



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LUCAS VELOSO TEIXEIRA BESSA

**DIFERENÇA DE TOXICIDADE EM PACIENTES
PORTADORAS DE CANCER DE COLO DE ÚTERO
DURANTE O TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA
ISOLADA E RADIOQUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Pesquisa e Desenvolvimento
(Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior

**Botucatu
2018**

LUCAS VELOSO TEIXEIRA BESSA

DIFERENÇA DE TOXICIDADE EM PACIENTES
PORTADORAS DE CANCER DE COLO DE ÚTERO
DURANTE O TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA
ISOLADA E RADIOQUIMIOTERAPIA

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Pesquisa e
Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica).

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Bessa, Lucas Veloso Teixeira.

Diferença de toxicidade em pacientes portadoras de câncer de colo de útero durante o tratamento com radioterapia isolada e radioquimioterapia / Lucas Veloso Teixeira Bessa. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Batista de Oliveira Junior

Capes: 40101150

1. Colo uterino - Câncer. 2. Radioterapia. 3. Quimioterapia. 4. Toxicidade Aguda.

Palavras-chave: Câncer de Colo de Útero; Radioquimioterapia; Radioterapia; Toxicidade aguda; Tratamento combinado.

LUCAS VELOSO TEIXEIRA BESSA

DIFERENÇA DE TOXICIDADE EM PACIENTES PORTADORAS DE CANCER DE COLO DE ÚTERO DURANTE O TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA ISOLADA E RADIOQUIMIOTERAPIA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior

Comissão examinadora

Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Joel Carlos Lastória

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Francisco Carlos Quevedo

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, 28 de Maio de 2018.

Aos pacientes oncológicos,

Aos funcionários do setor de Radioterapia do Hospital Amaral Carvalho.

Agradecimentos

A Deus, que sem ele nada é possível.

A Julia Thalita Queiroz Rocha, eterna companheira, pela paciência e apoio, principalmente em meio ao turbilhão da distância que passamos, pela maravilhosa pessoa que é.

Ao Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior, pela oportunidade de duas pós-graduações ao mesmo tempo, pela orientação, sabedoria compartilhada e pela paciência durante a execução deste.

Ao Prof. Dr. Joel, pela disponibilidade e sincera opinião sobre o trabalho.

A Erica Renata Fernandes Buoso, pelas risadas durante a residência médica pelo apoio à procura dos prontuários, pela pessoa simples e dedicada que é no Hospital Amaral Carvalho.

A Paulo Roberto de Lourenço, pelas dicas de como me achar no Hospital Amaral Carvalho e pelo incentivo à pesquisa.

A Maria Lucília Veloso Teixeira, minha mãe e inspiração para o dia-a-dia, que mesmo a distância se faz muito presente.

A Waldyr Nascimento Bessa Filho, meu pai, e a Jason Teixeira da Silva Neto, meu irmão, pois sem família somos incompletos.

Ao Dr. Jason Teixeira da Silva, mais do que um médico, uma lição de vida, um exemplo, a razão para eu conseguir ser o melhor de mim na medicina para o paciente.

“Simplicidade é sinônimo de suficiência.”

Mario Sérgio Cortella

RESUMO

O câncer de colo de útero é a sétima neoplasia maligna mais frequente no mundo e segundo tipo mais incidente na população feminina brasileira. O seu tratamento envolve a cirurgia, a radioterapia (RT) e, em caso mais avançados, o uso da concomitância com quimioterapia (RQT) com ganhos de sobrevida de 15-27%, bem descritos desde o final do século 20. O objetivo deste estudo retrospectivo é avaliar a toxicidade aguda dos pacientes portadores de câncer de colo de útero fizeram RT e RQT durante o ano de 2016 no Hospital Amaral Carvalho de Jaú – SP. De 86 pacientes com idade média de 50 (variação 22-85), o braço teve 25 pacientes, e o RQT 61 pacientes. Completaram o tratamento 96% do grupo RT e 93% do grupo RQT, sendo que somente 73,41% do grupo RQT recebeu todo o tratamento como o planejado. A toxicidade aguda acometeu 73% dos pacientes, sendo 47% com somente um sintoma e 27% com dois ou mais. Somente 14,3% dos eventos foram de toxicidade grave, graus III e IV, todos do grupo RQT. A toxicidade mais frequente foi a cistite (41,8% RQT Vs 32%RT), seguido de diarreia (23% RQT Vs 16%RT) e vômitos (16% RQT Vs 8%RT). Nenhuma pausa foi registrada em decorrência de toxicidade. O tratamento de radioquimioterapia apresenta mais toxicidade aguda do que a radioterapia isolada, mas todas são reversíveis e não o contraindicam.

Palavras Chave: câncer de colo uterino; radioterapia; radioquimioterapia; tratamento combinado, toxicidade aguda.

ABSTRACT

Cervical cancer is the seventh most frequent neoplasm in the world and the second most frequent type in the Brazilian female population. Its treatment involves surgery, radiotherapy (RT) and, in more advanced cases, the concomitant use of chemotherapy (CRT) with survival gains of 15-27%, well described since the end of the 20th century. The objective of this retrospective study is to evaluate the acute toxicity of patients with cervical cancer who underwent RT and CRT during the year 2016 at Hospital Amaral Carvalho de Jaú - SP. Of 86 patients with a mean age of 50 (range 22-85), the RT arm had 25 patients, and the CRT 61 patients. Ninety six percent of the RT group completed the treatment and 93% of the CRT, and only 73.41% of the CRT group received all the treatment as planned. Acute toxicity affected 73% of patients, 47% with only one symptom and 27% with two or more. Only 14,3% of the events were of severe toxicity, grades III and IV, all in CRT group. The most frequent toxicity was cystitis (38% RQT Vs 32% RT), followed by diarrhea (23% RQT Vs 16% RT) and vomiting (16% RQT Vs 8% RT). No pause was recorded as a result of toxicity. The treatment of radiochemotherapy has more acute toxicity than isolated radiotherapy, but all are reversible and do not contraindicate it.

Key Words: cervix cancer; radiotherapy; chemoradiotherapy; combined treatment; acute toxicity.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
OBJETIVOS	26
MATERIAIS E MÉTODOS	27
RESULTADOS	30
CONCLUSÃO	37
BIBLIOGRAFIA	38
ANEXO	42

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é a sétima neoplasia maligna mais frequente na população mundial e o quarta tipo mais comum entre as mulheres. Apresentou-se com 528.000 casos em 2012 provocando cerca de 266 mil mortes, que corresponde a 7,5% no gênero feminino acometido por neoplasias. A maioria dos casos ocorre em áreas de pouco ou médio níveis de desenvolvimento humano, sendo a Índia o país com mais de um quinto de todos os casos. A América Latina e Caribe representam 13% da incidência mundial e 10,8% da mortalidade.¹

Esta neoplasia é a segunda mais incidente na população feminina brasileira, excetuando-se câncer de pele não melanoma. No Biênio 2018-2019, tem estimativa de 16.370 casos novos no Brasil, com risco estimado de 15,73 casos para cada 100.000 habitantes, correspondendo a 8,1% dos cânceres em mulheres, sendo maior a incidência e taxa mortalidade na região norte.² Concordante com o fato de 70% da casuística mundial acontecer em países de desenvolvimento baixo ou intermediário.^{1,3}

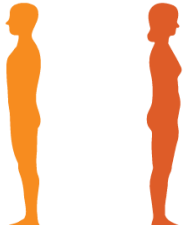
Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens 	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Figura 01 – Distribuição proporcional dos dez tipos mais incidentes de câncer estimado para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. Números arredondados para múltiplos de 10. (Reproduzido de: Ministério da saúde (BR) - Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017:58)

Apesar do número de casos absolutos em aumento, a incidência declinou por mais de cinco décadas.^{1,2,4,5} Isto se deve ao crescimento populacional aliado ao desenvolvimento econômico neste período, que permitiu implantação de vários programas de prevenção e controle com resultados, como no Brasil.²

O HPV é a principal etiologia hoje descrita como fator causador da doença,^{1,6} e está presente em até em 99,7% das lesões invasivas.^{4,5} Estima-se que 291 milhões de mulheres apresentam infecção pelo HPV na cérvix uterina em qualquer momento de sua vida, sendo a incidência maior em menores de 25 anos.¹ Apesar de 90% das lesões provocadas por esse vírus regredir de forma espontânea com 6 a 18 meses, estas podem ser persistentes, principalmente em pacientes imunodeprimidas ou com subtipo HPV16 do vírus,¹ presente em 36 a 59% das neoplasias invasivas de cervix.⁵

Além disto, vários outros fatores risco são descritos na literatura. Entre eles, os comportamentais, relacionados à sexualidade, como início de atividade sexual antes precoce (quando comparado a quem inicia acima de 21 anos, risco relativo estimado [RR] de 1,50 para 18-20anos; RR 2,00 para <18 anos),⁵ múltiplos parceiros sexuais⁴ (RR 2,0 em comparação 1 Vs 2-3 parceiros; RR 3,0 para 6 ou mais parceiros),⁵ parceiro sexual de alto risco (com múltiplos parceiros anteriores ou HPV positivo),^{4,5} parceiro sexual com história de câncer peniano,⁴ história pregressa de infecções por doenças sexualmente transmissíveis – DST (*chlamydia trachomatis*, herpes genital, gonorreia, etc.),^{4,5} história pregressa de neoplasias intraepiteliais ou câncer vulvar ou vaginal,⁵ primeiro parto com menos de 20 anos⁵ e múltiplos partos (três ou mais).⁵

Imunossupressão,^{4,5} baixo nível sócio-econômico⁵ e uso prolongado de anticoncepcional por mais de 5 anos quando comparado a nunca ter usado (RR 1,9, 95% IC 1,69-2,13)⁵ também são descritos. O tabagismo, que apresenta risco aumentado para carcinoma espinocelular (RR 1,50, 95% IC 1,35-1,66) e diminuído para adenocarcinoma (RR 0,86, 95% IC 0,7-1,05), mas pode ser um fator não isolado, já que quando associado ao HIV apresenta um aumento do risco relativo (RR 1,75).⁵

A histologia mais comum nesta neoplasia é o carcinoma espinocelular, também conhecido como escamocelular, presente de 69%⁵ a 90%^{1,4} dos casos – variação com região geográfica, sendo o adenocarcinoma ou adenoescamoso presente de 7%⁴ a 25%,⁵ com incidência em crescimento nas últimas décadas.⁵ Outras histologias, como carcinoma de células claras e verrucoso, são bem mais raras, podem se apresentar em 2%⁴ a 6%.⁵

Normalmente originada pela transformação das células metaplásicas infectadas pelo HPV, o subtipo escamocelular tem a oncogênese mais estudada. Para chegar à neoplasia invasiva, o desenvolvimento segue um padrão de etapas de displasias,⁴ conhecidas como neoplasias intracelulares – NIC ou Intraepithelial neoplasia – CIN – em inglês. Ela é classificada em de I a III, de acordo com o grau de risco de se evoluir com o carcinoma espinocelular, sendo o subtipo I uma displasia leve, o II uma displasia moderada e a III uma displasia alto grau/intensa/acentuada, também conhecida como carcinoma “in situ”, de maior risco.^{1,4-7} Estas lesões são também conhecidas como precursoras, ou pré-cancerosas.

Mesmo assim, 50%¹ a 60%⁴ das pacientes diagnosticadas com NIC-I regridem espontaneamente, e das que progridem para NIC-II, 40% também regridem. Essa progressão é lenta, cerca de 10 anos. Progressões rápidas também ocorrem, mas não são correlacionadas com doenças mais agressivas. A progressão para NIC-III ocorre somente em 10% dos casos¹ com infiltração através da membrana basal e assim caracterizando o crescimento maligno, e ao invadir o estroma, aumenta-se o risco de disseminação para linfonodos pélvicos. O tumor se espalha em todas as direções, mas a invasão em direção ao limite inferior uterino tem pior prognóstico, com maior incidência de metástases ao diagnóstico.⁴

Locais como os Estados Unidos da América – EUA e Europa ocidental, apesar do alto grau de desenvolvimento, vêm apresentando aumento de incidência por alterações de comportamento sexual, associado ao fato do HPV ser uma vírus sexualmente transmissível.^{1,2} Assim, a adoção da vacinação contra o HPV para população entre 9-26 anos em vários países ajudou na melhora da incidência da doença nestes.¹ Em 2014, o Ministério da Saúde do Brasil, também a introduziu no calendário vacinal, disponibilizando na rede pública, a vacina tetravalente contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV para meninas de 9 a 13 anos, e, a partir de 2017, também para meninos de 11 a 13 anos.

Além da sua importância epidemiológica, o câncer do colo uterino possui alto potencial de cura quando diagnosticado em estádios iniciais.² Em países desenvolvidos, como nos EUA, a maior parte dos diagnósticos é realizado durante exames rotineiros ginecológicos, garantindo diagnósticos antes mesmo de

sintomas.^{3,4} O exame Papanicolau, a colposcopia, a biópsia e o teste de HPV, quando juntos, têm alta especificidade e sensibilidade.⁴ Mas a maioria dos cânceres são detectados em mulheres que nunca foram rastreadas, ou pelo menos, não recentemente,³ e tendem a se apresentar a presença de uma massa exofidica ulcerada colo uterino ou com o colo em “barril”. Assim, sangramento vaginal, metrorragia, hipermenorreia, sangramento pós-coito e descargas mal cheirosas com infecções vaginais podem ser o primeiro sinal.^{3,4,8} Com o crescimento, obstrução urinária, alteração de função renal por obstrução ureteral, dor pélvica, em flancos ou em pernas, constipação intestinal ou sangramento retal, e edema de membros inferiores por compressão venosa podem estar presente.^{4,8}

O diagnóstico faz pela biópsia direta da lesão ou área suspeita, e dos quatro quadrantes do colo uterino, com resultado da análise histopatológica.^{4,6} Mas, o exame físico do paciente se faz essencial para melhor avaliação e estadiamento da doença, pois massas supra claviculares ou abdominais podem ser sinal de doença avançada, tendo a necessidade, algumas vezes, anestesia para propiciar um exame local indolor.⁴

A complementação com exames de imagens pode auxiliar no estadiamento e na decisão terapêutica do paciente, permitindo checar a presença de invasões locais (bexiga, musculatura pélvica ou região retal), a presença de linfonodos pélvicos ou retro-peritoniais, e mesmo lesões metastáticas à distância. Entre os exames usados, destaca-se a tomografia computadorizada – CT – pélvica e abdominal com contraste, pela facilidade de identificação de massas pélvicas e dilatações ureterais com acurácia de estadiamento local variando entre 63% e 88%, mas com baixa sensibilidade para linfonodos. A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons – PET - CT – é o uso de fluoro-2-deoxy-D-Glicose (FDG) na detecção de alterações metabólicas corporais, está em uso crescente na avaliação de neoplasias, permite à detecção precoce de linfonodos paraórticos acometidos⁹ ainda normais a CT (três vezes mais sensível), um fator prognóstico importante,⁴ bem como para metástases à distância.^{9,10} Mas tem utilidade maior no seguimento do paciente após tratamento,^{4,8} não sendo obrigatório na avaliação inicial pois são melhores para linfonodos maiores que 10 mm e captações isolada precisam ser melhor estudadas.¹⁰

A ressonância magnética – RMI – é frequentemente usada como exame inicial,^{4,8} sendo o melhor exame de imagem para tumores maiores que 10 mm,¹⁰ e permite boa visualização de doença extra-colo, mas pode superestimar acometimento linfonodal. Ela pode substituir o uso da anestesia como forma de melhorar a avaliação de invasão direta do tumor, apesar de sua acurácia ser menor do que avaliação clínica seguindo as recomendações da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO (84% Vs 92%).⁴ A Colonoscopia e cistoscopia se fazem necessários em suspeitas de invasão retal e de bexiga, respectivamente, pois permitem visualização direta dos órgãos,⁴ e a pielografia retrograda permite visualizar obstruções e dilatações uretrais com baixo custo e baixo risco ao paciente.⁸ Para verificar metástases pulmonares, órgão com maior número de metástases a distância no câncer de colo Uterino,⁴ a radiografia de tórax é suficiente,^{4,8,9} mas a CT de tórax também pode ser utilizada.⁹

A cirurgia, como forma de estadiamento, já foi muito utilizado na era pré-exames de imagem, pois acometimentos linfonodais paraórticos sempre foram determinantes de conduta terapêutica.⁸ Hoje, se sabe que essa abordagem não modifica a sobrevida do doente,¹⁰ e com a facilidade e rapidez de exames como CT com contraste, caiu em desuso. Mas, vale lembrar, que se pode se ter falsos negativos em exames de imagem.⁸ Em locais onde estes exames não estão disponíveis, ou em casos duvidosos, ainda é uma boa ferramenta.^{8,10}

Para determinar a melhor abordagem terapêutica, deve-se estabelecer o estadiamento do paciente, e, atualmente, para o câncer de colo de útero, existem dois em uso. O primeiro da FIGO, com última versão lançada em 2009, baseia-se no exame físico do paciente, classificando-os de I a IV, sendo I para lesões estritamente confinadas à cérvix e IV o paciente com presença de metástase, seja para órgãos adjacentes ou distantes. Nele, detalhadamente na Tabela 01, não se considera o acometimento linfonodal do paciente.^{4,10,11} Segundo a federação, o principal objetivo deste, é estabelecer a conduta inicial do paciente.^{10,11}

Já o estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* – AJCC - considera tanto a parte clínica quanto o resultado dos exames de imagem e anatomopatológico do paciente. Ele considera três características da doença: o tamanho do tumor, a presença linfonodos acometidos e a presença de metástases à

distância. Também conhecido como classificação TNM, são agrupadas para se ter o estadiamento final, de I a IV, semelhante à da FIGO - Tabela 01. O estadiamento da AJCC está diretamente relacionado ao prognóstico de cada grupo, como demonstrado na TABELA 02.^{8,10,11}

O tratamento pode ser realizado envolvendo três tipos de procedimentos: cirurgia, radioterapia isolada – RT – e radioquimioterapia - RQT. O primeiro como escolha para doenças inicial, o segundo para iniciais e avançadas e a terceira para doenças localmente avançadas.^{4,8,10}

TABELA 01 – Estadiamento segundo AJCC 8ª edição e FIGO 2009.

TNM	AJCC	FIGO	Definição
Tamanho da lesão (T)			
Tx			Tumor primário não avaliado
T0			Sem Evidência de tumor primário
Tis	0		Carcinoma “ <i>in situ</i> ” – NIC III
T1	I	I	Tumor confinado ao colo do útero
T1a	IA	IA	Tumor de diagnóstico microscópico. Invasão de estroma ≤5mm e extensão ≤7mm
T1a1	IA1	IA1	Invasão de estroma ≤3mm e extensão ≤7mm
T1a2	IA2	IA2	Invasão de estroma entre 3 e 5mm e extensão ≤7mm
T1b	IB	IB	Tumor visível limitado ao colo ou lesão maior que T1a
T1b1	IB1	IB1	Lesão clínica até 4cm de diâmetro
T1b2	IB2	IB2	Lesão clínica maior que 4 cm de diâmetro
T2	II	II	Tumor além-colo, não atingindo parede pélvica ou compromete 2/3 superiores da vagina
T2a	IIA	IIA	Não compromete paramétrios
T2a1	IIA1	IIA1	Lesão com até 4cm de diâmetro
T2a2	IIA2	IIA2	Lesão maior que 4cm de diâmetro
T2b	IIB	IIB	Invasão de paramétrios
T3	III	III	Tumor que atinge parede pélvica ou envolve terço inferior vaginal ou causa hidronefrose ou causa exclusão renal
T3a	IIIA	IIIA	Tumor que envolve terço inferior vaginal sem atingir parede pélvica
T3b	IIIB	IIIB	Tumor até parede pélvica ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T4	IVA	IVA	Tumor que invade bexiga ou reto ou estende-se além da pelve
Linfonodos Regionais			
Nx			Linfonodos não avaliados
N0			Ausência de comprometimento linfonodal
N1	IIIB		Presença de linfonodos pélvicos acometidos
Presença de metástases (M)			
M0			Sem evidência de Metástase à distância
M1	IVB	IVB	Metástase à distância incluindo linfonodos inguinais, intraperitoneais ou vaginais

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; TMN: Classificação que leva em conta o tamanho do tumor (T), a presença linfonodos acometidos (N) e presença de metástases à distância (M). (Adaptado de: Amin MB, Editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. AJCC – American joint Committee on Cancer. 8ed. Chicago: Springer. 2017:653-4.)

Assim, para lesões precursoras, estágio T0 ou Tis, a cirurgia sempre foi a principal escolha, com tendência a opções mais simples e conservadoras⁴ como traquelectomia,^{8,9} conização, *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) de cérvix, cirurgia a laser ou crioterapia podem ser usados.^{4,8-10}

Tabela 02 – Sobrevida aos 5 anos em função do estágio clínico pela AJCC.

Estádio	Sobrevida em 5 anos
IA	95% a 100%
IB1	85% a 90%
IB2	60% a 70%
IIA	75%
IIB	60% a 65%
IIIA	25% a 50%
IIIB	25% a 50%
IVA	15% a 30%
IVB	<10%

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*.
(Reproduzido de: Salvajolli JV, Souhami L, Faria SL, Editores. *Radioterapia em oncologia*. 2ed. São Paulo: ATHENEU. 2013:946)

Para o estágio IA sem invasão angiolinfática, a histerectomia garante controle local em até 95%,^{4,8} e como o risco de linfonodo acometido é menor que 1%, a linfadenectomia pode ser dispensada.⁴ A radioterapia na modalidade de braquiterapia – BQT –, onde há inserção de radioisótopos em colo de útero, de baixa taxa com doses de 45-50Gy em única inserção ou de alta taxa 5Gy em 10 inserções⁴ pode ser usada^{4,8,9,12} com taxa de recidiva de 0-2%^{4,8} e sobrevida com sobrevida livre de doença em 5 anos de 96%.⁴ As opções de conização e traquelectomia, em casos selecionados ou com intenção de preservar fertilidade,^{4,8} com taxa de recidiva menores que 5% e com 52% das pacientes tendo, pelo menos uma gravidez a termo.^{4,8}

Já para os estágios IA1 com invasão angiolinfática, IA2 e IB1, como um risco de lesão em linfonodos próximo à 5-8%,^{4,8} a linfadenectomia^{4,8-10,12} ou a pesquisa de linfonodo sentinela se faz necessário junto com a histerectomia,^{4,8,9,12} podendo-se obter linfonodos em amostragem de cadeia paraórtica como condição optativa.¹² Esta terapêutica consegue sobrevida superior a 95%.^{4,8} A radioterapia também pode ser usada para estes estágios na modalidade de teleterapia, com dose de 45-

50,4Gy em 25-28 aplicações,⁸ associado^{4,9,12} ou não a braquiterapia de alta taxa de dose, com dose administrada de 28Gy em 4 inserções, esta obrigatória nas histologias adenocarcinoma ou adenoescamoso. A quimioterapia pode ser considerada na associação com a radioterapia se fatores de risco associados no exame histopatológico.⁹ Não existem estudos comparando cirurgia e a radioterapia para demonstrar o melhor método, mas ambos possuem eficiência similar sem diferença significantes de sobrevida global em cinco anos (83%), intervalo livre de doença (74%) ou recidivas (25%), mas com morbidade maior na modalidade cirúrgica (28% Vs 12%).⁸ Para mulheres que querem engravidar, casos selecionados são eletivos à traquelectomia ou conização associado à linfadenectomia com bons resultados.^{8-10,12}

Em estádios IB2 e IIA, a utilização de cirurgia é controversa, pois fatores de risco como invasão linfovascular, invasão estromal e tamanho do tumor obrigam a complementação de tratamento com radioquimioterapia no pós operatório^{4,8-10,12} em 88-93% dos casos,^{4,9} assim, a radioterapia com as duas modalidades (teleterapia e braquiterapia) associada à concomitância de cisplatina na dose de 40mg/m² semanal por cinco semanas é a terapia de escolha.^{4,8,9,12} Outro problema da cirurgia seguida de radioterapia, é que a taxa de complicações pós-operatórias aumentam desconfortavelmente (12% Vs 2%).⁹ Mas claro, a decisão deve ser realizada em conjunto, em reuniões multidisciplinares. Casos com estádios superiores ao IIA, a radioquimioterapia é o tratamento de escolha, com aumento de sobrevida em oito anos de 55% ao se realizar RT para 78% com RQT ($p < 0,001$) com dados apresentados no trabalho RTOG-9001.⁴ Além deste, mais outros quatro outros trabalhos mostraram menor risco de morte (HR 0,5-0,72)¹³⁻¹⁷ quando se associava a quimioterapia à radioterapia, gerando uma forte recomendação pela radioquimioterapia como tratamento padrão, para câncer de colo uterino localmente avançado, realizada pelo Instituto Nacional de Cancer dos Estados Unidos (NHI-NCI), no final do século XX.^{10,12,18}

Uma alternativa ao uso da cisplatina isolada como quimioterapia é um esquema mexicano radioquimioterapia com doses similares de teleterapia, com concomitância da mesma dose de cisplatina semanal e doses diárias de gencitabina 125mg/m² 30 a 60 minutos antes da teleterapia, ambas as medicações por 6

semanas. Após, braquiterapia de baixa taxa de dose, com dose total de 30-35Gy em única inserção após término da radioquimioterapia. Com uma pausa de duas semanas, se realiza mais dois ciclos de cisplatina com dose de 50mg/m² em D1 e gencitabina 1000mg/m² em D1 e D8 a cada 21 dias. Este trabalho com 515 pacientes, apresentado em 2011, comparou esse esquema com o padrão utilizado – radioquimioterapia com cisplatina – e teve melhora da sobrevida global em 3 anos (78% Vs 69% , p 0,0224) e de tempo livre de progressão em 3 anos (74,4% Vs 65%, p 0,029). O problema foi o aumento de toxicidade grau 3-4, principalmente hematológica e dois óbitos relacionados ao tratamento.^{9,19} Encerrado precocemente pela diferença de ganho que teve, foi o único grande trabalho com esse tratamento e, pela grande toxicidade, não foi um esquema prontamente recomendado.¹⁰

A quimioterapia isoladamente não é usada como terapêutica, mas, em meta-análises, o uso neoadjuvante demonstrou melhora de sobrevida livre de progressão sem impacto na sobrevida global.⁴ Sendo assim, o seu uso ainda é questionável e sem melhores evidências que o suporta, deve ser analisada de caso a caso, principalmente com o objetivo de citorredução em lesões volumosas, com ganho de qualidade de vida para o paciente.¹⁰

Tabela 03 – Risco de recorrência pós-operatória baseado nas características anatomopatológicas

Risco	Características anatomopatológicas
Baixo	Ausência de fatores de risco intermediário e altos
Intermediário	Ausência de fatores de alto risco
	Invasão de Estroma ≤1/3, e IAL presente e tumor ≥5 cm
	Invasão de Estroma >1/3 e ≤ 2/3, IAL presente e tumor ≥2 cm
	Invasão de Estroma >2/3 e IAL presente independente do tamanho do tumor
Alto	Invasão de Estroma >1/3 e IAL ausente e tumor ≥4 cm
	Linfonodos acometidos ou margens positivas ou paramétrios acometidos

IAL: Invasão angiolinfática. (Reproduzido de: Katz et al., Editores. Oncologia Clínica Terapia Baseada em Evidências. Tumores Sólidos. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. 3ed. São Paulo. Hospital-Sírio Libanês. 2017:320)

Casos que inicialmente cirúrgicos, tem que ter o anatomopatológico cuidadosamente avaliados para se determinar o próximo passo terapêutico.¹¹ A recorrência aumenta muito com a presença de linfonodos positivos, margens positivas ou paramétrios acometidos. Pacientes que não apresentam essas características, ainda necessitam de avaliação cuidadosa de invasão linfovascular, invasão estromal e tamanho do tumor, pois a somativa de mais de um destes fatores de risco pode o colocar em risco intermediário a alto de recorrência local – Tabela 03

– e assim indicar a complementação com radioterapia ou radioquimioterapia.^{4,8-10,12} O estudo GOG109 mostrou ganhos de sobrevida livre de progressão (80% Vs 63%) e sobrevida global em 4 anos (81% Vs 71%) quando se faz a adjuvância com radioterapia nestes casos.¹³

O uso da radioterapia no tratamento de câncer de colo de útero, como já descrito, tem grande impacto na taxa de sobrevida livre de doença, recorrência local e mortalidade entre as portadoras dessa enfermidade, podendo ser usado de forma isolada, em estádios iniciais, no pós-operatório de risco intermediário e alto ou, ainda, com a quimioterapia concomitante, nas demais situações.

Como todo tratamento, ela não é isenta de efeitos colaterais. A Radioterapia consiste no uso de radiação ionizante para fins terapêuticos doenças malignas e benignas. Pode ser produzida de forma artificial por aparelhos conhecidos como aceleradores lineares, também conhecido como raio-x, ou emitida por radioisótopos naturais e artificialmente enriquecidos, a radiação gama.^{4,8} Teve o uso terapêutico iniciado em 1895 com Stiff e Freund,⁸ com o objetivo principal de realizar o tratamento com uma dose precisa em um volume definido com o mínimo de dano nos tecidos circundantes quanto for possível.⁴

Este resultado acontece graças à interação da matéria com a radiação, que, em fótons de alta energia, promovem a ejeção de elétrons de átomos biologicamente importantes produzindo íons - radicais livres^{4,8,19} como superóxidos e peróxido de hidrogênio a partir da molécula de água,^{4,8,20} ou rompendo ligações químicas.^{4,20} O radicais livres vão danificar toda a célula, mas também, gerar danos potencialmente letais e letais no DNA e ativar mecanismos de morte celular como a apoptose,^{4,8} catástrofe mitótica ou morte clonogênica. A morte clonogênica é quando se divide uma ou duas vezes e perde a capacidade de mitose por não repararem danos como quebras cromossômicas.⁸

As lesões letais são alterações no DNA como ligações aberrantes que impedem a replicação celular ou atrapalham o funcionamento vital das células afetadas. Já as potencialmente letais, dependem das condições locais para regeneração após a irradiação, que vão desde salinidade do meio e ph à oxigenação, tendo consequências diversas para as células. Os danos subletais são

produzidos principalmente por efeitos indiretos da radiação e podem ser reparados em algumas horas a dias caso não haja nova irradiação local. O objetivo é produzir estes danos em tecidos cancerígenos, doentes ou aberrantes, mas preservar tecidos saudios por meio de doses subletais aos mesmos.²⁰

As células saudáveis possuem muitos mecanismos de reparo do DNA como reparo enzimático, excisão de reparo de bases, excisão de reparo de nucleotídeos, reparo de erros de duplicação – *mismatch repair* – e o reparo de quebras duplas. A etapa do ciclo celular que as células se encontram influencia a resposta de reparo. Por exemplo, na fase de síntese, a alta concentração de enzimas de duplicação e reparo permite maior radiorresistência celular e, de forma similar, em fase mitose se encontra mais sensível à radiação por baixa concentração destas.⁸ A capacidade de regenerar é maior nas células saudias, que também conseguem se proteger por redistribuição em ciclos celulares mais radio resistentes.²⁰

Esses mecanismos podem apresentar falhas e, com isso, maiores consequências aos tecidos saudios. Em doses habituais, varias alterações patológicas são esperadas nos tecidos, como intenso infiltrado leucocitário, endotelite em artérias e veias, processos trombóticos, diminuição na replicação celular, diminuição na produção de secreções glandulares, anemia por aplasia medular, ulcerações, atrofia tissulares, cicatrizações irregulares e até a produção de células potencialmente cancerígenas por meio de alterações não letais do DNA.²¹

O efeito da radiação pode gerar alterações teciduais de segundos a anos²¹ e podem ser classificados como agudos ou crônicos.^{8,21} A toxicidade aguda é aquela que podem ocorrer desde o primeiro momento da irradiação até noventa dias após o termino do tratamento.⁸ As Alterações consideradas como tardias ou crônicas podem se iniciar com um mês após o tratamento podendo ter aparecimento e vários anos após este.⁴

No tratamento do câncer de colo de útero, todas as reações adversas acometem a região pélvica, no campo de irradiação de teleterapia que se estende, em média, desde a bifurcação da artéria aorta abdominal / altura da vértebra lombar L4-L5 até a região inferior da tuberosidade isquiática, e no campo de irradiação de braquiterapia, que envolve o fundo vaginal, colo de útero e estruturas adjacentes.^{4,10}

Dentre as estruturas que podem apresentar reações agudas, encontram-se intestinos, reto, bexiga, pele e vagina.⁸ As principais reações são radiodermite, gastroenterite, retite, cistite, alopecia, estenose vaginal, hematoquesia, infecções do trato urinário.^{4,8}

A adição de quimioterapia em tratamentos com radioterapia é usada há muito tempo e apresenta vantagens no tratamento oncológico, sendo em muitos casos o resultado superior ao tratamento isolado de radioterapia e, em outras vezes, permite a redução de dose e tempo de tratamento, ainda sim, com ganhos de controle locorregional e impacto em sobrevida. Os agentes quimioterápicos de ação citotóxica, como a cisplatina, são capazes de reduzir o número de células neoplásicas e torna-las susceptíveis ao uso das radiações ionizantes. Mas o uso da QT radiosensibilizante concomitante ou até uma semana antes das aplicações pode intensificar a toxicidade da radioterapia.⁸

Para pacientes com câncer de colo uterino, a concomitância está se tornando rotineiro mesmo em estádios mais precoces, e foi bem definida em estágio IB em estudo prospectivo com 268 pacientes demonstrando um aumento de sobrevida livre de progressão de 63% para 80%. No entanto toxicidades grau IV foram notadas em 21 das 122 pacientes que receberam o tratamento radioquimioterápico versus apenas quatro de 112 que receberam a radioterapia isolada, ambos após cirurgia.¹³

REVISÃO DE LITERATURA

A toxicidade é na verdade um efeito adverso do Tratamento. A descrição é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal, sintoma, ou doença temporariamente associada com a utilização de um tratamento ou procedimento médico que pode, ou não, estar relacionado). Ele representa um evento específico, único e deve ser documentado, podendo ser usado em análises científicas. Podem ser escrito como efeitos colaterais, efeitos agudos ou crônicos, complicação, toxicidade ou morbidade terapêutica. Basicamente, todas se referem a algum acontecimento possivelmente modificado pela terapêutica em uso.²²

Os efeitos indesejados dos tratamentos oncológicos possuem diversos sistemas de avaliação e graduação⁸ com escalas de graduação de toxicidade não uniformes interinstitucionais, e com a forma de registro dessas complicações não sendo muito bem descrita na maioria dos artigos e publicações.⁴ A classificação mais conhecida é a do *National Institute of Health - National Cancer Institute* – NIH-NCI (Institutos Nacionais de saúde – Instituto Nacional de Câncer), conhecido como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE (Guia para notificação de reações Adversas Frequentes em oncologia – em português), atualmente na sua quinta versão publicada em 2017, foi desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde – OMS²³ e é comumente usado pelo governo americano para reportar efeitos adversos relacionados a tratamentos e medicações.²²

No final da década de 60, o NCI deu origem ao *The Radiation Therapy Oncology Group* – RTOG, um grupo nacional americano colaborativo com o intuito de conduzir estudos e investigações clínicas com o uso de radioterapia. Já no início da década de 70, esta lançou critérios de classificação de reações adversas na radioterapia aplicados em seus estudos.²⁵ Nessas duas classificações, de forma simples, cada efeito adverso recebe um score de 0 a 5 de acordo com o grau do efeito observado, onde “0” corresponde à ausência de manifestações e “5” à morte do paciente pela toxicidade (Exemplo: Tabela 04).

Tabela 04 – Exemplo de toxicidade segundo a escala do CTCAEv5.0/

Toxicidade	1	2	3	4	5
Abdominal pain	<i>Mild pain</i>	<i>Moderate pain; limiting instrumental ADL</i>	<i>Severe pain; limiting self care ADL</i>	-	-
<i>Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.</i>					
Pelvic pain	<i>Mild pain</i>	<i>Moderate pain; limiting instrumental ADL</i>	<i>Severe pain; limiting self care ADL</i>	-	-
<i>Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the pelvis.</i>					

CTCAEv5.0: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* quinta versão (Reproduzido de: *National Institute of Health - National Cancer Institute (US). Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE. U.S. Department Of Health And Human Services. 2017:1 [citado 02 abril 2018]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)*

Algumas instruções são fornecidas para se classificar os pacientes:

1. A toxicidade deve refletir a maior toxicidade apresentada pelo paciente no período avaliado, não a média.
2. Quando dois critérios são avaliáveis para toxicidades similares, a classificação resultante deve ser feita no grau mais severo.
3. Toxicidade grau 5: se a toxicidade gerar morte do paciente.
4. O avaliador deve estar atento a discriminar sintoma e sinais dentre a doença e o tratamento.
5. Uma referência acurada da situação do paciente deve ser realizada previamente ao início do tratamento.²⁴

Mas o próprio volume da doença pode gerar agravos e sintomas similares ao tratamento. Os procedimentos cirúrgicos usados no tratamento do colo uterino, como histerectomia ou colpectomia, por si só podem produzir alterações teciduais e complicações locais difíceis de serem mensuradas. As consequências desses procedimentos, com melhora do procedimento anestésico, vêm diminuindo paulatinamente, estando hoje com mortalidade próximo a 1% ou menos, mas no pós-operatório (até 42 dias depois da cirurgia) efeitos adversos podem ser observado em até 24% em alguns relatos. Os mais frequentes são disfunção urinária, que pode variar de perda de controle total da bexiga a tenesmo vesical, e linfedema, mas dificuldade de controle fecal, hemorragias, seroma, infecções, obstrução intestinal, de cólon ou vesical, estenose ou fibrose intestinal e fístulas reto-vesicais podem ocorrer em menos de 3% dos casos. Quando se soma essas

possibilidades à radioterapia, complicações maiores são esperadas em áreas manipuladas e que estão em campo de tratamento, como intestino, bexiga, pele e órgãos sexuais.⁴

Em 1999, *The New England Journal of Medicine* publicou três artigos em uma mesma edição mostrando que a radioquimioterapia beneficia as pacientes portadoras de câncer de colo uterino com ganho de sobrevida global em cinco anos de 15-27%,¹⁴⁻¹⁶ principalmente para pacientes de estágios mais iniciais (IB-IIA) em até 32%.¹⁵ Mas a toxicidade aguda grave (grau III e IV) demonstrada nestes estudos e no de Peters et al.,¹³ publicado em 2000, que compararam o radioterapia com ou sem adição de quimioterapia foi muito maior, saindo de 4-13% em quem fazia radioterapia isoladamente de 35-44% em quem fez radioquimioterapia, sendo a maioria destes hematológicos (18-29%) ou gastrointestinais (9-14%).¹³⁻¹⁶

Neste mesmo ano, com tantos estudos mostrando resultados pertinentes de ganho terapêutico, o NIH-NCI anunciou que era forte a recomendação para se adicionar a quimioterapia concomitante ao tratamento de radioterapia para tratar o câncer de colo uterino em estágio IB a IVA.^{12,18} Todos os estudos relataram as toxicidades relacionados ao tratamento de forma parcial, agrupados por aparelhos (gastrointestinais, hematológicas, etc.), sem muitos detalhes de quais eram os sintomas considerados para a classificação. Em alguns, só se relatavam os eventos graves. Assim, adesão à associação, ainda pequena, gerou mais preocupação com a toxicidade aguda, principalmente quando este era aplicado em um público sem critérios de seleção e tratados fora de um “*clinical Trial*”, onde os recursos são mais limitados. O maior receio era o aumento de abandonos terapêuticos ou atrasos na aplicação da radioterapia e, conseqüentemente, piores resultados.¹⁸

Estima-se que, até 1999, menos de 30% dos pacientes usaram a radioquimioterapia no tratamento de colo de útero mesmo tendo indicação desta, valor que saltou para mais de 60% após as publicações de meta-análises no início do século XXI mostrando sobrevida sem sintomas de 13-16%.²⁶ Já em 2004, Tan et al.¹⁸ expuseram o receio de 48 centros de oncologia, sendo 15 de grande volume, em que somente três destes achavam que a concomitância era adequada para maioria das pacientes. Dos demais, 45% restringiam a pacientes com bom performance e outros 45% somente indicavam em bom performance e jovens.¹⁸

Cinco outros estudos com pacientes portadoras que colo de útero que realizaram radioterapia pélvica com adição do quimioterápico cisplatina foram publicados entre 2004 e 2017. Estes tiveram como objetivo a avaliação da toxicidade aguda da associação de radioquimioterapia – Tabela 05 – mostrando que diarreia, com ocorrência entre 50-81% dos pacientes, e náuseas, com 20-73%, eram os eventos mais comuns.^{18,23,26-28} Os eventos adversos chegaram a ocorrer em até 97,3% dos pacientes em um dos estudos¹⁸ e, em outro, as reações graves em até 43,3%, a neutropenia.²⁷

Tabela 05 – Toxicidade aguda descrita em pacientes portadoras de Neoplasia de colo uterino submetidas o radioquimioterapia.

Toxicidade	Grau	Estudos				
		Tan et al. 2005 ¹⁸	Toita et al. 2012 ²⁷	Ghandi et al. 2013 ²⁸	Jakubowicz et al 2014 ²³	Izmajlowicz et al. 2017 ²⁶
Anemia	1-2	41,70%	64,80%	ND	22,50%	69,20%
	3-4	0,00%	14,10%	ND	5,00%	0,00%
Diarreia	1-2	79,20%	70,40%	ND	55,00%	49,40%
	3-4	1,40%	5,60%	15,90%	5,00%	1,20%
Fadiga	1-2	ND	54,90%	ND	ND	ND
	3-4	ND	2,80%	ND	ND	ND
Mal estar	1-2	66,70%	ND	ND	ND	ND
	3-4	0,00%	ND	ND	ND	ND
Náusea	1-2	62,50%	70,40%	ND	16,7%*	63,90%
	3-4	0,00%	2,80%	ND	3,3%*	9,30%
Neutropenia	1-2	11,10%	33,80%	ND	52,5%**	61%**
	3-4	1,40%	43,70%	ND	7,5%**	36,1%**
Trombocitopenia	1-2	16,10%	43,70%	ND	11,70%	23,80%
	3-4	1,40%	2,80%	ND	0,00%	14,60%
Vômitos	1-2	23,60%	31,00%	ND	16,7%*	20,90%
	3-4	0,00%	0,00%	4,60%	3,3%*	0,00%
Urológica	1-2	31,90%	7,00%	ND	ND	47,80%
	3-4	0,00%	2,80%	6,80%	ND	0,00%

ND: Não descrito; *Náuseas a vômitos; ** Leucopenia.

Dois destes estudos^{26,28} e outro coordenado pelo RTOG, o *trial* RTOG-1203 TIME-C (ainda não publicado),²⁹ avaliaram diferentes técnicas de radioterapia. Entre elas radioterapia convencional (3D), radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e *Rapid-Arc* (arco conformacional dinâmico com IMRT), para sanar a dúvida se o benefício de volumes mais precisos e menor ocorrência de doses altas fora do

volume alvo de tratamento, que o emprego delas garante, seria correlacionado com menores toxicidades agudas para pacientes. O RTOG-1203 registrou somente três eventos graves no braço 3D (152 pacientes), mas esses chegaram a acometer 45% deste mesmo braço no estudo de Ghandi et al.²⁸ Mas, mesmo com toxicidades agudas levemente maior quando se realiza as tecnologia mais recente (IMRT, *Rapid-Arc*) em todos os critérios, nenhum dos dois estudos que fizeram a validação estatística^{26,28} tiveram diferenças significativas entre os métodos.

Somente um estudo relatou detalhadamente as pausas durante a radioterapia, afetando 15,7% dos pacientes, tendo como causa mais comum a leucopenia com 64% dos casos. Mas, entre os motivos, causas externas como tromboembolismo pulmonar e apendicite estiveram presentes. A media de dias parados foram 9,56, com o mínimo foi 2 dias e o máximo 21.²⁶

Somente um estudo apresentou a taxa de conclusão do tratamento conforme proposto,²⁸ sendo que, nos demais, houve falha nessa entrega com valores variando de 90,1-97,3% para RQT e de 65,7-92% para QT,^{18,23,26-29} conforme descrito na Tabela 06.

TABELA 06 - Tamanho das amostras e proporção de pacientes que completaram o tratamento de radioterapia e quimioterapia dentre os que fizeram radioquimioterapia.

Estudos	Pacientes	Radioterapia	QT
Tan et al. 2005 ¹⁸	72	97,3%	70,2%
Toita et al. 2012 ²⁷	71	89,0%	92,0%
Ghandi et al. 2013 ²⁸	44	100,0%	100
RTOG 1203 ²⁹	278	96,2%*	ND
Jakubowicz et al 2014 ²³	120	98,3%	78,3%
Izmajlowicz et al. 2017 ²⁶	176	90,1%	65,7%

RT: Radioterapia isolada; ND: Não descrito; *Terminaram conforme o planejado.

OBJETIVOS

1. Avaliar a toxicidade aguda nos tratamentos de radioterapia isolada e radioquimioterapia em pacientes portadoras de câncer de colo de útero

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra de interesse foi composta por pacientes portadoras de câncer de colo de útero, sem restrição de idade ou estadiamento, que realizaram radioterapia no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú – SP (HAC) iniciados no ano de 2016, podendo ser braquiterapia ou teleterapia. Esses foram divididos em dois grupos: um que fez radioterapia isolada e outro que realizou radioquimioterapia. A coleta informações foi feita de forma retrospectiva e se deu por meio de formulário padrão - ANEXO I – a partir de busca ativa em prontuários físicos e eletrônicos.

Foi usados para classificação de toxicidade a escala de graduação da *National Institute of Health - National Cancer Institute* – NIH-NCI (Institutos Nacionais de saúde – Instituto Nacional de Câncer), conhecido como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE (Guia para notificação de reações Adversas Frequentes em oncologia - em português), em sua quinta versão (v5.0) publicada em 2017²² – ANEXO II. Como a busca era retrospectivos, os termos procurados foram adaptados para melhor se enquadrarem nos internacionalmente usados. As pacientes foram estadeadas nas duas classificações existentes, a classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO, versão 2009, e *American Joint Committee on Cancer* – AJCC, versão 2017. Os dados coletados foram compilados e manipulados utilizando tabelas e ferramentas disponíveis no programa Excel (Microsoft, EUA).

O tratamento de teleterapia no HAC é realizado nos aceleradores CLINAC 600C e CLINAC CX (Varian, Palo Alto, USA). Os pacientes são tratados com técnica 2D, simuladas com fluoroscopia, ou 3D, realizando simulação virtual com tomografia computadorizada, ambas utilizando quatro campos em técnica “Box”. A dose habitual é 45Gy em 25 frações, com dose dia de 1,8Gy, aplicadas de segunda a sexta com folgas no sábado e domingo. A complementação de dose, “Boost”, em paramétrios é realizado em todos os pacientes que possuem neoplasia infiltrando nesta região, com dose de 9-10Gy em 5 aplicações.

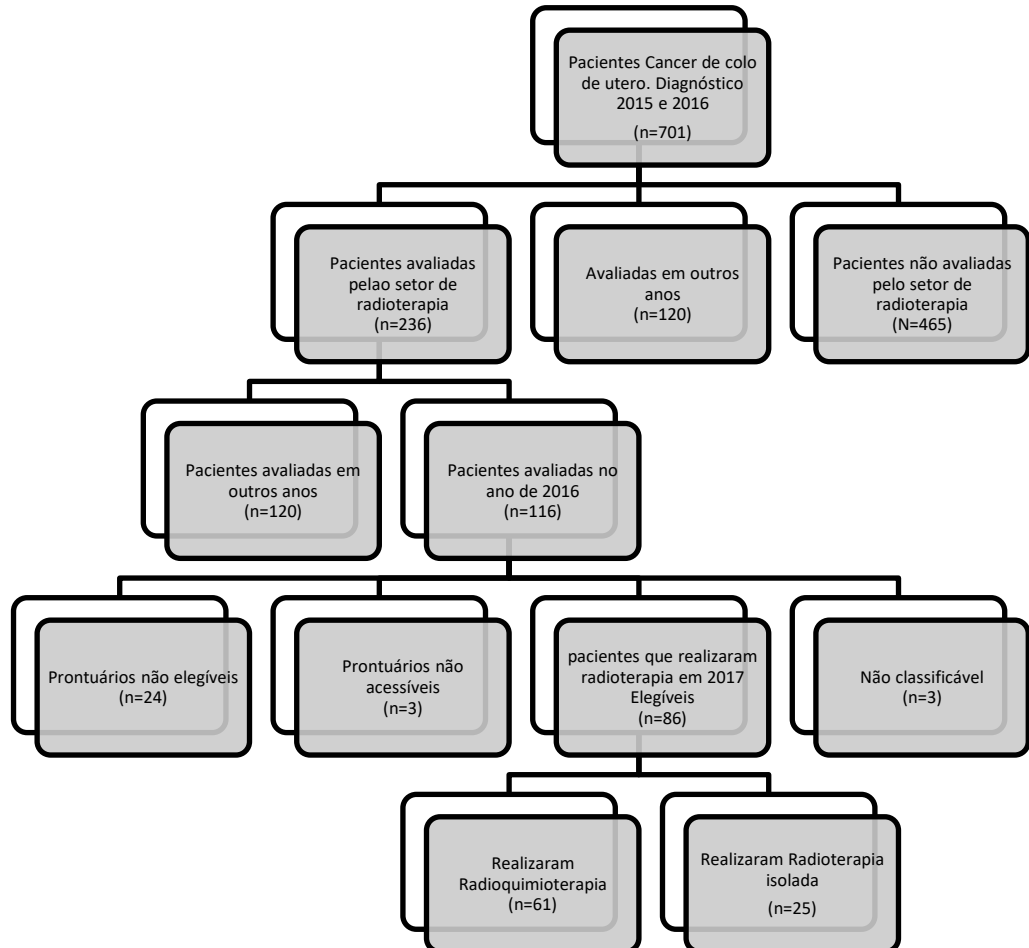
O tratamento de braquiterapia é realizada no aparelho GammaMed (Varian, Palo Alto, USA) com a técnica de *remote afterload* de alta taxa de dose com o

radioisótopo *Iridium 192*. A aplicação é realizada por duas técnicas intracavitárias: completa ou de superfície. A completa, para pacientes não operadas, consiste em utilizar sonda para realizar dose intrauterina e no colo, pode ser realizada com aplicador de Fletcher, com sonda e ovoide, ou com aplicador de sonda e anel. Já a técnica de superfície, reservados a pacientes histerectomizadas, é realizada com aplicador cilíndrico.

A dose habitual é de 28-30Gy em quatro aplicações (7-7,5Gy por aplicação) para BQT completa e de 24-26Gy em quatro aplicações (6-6,5Gy por aplicação) para a de superfície, podendo esta ser aplicada na superfície vaginal ou a meio centímetro de profundidade quando existe doença viável ou margem comprometida. As aplicações de BQT são realizadas entremeadas ao tratamento de teleterapia, salvo em tumores “*Bulky*”, onde se espera de duas a três semanas de teleterapia para iniciar a BQT. Foram consideradas pausas no tratamento a parada de mais de um dia consecutivo de tratamento na radioterapia.

O hospital não possui controle de entrada de paciente por setor específico por diagnóstico, mas com a ajuda do departamento de Registro Hospitalar de Câncer, do HAC, foi elaborada uma lista de pacientes diagnosticadas com câncer de colo de útero nos anos de 2015 e 2016. Foram encontrados 701 pacientes e, usando os critérios de inclusão da pesquisa, a amostra final usada foi composta por 86 pacientes, conforme demonstrado em Diagrama 01. Destes prontuários avaliados, 61 foram pacientes que realizaram radioterapia e quimioterapia concomitantes – RQT e 25 pacientes, radioterapia isolada – RT.

Diagrama 01 – Processo de seleção dos pacientes elegíveis.



RESULTADOS

As pacientes eram provenientes de 54 cidades diferentes, sendo Jaú e Avaré as que apresentaram mais pacientes, seis cada uma, e 36 cidades com apenas um paciente cada. Todas as cidades são do estado de São Paulo, a mais longe à 444km do Hospital Amaral carvalho.

Dentre as características gerais – Tabela 07, a idade média da amostra toda foi de 50 anos (variação 22-87), 48 anos (22-75) para o grupo de RQT e 53 (26-87) para o RT. A maioria das pacientes tem mais de 40 anos (71%), sendo mais marcante esta característica no braço RT (80% Vs 67% RQT). A histologia mais frequente foi o Carcinoma Espinocelular, sendo mais comum com grau III de diferenciação histológica, mas dois pacientes apresentavam subtipos histológicos de pior prognóstico, um Carcinoma Basaloide e um Carcinoma de Células Claras.^{4,8}

Dentre os pacientes, a classificação TMN mais frequente, no grupo RQT, foi T2b com 25 pacientes, e no grupo RT, o T1b1 com cinco pacientes. Dois pacientes já apresentavam recidivas locais quando iniciaram a radioterapia, sendo um no pós-operatório menor que três meses com recidiva em fundo vaginal, sem mudança de estadiamento, e outro, com mais tempo de operado e com mudança de estadiamento – inicial T1b1 e posteriormente rT2a sem acometimento linfonodal. Nenhum paciente possuía metástases à distância ao início do tratamento de radioterapia. O estadiamento AJCC mais comum foi IIIB com, 27 pacientes em toda a amostra, devido ao número de pacientes com acometimento linfonodal. Dos 37 pacientes que tiveram indicação de radioterapia pós-operatória, somente 15 foram por motivo de margem comprometida, sendo que dois pacientes tiveram dois sítios de comprometimento. A média de linfonodos retirados, entre os pacientes que sofreram algum tipo de linfadenectomia, foi de 10,4 linfonodos (3-19) com acometimento médio de 2,07(1-5).

Dos 86 pacientes, 85 (99%) realizaram teleterapia e 75 (87%) realizaram braquiterapia. Foram registradas pausas em 33 pacientes, com média de 14,5 dias (variação 3-39), mas nenhuma delas decorrente de toxicidade do tratamento. Três

pacientes tiveram prescritas braquiterapia, mas não o fizeram, um por não tolerar o posicionamento, um por abandono de todo o tratamento e outro por estenose de orifício de colo, não permitindo arquitetura de planejamento.

Tabela 07 – Principais características dos pacientes

Características dos pacientes	Todos os pacientes (n=86)	RQT (n=61)	RT (N=25)
Média de idade no diagnóstico (variação),anos	50(22-87)	48(22-75)	53(26-87)
<40 (%)	25(29)	20(33)	5(20)
≥40 (%)	61(71)	41(67)	20(80)
≥70 (%)	7(8)	4(7)	3(12)
Subtipos histológicos			
Adenocarcinoma (%)	6(7)	3(5)	3(12)
Adenocarcinoma Subtipos (%)	8(9)	7(11)	1(4)
Carcinoma Espinocelular (%)	65(76)	47(79)	18(72)
Carcinoma outros subtipos (%)	6(7)	4(7)	2(8)
NIC III	1(1)	0(0)	1(4)
Grau de Diferenciação Histológico			
I (%)	11(13)	5(8)	6(24)
II (%)	21(24)	14(23)	7(28)
III (%)	31(36)	23(38)	8(32)
Não Aplicável (%)	3(3)	2(3)	1(4)
Não Descrito (%)	20(23)	17(28)	3(12)
Status Tumor (Classificação T)			
ND (%)	4(5)	1(2)	3(12)
Tis (%)	1(1)	0(0)	1(4)
T1 (%)	21(25)	12(20)	9(36)
T2 (%)	38(44)	32(52)	6(24)
T3 (%)	15(17)	10(16)	5(20)
T4 (%)	7(8)	6(10)	1(4)
Status Linfonodal (Classificação N)			
N0 (%)	63(78)	43(70)	20(80)
N1 (%)	19(22)	17(28)	2(8)
Não Descrito (%)	4(5)	1(2)	3(12)
Primeiro Tratamento			
Cirurgia (%)	35(41)	25(41)	14(56)
Quimioterapia (%)	17(20)	14(23)	3(12)
Radioterapia (%)	34(40)	20(33)	8(32)
Realizaram Cirurgia			
Sim (%)	44(51)	29(46)	15(60)
Não (%)	42(49)	32(54)	10(40)
Indicações da Radioterapia			
Adjuvante (%)	37(43)	22(36)	15(60)
Anti-hemorrágica (%)	4(5)	0(0)	4(16)
Curativo (%)	41(48)	38(62)	3(12)
Neoadjuvante (%)	1(1)	1(2)	0(0)
Paliativo (%)	3(3)	0(0)	3(12)

RQT: Radioquimioterapia; RT: Radioterapia isolada; NA: Não aplicável.

Completaram o tratamento de radioterapia 81 dos pacientes (94,2%), com índices de 93,4% (57 pacientes) no grupo de RQT e 96% (24 pacientes) no grupo de RT. O tempo médio de término do tratamento foi de 70 dias (variação 1-169) para

toda a amostra e de 78 dias (3-169) no braço RQT e RT, foi de 51 dias (1-104) no RT.

Tabela 08 – Detalhes do tratamento dos Pacientes que fizeram radioquimioterapia.

Tratamento de Quimioterapia	RQT n=61
Média de Ciclos de Quimioterapia (variação)	5,7(1-10)
Terminaram o tratamento de Radioquimioterapia	57(93,4)
Abandonos	4(6,6)
Não concluíram algum etapa	12(19,7)
Terminaram como o planejado	45(73,7)

RQT: Radioquimioterapia

Sobre todo o tratamento de radioquimioterapia, 12 pacientes (19,7%) não completaram o tratamento de radioterapia e o mínimo de cinco ciclos, e considerando somente a amostra que terminou o tratamento radioterápico, significa mais de um quinto (21,05%) do grupo. Dos estudos averiguados com grupo somente de pacientes que realizaram a radioquimioterapia - Tabela 09, todos, inclusive o presente estudo, possuem taxa superiores a 90% de término da radioterapia conforme o planejado. Mas se olharmos sob o ponto de vista de que terminaram a radioterapia e quimioterapia, conseguiu-se 73,7% dos 61 pacientes, sendo descrito na literatura valores de até 90%,²⁷ mas também, com discordância de calendário de aplicações da terapêutica de até 44,8%.²⁶ A quimioterapia realmente apresenta baixa adesão até o final, sendo a maior causa de falha nos ciclos toxicidade hematológica, que não foi alvo deste presente estudo, mas a taxa de conclusão do mínimo de cinco ciclos foi similar aos já publicados (65,7-92%).^{18,23,26-28}

Tabela 09 – Tamanho das amostras e proporção de pacientes que completaram o tratamento de radioterapia e quimioterapia dentre os que fizeram radioquimioterapia.

Estudos	Pacientes	Radioterapia	QT
Tan et al. 2005 ¹⁸	72	97,3%	70,2%
Toita et al. 2012 ²⁷	71	89,0%	92,0%
Ghandi et al. 2013 ²⁸	44	100,0%	ND
RTOG 1203 ²⁹	278	96,2%*	ND
Jakubowicz et al 2014 ²³	120	98,3%	78,3%
Izmajlowicz et al. 2017 ²⁶	176	90,1%	65,7%
Presente Estudo	61	93,4%	75,6%

QT: quimioterapia; ND: Não descrito; *Terminaram conforme o planejado.

Dentre os pacientes que não receberam quimioterapia, 18 teriam indicação. Os motivos para não foram variados, desde tratamento paliativo, quatro pacientes com dose habitual, recusa em fazer o tratamento em dose habitual, tratamentos paliativos para controle hemorrágico com doses muito altas por dia, três pacientes, e, em alguns, por reações em quimioterapia neoadjuvante com contra-indicação da concomitância, cinco pacientes. Os demais, que não fizeram QT, não tiveram o motivo descrito no prontuário.

A toxicidade aguda afetou 63 pacientes, o que corresponde a 73,26% de toda a amostra. A maioria, 40 casos (46,57%), com somente com uma queixa, e 23 pacientes (26,74%) apresentaram duas ou mais queixas. Alguns efeitos adversos não foram possíveis de serem classificados em gravidade. Somente 13 reações (13,68%) de 95 foram graves, sendo somente um paciente (1,16%) apresentou evento grau IV, com hiporexia grave e teve ciclos de QT suspensa após. A maior ocorrência de eventos foi no aparelho urinário, com um total de 34 eventos (39,53%), sendo apenas dois de grau III, seguido de diarreia com 18 (20,93%) casos, e vômitos com 12 (13,95%) casos. Houve um caso de tromboembolismo pulmonar no grupo de RQT, com relatos na literatura do aumento de da incidência de tromboembolismo quando em uso de cisplatina em alguns tipos de câncer, como o de bexiga.¹⁸

Quando se compara os grupos de RQT e RT – Tabela 10, a incidência de eventos agudos foi bem maior no grupo que fez uso de quimioterapia. Do total de 91 efeitos adversos registrados, 74 (81,3%) foi do braço de RQT e somente 17 (18,7%) do RT. Todos os eventos grau III e IV foram do grupo RQT (13 casos – 17,57% desta amostra, 14,28% da geral), valor bem menor do que descrito nos primeiros trabalhos (35-44%),¹³⁻¹⁶ mas um pouco acima das publicações que avaliaram somente este grupo de pacientes (4-11,6%).^{23,28} Tal toxicidade pode ser notada pelo número de abandonos, quatro casos, e número de pacientes que não concluíram os cinco ciclos de quimioterapia por toxicidade, doze.

A toxicidade mais frequente foi cistite, afetando 40,98% dos pacientes no grupo RQT e 32% dos casos no grupo RT. Em seguida, diarreia afetou 22,95% do

grupo RQT versus 8% do RT. Vômitos, a terceira mais frequente, atingiu 16,39% do grupo RQT versus 8% do RT. A frequência da toxicidade fadiga ficou em 13,11% no braço RQT e somente 4% no braço RT. A apresentação de mucosite ocorreu com o mesmo numero de pacientes, somente um, mas com frequência bem diferentes devido ao tamanho da amostra (1,64% RQT Vs 4% RT). Sintomas como Hiporexia (6,56% dos casos) e dor abdominal/pélvica (6,56% dos casos) só foram relatados no braço de RQT. Nenhum paciente teve estenosa vaginal relatado nem durante o procedimento de braquiterapia ou após termino de tratamento.

Tabela 10 – Toxicidade aguda entre os grupos analisados

Toxicidade Aguda	Grau						
	Sim, NC	I	II	III	IV	ND	0
Grupo Radioquimioterapia (n=61)							
Mucosite (%)	0(0)	0(0)	1(1,6)	0(0)	0(0)	19(31,1)	41(67,2)
Vômitos (%)	0	3(4,9)	3(4,9)	4(6,6)	0(0)	18(29,5)	33(54,1)
Diarreia (%)	1(1,6)	7(11,5)	5(8,2)	1(1,6)	0(0)	18(29,5)	29(47,5)
Cistite (%)	1(1,6)	19(31,1)	3(4,9)	2(3,3)	0(0)	15(24,6)	21(34,4)
Estenose vaginal (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	18(29,5)	43(70,5)
Dor abdominal/pélvica (%)	0(0)	1(1,6)	3(4,9)	0(0)	0(0)	18(29,5)	39(63,9)
Náuseas (%)	0(0)	2(3,3)	4(6,6)	2(3,3)	0(0)	18(29,5)	35(57,3)
Anorexia/Hiporexia (%)	0(0)	1(1,6)	1(1,6)	1(1,6)	1(1,6)	18(29,5)	39(63,9)
Astenia/fadiga (%)	0(0)	3(4,9)	3(4,9)	2(3,3)	0(0)	18(29,5)	35(57,3)
Total de eventos (%), n=74	2(2,7)	36(48,6)	23(31,1)	12(16,2)	1(1,3)	-	-
Agrupados (%), n=74	61(82,4)			13(17,56)		-	
Grupo Radioterapia Isolada (n=25)							
Mucosite (%)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	2(8)	22(88)
Vômitos (%)	0(0)	1(4)	1(4)	0(0)	0(0)	2(8)	21(84)
Diarreia (%)	0(0)	1(4)	3(12)	0(0)	0(0)	2(8)	19(76)
Cistite (%)	1(4)	7(28)	1(4)	0(0)	0(0)	2(8)	14(56)
Estenose vaginal (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	23(92)
Dor abdominal/pélvica (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	23(92)
Náuseas (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	23(92)
Anorexia/Hiporexia (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	23(92)
Astenia/fadiga (%)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	2(8)	22(88)
Total de eventos (%), n=17	1(5,9)	10(58,8)	6(35,3)	0(0)	0(0)	-	-
Agrupados (%), n=17	17(100)			0(0)		-	

NC: Não classificável; ND: não descrito

A toxicidade averiguada foi comparável com a literatura – Tabela 11 – somente nos sintoma de vômitos, com 16,4% versus média de 21,23% e queixas urológicas, com 40,98% versus 32,65%. Todos os outros apresentaram valores bem maiores e discrepantes, com náuseas presente em até três quartos dos pacientes após aplicação.²⁶

Tabela 11 – Toxicidade aguda averiguada pelos estudos.

Estudos	Náusea	Vômitos	Diarreia	Fadiga	Urológica
Tan et al. 2005 ¹⁸	62,50%	23,61%	80,56%	ND	31,94%
Toita et al. 2012 ²⁷	73,24%	30,99%	76,05%	57,75%	9,86%
RTOG 1203 ²⁹	40,15%	14,87%	76,95%	68,03%	NA
Jakubowicz et al 2014 ²³	20%*	20%*	60,00%	ND	ND
Izmajlowicz et al. 2017 ²⁶	73,30%	20,90%	51,20%	ND	47,80%
Presente Estudo	13,12%	16,40%	22,94%	13,12%	40,98%

NA: não avaliado; ND não descrito; *Náuseas e vômitos.

Duas hipóteses existem para explicar tal diferença. Existe uma omissão de queixas dos pacientes em consultas de controle para sintomas simples, que não afetam as atividades diárias e são muitas vezes explicados durante a primeira consulta como naturais da radioterapia. Outro fato, é que, muitos pacientes sentem receio de terem seus tratamentos interrompidos ao relatarem reações adversas de qualquer natureza, e, assim, não relatam em nenhum momento aos médicos.

Tabela 12 – Toxicidade aguda dos subdivida entre graus I-II e III-V

Toxicidade	Grau	Estudos					
		Tan et al. 2005	Toita et al. 2012	Ghandi et al. 2013	Jakubowicz et al 2014	Izmajlowicz et al. 2017	Presente estudo
Diarreia	1-2	79,2%	70,4%	ND	55,0%	49,4%	21,3%
	3-4	1,4%	5,6%	15,9%	5,0%	1,2%	1,6%
Fadiga	1-2	ND	54,9%	ND	ND	ND	9,8%
	3-4	ND	2,8%	ND	ND	ND	3,3%
Náuseas	1-2	62,5%	70,4%	ND	16,7%*	63,9%	9,8%
	3-4	0,0%	2,8%	ND	3,3%*	9,3%	3,3%
Vômitos	1-2	23,6%	31,0%	ND	16,7%*	20,9%	9,8%
	3-4	0,0%	0,0%	4,6%	3,3%*	0,0%	6,6%
Urológica	1-2	31,9%	7,0%	ND	ND	47,8%	37,7%
	3-4	0,0%	2,8%	6,8%	ND	0,0%	3,3%

ND: Não descrito; *Náuseas e vômitos;

E isto pode ser percebido quando se analisa separadamente casos leves e graves – Tabela 12. Casos leves apresentam grande diferença com a literatura, mas se pode notar uma incidência similar de toxicidades grau III e IV, como exemplo em vômitos, são descritos em 3,3-4,6%^{23,28} e neste estudo foi encontrado 6,6%. Outro exemplo é a presença de náusea em 2,8% do pacientes do estudo de Toita et al.²⁸, 3,3% de Jakubowicz et al.²³ e 9,3% Izmajlowicz et al.²⁶ versus 3,3% aferidos no

HAC. Mas no geral, o número de eventos graves foi pequeno, e somente impediu o seguimento da QT em um caso de hiporexia.

Assim, verificamos que a maioria dos sintomas é reversível, com um grande ganho de resultado ao se associar a quimioterapia à radioterapia, apresentando um bom custo benefício e não contra indicando concomitância.

CONCLUSÃO

O tratamento de radioquimioterapia apresenta mais efeitos adversos agudos que o de radioterapia isolada (81,4% RQT Vs 16,68% RT), sendo esse também responsável por toda a toxicidade grave reportada (13 eventos). A toxicidade mais frequente foi cistite (41% RQT Vs 32% RT), seguido de diarreia (23% RQT Vs 16% RT), vômitos (16% RQT Vs 8% RT) e Fadiga (13% RQT Vs. 4% RT). Somente pacientes do braço RQT apresentaram náuseas (13,1%), hiporexia (6,6%) e dor abdominal/pélvica (6,5%). Mas, mesmo no grupo de maior toxicidade, tratamento de Radioterapia foi concluído em 93,44 % dos casos. Assim, a maior toxicidade aguda é composta por sintomas reversíveis que não contraindicam a associação da quimioterapia pelos benefícios desta, sendo um substituto seguro à cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernard WS, Christopher PW, Editores. *World Cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer*. Lyon: WHO Press. 2014: 465-80.
2. Ministério da saúde (BR) - Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017:37-8 [citado 29 mar 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. *American Cancer Society* (EUA). *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta: *American Cancer Society*; 2014:22-3 [citado 29 mar 2018]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf>
4. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, Editores. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013:6;1355-425
5. Frumovitz M, Goff B, Dizon DS, Falk SJ, Editores. *Invasive Cervical Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Manifestations, and Diagnosis. Uptodate*, 2018 [citado 29 mar 2018]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Editores. *Patologia – Bases Patológicas das doenças*. 7ed (Tradução de Zacharias MC et al.) Rio de Janeiro: Elsevier. 2005:1119-28
7. Ministério da Saúde (BR). *Cadernos da atenção Básica 13 - Controle dos cânceres do colo do útero e da mama*. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.
8. Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, Editores. *Radioterapia em oncologia*. 2ed. São Paulo: ATHENEU. 2013:61-83;291-297;939-74;1204;209.
9. Katz A, Costa FP, Barini, G, Fernandes GS, Ferrari CL, Hoff PMG, Editores. *Oncologia Clínica Terapia Baseada em Evidências. Tumores Sólidos*. Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. 3ed. São Paulo. Hospital-Sírio Libanês. 2017:313-26.

10. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. *FIGO CANCER REPORT 2015 Cancer of the Cervix Uteri*. Int. J Gynecol Obstet. Suppl. 2015;(131):S88-S95.
11. Amin MB, Editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. AJCC – American joint Committee on Cancer. 8ed. Chicago: Springer. 2017;3:649-59.
12. NCCN *Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline) Version 1.2018*. National Comprehensive Cancer Network. 2017. [citado 02 abril 2018]. Disponível em: <http://www.nccn.org/>
13. Peters III WA, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. *Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy after Radical Surgery in High-Risk Early Stage Cancer of Cervix*. J Clin Oncol. 2000;(8)18:1606-13.
14. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, et al. *Cisplatin, Radiation and Adjuvant Hysterectomy Compared With Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma*. N Engl J Med. 1999; 340:1154-1161 DOI: 10.1056/NEJM199904153401503.
15. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. *Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer*. N Engl J Med. 1999; 340:1137-1143. DOI: 10.1056/NEJM199904153401501.
16. 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; 340:1144-1153 DOI: 10.1056/NEJM199904153401502.
17. 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.
18. Tan LT, Russel SR, Burgess L. *Acute toxicity of Chemo-radiation For Cervical Cancer: The Addenbrooke's Experience*. Clin Oncol. 2005;16:255-260.
19. González AD, Zarbá JJ, Patel JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, 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):1678-1685. Epub 2011 March 28, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1966.
20. Hall EJ, Glaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist. 6ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012:7-10.
21. Shrieve CD, Loeffler JS. *Human Radiation Injury.* 1ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:155-62.
22. National Institute of Health - National Cancer Institute (US). *Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE.* U.S. Department Of Health And Human Services. 2017:1 [citado 02 abril 2018]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
23. Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, Reinfuss M, Walasek T, Luczynska E. *Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer.* J Gynaec Oncol. 2014;25(4):393-99.
24. *The Radiation Therapy Oncology Group (EUA) – Cooperative Group Common Toxicity Criteria* [Citado em 10 abr 2018] Disponível em: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx>
25. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC).* Int J Radiation Oncology Biol Phys. 1995;31(5):1341-1346.
26. Izmałłowicz B, Rusiecka M, Sztuder A, Stępień M, Ignatowicz-Pacyna A, Słocka-Romaniuk B, et al.. *Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical cancer patients.* Adv. Clin. Exp. Med. 2017;26(4):587-594.
27. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, et al.. *Feasibility and Acute Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) With High-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² Weekly Cisplatin for Japanese Patients With Cervical Cancer: Results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066)* . Int J Gynecol Cancer. 2012;22(8):1420-26.
28. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al.. *Early Clinical Outcomes and Toxicity of Intensity Modulated Versus*

- Conventional Pelvic Radiation Therapy for Locally Advanced Cervix Carcinoma: A Prospective Randomized Study.* Int J Radiation Oncology. Biol. Phys. 2013;87(3):543-48.
29. *The Radiation Therapy Oncology Group (EUA). RTOG 1203 A Randomized Phase III Study of Standard vs. IMRT Pelvic Radiation for Post-Operative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer (TIME-C).* [Citado em 13 abr 2018] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

ANEXO I

FORMULÁRIO PADRÃO

Paciente: _____ RGP: _____
 Data de Nascimento: __/__/____ Idade: ____ Diagnóstico por CID: _____
 Data do diagnóstico patológico: __/__/____
 Tipo histológico: _____ CID Morfológico: _____
 Não disponível
 Grau histológico: 1 2 3 4 5 Não descrita
 Estádio clínico (TMN): _T__N__M__ Não disponível
 Estádio clínico (AJCC): I IA1 IA2 IB IB2 II IIA
 IIA1 IIA2 IIB IIIA IIIB IVA IVB
 Estádio clínico (FIGO): I IA1 IA2 IB IB2 II IIA
 IIA1 IIA2 IIB IIIA IIIB IVA IVB
 Data da avaliação especializada: __/__/____ Não disponível
 Tempo de espera após biópsia: __ dias meses anos
 Data do início de tratamento: __/__/____ Não disponível
 Tempo de espera após biópsia: __ dias meses anos
 Tempo de espera após avaliação do especialista: __ dias meses anos
 Descrição clínica: Não disponível
 Tamanho: __X__ cm Não descrito
 Paramétrios: Livres Infiltrados por neoplasia Não descrito
 Extensão até parede pélvica: Sim Não Não descrito
 Invasão vaginal: dois terços superiores Terço inferior Não Não descrito
 Invasão de bexiga: Não Sim Não descrito
 Invasão retal: Não Sim Não descrito
 Realizou exames de imagem para estadiamento: Não Sim Não disponível
 Houve mudança de estadiamento após exames de imagem: Não Sim Não disponível
 Houve mudança de conduta após exames de imagem: Não Sim Não disponível
 Foi realizado exames urológicos? Não Sim Não disponível
 Quais: Urografia excretora Cistoscopia outros _____
 Primeiro Tratamento: Quimioterapia Radioterapia radioquimioterapia Cirurgia
 Não disponível
 Objetivo terapêutico: Curativo Neoadjuvante/indução Paliativo Controle local
 Não disponível
 Achados patológicos:
 Tamanho: __X__ cm
 Paramétrios: Livres Infiltrados por neoplasia
 Infiltrado Peri neural: Não Sim Não descrito
 Infiltrado Linfo vascular: Não Sim Não descrito
 Invasão estromal: superficial mediana profunda
 Linfonodos: Não Acometidos __/____ Não descrito
 Anexos invadidos: Não Sim Unilateral Bilateral Não descrito
 Invasão vaginal: Não dois terços superiores Terço inferior Não descrito
 Invasão de bexiga: Não Sim Não descrito
 Invasão retal: Não Sim Não descrito
 Margem comprometida: Não Sim Não descrito
 Outro: _____
 Tempo de diagnóstico: __ dias meses anos
 Tempo de FU após RXT: __ dias meses anos
 Tempo de FU após término do tratamento: __ dias meses anos
 Tratamento de radioterapia:
 Objetivo da radioterapia: Curativo Neoadjuvante Paliativo anti-hemorrágico
 Não disponível

Braquiterapia: Não Sim Não descrito
 Tipo: Completa Cilindro
 Dose: 600cGy na SV 650cGy na SV 700cGy ponto A 700cGy ponto A
 outra: _____
 Dose total realizada: _____ cGy/_____ aplicações
 FV/Ponto A dir. _____ cGy ponto A esq.
 Dose Bexiga: _____ cGy Dose reto: _____ cGy
 Teleterapia: Não Sim Não descrito
 Realizou no HAC: Não Sim
 Técnica: 2D 3D 3D-IMRT
 Dose principal: 4500Gy/25fr 5040cGy/28fr outra: _____ cGy/___ fr.
 Limite Superior do campo: L5/S1 L4/L5
 Boost parâmetros: 1000Gy/25fr 900Gy/5fr Outra
 Bloco central: Não Sim Não descrito
 Pausa no tratamento: Não Sim ___ dias pausa por boost
 pausa não relacionada à toxicidade: _____

Reações no tratamento:

Agudas:

Mucosite: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Gastroenterite/Vômitos: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Retite/Diarreia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Cistite: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Estenose vaginal: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Dor pélvica/abdominal: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Náuseas: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Hiporexia/Anorexia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Astenia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4

Outras: _____

Reações no tratamento:

Crônicas:

Mucosite: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Gastroenterite/Vômitos: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Retite/Diarreia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Cistite: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Estenose vaginal: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Dor pélvica/abdominal: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Náuseas: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Hiporexia/Anorexia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Dispareunia: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Linfedema MMII: Não Sim Não descrito
 Grau 1 2 3 4
 Alopecia/Fadiga: Não Sim Não descrito

Grau () 1 () 2 () 3 () 4
Menopausa precoce: () Não () Sim () Não descrito
Incontinência urinária: () Não () Sim () Não descrito
Outras: _____

ANEXO II

Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0

National Institute of Health - National Cancer Institute – NIH-NCI

Used Terms

Toxicidade	1	2	3	4	5
Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.					
Pelvic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the pelvis.					
Alopecia	Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a decrease in density of hair compared to normal for a given individual at a given age and body location.					
Anal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by ulceration or inflammation of the mucous membrane of the anus.					

Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
-----------------	--	---	--	--	-------

Definition: A disorder characterized by a loss of appetite.

Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications, or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
------------------------------	--	---	--	---	-------

Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.

Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
-----------------	--	--	---	--	-------

Definition: A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements.

Dyspareunia	Mild discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort relieved with use of vaginal lubricants or estrogen	Moderate discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort or pain partially relieved with use of vaginal lubricants or estrogen	Severe discomfort or pain associated with vaginal penetration; discomfort or pain unrelieved by vaginal lubricants or estrogen	-	-
Definition: A disorder characterized by painful or difficult coitus.					
Edema limbs	5 - 10% inter-limb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; swelling or obscuration of anatomic architecture on close inspection	>10 - 30% inter-limb discrepancy in volume or circumference at point of greatest visible difference; readily apparent obscuration of anatomic architecture; obliteration of skin folds; readily apparent deviation from normal anatomic contour; limiting instrumental ADL	>30% inter-limb discrepancy in volume; gross deviation from normal anatomic contour; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to excessive fluid accumulation in the upper or lower extremities.					
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.					
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-

Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Premature menopause	-	Present	-	-	-
Definition: A disorder characterized by premature ovarian failure. Symptoms may include hot flashes, night sweats, mood swings, and a decrease in sex drive. Laboratory findings include elevated luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH.)					
Vaginal stricture	Asymptomatic ; mild vaginal shortening or narrowing	Vaginal narrowing and/or shortening not interfering with physical examination	Vaginal narrowing and/or shortening interfering with the use of tampons, sexual activity or physical examination		Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the vaginal canal.					
Vomiting	Intervention not indicated	Outpatient IV hydration; medical intervention indicated	Tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					