

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA DA
QUIMIORRADIOTERAPIA COM CISPLATINA VERSUS
CISPLATINA COM GENCITABINA EM PACIENTES
COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO COM
ESTADIAMENTO IIB a IVA**

FABRÍSIA COUTINHO LÔBO CRUZ

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente em
Parceria com a Santa Casa de Misericórdia de Maceió, para
obtenção de título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador: Dr. Alexandre André Balieiro Anastacio da
Costa**

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

C957a Cruz, Fabrícia Coutinho Lôbo

Avaliação da toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina versus cisplatina com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero com estadiamento IIB a IVA / Fabrícia Coutinho Lôbo Cruz – São Paulo, 2021.

53p.

Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió; Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

Descritores. 1. Neoplasias do Colo do Útero/Uterine Cervical Neoplasms. 2. Quimioterapia/Drug Therapy. 3. Toxicidade/efeitos adversos/Toxicity/adverse effects

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

Aos meus amores, Anderson, meu esposo e meus filhos, Arthur e Lucas, por todo amor,
inspiração e renovação.

Aos meus pais, Francisco e Lucélia, pelo amor, ensinamentos e alicerce.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Alexandre da Costa, pelo apoio e orientações, com muita tranquilidade e disponibilidade, me conduziu e me direcionou de forma acessível, ética e brilhante.

À direção da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, em nome da Dra. Maria Alayde, Gerente de Ensino, pela oportunidade em parceria com o A.C.Camargo Cancer Center.

A todos os professores da pós graduação do A.C.Camargo Cancer Center pelas excelentes aulas e discussões.

Aos colegas do mestrado, por compartilhar comigo as dificuldades e vitórias.

Aos meus pacientes, em especial as pacientes com câncer de colo de útero, que lutam incansavelmente e confiam no meu trabalho.

Aos meus irmãos, Afonso e Virgínia, meus cunhados e sobrinhos que torcem e acreditam em mim.

À Deus pela proteção diária.

RESUMO

Cruz FCL. **Avaliação da toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina versus cisplatina com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero com estadiamento IIB a IVA.** [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió; 2021.

Introdução: O tratamento padrão das pacientes com câncer de colo de útero estadio IIB a IVA é a quimiorradioterapia definitiva. Apesar do ganho de sobrevida global mostrado pelos estudos de fase III a adição de gencitabina à cisplatina na fase concomitante da radioterapia no tratamento do colo de útero localmente avançado ainda é controverso. Um dos principais motivos dessa controvérsia é o aumento da toxicidade hematológica. **Objetivos:** Descrever toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero estadio IIB a IVA e comparar a toxicidade hematológica da cisplatina e gencitabina com cisplatina isolada, tratamento padrão. **Casuística e Método:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo, com abordagem quantitativa. A amostra composta por prontuários de pacientes que foram atendidos no ambulatório do Centro de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió. Os dados foram inseridos e analisados através do programa estatístico SPSS. **Resultados:** Foram incluídas neste estudo 380 pacientes tratadas durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, que preencherem os critérios de inclusão. A toxicidade hematológica de qualquer grau foi mais frequente no esquema de cisplatina com gencitabina que no esquema com cisplatina isolada (90,7% v 79,5%, respectivamente; $P=0,03$). A toxicidade grau 3 ou 4 foi mais frequente no esquema de cisplatina com gencitabina que com cisplatina isolada (18,1% v 11,7%, respectivamente; $P=0,09$). A sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 77,3% para as pacientes que fizeram cisplatina semanal e 78% para cisplatina com gencitabina ($P=0,58$). **Conclusão:** A quimiorradioterapia com gencitabina associada à cisplatina apresentou uma maior toxicidade hematológica, quando comparada ao tratamento padrão.

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero. Quimioterapia. Toxicidade/efeitos adversos

ABSTRACT

Cruz FCL. [The avaluation hematological toxicity of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin and gemcitabine on patients with cervical cancer stage IIB to IVA]. [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió; 2021.

Introduction: The standard treatment of patients with cervical cancer from stage IIB to IVA is definitive chemoradiotherapy. Despite the improves overall survival shown by phase III studies the addition of gemcitabine to cisplatin in the concomitante phase of radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer is still controversial. One of the main reasons for this controversy is the increase in hematological toxicity. **Objectives:** Describe the hematologic toxicity of chemoradiotherapy with cisplatin and gemcitabine in patients with cervical cancer stage IIB to IVA and compare the hematologic toxicity of cisplatin and gemcitabine with isolated cisplatin, standard treatment. **Method:** Observational, cross-sectional and restrospective study with quantitative approach. The sample consists of the patient's medical records that were admitted at the ambulatory of the Oncology Center of Santa Casa de Misericórdia de Maceio. The data were inserted and analysed by the stastistical software SPSS. **Results:** A total of 380 treated patients during the period of january 2012 to december 2017, who met the inclusion criteria were included in this study. The hematologic toxicity of any grade was more frequent in the cisplatin with gemcitabine than isolated cisplatin (90,7% v 79,5%, respectivelly; $P=0,03$). The grade 3 or 4 of toxicity was more frequent in the cisplatin with gemcitabine than isolated cisplatin (18,1% v 11,7%, respectivelly; $P=0,09$). The progression-free survival (SLP) in 3 years was 77,3% to patients who used weekly cisplatin and 78% to cisplatin with gemcitabine ($P= 0,58$). **Conclusion:** The chemoradiotherapy with gemcitabine associated with cisplatin showed higher hematologic toxicity when compared to standard treatment.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms. Drug Therapy. Toxicity/adverse effects

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Patogênese do câncer de colo de útero	3
Figura 2	As estimativas de Kaplan- Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 77,7% para pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.....	32
Figura 3	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) para pacientes com quimioterapia combinada `a radioterapia com cisplatina semanal e com cisplatina e gencitabina, essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas (p=0,581)	33
Figura 4	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos.....	34
Figura 5	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos.....	35
Figura 6	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos.....	36
Figura 7	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos.....	37
Figura 8	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 79,6% para pacientes que fizeram 6 ciclos de quimioterapia e 71,6% para pacientes que fizeram menos de 6 ciclos de quimioterapia, essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas (p=0,388).	38
Figura 9	As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 80,4% para pacientes que fizeram 5 e 6 ciclos de quimioterapia e 58,7% para pacientes que fizeram menos de 5 ciclos de quimioterapia, essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas (p=0,007).....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Braço A cisplatina com gencitabina	16
Tabela 2	Braço B cisplatina isolada.....	16
Tabela 3	Performance status: escala ECOG (Oken, 1982).....	20
Tabela 4	Características Clínicas dos 380 pacientes com câncer de colo uterino tratadas com quimioterapia e radioterapia concomitantes	22
Tabela 5	Características das pacientes CDDP x CDDP/Gencitabina (quimioterapia concomitante a radioterapia).....	23
Tabela 6	Frequência de anemia, neutropenia e plaquetopenia no hemograma antes do tratamento	24
Tabela 7	Graus da toxicidade – anemia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante	25
Tabela 8	Graus da toxicidade – neutropenia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante.....	25
Tabela 9	Graus da toxicidade – plaquetopenia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante.....	25
Tabela 10	Toxicidade hematológica – Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia – em qualquer momento do tratamento quimioterapia concomitante.....	26
Tabela 11	Toxicidade hematológica Grau 3 ou 4–Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia –em qualquer momento da quimioterapia concomitante	26
Tabela 12	Teste de associação do tipo de quimioterapia cisplatina x cisplatina e gencitabina e a presença de toxicidade hematológica nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	27

Tabela 13	Teste de associação entre as características clínicas e a presença de toxicidade hematológica nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	27
Tabela 14	Teste de associação do tipo de quimioterapia cisplatina x cisplatina e gencitabina e a presença de toxicidade hematológica grau 3 e 4 nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	29
Tabela 15	Teste de associação entre as características clínicas e a presença de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante	30
Tabela 16	Quantidade de ciclos de quimioterapia concomitante com cisplatina x cisplatina com gencitabina.....	32
Tabela 17	Comparação da toxicidade hematológica aguda durante o tratamento.....	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CDDP	Cisplatina
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PS	Performance Staus
TNM	Abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia e fatores de risco.....	1
1.2	Tipos histológicos e alterações moleculares.....	2
1.3	Diagnóstico e estadiamento.....	4
1.4	Tratamento.....	7
1.4.1	Tratamento da doença inicial.....	7
1.4.2	Tratamento da doença localmente avançada.....	9
1.5	Toxicidades do tratamento.....	14
1.5.1	Toxicidades não hematológicas.....	14
1.5.2	Toxicidades hematológicas.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo Primário.....	17
2.2	Objetivos Secundários.....	17
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1	Desenho do estudo.....	18
3.2	Amostra.....	18
3.3	Casuística.....	19
3.3.1	Critérios de inclusão.....	19
3.3.2	Critérios de exclusão.....	19
3.4.3	Cálculo da amostra.....	19
3.5	Desfecho primário.....	19
3.6	Desfechos secundários.....	19
3.7	Coleta de dados clínicos.....	20
3.8	Análise estatística e considerações éticas.....	20
4	RESULTADOS.....	22
4.1	Descritiva das características clínicas.....	22
4.2	Descritiva das toxicidades hematológicas das fases de tratamento concomitante.....	24

4.2.1	Frequência de anemia, neutropenia e plaquetopenia no hemograma antes do tratamento	24
4.2.2	Graus das toxicidades - anemia, neutropenia e plaquetopenia no hemograma antes de cada ciclo	24
4.2.3	Presença de qualquer toxicidade hematológica	25
4.2.4	Presença de qualquer toxicidade hematológica grau 3 ou grau 4.....	26
4.3	Fatores associados às toxicidades hematológicas - anemia, neutropenia e plaquetopenia	26
4.4	Fatores associados às toxicidades hematológicas - anemia, neutropenia e plaquetopenia de grau 3 ou grau 4.....	29
4.5	Número de ciclos de quimioterapia concomitante à radioterapia.....	31
4.6	Sobrevida livre de progressão e fatores associados	32
5	DISCUSSÃO	40
5.1	Características clínicas.....	40
5.2	Toxicidades hematológicas das fases de tratamento concomitante	41
5.3	Fatores associados às toxicidades hematológicas	43
5.4	Número de ciclos de quimioterapia concomitante à radioterapia.....	44
5.5	Sobrevida livre de progressão e fatores associados	44
6	CONCLUSÃO.....	46
7	REFERÊNCIAS.....	47

ANEXO

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

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta dos dados

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

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer do colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública. Estimam-se 16.590 casos novos de câncer do colo do útero esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres ¹.

Quarta causa mais frequente de câncer em mulheres no mundo, excluindo câncer de pele não melanoma, um total de 604.127 casos novos em 2020 no mundo ².

O câncer de colo de útero está associado a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV) do tipo alto risco e pode ser identificado o DNA do HPV em cerca de 95% das lesões malignas do colo de útero ³. Os subtipos de alto risco do vírus do papiloma humano (HPV) causam quase todos os cânceres do colo do útero e os programas de triagem e vacinação do HPV são estratégias eficazes na prevenção de doenças ⁴.

Um estudo sobre as tendências globais do câncer de colo de útero em 38 países em cinco continentes mostrou reduções substanciais nas taxas de incidência por idade nos países de renda mais alta analisados, onde a triagem efetiva está em vigor há muito tempo, enquanto essas taxas aumentaram ou estabilizaram nos países de renda mais baixa incluídos no estudo ⁵.

A infecção crônica pelos subtipos oncogênicos de alto risco do HPV causa quase todos os casos de câncer cervical e, portanto, os fatores de risco associados à infecção pelo HPV, à resposta imune grave à infecção pelo HPV ou ambos ^{6,7}.

Os fatores de risco são idade precoce de início da vida sexual, parceiros sexuais múltiplos ou um parceiro sexual de alto risco, imunossupressão (por exemplo, após transplante de órgãos ou distúrbios de imunodeficiência, como HIV), história de infecção sexualmente transmissível, história de displasia vulvar ou vaginal relacionada ao HPV e triagem inferior em países com programas estabelecidos de rastreamento do colo do útero (resultando em cerca de dois terços dos cânceres cervicais nesses países) ^{8,9}. Descobriu-se que tabagismo é um importante fator de risco para o câncer do colo de útero em um estudo prospectivo de investigação sobre câncer e nutrição em mais de 300 mil mulheres. O tabagismo, a duração e a quantidade fumada foram associados com o dobro do risco de displasia de alto grau e carcinoma após ajuste para o status do HPV ¹⁰.

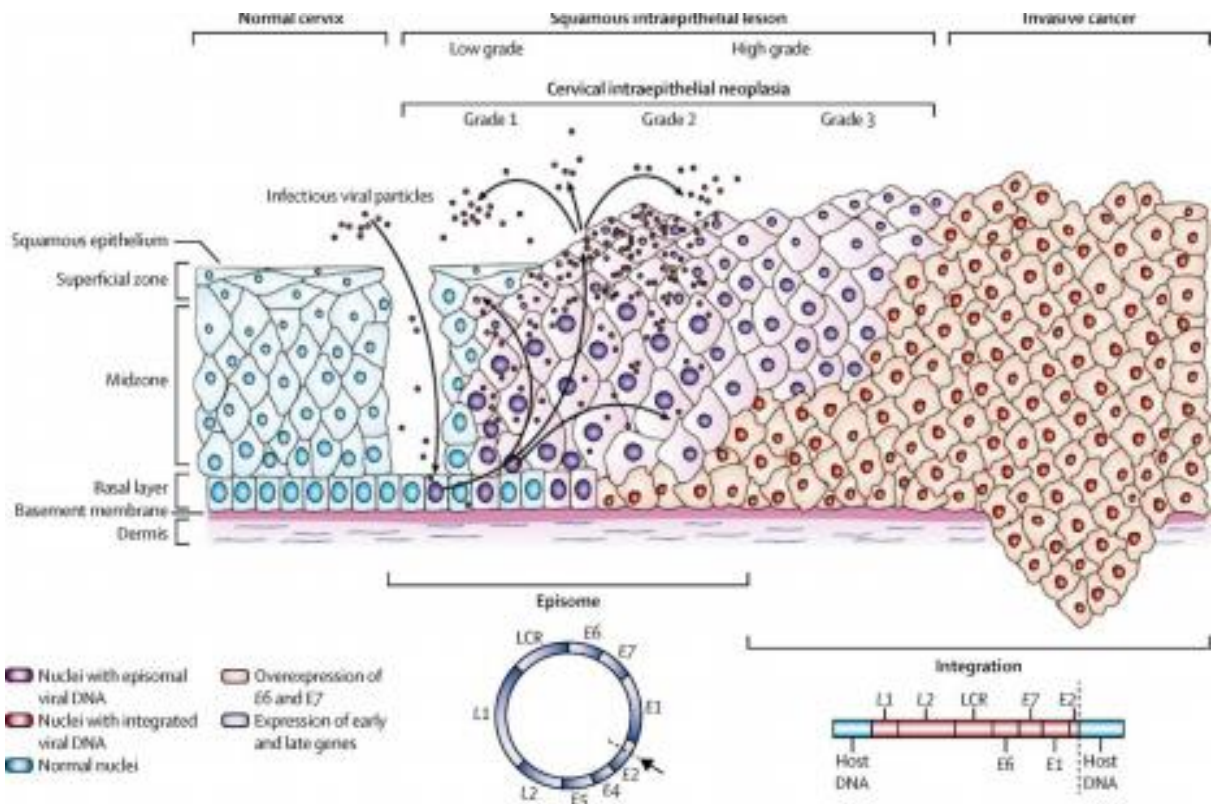
1.2 TIPOS HISTOLÓGICOS E ALTERAÇÕES MOLECULARES

O colo de útero é revestido por epitélio escamoso estratificado que reveste o ectocérvice e o epitélio colunar secretor do canal endocervical. A transição é chamada de junção escamocolunar e é essa área de maior risco de transformação neoplásica viral. Os tumores que surgem na ectocérvice são mais frequentemente os carcinomas de células escamosas, responsáveis por cerca de 75% dos casos de carcinoma cervical invasivo. Em contraste, os tumores que surgem do endocérvice são mais propensos a serem adenocarcinomas. Carcinomas adenoescamosos, de pequenas células ou neuroendócrinos, serosos papilares e de células claras do colo de útero são subtipos histológicos menos frequentes¹¹.

Cerca de 140 tipos de HPV já foram identificados, sendo que 40 deles podem infectar o trato genital. Estes tipos de HPV são classificados como baixo risco e alto risco, baseado na taxa de prevalência no câncer cervical e seus precursores. Os HPVs de alto risco possuem alto potencial oncogênico com o tipo 16 sendo o mais prevalente, seguidos pelos tipos 18, 31, 33 e 45. Os subtipos 16 e 18 são encontrados em cerca de 70% dos cânceres cervicais¹².

A maioria das infecções por HPV é transitória e será eliminada espontaneamente. No entanto, em alguns casos, a infecção persistente resultará no desenvolvimento das condições pré-malignas de neoplasia intra-epitelial cervical ou adenocarcinoma in situ. Sem tratamento, a transição da displasia para o carcinoma invasivo pode levar anos a décadas para se desenvolver na maioria das mulheres. Além disso, o adenocarcinoma in situ parece ser mais difícil de ser detectado no teste de Papanicolau, e acredita-se que essa seja uma das razões para o aumento da incidência desse subtipo de câncer do colo do útero¹³.

A patogênese do câncer de colo de útero está demonstrada na Figura 1 abaixo ⁴



Fonte: Crosbie et al. ⁴

Figura 1- Patogênese do câncer de colo de útero

Talvez devido à relativa raridade de câncer de colo de útero localmente avançado ou metastático nos países desenvolvidos, tem havido apenas alguns relatos publicados de perfis de tumores do colo do útero para pesquisa de mutações ¹¹. O achado mais comum foi de anormalidades na via da fosfatidilinositida 3-quinases (PI3K), como relatado por Wright et al, que usaram a plataforma OncoMap (Instituto de Câncer Dana Farber, Boston, Massachusetts) para examinar 80 tumores cervicais em 1250 mutações em 139 genes. Eles identificaram mutações em *PIK3CA* em 31% dos casos, com menor sobrevida observados nos pacientes com uma mutação ¹⁴. Wright et al também identificaram mutações em *KRAS* em 17,5% dos adenocarcinomas, mas nenhum dos carcinomas espinocelulares, sugerindo que estes subtipos de tumor necessitarão de diferentes tipos de terapias alvo. Ojesina e cols publicaram recentemente os achados do sequenciamento de 115 cânceres cervicais para pesquisar mutações somáticas. Eles identificaram várias novas mutações somáticas nos carcinomas de células escamosas, incluindo substituições E322K no gene *MAPK1* (8%); mutações inativadoras no gene *HLA - B* (9%); e mutações em *EP300* (16%), *FBXW7* (15%), *TP53* (5%)

e *ERBB2* (6%). Mutações somáticas em *ELF3* (13%) e *CBFB* (8%) foram encontrados em 24 adenocarcinomas ¹⁵.

O conceito por trás da vacinação profilática é alcançar um alto nível de anticorpos específicos contra o HPV que sejam capazes de prevenir a infecção cervical ¹¹. A prevenção primária eficaz do câncer de colo de útero depende da vacinação contra o HPV ¹⁶. As primeiras vacinas contra o HPV bivalente e quadrivalente tornaram-se disponíveis em 2006 e cada uma delas demonstrou mais de 90% de eficácia na prevenção dos tipos 16 e 18 do HPV que estão associados à displasia cervical de alto grau ⁴. Em 2018, uma vacina nove- valente demonstrou eficácia nos 6 anos em mulheres jovens com idade entre 16- 26 anos e está sendo implantada ¹⁷.

Entre meninas e mulheres suecas de 10 a 30 anos de idade, a vacinação quadrivalente contra o HPV foi associada a um risco substancialmente reduzido de câncer cervical invasivo no nível da população. Quando a análise foi estratificada de acordo com a idade na vacinação, a redução na incidência de câncer cervical invasivo foi mais pronunciada entre as mulheres vacinadas em idade mais jovem¹⁸.

1.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A fase inicial do câncer cervical é geralmente assintomática e pode ser diagnosticada após a triagem de rotina ou exame pélvico. Os sintomas incluem sangramento vaginal pós coito ou anormal. Um corrimento vaginal profuso e fétido também pode ser sintoma, mas raramente está presente isoladamente ¹⁹. A tríade de edema em membros inferiores, dor no flanco e ciática sugere invasão da parede lateral pélvica ²⁰.

O câncer de colo de útero é mais comum em países que não tem acesso aos exames de screening e programas de prevenção. A propedêutica complementar compreende a citologia oncológica, colposcopia e estudo histopatológico. O diagnóstico baseia-se na avaliação histopatológica de uma biópsia cervical. Mulheres com sintomas de câncer do colo do útero necessitam de exame pélvico, visualização do colo do útero, da mucosa vaginal e da citologia cervical. O colo do útero e a mucosa vaginal devem ser visualizados por exame de espéculo. O colo do útero pode parecer normal quando a doença é microinvasiva ou no canal endocervical. O câncer do colo do útero pode metastatizar, via vasos linfáticos, para os linfonodos pélvicos, para-aórticos, mediastinais, supraclaviculares e inguinais. Linfonodos inguinais e supraclaviculares aumentados, endurecidos podem ser palpáveis na doença avançada.

Por muitos anos, o teste Papanicolau foi o método padrão para o rastreamento do câncer do colo do útero, reduzindo a incidência em 60% -90% e a taxa de mortalidade em 90%. No entanto, as limitações deste teste baseado em citologia são a sensibilidade (~ 50%) e a proporção significativa de amostras inadequadas. Mais recentemente, um teste de HPV foi introduzido como uma ferramenta de triagem, pois o ácido desoxirribonucléico (DNA) do HPV está presente em quase todos os cânceres de colo de útero e demonstrou maior sensibilidade para neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2 +) do que a citologia. Uma análise conjunta de quatro ensaios clínicos randomizados de rastreio cervical baseado em HPV versus citologia convencional mostrou que o rastreio do colo do útero baseado em HPV fornece 60% a 70% mais proteção contra o câncer invasivo em comparação com a triagem baseada em citologia ²¹.

A citologia oncótica tem limitações significativas. Baseia-se na interpretação subjetiva de alterações morfológicas presentes em amostras cervicais que devem ser coletadas com atenção adequada às células de amostragem da zona de transformação. Além disso, a natureza altamente repetitiva do trabalho de rastrear muitos esfregaços leva à fadiga, que invariavelmente causa erros na interpretação ²².

Portanto, a prevenção primária do câncer de colo de útero é agora possível através da imunização com vacinas HPV altamente eficazes e a prevenção secundária ganhou força com o advento do teste sensível de HPV DNA para melhorar os programas tradicionais de citologia Papanicolau ²².

O estadiamento é determinado clinicamente com base no tamanho do tumor e no grau de extensão pélvica ²³. Para lesões microscópicas, o estadiamento é atribuído após a conização quando as dimensões do tumor podem ser determinadas histologicamente. O estadiamento clínico é preferível ao cirúrgico, pois é acessível nos países de baixa e média renda e é preciso na avaliação da doença localmente avançada.

O estadiamento combina o exame físico, os procedimentos endoscópicos e as modalidades de imagem de acordo com as diretrizes da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), mas nem sempre é necessário usar todas as modalidades em cada paciente ¹⁶.

O papel do estadiamento cirúrgico versus as modalidades radiológicas não invasivas para o diagnóstico de linfonodos para-aórticos metastáticos é controverso ²². Uma revisão sistemática da avaliação pré-tratamento dos linfonodos para-aórticos por cirurgia identificou apenas um estudo randomizado de 61 pacientes e concluiu que as evidências para o benefício do estadiamento cirúrgico pré-tratamento eram insuficientes e que o procedimento poderia ser

realmente prejudicial ²⁴.

Em uma metanálise de 72 estudos que incluíram 5042 pacientes, a sensibilidade da PET para detecção de linfonodos envolvidos foi de 75% e a especificidade foi de 98%, superior à ressonância nuclear magnética (RNM) (sensibilidade de 56% e especificidade de 93%) e tomografia computadorizada (TC) (sensibilidade de 58 % e especificidade de 92%) ²⁵. Em uma revisão que incluiu 4 estudos de 136 pacientes, a sensibilidade e especificidade do PET para detectar linfonodos para-aórticos envolvidos foi de 84% e 95% em comparação com 79% e 99% para detecção de metástase nodal pélvica ²⁶.

Uma forte associação foi encontrada entre o estadiamento clínico e cirúrgico para os estádios IIIB e IVA, mas não para os outros estádios ²⁷. A determinação do envolvimento linfonodal não é possível pelo estadiamento clínico sem os exames de imagem TC, RNM ou ambos.

ESTADIAMENTO ²⁸.

FIGO 2018- International Federation of Gynecology and Obstetrics stage

0: carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial grau III.

IA/T1a: carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm;

IA1/T1a1: invasão do estroma ≤ 3 mm;

IA2/T1a2: invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm;

IB/T1b: lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estágio IA;

IB1/T1b1: carcinoma invasivo ≥ 5 mm de invasão estromal, e lesão clínica < 2 cm na maior dimensão;

IB2/T1b2: carcinoma invasivo ≥ 2 cm de invasão estromal e < 4 cm na maior imensão;

IB3/T1b3: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maior dimensão.

II/T2: tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina;

IIA/T2a: sem invasão de paramétrios;

IIA1/T2a1: carcinoma invasivo < 4 cm na maior dimensão;

IIA2/T2a2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maior dimensão;

IIB/T2b: com invasão óbvia de paramétrios.

III/T3: tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante;

IIIA/T3a: envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica;

IIIB/T3b: extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante; **IIIC/N1:**

metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (especificado se “r” se achado de imagem ou “p” se achado patológico);

IIIC1/N1: metástases apenas em linfonodos pélvicos;

IIIC2/N1: metástases em linfonodos para-aórticos.

IV: extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado no estágio IV;

IVA/T4: invasão de órgãos adjacentes;

IVB/M1: doença à distância.

Agrupamento TNM (AJCC)

I: T1N0M0; **IA:** T1aN0M0; **IA1:** T1a1N0M0; **IA2:** T1a2N0M0; **IB:** T1bN0M0; **IB1:** T1b1N0M0; **IB2:** T1b2N0M0; **II:** T2N0M0; **IIA:** T2aN0M0; **IIA1:** T2a1N0M0; **IIA2:** T2a2N0M0; **IB:** T2bN0M0; **III:** T3N0M0; **IIIA:** T3aN0M0; **IIIB:** T3bN0-1M0, T1-3N1M0; **IVA:** T4N0-1M0; **IVB:** T1-3N0-1M1.

1.4 TRATAMENTO

1.4.1 Tratamento da Doença Inicial

O tratamento da doença inicial depende do estadiamento. No estadiamento IA1, o risco de metástase ganglionar é menos do que 1% ²⁹ e o tratamento pode incluir conização para as mulheres que desejam preservar a fertilidade ou histerectomia simples ³⁰. Cânceres de colo de útero estadio IA2 apresentam um risco de envolvimento dos linfonodos de até 8% ³¹. O tratamento padrão para o estadio IA2 foi a histerectomia radical e a linfadenectomia pélvica bilateral. A histerectomia radical envolve a ressecção do útero, colo do útero, paramétrio e manguito da parte superior da vagina ³². A linfadenectomia pélvica inclui a ressecção dos linfonodos obturatórios, ilíacos comuns, internos e externos ³³.

Os cânceres de colo de útero IA2 têm um baixo risco de invasão dos paramétrios e a histerectomia radical modificada, com menos ressecção de paramétrio e um menor manguito vaginal, é apropriada. Com a capacidade da ressonância magnética (RM) para delinear a extensão do tumor e o baixo risco (<1%) do envolvimento dos paramétrios, alguns autores argumentam que a histerectomia simples e a linfadenectomia pélvica devem ser o novo padrão de tratamento ³⁴.

Mulheres com menos de 40 anos, com doença do estadio IA1 com invasão do espaço

linfático-vascular (LVSI), estadios IA2, tumores menores do estadios IB1 (<2 cm de diâmetro), sem evidência de metástases linfonodais em exames de imagem e evidência de extensão endocervical na RNM, desejando preservar a fertilidade, são candidatos apropriados para a traquelectomia radical ³⁵.

O estudo prospectivo CONTESSA-NEOCON-F abordará a segurança da quimioterapia neoadjuvante para reduzir o tamanho das lesões do estadiamento IB1 de mais de 2 cm, para permitir a cirurgia subsequente para preservar a fertilidade ³⁶.

A histerectomia radical com linfadenectomia pélvica e para-aórtica é a modalidade preferida para os tumores do colo de útero com estadiamento IB1 da FIGO 2010. Estes tumores são geralmente visíveis macroscopicamente e têm menos de 4 cm de diâmetro. Alternativamente, a radioterapia primária pode ser usada. Poucos estudos comparando a histerectomia radical com a radioterapia primária neste cenário estão disponíveis ³⁷.

As opções de tratamento para cânceres de colo de útero estadios IB2 incluem histerectomia radical com linfadenectomia e radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante (à base de cisplatina); radioterapia pélvica e braquiterapia vaginal seguida de histerectomia simples; ou quimiorradioterapia concomitante definitiva. A histerectomia radical e a linfadenectomia pélvica foram usadas para tratar a doença no estadios IB2, seguida de radioterapia adjuvante, devido ao alto risco de recorrência. A histerectomia radical combinada e a radioterapia pélvica adjuvante apresentam alto risco de morbidade a longo prazo ³⁸. Portanto, alguns oncologistas defendem a quimiorradioterapia primária sozinha ou a quimiorradioterapia seguida de histerectomia extrafascial simples. As evidências não mostraram um benefício de sobrevivência com histerectomia após radioterapia, com ou sem quimioterapia, em mulheres com câncer de colo de útero localmente avançado comparado com quimiorradioterapia isolada ³⁹.

O tratamento adjuvante para pacientes com doença em estadios 1A2–1B2, após a cirurgia, a revisão da histopatologia por uma equipe multidisciplinar de cirurgiões oncológicos ginecológicos, radioterapeutas e médicos oncologistas, radiologistas e patologistas, possibilita a avaliação de fatores de risco para recorrência e tomada de decisão em relação ao tratamento adjuvante. O tratamento adjuvante é recomendado para pacientes com risco de recorrência intermediário ou alto. Grande diâmetro do tumor, invasão do estroma profundo e invasão linfovascular são variáveis prognósticas independentes para recorrência ⁴⁰.

Os critérios de Sedlis (abaixo) identificaram pacientes de risco intermediário utilizando um sistema de pontuação de risco. O GOG 92 ⁴¹ estudou pacientes estratificados

com níveis variáveis de risco de recorrência à radiação pélvica total adjuvante ou apenas à observação. A radioterapia adjuvante foi associada com 15% de recidiva em comparação com 28% naqueles pacientes que foram randomizados para nenhum outro tratamento (risco relativo 0,53, $p < 0,008$), sem um aumento da sobrevida global (HR 0,70 [90% IC 0,45-1,15], $p = 0,074$). Os pacientes com alto risco de recorrência incluem aqueles com margens cirúrgicas comprometidas, invasão parametrial e metástases linfonodais (critérios de Peters).

O estudo GOG 109⁴² randomizou mulheres com doença de alto risco (de acordo com os critérios de Peters- abaixo) após histerectomia radical à quimiorradioterapia isolada à base de cisplatina versus radioterapia isolada. A quimiorradioterapia melhorou a sobrevida livre de progressão em quatro anos (63% com radioterapia vs 80%, HR 2,01, $p = 0,003$) e a sobrevida global (71% com a radioterapia vs 81% com a quimiorradioterapia, HR 1,96, $p = 0,007$). Neste ensaio, a quimioterapia também pode ter funcionado como tratamento adjuvante, uma vez que os pacientes receberam os ciclos 3 e 4 após a conclusão da radioterapia e alcançaram o maior benefício. Para esclarecer o papel da quimioterapia adjuvante neste grupo de alto risco, o RTOG 0724 (NCT00980954) está em andamento, com a inclusão de pacientes com linfonodos positivos, paramétrios envolvidos, ou ambos, para investigar se a quimioterapia adjuvante após a quimiorradioterapia melhorará a sobrevida global e a recorrência local em comparação com a quimiorradioterapia isolada.

Critérios para terapia adjuvante no câncer cervical:

a) Doença de risco intermediário – critérios de Sedlis:

Presença de invasão linfática (LVSI) mais invasão estromal cervical profunda (terço externo) e tumor de qualquer tamanho; presença de LVSI mais invasão do estroma médio (um terço e tamanho do tumor ≥ 2 cm; presença de LVSI mais invasão do estroma superficial (terço interno) e tamanho do tumor ≥ 5 cm; ou ausência de LVSI, mas invasão do estroma cervical profundo ou médio e tamanho do tumor ≥ 4 cm.

Risco de recorrência e morte de até 30% após cirurgia somente.

b) Doença de alto risco-critérios de Peters:

Margens cirúrgicas positivas; envolvimento patologicamente confirmado dos linfonodos pélvicos; ou envolvimento microscópico do paramétrio. Risco de recorrência de aproximadamente 40% e risco de morte de até 50% após cirurgia somente.

1.4.2 Tratamento da Doença Localmente Avançada

O tratamento das pacientes com estadiamento IIB a IVA não é cirúrgico, mas depende do acesso local às instalações de radioterapia. O padrão de tratamento é a quimiorradioterapia

definitiva, pois é improvável que a cirurgia seja curativa e a combinação de cirurgia radical e quimiorradioterapia tem um alto risco de efeitos adversos e morbidade crônica³⁸.

a) Radioterapia e quimioterapia concomitantes:

Vários trials randomizados demonstraram que pacientes com câncer de colo de útero quando tratadas com quimioterapia baseada em cisplatina concomitante à radioterapia (CCRT) tem aumento significativo na sobrevida comparados com aqueles tratadas com radioterapia isolada. Uma metanálise comprovou a superioridade da radioquimioterapia em relação a radioterapia isolada⁴³. A magnitude do benefício na sobrevida tornou rapidamente a quimiorradioterapia (CCRT) o tratamento padrão em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado. Contudo, pacientes com câncer de colo de útero tratadas com CCRT ainda tem 20-30% de recidiva local^{44, 45} e 18-25% de recidiva à distância^{45,46}. Melhorar o controle de ambos é ainda uma importante questão para o tratamento do câncer de colo de útero avançado.

Uma metanálise Cochrane de 13 trials clínicos feitos pelo GOG e pelo grupo de RTOG mostrou que a quimiorradioterapia concomitante foi associada a uma melhora de 6% na sobrevida em 5 anos em comparação com a radioterapia isolada para mulheres com câncer de colo de útero localmente avançado (HR 0,81, $p < 0,001$)^{42, 43, 44, 47}.

A eficácia da quimiorradioterapia concomitante (CTRTR) no câncer do colo do útero localmente avançado (LACC, estadiamento IIB-IVA) mostrou benefício terapêutico variável relatado em diferentes ensaios clínicos randomizados e meta análises que incluíam não só pacientes com doença localmente avançada, mas com todos os estadios de doença. Uma revisão sistemática e meta-análise mais recente foi, portanto, realizada para avaliar a eficácia do CTRTR concorrente sobre radioterapia (RT) predominantemente no LACC para os seguintes endpoints: resposta completa (CR), controle loco-regional a longo prazo (LRC), sobrevida global (OS), grau 3/4 toxicidades agudas e tardias. Apenas estudos prospectivos randomizados conduzidos no LACC entre CTRTR simultânea e RT isolada, sem intervenções cirúrgicas foram incluídos. Dos 2445 pacientes avaliados (CTRTR: $n = 1217$; RT: $n = 1228$), 95,7% tinham LACC e 96% tinham histologia de células escamosas. Oito estudos utilizaram apenas a cisplatina, 4 tiveram quimioterapia combinada à base de cisplatina (CT), enquanto 2 usaram mitomicina-C, isoladamente ou em combinação. CTRTR melhorou o CR (+ 10,2%, $p = 0,027$), LRC (+ 8,4%, $p < 0,001$) e OS (+ 7,5%, $p < 0,001$) sobre RT isolada. No entanto, uma incidência 10,4% maior de toxicidades agudas grau 3/4 ($p < 0,001$) também foi evidente com CTRTR. As toxicidades tardias em ambos os grupos foram equivalentes. A análise de subgrupos e a meta-regressão não revelaram qualquer vantagem significativa nos resultados

entre os 3 regimes de CTRT. Assim, embora CTRT concomitante apresente benefício terapêutico conclusivo sobre a RT isoladamente no LACC, a escolha dos agentes quimioterápicos deve basear-se em sua relação custo-benefício e nos gastos antecipados para o manejo de qualquer toxicidade aguda associada. Isso assume importância particularmente em países de renda baixa e média, com recursos limitados, com a maior número de casos LACC⁴⁸.

As pacientes com estadiamento IIIB se mostraram com menor magnitude de benefício. Isso justificou outros dois estudos incluindo apenas pacientes com estadiamento IIIB.

Em um grande estudo prospectivo randomizado com 850 mulheres na Índia, a quimiorradioterapia foi associada à melhora da sobrevida livre de doença e à sobrevida global em pacientes com carcinoma de células escamosas de colo de útero com estadiamento IIIB, em comparação com a radioterapia isolada⁴⁹.

Um estudo clínico randomizado controlado comparou intervalo livre de doença e sobrevida global de 147 mulheres com câncer de colo de útero escamoso estadiamento IIIB (FIGO 2010) que receberam ou cisplatina mais RT (CRT) ou RT isolada (72 pacientes no grupo CRT e 75 pacientes no grupo RT). O grupo CRT teve um intervalo livre de doença significativamente maior (taxa de risco [HR], 0,52; 95% CI, 0,29 a 0,93; $P = 0,02$). No entanto, aos pacientes do grupo CRT não tiveram significativamente maior sobrevida global do que aqueles no grupo RT isolada (HR, 0,67, 95% CI, 0,38-1,17, $P = 0,16$). A toxicidade foi classificada de acordo com os critérios do Radiation Therapy Oncology Group e não diferiu significativamente entre os grupos⁵⁰.

b) Braquiterapia intracavitária para doença localmente avançada:

A braquiterapia utiliza uma fonte de radiação colocada no útero e na vagina, o que permite uma dose maior de radiação no colo do útero em comparação com a radioterapia externa, evitando ao mesmo tempo a toxicidade para os tecidos adjacentes. A braquiterapia é iniciada durante a radioterapia pélvica após a redução máxima do tumor primário após 5 semanas de tratamento⁵¹. A braquiterapia pode ser administrada em baixa taxa de dose (0,4-2 Gy / h) com césio 137 administrado por tandem e ovóides, uma taxa de dose pulsada (usando alta taxa de dose de irídio-192 e tratando apenas 10 -30 min a cada vez), ou alta taxa de dose (> 12 Gy / h). A alta taxa de dose e a baixa taxa de dose estão associadas a eventos semelhantes de sobrevida e complicações tardias (isto é, efeitos de toxicidade)^{52, 53}.

Em um grande estudo de registro americano de mulheres com câncer de colo de útero localmente avançado, a braquiterapia foi associada a uma sobrevida câncer específica em 4 anos de 64% em comparação com 52% para mulheres tratadas apenas com radioterapia

pélvica ⁵⁴. Os autores relataram uma relativa diminuição no uso de braquiterapia nos EUA entre 1988 e 2009, e enfatizaram que a braquiterapia deve ser o padrão de tratamento para esses pacientes com base nos benefícios de sobrevida mostrados pelos seus resultados.

A tomografia computadorizada e ressonância magnética permitem que a braquiterapia adaptativa guiada por imagem (IGABT) aumente a dose de radiação para o tumor, minimizando a radiação liberada nos tecidos saudáveis adjacentes ⁵⁵. IGABT foi associado a um controle pélvico local de 2 anos de 70% versus 61% ($p = 0,001$) para braquiterapia convencional e uma diminuição acentuada nas complicações urinárias e digestivas graves (1% vs 14%, $p = 0,027$) em um estudo prospectivo não randomizado de mulheres com câncer de colo de útero estadiamento IB1 a IIIB ⁵⁶. O ensaio EMBRACE II (NCT03210428) ⁵⁷ é um estudo em andamento que tem como objetivo reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento e, ao mesmo tempo, alcançar o controle pélvico e sistêmico com as mais recentes tecnologias de braquiterapia e radioterapia externa.

c) Quimioterapia neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante seguida de histerectomia radical foi comparada com a quimiorradioterapia primária em mulheres com câncer de colo uterino estadio IB2 a IIB em um único estudo randomizado que envolveu 635 pacientes ⁵⁸. A sobrevida livre de doença em 5 anos no grupo de quimioterapia neoadjuvante mais histerectomia radical foi de 69,3% em comparação com 76,7% no grupo de quimiorradioterapia primária (HR 1,38 [IC95% 1,02-1,87], $p = 0,038$) e sobrevida global em cinco anos foi de 75,4% e 74,7% (HR 1,025 [IC 95% 0,752-1,81], $p = 0,87$). O número de ciclos quimioterápicos neoadjuvantes (três), a escolha do agente de platina (carboplatina ou cisplatina), inclusão de pacientes com doença estadio IIA1 e ausência de braquiterapia têm sido questionados pela comunidade científica ^{59, 60}. As questões incluíram duração e variabilidade entre pacientes do tratamento neoadjuvante; inclusão dos estadiamentos IB2, IIA e IIB no mesmo ensaio; a doença em estadio IIA deveria ter sido subclassificada em IIA1 e IIA2; e a braquiterapia pré-operatória não foi investigada como uma forma de tratamento neoadjuvante. No entanto, os resultados deste estudo sugerem que o padrão de tratamento para pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado deve ser quimiorradioterapia definitiva. A quimioterapia neoadjuvante antes da quimiorradioterapia está sendo avaliada no estudo prospectivo randomizado de fase 3 randomizado INTERLACE (NCT01566240) de paclitaxel 80 mg / m² e área de dose de carboplatina sob a curva 2, ambos administrados semanalmente por 6 semanas antes da quimiorradioterapia padrão (feixe externo e braquiterapia mais cisplatina concomitante semanalmente por 5 semanas). O desfecho primário é a sobrevida global e o estudo visa

recrutar 770 participantes ¹⁶.

d) Quimioterapia de consolidação:

O papel da quimioterapia de consolidação após quimiorradioterapia foi investigado em um estudo randomizado de fase III com 515 mulheres com câncer de colo uterino estadio IIB - IVA. Os pacientes foram randomizados para tratamento com cisplatina e gencitabina semanalmente por 6 semanas com radioterapia externa concomitante seguida de braquiterapia e então dois ciclos adjuvantes de cisplatina mais gencitabina, ou para tratamento padrão com cisplatina isolada e radioterapia concomitante seguida de braquiterapia. A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi significativamente melhor em comparação com o tratamento padrão (74,4% vs 65,0%, respectivamente, $p = 0,029$), bem como a sobrevida global (HR 0,68 [IC 95%, 0,49 a 0,99], log-rank $p = 0,0224$), e o tempo para progressão da doença (HR 0 54 [95% CI 0 37 a 0 79], log-rank $p = 0,0012$). As toxicidades de grau 3 e 4 foram mais frequentes no grupo de intervenção (86,5% vs 46,3%, $p < 0,001$) ⁶¹.

Um estudo chinês de fase III com 880 pacientes com adenocarcinoma cervical IIB-IVA foram randomizados para receber quimiorradioterapia concomitante ou quimiorradioterapia com um ciclo de quimioterapia de indução com paclitaxel (135 mg/m²) + cisplatina (75 mg/ m²) antes e dois ciclos de quimioterapia de consolidação a cada três semanas. Os pacientes que receberam quimiorradioterapia de consolidação mostraram uma maior sobrevida livre de doença ($p < 0,05$), sobrevida global ($p < 0,05$) e controle do tumor local a longo prazo ($p < 0,05$). Pacientes que receberam apenas quimiorradioterapia tiveram mais metástase à distância e recidiva pélvica do que aqueles que receberam quimiorradioterapia com quimioterapia de consolidação ($p < 0,05$). As toxicidades para o tratamento foram bem toleradas pelos pacientes ⁶².

Apesar desses achados, a quimioterapia de consolidação não tem sido amplamente adotada porque não está esclarecido se o aumento da sobrevida foi devido à quimioterapia adjuvante ou à quimioterapia combinada concomitantemente à radioterapia, ou ambas, e também com as preocupações devido ao aumento da toxicidade.

A quimioterapia de consolidação após quimiorradioterapia está sendo avaliada no estudo OUTBACK ⁶³. O objetivo principal é avaliar se 4 ciclos de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel após quimiorradioterapia com cisplatina semanal melhora a sobrevida global.

1.5 TOXICIDADES DO TRATAMENTO

As toxicidades ao tratamento podem ser divididas em toxicidades não hematológicas e hematológicas.

1.5.1 Toxicidades não Hematológicas

As mais frequentes são as toxicidades gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos. São classificadas quanto à gravidade de acordo com os critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (versão 4.0):

a) Diarréia:

- **Grau 1:** Aumento ≤ 4 evacuações/dia em relação ao basal.
- **Grau 2:** Aumento de 4-6 evacuações/dia em relação ao basal.
- **Grau 3:** Aumento de ≥ 7 evacuações/dia em relação ao basal; incontinência fecal; necessidade de hospitalização; limitação do autocuidado diário.
- **Grau 4:** Consequências ameaçadoras de vida, necessidade de intervenção urgente.

- **Grau 5:** Óbito.

b) Vômito:

- **Grau 1:** Um a dois episódios (separados por cinco minutos) em 24 horas
- **Grau 2:** Três a cinco episódios (separados por cinco minutos) em 24 horas
- **Grau 3:** Seis ou mais episódios (separados por cinco minutos) em 24 horas; alimentação por sonda; indicadas hospitalização e nutrição parenteral
- **Grau 4:** Risco de morte; indicada intervenção médica urgente.
- **Grau 5:** Óbito.

1.5.2 Toxicidades Hematológicas

Mielotoxicidade que compreende: neutropenia, anemia, plaquetopenia e neutropenia febril.

a) Anemia:

- **Grau 1:** $< \text{LIN} - 10,0 \text{ g/dl}; < \text{LIN} - 100 \text{ g/l}; < \text{LIN} - 6,2 \text{ mmol/l}$
- **Grau 2:** $8,0 < 10,0 \text{ g/dl}; 80 < 100 \text{ g/l}; 4,9 < 6,2 \text{ mmol/l}$
- **Grau 3:** $6,5 < 8,0 \text{ g/dl}; < 65 - 80 \text{ g/l}; < 4,0 - 4,9 \text{ mmol/l}$. Indicada transfusão
- **Grau 4:** Risco de morte; intervenção médica urgente.

b) Leucopenia:

- **Grau 1:** $< \text{LIN} - 3.000/\text{mm}^3$

- **Grau 2:** < 2.000 - 3.000/mm³
- **Grau 3:** < 1.000 - 2.000/mm³
- **Grau 4:** < 1.000/mm³

c) Neutropenia:

- **Grau 1:** < LIN - 1.500/mm³ < LIN -1,5 x 10⁹/L
- **Grau 2:** < 1.000 - 1.500/mm³ < 1,0 - 1,5 x 10⁹/L
- **Grau 3:** < 500 - 1.000/mm³ < 0,5 - 1,0 x 10⁹/L
- **Grau 4:** < 500/mm³ < 0,5 x 10⁹/L

d) Neutropenia febril: Neutropenia: neutrófilos < 500/mm³ ou < 1.000/mm³ com expectativa de queda para abaixo de 500/mm³. Febre: temperatura axilar > 37,8 °C ou oral > 38,3 °C ou > 38 °C por mais de 1 h. Neutropenia severa (< 100/mm³) e prolongada: maior risco infeccioso.

e) Plaquetopenia:

- **Grau 1:** < LIN - 75.000/mm³ < LIN - 75,0 x 10⁹/l
- **Grau 2:** < 50.000 - 75.000/mm³ < 50,0 - 75,0 x 10⁹/l
- **Grau 3:** < 25.000 - 50.000/mm³ < 25,0 - 50,0 x 10⁹/l
- **Grau 4:** < 25.000/mm³ < 25,0 x 10⁹/l

No estudo de fase III randomizado que comparou quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina versus cisplatina isolada a incidência de efeitos adversos grau 3 e 4 foi maior no grupo da cisplatina com gencitabina que no braço da cisplatina isolada, contudo, toxicidade grau 4 foi infrequente. Toxicidade hematológica grau 3 e 4 foi predominantemente no grupo de cisplatina com gencitabina (71,9% e 23,9%), mais comumente neutropenia. Toxicidade não-hematológica grau 3 e 4, incluindo vômitos e diarreia foi maior no grupo da terapia com cisplatina e gencitabina. Houve maior descontinuidade do tratamento no braço combinado, devido aos efeitos adversos, como redução do clearance de creatinina, neutropenia e diarreia⁶¹.

As tabelas abaixo listam os efeitos adversos agudos de toxicidade hematológica durante a quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina versus cisplatina isolada deste estudo.

Tabela 1 – Braço A (n=260) cisplatina com gencitabina

Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*
Anemia	124 (47,7)	34 (13,1)	82 (31,5)	17 (6,5)	0 (0)
Neutropenia	73 (28,1)	20 (7,7)	81 (31,2)	117 (45)	7 (2,7)
Plaquetopenia	191 (73,5)	40 (15,4)	16 (6,2)	12 (4,6)	1 (0,4)

Tabela 2 – Braço B (n=255) cisplatina isolada

Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*	Nº (%)*
Anemia	165 (64,7)	41 (16,1)	44 (17,3)	4 (1,6)	1 (0,3)
Neutropenia	179 (70,2)	11 (4,3)	50 (19,6)	13 (5,1)	2 (0,8)
Plaquetopenia	227 (89,0)	22 (8,6)	3 (1,2)	3 (1,2)	0 (0)

A maioria das toxicidades ocorreu na fase concomitante de gencitabina, cisplatina e radioterapia com poucos eventos novos tendo surgido na fase da consolidação ⁶¹.

Apesar do ganho de sobrevida global mostrado pelos estudos de fase III a adição de gencitabina na fase concomitante e da fase de consolidação no tratamento do colo de útero localmente avançado ainda é controverso. Um dos principais motivos dessa controvérsia é o aumento da toxicidade especialmente na fase concomitante. Desta forma, o presente trabalho avaliou a frequência de toxicidade hematológica com a adição de gencitabina à fase concomitante em uma população de pacientes brasileiras com câncer de colo uterino.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero estadiamento IIB a IVA, atendidos pelo sistema único de saúde no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió no período de 2012 a 2017.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar as características clínicas como performance status, histologia tumoral e estadiamento da doença das pacientes com câncer de colo de útero estadio IIB a IVA, atendidos pelo sistema único de saúde no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió no período de 2012 a 2017.
- Comparar a toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina com tratamento apenas com cisplatina em pacientes com câncer de colo de útero IIB a IVA, atendidos pelo sistema único de saúde.
- Avaliar o impacto dos efeitos adversos relacionados ao tratamento na sobrevida global e sobrevida livre de progressão das pacientes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto de pesquisa que gerou este trabalho foi elaborado de acordo com as recomendações éticas contidas na resolução CNS/MS 466 de 12/12/2012 e a coleta de dados foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP ao qual este trabalho foi submetido (Anexo 1).

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo, com abordagem quantitativa. Esta pesquisa foi realizada no ambulatório de oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (SCMM), instituição credenciada pelo Ministério da Educação (MEC) e vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). As pacientes atendidas neste ambulatório foram cadastradas no SUS, tiveram acesso ao ambulatório através da marcação da consulta através do Complexo Regulador de Maceió (CORA), durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. Para o agendamento as pacientes tinham que ter o exame histopatológico confirmando o diagnóstico de neoplasia de colo de útero.

Os dados coletados nos prontuários eletrônicos das pacientes foram preenchidos durante o atendimento ambulatorial e cadastrados no sistema de registro da instituição.

Para identificação da amostra foi utilizado o código internacional de doenças (CID 10), já que as pacientes foram cadastradas através do CID. A partir da amostra selecionada, foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos.

3.2 AMOSTRA

A amostra composta por conveniência por prontuários de todas as pacientes que foram atendidos no Serviço de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, que preencheram os critérios de inclusão e que não tinham nenhuma característica para serem excluídas.

3.3 CASUÍSTICA

3.3.1 Critérios de Inclusão

Prontuários de mulheres acima de 18 anos com diagnóstico de câncer de colo de útero estadio IIB a IVA (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO), com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma e ter no mínimo um hemograma durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes.

3.3.2 Critérios de Exclusão

Ausência de hemograma durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes, realização de esquemas de quimioterapia diferentes do nosso estudo, cirurgia de colo de útero prévia.

3.4 CÁLCULO DA AMOSTRA

Foram incluídas as pacientes tratadas durante o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, que preencherem os critérios de inclusão, totalizando 380 pacientes.

3.5 DESFECHO PRIMÁRIO

Toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina versus cisplatina com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero com estadiamento IIB a IVA. A toxicidade foi avaliada a partir dos hemogramas realizados antes de cada ciclo de quimioterapia concomitante à radioterapia e classificada conforme os graus de toxicidade descritos no item 1.5.2 da introdução.

3.6 DEFECOS SECUNDÁRIOS

As seguintes características clínicas tiveram sua associação testada com a toxicidade hematológica: histologia tumoral, estadiamento, *performance status* - escala ECOG ⁶⁴, drogas usadas no tratamento, idade ao diagnóstico.

Avaliamos também o impacto da presença das toxicidades hematológicas na sobrevida livre de progressão.

3.7 COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Para a coleta dos dados foi utilizada uma ficha ambulatorial (Apêndice 1) contendo informações sobre as seguintes variáveis: toxicidade hematológica (hemograma para avaliar nível de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas), idade, comorbidades, estadiamento, histologia tumoral, performance status (Tabela 3), tipo de tratamento (esquema de quimioterapia com cisplatina 40 mg/ m² x 6 semanas isolada com radioterapia versus cisplatina 40 mg/ m² e gencitabina 125 mg/ m² x 6 semanas concomitantes à radioterapia seguido de braquiterapia e após 2 ciclos de quimioterapia adjuvante com cisplatina 50 mg/ m² d1 e gencitabina 1000 mg/ m² d1 e d8 a cada 21 dias x 2 ciclos), redução de dose.

Pacientes não fizeram uso de granulokine em nenhum momento do tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia ou durante a consolidação.

Tabela 3 - Performance status: escala ECOG ⁶⁴.

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%)
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%)
5	Morto

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os dados foram inseridos e analisados através do programa estatístico SPSS. A caracterização dos efeitos adversos foi feita utilizando estatísticas descritivas com frequências, medianas e intervalos interquartis. Para avaliar a associação entre os efeitos adversos e outras variáveis foram utilizados teste do Qui Quadrado ou Exato de Fisher para testar associação entre variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas.

As sobrevidas foram calculadas através de curvas de Kaplan-Meier e o impacto das variáveis nas sobrevidas avaliado através do teste de log-rank. Sobrevida livre de progressão foi definida como o intervalo entre a data do início da radioterapia e a data da progressão de doença ou óbito por qualquer causa e sobrevida global definida como o intervalo entre a data

do início da radioterapia e a data do óbito por qualquer causa.

Antes da realização da pesquisa o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP (Anexo 1). Foi concedido o termo de declínio do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2): I) por ser um estudo observacional e retrospectivo, com informações de prontuários eletrônicos ambulatoriais; II) porque todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; III) porque os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e IV) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/ tratamento do participante de pesquisa, tendo como base a Resolução número 466 de 12/12/ 2012 do Ministério da Saúde.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas de 380 pacientes com câncer de colo de útero tratadas com quimioterapia e radioterapia concomitantes, no período de 2012 a 2017 no ambulatório de oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (SCMM), mostraram uma idade mediana de 49 anos, sendo 70,8% das pacientes com menos de 60 anos.

A maioria tinha ECOG 1, 246 das 380 pacientes (64,7%). A histologia mais prevalente foi o carcinoma de células escamosas, presente em 90,8% das pacientes. (Tabela 4).

Tabela 4 – Características Clínicas dos 380 pacientes com câncer de colo uterino tratadas com quimioterapia e radioterapia concomitantes

Características	N°(%)
Idade	
> 60 anos	97 (25,5)
< 60 anos	269 (70,8)
	14 (3,7)*
ECOG performance status	
0	106 (27,9)
1	246 (64,7)
2	20 (5,3)
Ausência de dados	7 (1,8%)
Histologia	
Carcinoma Escamoso	345 (90,8)
Adenocarcinoma	29 (7,6)
Desconhecido	6 (1,6)
Grau de Diferenciação Celular	
1	29 (7,6)
2	215 (56,6)
3	63 (16,6)
Desconhecido	72 (18,9)
Estadiamento FIGO	
IIA	20 (5,2)
IIB	116 (30,5)
IIIA	23 (6,1)
IIIB	189 (49,7)
IIVA	23 (6,1)
Desconhecido	5 (1,3)
Linfonodos	
Negativo	54 (14,2)
Positivo	65 (17,1)
Não avaliado	261 (68,7)
Creatinina	
<1,2	365 (96,1)
>1,2	11 (2,9)
Desconhecido	4 (1,1)
Quimioterapia concomitante	
Cisplatina semanal	137 (36,1)
Cisplatina + Gencitabina	243 (63,9)
Quimioterapia N° de Ciclos	
6	286 (75,3)
< 6	93 (24,5)
ausência de dados	1 (0,3)

*ausência de dados

Como esquemas de quimioterapia concomitante à radioterapia, 36,1% das pacientes fizeram cisplatina semanal e 63,9% fizeram cisplatina associada a gencitabina. A maioria das pacientes fez mais de 5 ciclos de quimioterapia, sendo 82,4% das pacientes que fizeram cisplatina semanal e 88,1% das pacientes que realizaram cisplatina com gencitabina. As pacientes que receberam cisplatina e gencitabina concomitante à radioterapia eram mais jovens, apresentavam melhor performance status e estadiamento mais avançado. (Tabela 5).

Tabela 5 - Características das Pacientes CDDP x CDDP/Gencitabina (QT concomitante a radioterapia)

Características	Freq. (%)		p†	
	CDDP	CDDP/Gencitabina		
Número de pacientes	137 (36,1)	243 (63,9)		
Idade				
	≤60	69 (52,3)	200 (85,5)	<0,001
	>60	63 (47,7)	34 (14,5)	
ECOG Performance Status				
	0	21 (15,7)	85 (35,6)	<0,001
	1	98 (73,1)	148 (61,9)	
	≥2	15 (11,2)	6 (2,5)	
Estadiamento FIGO/2010				
	IB- IIA	11 (8,5)	5 (2,1)	0,004
	IIB – IVB*	119 (91,5)	233 (97,9)	
Histologia				
	Carcinoma Epidermóide	130 (95,6)	215 (90,3)	0,068
	Adenoca/Adenoescamoso	6 (4,4)	23 (9,7)	
Grau de diferenciação				
	G1/G2	86 (80,4)	158 (79,0)	0,776
	G3	21 (19,6)	42 (21,0)	
Linfonodos				
	Negativo	24 (55,8)	30 (39,5)	0,135
	Pélvico	15 (34,9)	41 (53,9)	
	Paraaórtico	4 (9,3)	5 (6,6)	
Creatinina				
	≤ 1,2	132 (97,1)	233 (97,1)	0,989
	> 1,2	4 (2,9)	7 (2,9)	
Nº ciclos QT Concomitante a RXT				
	< 5	24 (17,6)	29 (11,9)	0,124
	≥ 5	112 (82,4)	214 (88,1)	

* O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo para aórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018).

† Todos valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado. A porcentagem de pacientes se refere aos dados válidos. G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia.

4.2 DESCRITIVA DAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS DAS FASES DE TRATAMENTO CONCOMITANTE

4.2.1 Frequência de Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia no Hemograma Antes do Tratamento

No hemograma antes do tratamento 55,5% das pacientes apresentavam hemoglobina < 12, 10,8% das pacientes apresentavam leucócitos < 4500. Apenas 2,1% das pacientes apresentavam plaquetas < 140000 no hemograma antes do tratamento. (Tabela 6).

Tabela 6 – Frequência de anemia, neutropenia e plaquetopenia no hemograma antes do tratamento.

Hemograma	Nº (%)
Hemoglobina (g/dl)	
> 12	153 (40,3)
< 12	211 (55,5)
Ausência de dados	16 (4,2)
Leucócitos (10³ / mm³)	
>4.500	319 (83,9)
<4.500	41 (10,8)
Ausência de dados	20 (5,3)
Neutrófilos	
>1.500	214(56,3)
<1.500	4 (1,1)
Ausência de dados	162 (42,6)
Plaquetas	
>140.000	350 (92,1)
<140.000	8 (2,1)
Ausência de dados	22 (5,8)

4.2.2 Graus das Toxicidades- Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia no Hemograma Antes de Cada Ciclo

Anemia grau 1 foi o grau de anemia mais frequente nas semanas do tratamento. (Tabela 7).

A neutropenia grau 2 foi o grau de neutropenia mais frequente nas semanas do tratamento. (Tabela 8).

A incidência de plaquetopenia foi incomum em todas as semanas do tratamento de radioterapia e quimioterapia combinados (Tabela 9).

Tabela 7 – Graus da toxicidade – anemia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante.

Toxicidade	Total de Hemogramas	Grau 0 Nº (%)*	Grau 1 Nº (%)*	Grau 2 Nº (%)*	Grau 3 Nº (%)*	Grau 4 Nº (%)*	Ausência de dados Nº (%)
Semana 1	185	73 (39,5)	59 (31,9)	35 (18,9)	18 (9,7)	0 (0)	195 (51,3)
Semana 2	54	8 (14,8)	31 (57,4)	11 (20,4)	4 (7,4)	0 (0)	326 (85,8)
Semana 3	179	47(26,3)	95 (53,1)	34 (19,0)	3 (1,7)	0 (0)	201 (52,9)
Semana 4	185	32 (17,3)	97(52,4)	50(27,0)	6 (3,2)	0 (0)	195 (51,3)
Semana 5	122	15 (12,3)	75 (61,5)	32 (26,2)	0 (0)	0 (0)	258 (67,9)
Semana 6	98	10 (10,2)	55 (56,1)	30 (30,6)	3 (3,1)	0 (0)	282 (74,2)

* Valor percentual em relação às pacientes com dados disponíveis

Tabela 8 – Graus da toxicidade – neutropenia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante

Toxicidade	Total de Hemogramas	Grau 0 Nº (%)*	Grau 1 Nº (%)*	Grau 2 Nº (%)*	Grau 3 Nº (%)*	Grau 4 Nº (%)*	Ausência de dados Nº (%)
Semana 1	182	174 (95,6)	0 (0)	3 (1,6)	3 (1,6)	2 (1,1)	198 (52,1)
Semana 2	53	45 (84,9)	0 (0)	6 (11,3)	1 (1,9)	1 (1,9)	327 (86,1)
Semana 3	167	126 (75,4)	0 (0)	29 (17,4)	10 (6,0)	4 (1,2)	213 (56,1)
Semana 4	165	137 (83,0)	0(0)	20(12,1)	7 (4,2)	1 (0,6)	214 (56,6)
Semana 5	109	80 (12,3)	0(0)	21 (19,3)	8 (7,3)	0 (0)	271 (71,3)
Semana 6	88	65 (73,9)	0 (0)	20 (22,7)	2 (2,3)	1 (1,1)	292 (76,8)

* Valor percentual em relação às pacientes com dados disponíveis

Tabela 9 – Graus da toxicidade – plaquetopenia – avaliados por hemograma realizado antes de cada ciclo/ semana da quimioterapia concomitante

Toxicidade	Total de Hemogramas	Grau 0 Nº (%)*	Grau 1 Nº (%)*	Grau 2 Nº (%)*	Grau 3 Nº (%)*	Grau 4 Nº (%)*	Ausência de dados Nº (%)
Semana 1	189	179 (94,7)	10 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	191 (50,3)
Semana 2	55	49 (89,1)	6 (10,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	325 (85,5)
Semana 3	176	176 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	204 (53,7)
Semana 4	187	187 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	193 (50,8)
Semana 5	119	119 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	261 (68,7)
Semana 6	96	96 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	284 (74,7)

* Valor percentual em relação às pacientes com dados disponíveis

4.2.3 Presença de Qualquer Toxicidade Hematológica

A toxicidade hematológica mais frequente foi a anemia durante o tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia. Qualquer grau de anemia esteve presente em 85% das pacientes, neutropenia em 29,5% e plaquetopenia em 28,4% das pacientes. (Tabela 10).

Tabela 10 - Toxicidade hematológica – Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia – em qualquer momento do tratamento quimioterapia concomitante.

Toxicidade	Grau 0 N° (%)	Grau 1 ou grau 2 ou Grau 3 ou Grau 4 N° (%)
Anemia	57 (15)	323 (85)
Neutropenia	268 (70,5)	111 (29,5)
Plaquetopenia	272 (71,6)	108 (28,4)

4.2.4 Presença de Qualquer Toxicidade Hematológica Grau 3 ou Grau 4

As toxicidades grau 3 ou grau 4 foram infrequentes. Anemia grau 3 ou 4 em qualquer momento do tratamento de quimioterapia associada à radioterapia ocorreu em 28 pacientes (7,4%). Neutropenia grau 3 ou grau 4 em 9,2% das pacientes e plaquetopenia grau 3 ou 4 não ocorreu (Tabela 11).

Tabela 11 –Toxicidade hematológica Grau 3 ou 4–Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia – em qualquer momento da quimioterapia concomitante

Toxicidade	Grau 0 ou Grau 1 ou Grau 2 N° (%)	Grau 3 ou Grau 4 N° (%)
Anemia	352 (92,6)	28 (7,4)
Neutropenia	345 (90,8)	35 (9,2)
Plaquetopenia	380 (100)	0 (0)

4.3 FATORES ASSOCIADOS ÀS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS - ANEMIA, NEUTROPENIA E PLAQUETOPENIA

O esquema de quimioterapia concomitante à radioterapia apresentou impacto na frequência de toxicidade hematológica. Pacientes tratadas com cisplatina isolada apresentaram menor frequência de toxicidade hematológica na fase concomitante do que as pacientes tratadas com cisplatina com gencitabina, as frequências de qualquer toxicidade hematológica durante a radioterapia respectivamente de 79,5% x 90,7% (p=0,03). (Tabela 12)

Tabela 12 – Teste de associação do tipo de quimioterapia cisplatina x cisplatina e gencitabina e a presença de toxicidade hematológica nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

Característica	Freq. (%)		p
	Ausência de toxicidade hematológica	Presença de toxicidade hematológica de qualquer grau	
Quimioterapia concomitante			
Cisplatina semanal	27 (20,5)	105 (79,5)	0,03
Cisplastina + Gencitabina	20 (9,3)	195 (90,7)	

Outros fatores também associados à toxicidade foram a idade ($p=0,04$), o grau de diferenciação celular ($p=0,03$) e a hemoglobina pré tratamento ($p=0,006$).

O ECOG, a histologia, o estadiamento FIGO, os níveis de creatinina, leucócitos e plaquetas pré tratamento não foram fatores associados a diferenças de toxicidade hematológica na fase de radioterapia e quimioterapia concomitantes. (Tabela 13).

Tabela 13 – Teste de associação entre as características clínicas e a presença de toxicidade hematológica nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

Característica	Freq. (%)		p
	Ausência de toxicidade hematológica	Presença de toxicidade hematológica de qualquer grau	
Idade			
≤ 60	26 (10,6)	219 (89,4)	0.04
> 60	18 (20,0)	72 (80,0)	
≤ 35	2 (4,9)	39 (95,1)	0.088
> 35	43 (14,6)	252 (85,4)	
ECOG performance status			
0	12 (12,2)	86 (87,8)	0,798
1	30 (13,5)	192 (86,5)	
2	4 (20,0)	16 (80,0)	
Histologia			
Carcinoma epidermóide	41 (12,9)	276 (87,1)	0.319
Adenocarcinoma	5 (20,0)	20 (80,0)	

Cont/Tabela 13

Característica	Freq. (%)		p*
	Ausência de toxicidade hematológica	Presença de toxicidade hematológica de qualquer grau	
Grau de diferenciação celular			
1	4 (16,7)	20 (83,3)	0,032
2	22 (11,3)	173 (88,7)	
3	11 (19,0)	47 (81,0)	
Estadiamento FIGO			
IIA 1	0 (0)	6 (100,0)	0,493
IIA 2	4 (30,8)	9 (69,2)	
IIB	17 (16,2)	88 (83,8)	
IIIA	2 (9,1)	20 (90,9)	
IIIB	20 (11,7)	151 (88,3)	
IIVA	3 (14,3)	18 (85,7)	
Linfonodos			
Positivo	6 (10,7)	50 (89,3)	0,835
Negativo	6 (12,0)	44 (88,0)	
Creatinina			
< 1,2	46 (13,8)	288 (86,2)	0,207
> 1,2	0 (0,0)	10 (100,0)	
Quantidade de ciclos			
6 ciclos	39 (14,8)	225 (85,2)	0,247
< 6 ciclos	8 (9,8)	74 (90,2)	
Hemoglobina pré tratamento			
<12	4 (2,1)	190 (97,9)	0,006
>12	42 (30,4)	96 (69,6)	
Leucócitos pré - tratamento			
> 4.500	41 (3,9)	253 (86,1)	0,904
< 4.500	5 (14,7)	29 (85,3)	
Neutrófilos pré - tratamento			
> 1.500	36 (18,7)	157 (81,3)	0,339
< 1.500	0 (0,0)	4 (100,0)	
Plaquetas pré - tratamento			
> 100.000	46 (14,1)	281 (85,9)	
< 100.000	0 (0,0)	0 (0,0)	

4.4 FATORES ASSOCIADOS ÀS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS - ANEMIA, NEUTROPENIA E PLAQUETOPENIA DE GRAU 3 OU GRAU 4

O esquema de quimioterapia concomitante à radioterapia apresentou impacto na frequência de toxicidade hematológica grau 3 ou 4. Pacientes tratados com cisplatina isolada apresentaram menor frequência de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 na fase concomitante do que as pacientes tratadas com cisplatina com gencitabina, embora o valor de p tenha sido de 0,09. (Tabela 14).

Tabela 14 – Teste de associação do tipo de quimioterapia cisplatina x cisplatina e gencitabina e a presença de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

Característica	Freq. (%)		p
	Toxicidade hematológica grau 0, 1 ou 2	Toxicidade hematológica grau 3 ou 4	
Quimioterapia concomitante			
Cisplatina semanal	121 (88,3)	16 (11,7)	0,099
Cisplastina + Gencitabina	199 (81,9)	44 (18,1)	

A hemoglobina pré tratamento apresentou associação com maior frequência de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 ($p=0,03$)

Outros fatores como idade, ECOG, histologia, grau de diferenciação celular, estadiamento FIGO, quantidade de ciclos de quimioterapia, creatinina, leucócitos e plaquetas pré tratamento não apresentaram associação estatisticamente significativa com a toxicidade hematológica grau 3 ou 4. (Tabela 15)

Tabela 15 – Teste de associação entre as características clínicas e a presença de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 nas pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

Característica	Freq. (%)		p
	Toxicidade hematológica grau 0, 1 ou 2	Toxicidade hematológica grau 3 ou 4	
Idade			
≤ 60	223 (82,9)	46 (17,1)	0,274
> 60	85 (87,6)	12 (12,4)	
≤ 35	39 (81,3)	9 (18,8)	0,476
> 35	271 (85,2)	47 (14,8)	
ECOG performance status			
0	93 (87,7)	13 (12,3)	0,683
1	204 (82,9)	42 (17,1)	
2	17 (85,0)	3 (15,0)	
Histologia			
Carcinoma epidermóide	290 (84,1)	55 (15,9)	0,760
Adenocarcinoma	25 (86,2)	4 (13,8)	
Grau de diferenciação celular			
1	24 (82,8)	5 (17,2)	0,374
2	175 (81,4)	40 (18,6)	
3	57 (90,5)	6 (9,5)	
Estadiamento FIGO			
IIA 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0,700
IIA 2	12 (92,3)	1 (7,7)	
IIB	100 (86,2)	16 (13,8)	
IIIA	20 (87,0)	3 (13,0)	
IIIB	154 (81,5)	35 (18,5)	
IVA	21 (91,3)	2 (8,7)	
Linfonodos			
Negativo	49 (90,7)	5 (9,3)	0,153
Positivo	53 (81,5)	12 (18,5)	

Cont/Tabela 15

Característica	Freq. (%)		p
	Toxicidade hematológica grau 0, 1 ou 2	Toxicidade hematológica grau 3 ou 4	
Creatinina			
< 1.2	309 (84,7)	56 (15,3)	0,797
>1.2	9 (81,8)	2 (18,2)	
Quantidade de ciclos			
6 ciclos	244 (85,3)	42 (14,7)	0,284
< 6 ciclos	75 (80,6)	18 (19,4)	
Hemoglobina pré - tratamento			
> 12	136 (88,9)	17 (11,1)	0,032
< 12	170 (80,6)	41 (19,4)	
Leucócitos pré - tratamento			
> 4.500	268 (84)	51 (16)	0,823
< 4.500	35 (85,4)	6 (14,6)	
Neutrófilos pré - tratamento			
> 1.500	179 (83,6)	35 (16,4)	0,645
< 1.500	3 (75,0)	1 (25,0)	
Plaquetas pré - tratamento			
> 100.000	302 (84,4)	56 (15,6)	
< 100.000	0 (0,0)	0 (0,0)	

4.5 NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE A RADIOTERAPIA

As pacientes que foram tratadas com cisplatina isolada 103 (75,7%) fizeram 6 ciclos de quimioterapia e 33 (24,3%) fizeram menos de 6 ciclos. As pacientes que fizeram cisplatina com gencitabina 183 (75,3%) fizeram 6 ciclos de quimioterapia e 60 (24,7%) fizeram menos de 6 ciclos. (p=0,928). (Tabela 16).

Tabela 16 – Quantidade de ciclos de quimioterapia concomitante com cisplatina x cisplatina com gencitabina

No de ciclos	Cisplatina (%)	Cisplatina + gencitabina (%)
2	5 (3,6)	4 (1,6)
3	7 (5,1)	7 (2,9)
4	12 (8,8)	18 (7,4)
5	9 (6,6)	31 (12,8)
6	103 (75,7)	183 (75,3)

4.6 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E FATORES ASSOCIADOS

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 77,7%. (Figura 2).

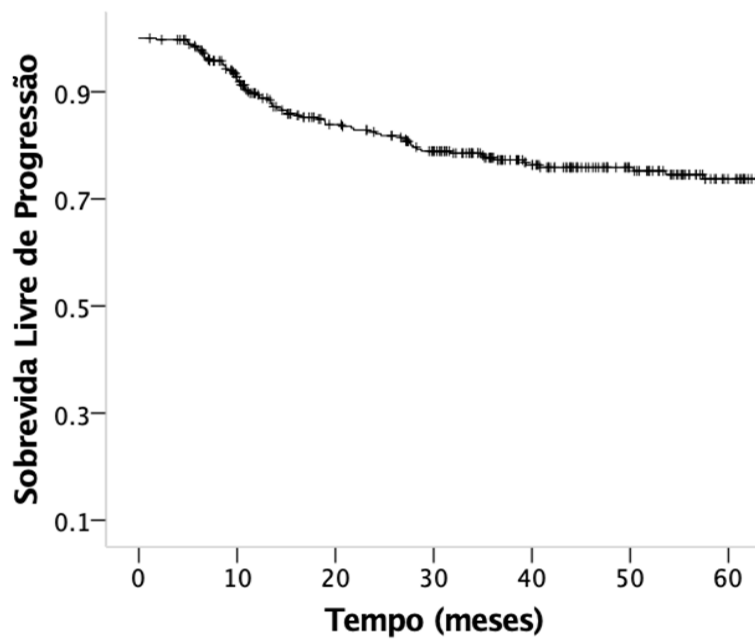


Figura 2 - As estimativas de Kaplan- Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 77,7% para pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante.

A sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 77,3% para as pacientes que fizeram cisplatina semanal e 78% para cisplatina com gencitabina ($p=0,581$). (Figura 3)

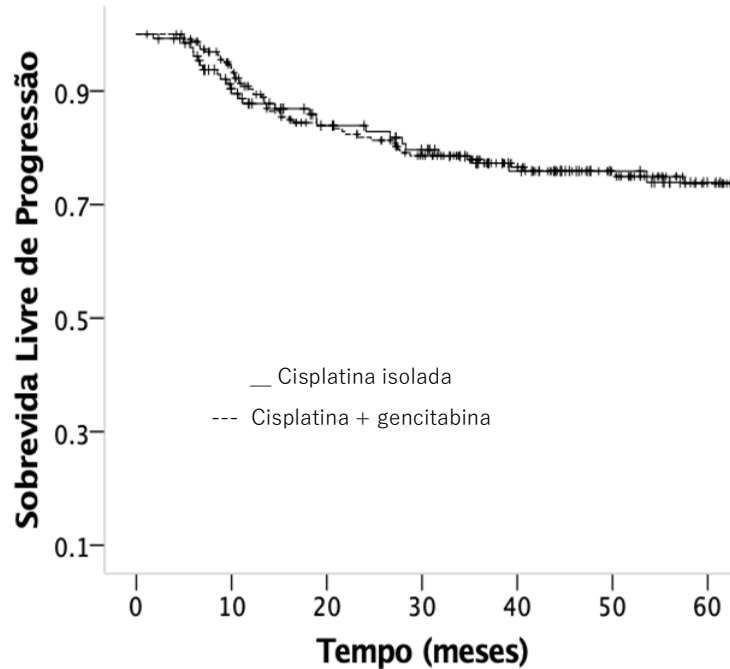


Figura 3 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) para pacientes com quimioterapia combinada à radioterapia com cisplatina semanal e com cisplatina e gencitabina, essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas ($p=0,581$).

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 78% nas pacientes com anemia em qualquer momento do tratamento e 75,8% nas pacientes com ausência de anemia ($p=0,414$). (Figura 4A)

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 71,5% nas pacientes com anemia grau 3 ou grau 4 em qualquer momento do tratamento e 78,2% nas pacientes sem toxicidade grau 3 ou 4. A diferença de SLP em 3 anos não foi estatisticamente significativa ($p=0,193$). (Figura 4B)

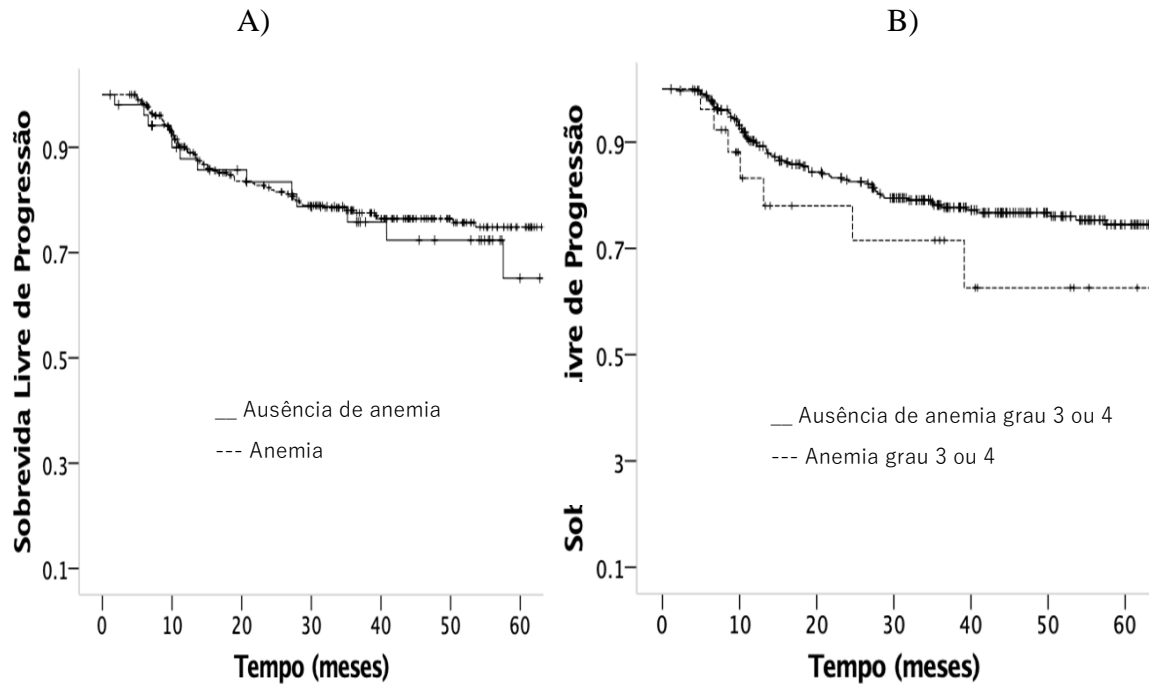
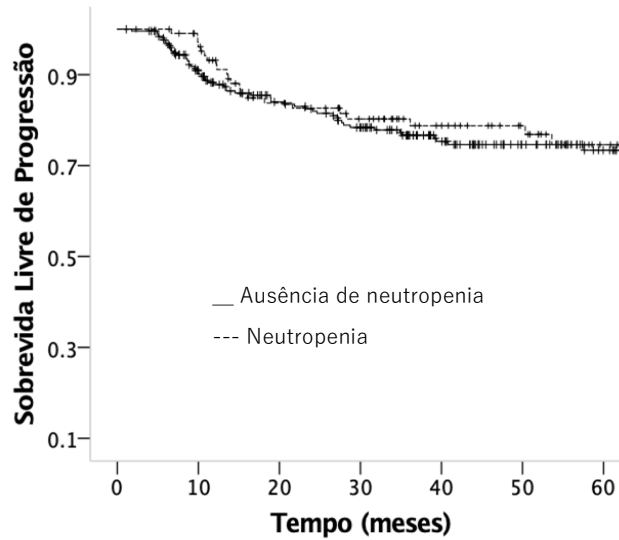


Figura 4 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos. (A) para pacientes com anemia em qualquer momento do tratamento (essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas) ou sem anemia ($p=0,414$) (B) para pacientes com anemia grau 3 ou grau 4 (essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas) ou sem anemia grau 3 ou 4 ($p=0,193$).

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 80,2% nas pacientes com neutropenia em qualquer momento do tratamento e 76,7% nas pacientes com ausência de neutropenia ($p=0,425$). (Figura 5A)

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 77,8% nas pacientes com neutropenia grau 3 ou grau 4 em qualquer momento do tratamento e 77,7% nas pacientes sem toxicidade grau 3 ou 4. A diferença de SLP em 3 anos não foi estatisticamente significativa ($p=0,709$). (Figura 5B)

A)



B)

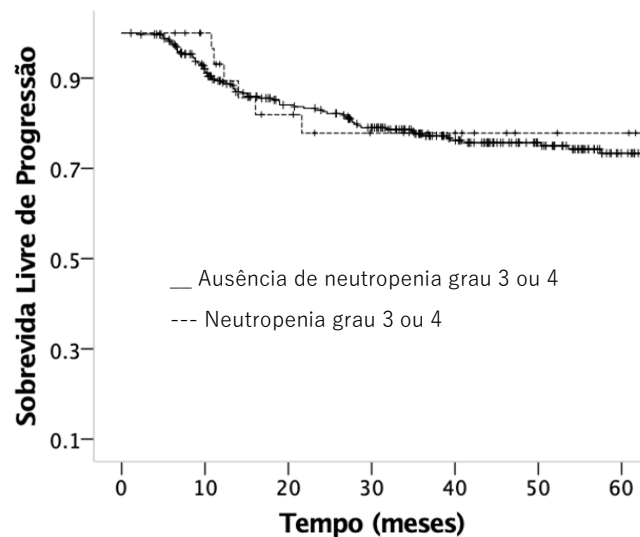
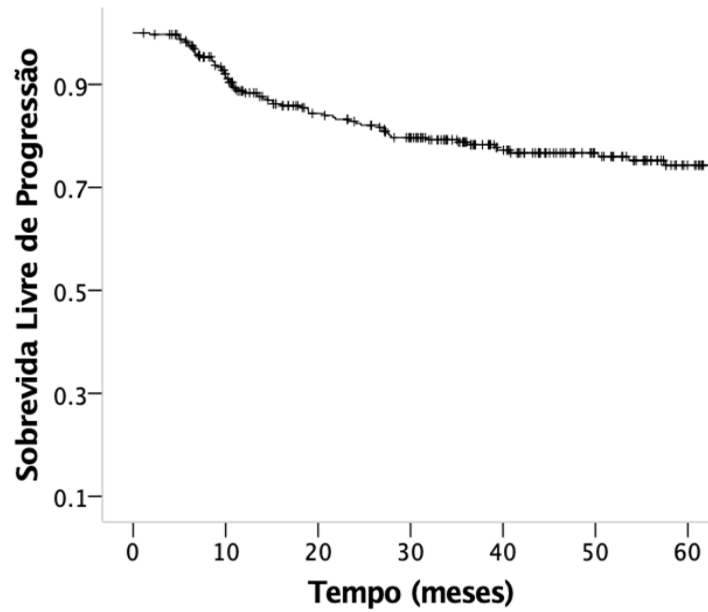


Figura 5 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos. (A) para pacientes com neutropenia em qualquer momento do tratamento (essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas) ou sem neutropenia ($p=0,425$) (B) para pacientes com neutropenia grau 3 ou grau 4 (essa mostrada pelas linhas prestas pontilhadas) ou sem neutropenia grau 3 ou 4 ($p=0,709$).

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 78,8% para as pacientes com ausência de plaquetopenia em qualquer momento do tratamento, não houve casos de plaquetopenia. (Figura 6A)

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 77,7% nas pacientes com ausência de plaquetopenia grau 3 ou grau 4 em qualquer momento do tratamento, não foi reportada plaquetopenia. (Figura 6B)

A)



B)

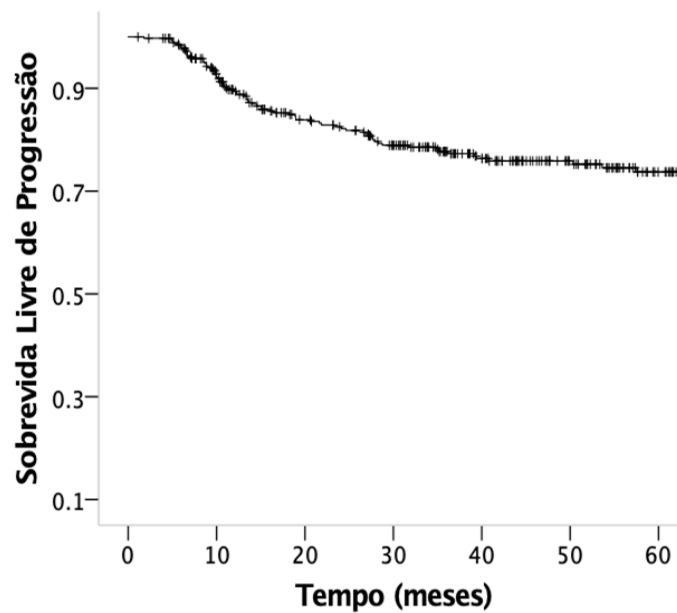


Figura 6 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos. (A) foi de 78,8% para pacientes em qualquer momento do tratamento com ausência de plaquetopenia e (B) foi de 77,7% para pacientes em qualquer momento do tratamento com ausência de plaquetopenia grau 3 ou 4.

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 78,9% para as pacientes que apresentaram qualquer toxicidade hematológica em qualquer momento do tratamento e 78,5% sem toxicidade hematológica ($p=0,602$). (Figura 7A)

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 73,6% nas pacientes com qualquer toxicidade hematológica grau 3 ou grau 4 em qualquer momento do tratamento e 78,4% nas pacientes sem toxicidade grau 3 ou 4. A diferença de SLP em 3 anos não foi estatisticamente significativa ($p=0,472$). (Figura 7B)

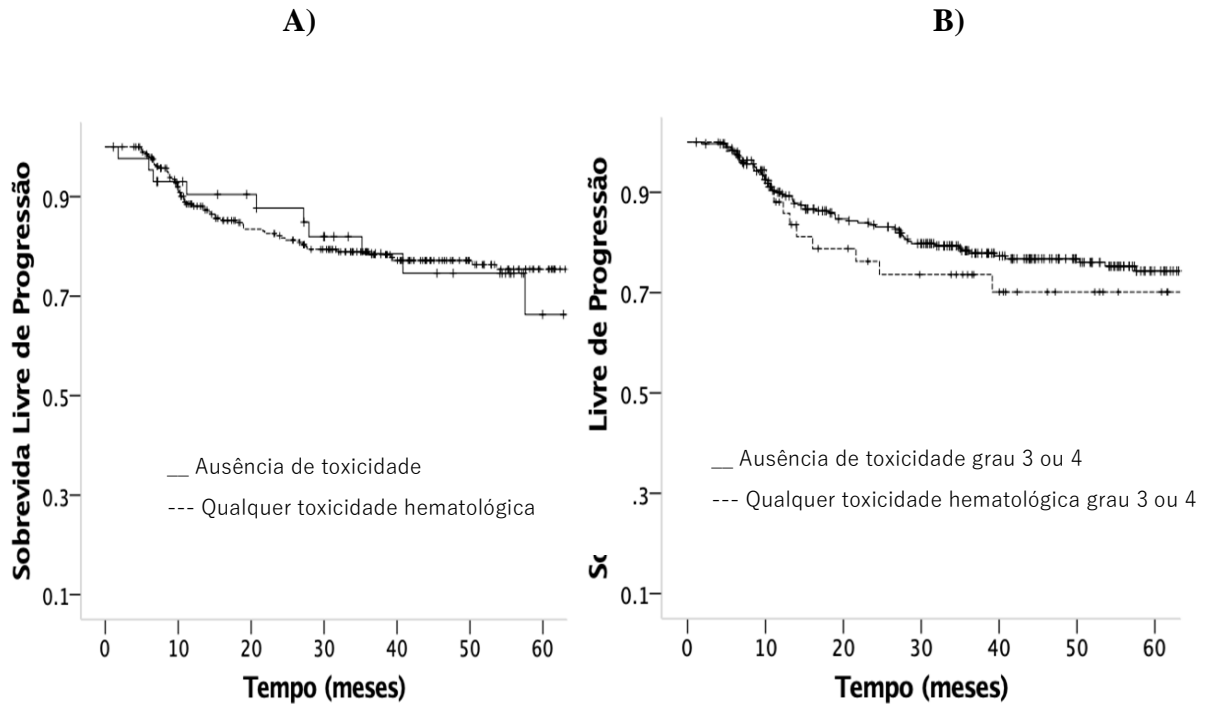


Figura 7 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos. (A) para pacientes com qualquer toxicidade hematológica em qualquer momento do tratamento (essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas) ou sem toxicidade ($p=0,602$) (B) para pacientes com qualquer toxicidade hematológica em qualquer momento do tratamento grau 3 ou 4 (essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas) ou sem toxicidade qualquer toxicidade hematológica grau 3 ou 4 ($p=0,472$).

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 79,6% para as pacientes que fizeram 6 ciclos de quimioterapia e 71,6% para as pacientes que fizeram menos de 6 ciclos de quimioterapia ($p=0,388$). (Figura 8).

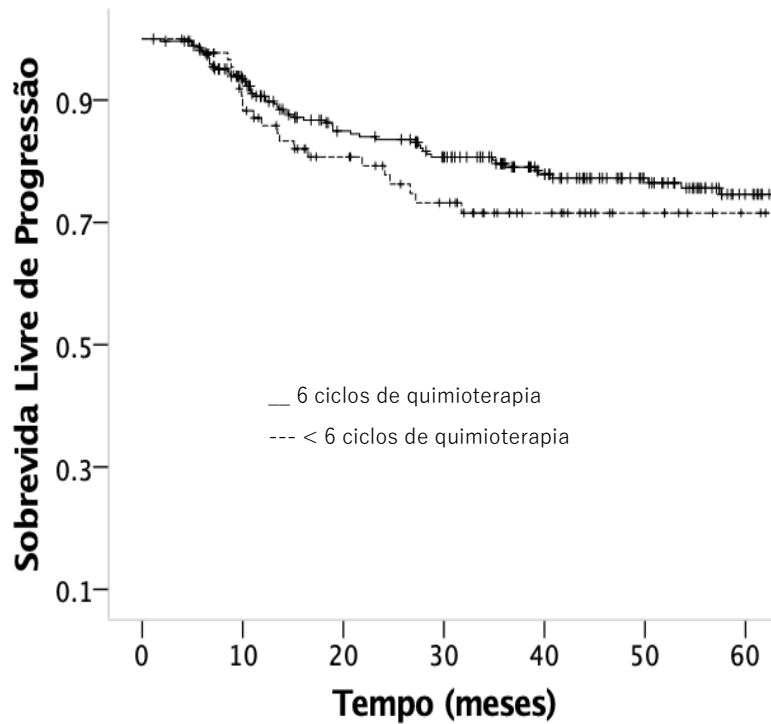


Figura 8 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 79,6% para pacientes que fizeram 6 ciclos de quimioterapia e 71,6% para pacientes que fizeram menos de 6 ciclos de quimioterapia, essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas ($p=0,388$).

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 80,4% para as pacientes que fizeram 5 e 6 ciclos de quimioterapia e 58,7% para as pacientes que fizeram menos de 5 ciclos de quimioterapia ($p=0,007$). (Figura 9).

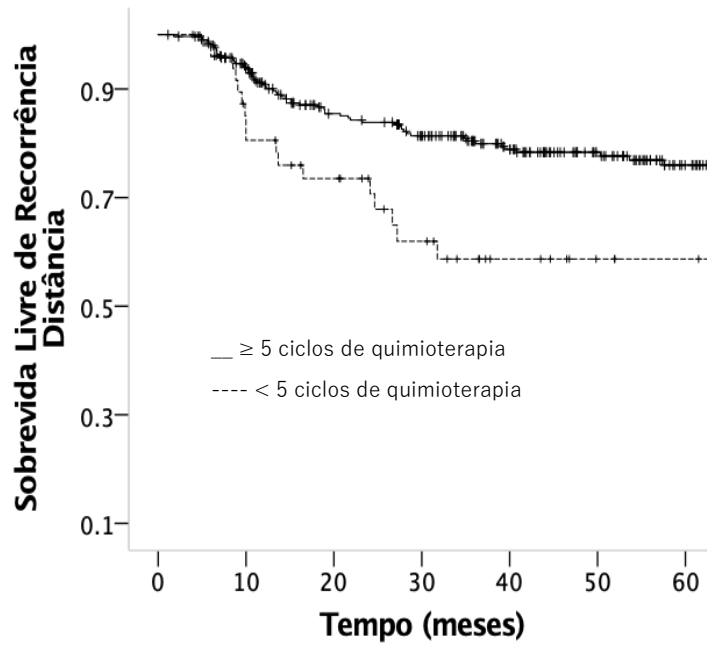


Figura 9 - As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 80,4% para pacientes que fizeram 5 e 6 ciclos de quimioterapia e 58,7% para pacientes que fizeram menos de 5 ciclos de quimioterapia, essa mostrada pelas linhas pretas pontilhadas ($p=0,007$).

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Comparando as características clínicas das pacientes do presente estudo com o principal estudo de fase III da literatura que utilizou o esquema de gencitabina e cisplatina concomitante à radioterapia notamos que as pacientes do nosso estudo apresentaram idade, tipo histológico, performance status e número de ciclos concomitante à radioterapia semelhantes ao estudo de fase III. No entanto, a frequência de pacientes com estadiamento maior que IIIA em nosso estudo foi maior que o estudo de fase III e mesmo maior que o encontrado nos estudos de fase III antigos que avaliaram o papel do acréscimo da quimioterapia concomitante à radioterapia^{44,45}. Essa diferença reflete um diagnóstico mais tardio entre as nossas pacientes que pode ter ocorrido por ser uma população de vida real ao invés de uma população selecionada para um estudo prospectivo ou mesmo pode indicar uma dificuldade de diagnóstico precoce em nosso país.

Em nosso estudo, das 380 pacientes, 345 (90,8%) tinham o tipo histológico carcinoma escamoso, estadiamento FIGO mais frequentes foram IIB com 116 (30,5%) e IIIB com 189 pacientes (49,7%). O principal estudo randomizado de fase III encontrou 93,8 % de tipo histológico não- adenocarcinoma e os estadiamentos mais frequentes foram o IIB (61,4%) e o IIIB (36,5%)⁶¹ e nos estudos de fase III de 1999 menos de 40% das pacientes apresentavam estadiamento maior ou igual a IIIA quando comparado a 61% no presente estudo.

Com relação às outras características clínicas da nossa população, a idade mediana foi de 49 anos, o ECOG 1 foi o mais frequente (64,7%), creatinina < 1.2 em 96,1%, a maioria 75,3% realizou 6 ciclos de quimioterapia com a radioterapia, das pacientes que fizeram cisplatina semanal 82,4% realizaram mais de 5 ciclos de quimioterapia e 88,1% das pacientes que fizeram cisplatina com gencitabina realizaram mais de 5 ciclos. No estudo de Duenas-Gonzalez, a idade mediana foi de 46 anos, ECOG 1 e 2, a média de ciclos foi de 5 ciclos no grupo de cisplatina com gencitabina e de 6 ciclos no grupo da cisplatina isolada.

Em nosso estudo a maioria que recebeu cisplatina com gencitabina tinha menos 60 anos (85,5%) diferente do grupo que fez cisplatina isolada (52,3%) tinha menos de 60 anos, as demais características foram semelhantes.

5.2 TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS DAS FASES DE TRATAMENTO CONCOMITANTE

Em nosso estudo, a toxicidade hematológica mais frequente foi a anemia. Qualquer grau de anemia foi detectado em 323 pacientes (85%), neutropenia em 111 pacientes (29,5%) e plaquetopenia em 108 pacientes (28,4%). Toxicidades grau 3 ou 4 foram infrequentes, contudo, a mais frequente foi a neutropenia grau 3 ou 4, presente em 35 pacientes (9,2%), anemia grau 3 ou 4 em 28 pacientes (7,4%) e plaquetopenia grau 3 ou 4 não ocorreu. As frequências de qualquer toxicidade hematológica foram de 79,5% nas pacientes tratadas com cisplatina isolada e 90,7% com cisplatina e gencitabina ($p=0,03$), já a toxicidade hematológica grau 3 ou 4 foi de 11,7% para cisplatina e 18,1% para cisplatina com gencitabina ($p=0,09$). No estudo de Duenas- Gonzalez, toxicidade hematológica grau 3 ou 4 foi de 71,9% no braço da cisplatina com gencitabina e 23,9% no braço da cisplatina isolada. Neutropenia grau 3 ou 4 foi a toxicidade grau 3 ou 4 mais frequente, presente em 51,2% das pacientes no grupo da cisplatina com gencitabina e 5,9% no grupo da cisplatina isolada. Neutropenia grau 1-2 em 30,8% no grupo da cisplatina com gencitabina e 24,3% no grupo da cisplatina isolada. Anemia grau 1-2 em 49,3% no braço da cisplatina com gencitabina e 33,8 % no braço da cisplatina isolada, anemia grau 3-4 em 9,2% no grupo da cisplatina com gencitabina e 2% no grupo da cisplatina isolada. Plaquetopenia grau 1-2 em 22,4% no braço da cisplatina com gencitabina e 10,2% no braço da cisplatina isolada, grau 3-4 em 6,2% com cisplatina e gencitabina e 1,2% com cisplatina isolada⁶¹. (Tabela 17).

Outro trial randomizado, comparando quimiorradioterapia com cisplatina isolada versus cisplatina com gencitabina demonstrou um aumento na toxicidade hematológica grau 2-4 na neutropenia ($p= 0,02$) e plaquetopenia ($p=0,001$), porém, toxicidade grau 4, incluindo leucopenia e neutropenia foram infrequentes⁶⁵. Anemia grau 1-2 foi detectada em 81,3% no braço da radioterapia com cisplatina e 97,2% no braço com cisplatina e gencitabina, anemia grau 3-4 em 9,4% com cisplatina e 2,8% cisplatina com gencitabina. Neutropenia grau 1-2 em 46,9% e 50% no grupo da cisplatina isolada e cisplatina com gencitabina, respectivamente, neutropenia grau 3-4 em 15,7% e 27,8, respectivamente. Plaquetopenia grau 1-2 em 71,9% com cisplatina e 77,8% com cisplatina e gencitabina, plaquetopenia grau 3-4 em 6,3% e 16,7%, respectivamente⁶⁵.

Um trial randomizado que comparou cisplatina com a radioterapia versus radioterapia isolada, Shrivastana et al demonstrou que a frequência de efeitos adversos agudos de qualquer grau foi semelhante em ambos os braços, porém houve mais efeitos adversos grau 3 ou 4 no

braço da cisplatina com radioterapia em relação a radioterapia isolada. Neutropenia grau 3 ou 4 e trombocitopenia foram um pouco maiores no braço da cisplatina com radioterapia, embora não tenha havido neutropenia febril ou sangramento. Anemia de qualquer grau foi de 82,7% no grupo da cisplatina com radioterapia e de 80% no grupo da radioterapia isolada, anemia grau 3-4 foi de 5,7% e de 5,5%, respectivamente. Neutropenia de qualquer grau foi de 18,8% no grupo da cisplatina com radioterapia e 5,4% no grupo da radioterapia isolada, neutropenia grau 3-4 de 1,5% e de 0,2%, respectivamente. Plaquetopenia de qualquer grau de 25,4% no grupo da cisplatina com radioterapia e 10,8% no grupo da radioterapia isolada, plaquetopenia grau 3-4 de 0,9% e de 0,5%, respectivamente ⁴⁹. No nosso estudo a anemia apresentou taxa semelhante de 85%, porém a neutropenia foi mais alta no nosso estudo (29,5%) e plaquetopenia não ocorreu no nosso estudo.

Outro trial randomizado que também comparou cisplatina com radioterapia versus radioterapia isolada, Zuliani et al, demonstrou toxicidade aguda grau 1-2 em 37,5% pacientes que fizeram cisplatina monoterapia e radioterapia e 28% pacientes no grupo da radioterapia isolada (p=0,29). A toxicidade hematológica diferiu entre os grupos, qualquer grau de toxicidade hematológica presente em 25,6% no grupo de cisplatina e radioterapia e nenhuma toxicidade no grupo de radioterapia ⁵⁰. No nosso estudo presença de toxicidade hematológica de qualquer grau foi de 79,5% com cisplatina semanal e 90,7% com cisplatina e gencitabina (p=0,03).

Outro estudo randomizado prospectivo que comparou cisplatina com fluorouracil versus cisplatina semanal ambos associados a radioterapia, demonstrou que a complicação aguda mais frequente foi a toxicidade hematológica grau 2, ocorreu em 31% no grupo da cisplatina com o fluorouracil mensal e 53% no grupo da cisplatina semanal, já a toxicidade hematológica grau 3-4 foi observada em 43% dos pacientes no grupo de cisplatina com fluorouracil e 26% dos pacientes no grupo da cisplatina semanal (p=0,037) ⁶⁶. No nosso estudo a toxicidade hematológica grau 3-4 foi de 11,7% com a cisplatina semanal e 18,1% com a cisplatina e gencitabina (p=0,09).

Dessa forma notamos que em nosso estudo a frequência de toxicidade hematológica foi menor que a encontrada nos estudos de fase III seja para o tratamento de cisplatina monoterapia concomitante à radioterapia, seja para a associação de cisplatina e gencitabina concomitante à radioterapia. Uma possível explicação para a menor toxicidade da terapia dupla concomitante à radioterapia poderia ser a idade mais jovem desse subgrupo específico de pacientes quando comparado aos estudos de fase III. Porém, o presente estudo apresenta como limitação a ausência de dados de hemograma antes de cada ciclo de quimioterapia

diferindo nesse aspecto dos estudos prospectivos, podendo muito provavelmente, ter levado a um sub-diagnóstico das toxicidades hematológicas agudas.

Tabela 17 – Comparação da toxicidade hematológica aguda durante o tratamento.

Estudo / Esquema	Cruz, 2021		Duenas-Gonzalez, 2011				Wang, 2015			
			Cisplatina + gencitabina		Cisplatina		Cisplatina + gencitabina		Cisplatina	
	(N=380)		(N=259)		(N=256)		(N=36)		(N=36)	
Toxicidade	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Anemia	295 (77)	28 (7,4)	128 (49,3)	24 (9,2)	86 (33,8)	5 (2)	35 (97,2)	1 (2,8)	26 (81,3)	3 (9,4)
Neutropenia	77 (20,2)	35 (9,2)	80 (30,8)	133 (51,2)	62 (24,3)	15 (5,9)	18 (50)	10 (27,8)	15 (46,9)	5 (15,7)
Plaquetopenia	108 (28,4)	0 (0)	58 (22,4)	16 (6,2)	26 (10,2)	3 (1,2)	28 (77,8)	6 (16,7)	23 (71,9)	2 (6,3)

5.3 FATORES ASSOCIADOS ÀS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS

No nosso estudo o esquema de quimioterapia associado à radioterapia apresentou diferença na frequência de toxicidade hematológica, pacientes tratadas com cisplatina e gencitabina apresentaram maior frequência de toxicidade hematológica, 90,7% versus 79,5% para cisplatina isolada ($p=0,003$). A toxicidade hematológica grau 3 ou 4 também foi mais frequente nas pacientes que fizeram cisplatina com gencitabina 18,1% versus cisplatina 11,7% ($p=0,09$). Outros fatores associados a toxicidade hematológica foram a idade ($p=0,04$) e a hemoglobina pré tratamento, na qual apresentou associação com a toxicidade hematológica de qualquer grau ($p=0,006$) e com a toxicidade grau 3-4 ($p=0,03$). Demais fatores, como performance ECOG, estadiamento FIGO, os níveis de creatinina, leucócitos e plaquetas pré tratamento não apresentaram associação com qualquer toxicidade.

No estudo de Duenas-Gonzalez a toxicidade hematológica grau 3 ou 4 foi predominante, sendo no braço de cisplatina com gencitabina de 71,9%; e no de braço cisplatina isolada, 23,9%. A toxicidade mais comum foi a neutropenia. Análises exploratórias, nas quais a toxicidade foi avaliada separadamente para o tratamento pré-adjuvante (quimiorradioterapia concomitante) e adjuvante, mostraram que o braço da cisplatina e gencitabina apresentou mais toxicidade durante a fase concomitante que o braço da cisplatina. A incidência de toxicidade na fase de tratamento adjuvante foi geralmente baixa ⁶¹.

O estudo de Wang e colaboradores demonstrou que a toxicidade hematológica grau 4, incluindo leucopenia e neutropenia não foram frequentes, com maior taxa de neutropenia grau

2 a 4 ($p=0,02$) e trombocitopenia grau 2 a 4 ($p=0,001$) no braço da cisplatina com gencitabina⁶⁵.

Nos estudos prospectivos que avaliaram o papel da combinação de cisplatina e gencitabina não foram avaliados os fatores associados à maior toxicidade. O presente estudo identificou como dois fatores principais a idade e a presença de anemia pré tratamento como fatores de risco para toxicidade hematológica aguda.

5.4 NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE A RADIOTERAPIA

No nosso estudo, a maioria das pacientes fez seis ciclos de quimioterapia, no grupo de cisplatina com gencitabina 75,3%; e no grupo de cisplatina isolada 75,7% ($p=0,92$). No estudo de Duenas- Gonzalez durante a quimiorradioterapia, o número médio de doses de gencitabina e cisplatina foi de cinco (variação de uma a seis doses); o número médio de doses de cisplatina isolada foi de seis (variação de uma a seis doses). Wang et al também demonstrou que o número médio de doses no braço da cisplatina com gencitabina foi cinco (três- seis doses); o número médio de doses no braço da cisplatina foi seis (uma- seis doses).

5.5 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E FATORES ASSOCIADOS

No nosso estudo a toxicidade hematológica, seja anemia, neutropenia ou plaquetopenia de qualquer grau não foi relacionada ao desfecho de sobrevida livre de progressão, apenas o número de ciclos realizados foi associado a pior sobrevida, a sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 80,4% para as pacientes que fizeram 5 e 6 ciclos de quimioterapia e 58,7% para as pacientes que fizeram menos de 5 ciclos de quimioterapia, estatisticamente significativa. O esquema de quimioterapia utilizado (cisplatina + gencitabina x cisplatina isolada) também não apresentou diferença significativa na sobrevida. No estudo de Duenas- Gonzalez houve melhora estatisticamente significativa para o braço da cisplatina com gencitabina sobre o braço da cisplatina isolada nos três principais desfechos de sobrevida livre de progressão em 3 anos, sobrevida livre de progressão geral e sobrevida global⁶¹. Um fator limitante que pode ter influenciado na ausência de benefício de sobrevida para o tratamento de gencitabina e cisplatina no presente estudo temos o desequilíbrio nos dois grupos de tratamento em relação ao estadiamento, com doença mais avançada nas pacientes que foram selecionadas para a combinação de quimioterapia. Embora o número de

ciclos de quimioterapia tenha sido o único fator relacionado à toxicidade que esteve associado aos desfechos de sobrevida, a diferença entre a frequência de pacientes que concluiu 5 ou mais ciclos de quimioterapia entre os dois grupos de tratamento no presente estudo não foi estatisticamente significativa, não explicando assim a ausência de benefício para o tratamento combinado.

Nosso estudo apresenta como principal limitação a ausência de dados de hemograma antes de cada ciclo de quimioterapia, diferindo nesse aspecto dos estudos prospectivos, podendo ter sub-diagnóstico as toxicidades hematológicas durante o tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia. Outro ponto, os dois grupos de tratamento eram heterogêneos, sobretudo na idade, performance status ECOG e estadiamento da doença.

6 CONCLUSÃO

A toxicidade hematológica nas pacientes tratadas com quimiorradioterapia com cisplatina e gencitabina foi baixa na população do nosso estudo em relação aos estudos prospectivos de fase III que testaram esse mesmo tratamento.

A maioria das pacientes apresentaram performance status ECOG 1, histologia carcinoma escamoso e idade em torno de 50 anos. O estadiamento FIGO IIIB foi mais frequente na nossa população que o encontrado na literatura internacional em estudos com critérios de inclusão semelhantes.

As pacientes tratadas com cisplatina e gencitabina com radioterapia apresentaram maior frequência de toxicidade hematológica de qualquer grau na fase concomitante que as pacientes tratadas com cisplatina isolada semanal associada à radioterapia.

A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi semelhante para as pacientes que fizeram cisplatina com gencitabina e as pacientes que fizeram cisplatina isolada. O único fator que apresentou impacto na sobrevida livre de progressão em 3 anos foi a realização de menos do que 5 ciclos de quimioterapia concomitantes à radioterapia.

7 REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva-INCA. Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2020>. [2020 mar 26].
- 2 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.
- 3 Waggoner SE. Molecular biology of cervical and vulvar carcinoma. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G, editors. *Gynecologic cancer: controversies in management*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p.65-78.
- 4 Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013; 382(9895):89-99.
- 5 Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3262–73.
- 6 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
- 7 Grulich AE, Leeuwen MTV, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67.
- 8 Bos AB, Rebolj M, Habbema JDF, Ballegooijen MV. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2006; 119(10):2372–75.
- 9 Sultana F, English DR, Simpson JA, Brotherton JM, Drennan K, Mullins R, et al. Rationale and design of the iPap trial: a randomized controlled trial of home-based HPV self-sampling for improving participation in cervical screening by never- and under-screened women in Australia. *BMC Cancer*. 2014;14:207.

- 10 Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453–66.
- 11 Small W Jr Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12.
- 12 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370(9590):890-907.
- 13 Fujivara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014;16(12):416.
- 14 Wright AA, Howitt BE, Myers AP, Dahlberg SE, Palesscandolo E, Van Hummelen P, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2013;119(21):3776-83.
- 15 Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Peadamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinoma. *Nature*. 2014;506(7488):371-5.
- 16 Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-82.
- 17 Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-59.
- 18 Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-8.
- 19 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
- 20 Peter GR, 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 Trials of Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2136-42.

- 21 Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
- 22 Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 4): iv262.
- 23 Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;108(2):176.
- 24 Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;213(3):CD008217.
- 25 Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(17):855–62.
- 26 Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):183–91.
- 27 Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9329-37.
- 28 Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):87-93.
- 29 Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC, Wharton JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1992;45(3):307–12.
- 30 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, cervical cancer, version 2.2019-Oct 12, 2018. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. [2018 jun 9].
- 31 Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;63(1):4–9.
- 32 Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297-303.

- 33 Halaska MJ, Novackova M, Mala I, Pluta M, Chmel R, Stankusova H, et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):900–4.
- 34 Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321–5.
- 35 Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: a literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):574–80.
- 36 Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2-4cm) Cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery (CONTESSA). Neo-adjuvant chemotherapy and conservative surgery in cervical cancer to preserve fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenterstudy. *Int J Gynecol cancer*. 2019;29(5):969-75.
- 37 Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP, de Kroon CD, Creutzberg CL, Trimbos JB, et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1717–25.
- 38 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997; 350(9077):535-40.
- 39 Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD010260.
- 40 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1999;38(3):352–7.
- 41 Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–83.

- 42 Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18 (8):1606–13.
- 43 Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD008285.
- 44 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin- based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144-53.
- 45 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1339-48.
- 46 Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872-80.
- 47 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1154–61.
- 48 Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):374-85.
- 49 Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):506-13.

- 50 Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32 (6):542-7.
- 51 Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(4):763–75.
- 52 Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1424–31.
- 53 Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer*. 2002;94(1):117–24.
- 54 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.
- 55 Castelnau-Marchand P, Chargari C, Haie-Meder C, Mazon R. Image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: recent advances and perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(5):419–28.
- 56 Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol*. 2012;103(3):305–13.
- 57 Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;9:48–60.
- 58 Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1548–55.
- 59 Zou W, Hu C, Feng Y, Wang J. Treatment protocols for patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2811–12.

- 60 Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, Urbauer DL, Pal N, Frumovitz MM, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546–51.
- 61 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.
- 62 Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):297-302.
- 63 Mileskin 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;32 (suppl 15):TPS5632. [Presented at 2014 ASCO Annual Meeting; Chicago, Illinois, May 30 - June 03, 2014].
- 64 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
- 65 Wang CC, Chou HH, Yang LY, Lin H, Liou WS, Tseng CW, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single- agente cisplatin versus cisplatin plus gencitabine in patients with advanced cervical cancer: an Asian Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):462-7.
- 66 Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):195-200.

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

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da toxicidade hematológica da quimiorradioterapia com cisplatina versus cisplatina com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero comestadiamento IIB a IVA.

Pesquisador: Alexandre Andre Balieiro Anastacio da Costa

Aluna: Fabrísia Coutinho Lôbo Cruz

CAAE: 19446719.3.0000.5432

Número do Parecer: 3.713.554

Situação do Parecer:

Aprovado

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

3- Dados RTQT:

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	(0) Não (1)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?	(0) Não (1) 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
recidiva area irradiada	(0) Não (1) Sim
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?

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

Última avaliação:

Apêndice 2 - Termo 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, sendo realizada por meio de prontuários de pacientes.

O risco dessa pesquisa, estaria relacionado a quebra de confidencialidade, sendo controlado pelos pesquisadores, tomar-se-á medidas para se prevenir, não existindo danos e conseqüentemente prejuízo aos participantes. Por outro lado, os dados coletados não permitirão a identificação dos prontuários, são dados genéricos que qualquer paciente que tenha sido atendido no serviço poderia ter igual ou semelhante. Em contraponto, o benefício é de grande valia, sobretudo para futuros pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado que precisarem do tratamento com quimioterapia e radioterapia.

Diante das justificativas, autorizada a execução da pesquisa sem assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.