motivo de críticas ao estudo. A taxa de falência local foi menor no grupo experimental (11,2% vs 16,4%), mas sem diferença estatisticamente significativa ($p=.097$) bem como a taxa de falência à distância através de análise exploratória, sugerindo uma melhora de 50% a favor da combinação de cisplatina e gencitabina(8.1% vs 16,4%, $p=.005$)²⁶.

A avaliação de resposta embasada na sua maioria pelo exame clínico foi um fator limitante no presente estudo para a interpretação do efeito do tratamento combinado sobre o tumor e conseqüentemente no controle da doença potencialmente metastática ou com metástases subclínicas. Esta foi uma crítica também direcionada ao estudo de Dueñas-Gonzalez et al.²⁶, embora nele tenha havido complementação com tomografia.

7.5 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA, SOBREVIDA GLOBAL E FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS

No presente estudo demonstramos que a realização de um tratamento combinado mais intensivo com gencitabina e cisplatina na fase concomitante com a radioterapia e a adição da quimioterapia de consolidação, não resultou em benefício na sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparado ao tratamento padrão. Com um seguimento mediano de 35 meses, a SLD em 3 anos na fase de tratamento combinado para o braço experimental foi de 72,2,% vs 77,6% no braço controle com cisplatina e radioterapia, não estatisticamente significativo ($p=.491$) e na fase do tratamento de consolidação foi de 73% no braço experimental vs 73,9% no braço controle ($P=.765$). Para a sobrevida global, onde também não encontramos benefício com a incorporação da gencitabina à cisplatina na fase de tratamento combinado assim como com a adição da quimioterapia de consolidação, a SG em 3 anos na fase de tratamento combinado para o braço experimental foi de 78,2% vs 78,7% no braço controle com cisplatina e radioterapia, não estatisticamente significativo ($p=.831$) e na fase do tratamento de consolidação foi de 79,4% no braço experimental vs 75,2% no braço

controle ($P=.270$). Estes resultados encontrados divergiram do estudo de Dueñas-Gonzalez et al.²⁶, que foi positivo nos seus principais desfechos (SLD em 3 anos, SLD global e OS) demonstrando SLD em 3 anos de 74,4% vs 65%, em favor do braço experimental com a adição de gencitabina na fase de tratamento combinado e com a quimioterapia de consolidação ($p=.029$), benefício na sobrevida livre de doença global ($p=.0227$; HR, 0.68, 95% IC) e na SG ($p=.0224$; HR 0.68: 95%CI)²⁶. Outro estudo que também foi positivo para a adição da quimioterapia de consolidação neste cenário foi o estudo Chinês de Tang et al.³⁴, porém, só foi incluído na análise a histologia não escamosa (adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso) e o plano do tratamento previa a realização de 1 ciclo de quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e cisplatina antes do tratamento combinado (CCRT), tornando difícil a interpretação dos resultados sobre o benefício encontrado e atribuí-lo à quimioterapia de consolidação. Com um seguimento de 60 meses, a SLD para o grupo experimental foi de 71,4% vs 60,4% no grupo controle ($p<.05$)³⁴.

Dos estudos que foram negativos para a adição da quimioterapia adjuvante, vale destacar o estudo conduzido por Lorvidhaya et al.³⁷ na Tailândia, incluído na revisão sistemática³⁵ e que não demonstrou benefício de SLD ou SG com a quimioterapia adjuvante, quando comparado à combinação de químico e radioterapia concomitante, embora quimioterapia tenha sido feita com a combinação de mitomicina e 5-fluoracil oral, cuja absorção é imprevisível e seu efeito nos resultados obtidos foi de difícil mensuração³⁷.

O estudo OUTBACK, foi apresentado recentemente na sessão plenária da ASCO 2021 e também foi negativo nos desfechos. Incluiu 919 pacientes com estágio estágio Ib1 e linfonodo positivo, Ib2, II, IIb ou IVb (FIGO 2008), com adenocarcinoma ou carcinoma escamoso e comparou o tratamento padrão com cisplatina e radioterapia concomitantes, com o mesmo tratamento seguido de 4 ciclos adicionais de carboplatina e paclitaxel. Em 60 meses de seguimento mediano, o tratamento adjuvante não demonstrou benefício na SLD (61% vs 63%; $p=0.6$) e na SG (72% vs 71%; $p=0.8$). O resultado desse estudo é significativo pela qualidade e número de pacientes incluídos e sugere definitiva ausência de benefício em sobrevida com a adição de quimioterapia de consolidação⁴³.

No presente estudo, as variáveis anátomo-patológicas que tiveram impacto negativo na sobrevida livre de doença (SLD), foram o estágio, nível de hemoglobina $>$ ou $<$ 10g/dl e contagem de plaquetas $\geq 300.000/mm^3$ pré-tratamento. As demais variáveis não tiveram impacto na sobrevida, incluindo duração da radioterapia como variável categórica (tempo ≤ 60

dias ou > 60 dias) ou contínua [Risco relativo: 1,0 (IC95% 0,99-1,01); p=0,42]. Para a sobrevida global as variáveis anatomo-patológicas que tiveram impacto negativo foram: não realização de braquiterapia, estágio e níveis de hemoglobina e plaquetas pré-tratamento. As demais variáveis não tiveram impacto na sobrevida global, incluindo o tempo para término da radioterapia como variável categórica ou contínua [Risco relativo: 1,0 (IC95% 0,99- 1,01); p=0,16].

Vários fatores estão associados com a sobrevida em pacientes com câncer do colo do útero e o estágio foi identificado como um fator prognóstico que afeta a sobrevida livre de doença e a sobrevida global de pacientes com câncer do colo do útero localmente avançado, tratado primariamente com radioterapia ¹⁹. Nas pacientes tratadas com químico e radioterapia o estágio foi um dos fatores de risco utilizados em um nomograma para predizer o risco de recorrência à distância na doença localmente avançada, que pode ser usado para selecionar pacientes de alto risco para recorrência e facilitar o desenho dos estudos clínicos de tratamento sistêmico neste cenário ⁴⁴.

No presente estudo, quando comparamos os estádios da doença de forma agrupada, observamos uma pior SLD e SG nos pacientes com a doença mais avançada, estágio III/IVa vs estágio II.

O nível de hemoglobina < 10g/dl e a contagem de plaquetas $\geq 300.000/\text{mm}^3$ antes do tratamento também impactaram negativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Metade das pacientes receberam transfusão de hemácias, antes ou durante o tratamento, para a correção da anemia. Para pacientes com câncer do colo do útero tratado com radioterapia, a anemia na apresentação é um fator de mau prognóstico, preditor para redução do controle local e da sobrevida global e uma das hipóteses é o aumento da fração hipóxica e a radioresistência resultante da má oxigenação tumoral ⁴⁵.

O estudo de Grogan et al ⁴⁶ se baseou na hipótese de que a correção da anemia através da transfusão pode superar o impacto prognóstico negativo do baixo nível de hemoglobina na apresentação e os resultados sugeriram que a mudança no padrão de recorrência com manutenção do alto nível de hemoglobina através da transfusão, foi mediada pela melhora na eficácia da radioterapia e possivelmente pela mudança na biologia da doença, embora não tenha sido possível determinar o mecanismo pelo qual este efeito ocorreu ⁴⁶.

A associação entre trombocitose e pior sobrevida encontrada no presente estudo não foi descrita no estudo de Dueñas-Gonzalez et al. ²⁶, embora a correlação com tumores do colo

do útero localmente avançados e o seu papel prognóstico tenham sido descritos ⁴⁷⁻⁴⁹.

Em pacientes com câncer, especialmente com estágio avançado, a trombocitose é encontrada em cerca de 4-55% dos casos, tanto ao diagnóstico como durante o curso da doença, pela ação de citocinas e fatores de crescimento e como parte de uma resposta inflamatória. Em vários tipos de câncer em é considerada como um preditor de prognóstico ^{48,50}.

Segundo Hernandez et al ⁴⁷ a trombocitose está associada a uma maior carga tumoral e uma menor probabilidade de sobrevida, quando comparada aos pacientes sem trombocitose⁴⁷.

De acordo com dados da metanálise publicada por Chen et al , a trombocitose pré-tratamento é um preditor independente de prognóstico em pacientes com câncer do colo do útero e pode ser utilizado para predizer os resultados clínicos e influenciar na escolha do tratamento ⁴⁸.

Tabela 11 – Análise comparativa entre estudos de tratamento concomitante (CCRT) e quimioterapia de consolidação no câncer do colo do útero localmente avançado e o presente estudo.

Características do Estudo	Lorvidhaya et al. 2003	Mileshkin et al. 2021 (Outback)	Tang et al. 2012	Dueñas-Gonzalez et al. 2011	Este Estudo 2021
Número de Pacientes	926	919	880	515	389
Estádio	IIb-IVa	Ib1 (LN+)-IVa	IIb-IVa	IIb-IVa	IIb-IVa
Histopatologia	CEC, Adenocarcinoma	CEC, Adenocarcinoma Adenoescamoso	Adenocarcinoma	CEC, Adenocarcinoma Adenoescamoso	CEC, Adenocarcinoma Adenoescamoso
QT Neoadjuvante	Não	Não	Paclitaxel/Cis x1	Não	Não
QT concomitante à RT	Mitom/5-FU oral	Cis+RT nos 2 braços	Cis+RT nos 2 braços	Cis+RT Gen/Cis+RT	Cis+RT Gen/Cis+RT
QT de Consolidação	5-FU oral x 3	Paclitxel/Cisplatina x 4	Paclitaxel/Cis x 2	Gen/Cis x 2	Gen/Cis x 2
Resultados	Sem Benefício	Sem Benefício	Benefício	Benefício	Sem Benefício
Seguimento Mediano	89 meses	60 meses	60 meses	46.9 meses	Mediana 33,7
Sobrevida	Sem benefício com a QT adjuvante	SG 5 anos 72 x 71% SLD 63% vs 61%	SLD em 5 anos : 63% (QTCC) vs 75% P<.005	HR=0.68 Benefício para DFS e OS	SLD em 5 anos 70,7% SG em 5 anos 73,5%

8 CONCLUSÕES

- 1 A maioria das variáveis anátomo-patológicas avaliadas não tiveram impacto nos desfechos do tratamento, incluindo o tempo para conclusão da radioterapia.
- 2 A realização de braquiterapia mostrou ser um fator prognóstico com impacto negativo na sobrevida global. Na análise multivariada, a contagem de plaquetas ≥ 300.000 foi associada a um maior risco de recidiva. Estádio III/IVa e hemoglobina pré-tratamento $< 10\text{g/dL}$ mantiveram impacto no risco de óbito.
- 3 A alta taxa de interrupção da radioterapia ocasionou o prolongamento do tempo para conclusão do tratamento radioterápico, porém as causas não foram identificadas.
- 4 A intensificação da quimioterapia na fase de tratamento combinado com a radioterapia, bem como a adição da quimioterapia de consolidação, não demonstrou impacto na sobrevida livre de doença e sobrevida global.

9 REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:22–36.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer. Conceito e magnitude. Última modificação: 25/01/2021. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Disponível em: <https://bit.ly/3cFpfUw>. [2021 mar 13]
4. Janeiro R De. Gestor e Profissional de Saúde Histórico das ações. 2019;1–5.
5. Waggoner SE, Chernicky CL. Molecular biology of cervical and vulvar carcinoma. New York: Elsevier; 2004. *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*; p.65–78.
6. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Cervical Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Inf Summ [Internet]. 2002; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389493>
7. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12.
8. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575–90.
9. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169-82.
10. Contraste A. Gestor e Profissional de Saúde Legislação - Controle do Câncer do Colo do Útero. 2019;2013:2–4.
11. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):591–603.
12. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: Screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21(2):320–5.
13. Rodrigues AD, Cantarelli VV, Frantz MA, Pilger DA, De Souza Pereira F. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. *J Bras Patol e Med Lab*. 2009;45(6):457–62.
14. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer-INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2011. v. XXXIII. Disponível em: <https://bit.ly/2RWp9Rk>. [2020 nov 12]
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78(1):79-91.
16. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209–62.
17. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105(2):107–8.
18. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al.

- Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
19. Rose PG, Java J, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM, et al. Nomograms predicting progression-free survival, overall survival, and pelvic recurrence in locally advanced cervical cancer developed from an analysis of identifiable prognostic factors in patients from NRG oncology/gynecologic oncology group randomized t. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2136–42.
 20. Todo Y, Watari H. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: Background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups. *Chinese J Cancer Res.* 2016;28(2):221–7.
 21. Choi CH, Lee JW, Kim TJ, Kim WY, Nam HR, Kim BG, et al. Phase II Study of Consolidation Chemotherapy After Concurrent Chemoradiation in Cervical Cancer: Preliminary Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):817–22.
 22. Lin SM, Ku HY, Chang TC, Liu TW, Hong JH. The prognostic impact of overall treatment time on disease outcome in uterine cervical cancer patients treated primarily with concomitant chemoradiotherapy: A nationwide Taiwanese cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(49):85203–13.
 23. Gao Y, Gao F, Liu Z, Song LP. Treatment results of incomplete chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Onco Targets Ther.* 2013;6:297–302.
 24. Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M, Dinshaw K, Jakobsen A, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5802–12.
 25. Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):503.e1-503.e6.
 26. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678–85.
 27. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):111–9.
 28. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: Brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):537–9.
 29. Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2013;119(2):325–31.
 30. Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, Paengchit K, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):1–13.
 31. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001;358(9284):781–6.

32. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - A meta-analysis. *Clin Oncol*. 2002;14(3):203–12.
33. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: The ceiling remains unbroken. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(4):54–6.
34. Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):297–302.
35. Tangjitgamol S, Katanyoo K, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2).
36. Fabri VA, Queiroz ACM, Mantoan H, Sanches SM, Guimarães APG, Ribeiro ARG, et al. The impact of addition of consolidation chemotherapy to standard cisplatin-based chemoradiotherapy in uterine cervical cancer: Matter of distant relapse. *J Oncol*. 2019;2019.
37. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1226–32.
38. Dueñas-González A, Orlando M, Zhou Y, Quinlivan M, Barraclough H. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: Prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective . *Gynecol Oncol*. 2012;126(3):334–40.
39. Chuang L, Kanis MJ, Miller B, Wright J, Small W, Creasman W. Treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiation without brachytherapy in low-resource countries. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2016;39(1):92–7.
40. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
41. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B*. 1972;34(2):187–202.
42. Thomas G. Are we making progress in curing advanced cervical cancer? *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1654–6.
43. Mileschkin LR, Narayan K, Moore KN, Rischin D, King M, Kolodziej I, et al. A phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: Outback (ANZGOG0902/GOG0274/RTOG1174). *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15_suppl):TPS5632–TPS5632.
44. Kang S, Nam BH, Park JY, Seo SS, Ryu SY, Kim JW, et al. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2369–74.
45. Vigario G, Kurohara SS, George FW. Association of hemoglobin levels before and during radiotherapy with prognosis in uterine cervix cancer. *Radiology*. 1973;106(3):649–52.
46. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1528–36.
47. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: A gynecologic

- oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):137–42.
48. Ye Q, Cheng J, Ye M, Liu D, Zhang Y. Association of pretreatment thrombocytosis with prognosis in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(1):24327–36.
 49. Cao W, Yao X, Cen D, Zhi Y, Zhu N, Xu L. Prognostic role of pretreatment thrombocytosis on survival in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):1–10.
 50. Lin RJ, Afshar-kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis : the secrets of tumor self-promotion The hijacking of platelet functions by malignant tumors Mechanisms of paraneoplastic thrombocytosis Targeting paraneoplastic thrombocytosis in anticancer therapy Given the correlation bet. *Blood.* 2014;124(jul 10):184–7.

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

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das variáveis clínicas e patológicas das pacientes com câncer do colo do útero avançado, tratado com radioterapia e diferentes regimes de quimioterapia baseada em platina.

Pesquisador: Glauco Baiocchi Neto

Aluna: Andréa Amorim de Albuquerque Costa

CAAE: 18563419.3.0000.5432

Número do parecer: 3.552.832

Situação do Parecer:

Aprovado

Apêndice 1- Ficha de coleta de dados

Protocolo de Coleta de Dados – Colo uterino localmente avançado

1-Identificação:

1.1 Nome: _____

1.2.1. Registro/MV: _____

1.2.2. registro da patologia: _____

1.3 Data de nascimento ____/____/____.

1.4 Data Dx da DÇA (bx): ____/____/____.

1.5 Estado civil: _____

1.6 Profissão: _____

1.6 Raça _____

1.7 Procedência _____ () capital () interior

1.8 Peso _____ kg Altura _____ m IMC _____

Nº AP	Data AP	Sítio da bx: (1) TU primário (2) Lfnd inicial (3) Dç residual pós RT (4) Recidiva local (5) Recidiva lfnd pelvico (6) Rec distancia - especificar qual sitio
-------	---------	--

2- Dados iniciais:

Histologia	(1) CEC (2) Adeno (3) Adenoescamoso (4) Peq cel (5) Outros - qual
Diferenciação	(1) Grau 1 ou bem dif (2) Grau 2 ou mod dif (3) Grau 3 ou pouco dif
Tamanho em cm (imagem)	
Estágio FIGO	(1) IB1 (2) IB2 (3) IIA1 (4) IIA2 (5) IIB (6) IIIA (7) IIIB (8) IVA (9) IVB paraAo (10) IVB outros sitios
Linfonodo comprometido	(0) Não (1) Pélvio (2) ParaAo (3) Pélvico e ParaAo (4) Não Avaliado
Número de linfonodos pos	
Linfonodos lateralidade	(1) unilaterais (2) bilaterais
Método de estadiamento linfonodos	(1) TC (2) RM (3) PET-CT (4) Cirurgia (5) USG
Paramétrio comprometido	(0) Não (1) Sim
Hidronefroze	(0) Não (1) Sim

ECOG pré RTQT	
Comorbidades (ver anestesia):	
Cr / ClCr pré RTQT	
Etilismo:	(0) Não (1) Sim
Tabagismo	(0) Não (1) Sim

Data Hemograma pré RTQT	Hb	Leuco	Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Monocitos	Plqt
Data Hemograma durante RTQT	Hb	Leuco	Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Monocitos	Plqt
sem 1							
sem 2							
sem 3							
sem 4							
sem 5							
sem 6							

3- Dados RTQT:

Data 1ª vez oncologia clínica	
Data Inicio RT	
Data término da RT	
Tipo RT	(1) RT 3D (2) IMRT (3) RT 2D (4) RT campo estendido para Lfnd paraAo
Dose RT e fração	
Braquiterapia	(0) Não (1) Sim
Braquiterapia tipo (HDR/LDR)	(1) HDR (2) LDR
Braquiterapia – dose ponto A/ Numero de aplicações	
Interrupção da RT	(0) Não (1) Sim
Motivo da interrupção	(1) toxicidade (2) abandono tratamento (3) Outro – qual?
tipo toxicidade que causou interrupção	(1) hematológica (2) GI (3) mucocutânea
grau da toxicidade	(1) grau 1 (2) grau 2 (3) ≥ grau3
Número dias sem RT	
QT concomitante	(0) Não (1) Sim
Droga	(1) CDDP (2) CDDP/Gencitabina (3) Outra – qual?
redução de Dose	(1) Não (2) Sim. Motivo?

Numero de aplicações	
EAs graves	(0) Sem EAS (1) IRnA (2) Neutropenia febril (3) Infecção não neutropenica com internação
Transfusão de concentrado de hemácias	(0) Não (1) Sim
QT consolidação	(0) Não (1) Sim
Drogas	(1) CDDP + gencitabina (2) Outra – qual?
Redução de dose?	(1) Não (2) Sim. Motivo?
Numero de ciclos	
EAs graves	(1) IRnA (2) Neutropenia febril (3) Infecção não neutropenica com internação
Resposta pós término	(1) RC (2) RP (3) DE (4) PD
Data aval resposta	
Método avaliação resposta	(1) Bx (2) PET-CT (3) RM (4) TC (5) Ex físico sem biópsia (6) colposcopia com biópsia
Cirurgia “adjuvante”	(0) Não (1) Sim
Doença residual no AP	(0) Não (1) Sim
Número do AP	

4- Dados da recidiva:

Data Primeira Recidiva	
Local primeira rec	(1) pelve (2) Mtx distancia (3) Lfnd paraAo (4) Pelve e Mtx distancia
Sítios da recidiva	(1) Pulmão (2) Lfnd ParaAo (3) Lfnd supra clav (4) Outros lfnds (5) Peritônio (6) Fígado (7) Ossos (8) SNC (9) Múltiplos sítios (10) Outros – quais?

5- status da última avaliação

Data	(0) Vivo (1) Óbito	(0) SED (1) Recidivada	(0) aguarda retorno (1) perda de seg.
Telefones e email:			

Apêndice 2 - Termo de isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Segundo a Resolução 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, no item IV.8, há situações que não é possível obter o consentimento livre e esclarecido, a ver: IV.8 - Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento.

Esta pesquisa enquadra-se na situação acima descrita, pois a pesquisa será feita com prontuários de pacientes vivos e que já foram a óbito. Neste caso, se houvesse um termo de consentimento seria um familiar responsável que assinaria. Essa situação se torna muito difícil, pois o número do telefone que consta no prontuário pode estar desatualizado e pode não haver meios de contactar o responsável ou os familiares morarem no interior, o que é muito frequente. Além disso, o número de prontuários que será manuseado é grande, serão coletados dados de 7 anos de análise, o que dificultaria ainda mais a obtenção da assinatura no TCLE.

O risco dessa pesquisa tem um aspecto relevante que é quebra de confidencialidade, um risco controlado pelos pesquisadores, que tomarão as devidas precauções para que não haja dano e consequentemente prejuízo aos participantes, que, neste caso, são os prontuários dos pacientes. Por outro lado, os dados coletados não permitirão a identificação dos prontuários, sendo dados genéricos e comuns a qualquer paciente atendido no serviço. Em contraponto, o benefício é muito grande e relevante, sobretudo para futuras pacientes com câncer de colo uterino avançado que serão tratadas com quimioterapia e radioterapia concomitantes no serviço de oncologia da Santa Casa. Diante das justificativas, solicita-se que seja autorizada a execução da pesquisa sem assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.