



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

LEANDRO SANTOS DE ARAÚJO RESENDE

**AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA COMO FATOR
PROGNÓSTICO EM MULHERES COM CÂNCER
DE COLO UTERINO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Sophie Françoise Mauricette Derchain

**Botucatu
2021**

LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE

**AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA COMO FATOR
PROGNÓSTICO EM MULHERES COM CÂNCER DE
COLO UTERINO**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutor em
Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Sophie Françoise Mauricette Derchain

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Resende, Leandro Santos de Araujo.

Avaliação da sarcopenia como fator prognóstico em
mulheres com câncer de colo uterino / Leandro Santos de
Araujo Resende. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Coorientador: Sophie Françoise Mauricette Derchain

Capes: 40101150

1. Colo uterino - Câncer. 2. Radioterapia.
3. Tomografia. 4. Prognóstico. 5. Sarcopenia.

Palavras-chave: Câncer de colo uterino; Prognóstico;
Radioterapia; Sarcopenia; Tomografia computadorizada.

"À minha filha Luísa Goulart Resende, que chegou em 2020 para me ensinar o real sentido da vida".

AGRADECIMENTOS

Em 2017 iniciei uma nova etapa que muitos achavam que eu jamais concluiria. Hoje, agradeço, inicialmente, a Deus, por me dar vida, força e paz espiritual para iniciar e finalizar mais essa etapa na minha vida profissional.

À minha esposa Núbia, que sempre me incentivou, motivou e jamais mediu esforços para me apoiar e nunca desistir.

Minha família, especialmente meus pais, que sempre me ensinaram que o estudo é o caminho para conseguir o conhecimento, que representa algo que ninguém jamais poderá tirar de mim. Impossível esquecer do meu avô, Dr. José Pereira de Resende, que sempre terei como exemplo de médico a ser seguido.

Minha gratidão ao mestre e amigo, Prof. Dr. Agnaldo, que jamais duvidou que chegaríamos ao final, desde nossa primeira reunião, ainda em Brasília.

Um parágrafo à parte para aquela que serve continuamente como minha inspiração acadêmica, médica e pessoa, Prof^a. Dr^a. Sophie Françoise Mauricette Derchain. Sem dúvida ela foi muito mais que minha coorientadora deste projeto. Sem ela eu jamais teria terminado essa tese e adquirido todo conhecimento. Jamais poderei compensar todo esforço feito por mim.

Aos professores do curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – SP, nominalmente: Professora Débora Cristina Damasceno Meirelles dos Santos, Professora Izildinha Maesta, Professora Tamara Beres Lederer Goldberg, além do Professor Robson Francisco Carvalho. Uma referência sempre deve ser feita ao meu primo, Prof. Dr. Luís Antônio de Lima Resende, que me apresentou a Faculdade, ainda na minha graduação.

Aos professores do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (Unicamp), na figura do Prof. Dr. Luís Otávio Sarian, Prof. Dr. Rodrigo Menezes Jales e o Dr. Patrick Nunes Pereira.

Agradeço também aos professores que me ensinaram e incentivaram nessa trajetória acadêmica, ainda na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), na saudosa Uberaba – MG, especialmente os professores Dr. Eddie Fernando Candido Murta, Dr. Paulo José Maluf, Dr. Mario León Silva-Vergara, Dr. Dalmo Correia Filho, Dr. Marco Fábio Prata Lima, Dr. Cléber Sérgio da

Silva e Dr. Javier Emílio Lazo Chica.

Aos colegas e amigos médicos, Prof. Dr. Maxwell Capsy Boga Ribeiro, Dr. Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa, Prof. Dr. Hudson Henrique Gomes Pires e Dr. Bernardo Campos Faria pela amizade e por sempre me apoiarem.

Meus demais amigos médicos, especialmente Marcelo Genovese Soares, Luís Otávio Manes Pereira, Geórgia Fontes Cintra, Thiago de Sá Oliveira, Joubert Fernandes Barbosa, Arilton Eleutério da Silva Júnior, a Daniel Bruttus.

À Solange Sako Cagliari, que tantas vezes se desdobrou para me ajudar, sabendo de todas as dificuldades que a distância sempre impôs ao meu projeto.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CAISM – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEC – carcinoma espinocelular

CEP – Comitê de ética e pesquisa

cm – centímetro

EUA – Estados Unidos da América

et al – *et alia*

Fig. – figura

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

g – Grama

HPV – Papillomavirus Humano

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de confiança

ILP - Intervalo livre de progressão

IMC – índice de massa corporal

kg – quilograma

l – Litro

m – Metro

mg – *miligrama*

mm – *milímetro*

OMS – Organização Mundial da Saúde

Ref. – Referência

RNM – Ressonância nuclear magnética

SG - Sobrevida global

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

Unicamp – Universidade Estadual de Campinas

vs. versus

RESUMO

Introdução: o câncer de colo uterino ainda apresenta alta incidência em países em desenvolvimento, como o Brasil, e é responsável por muitas mortes, especialmente quando diagnosticado na fase avançada. A sarcopenia é definida como perda generalizada de massa muscular e, quando presente nas pacientes com câncer de colo uterino, apresenta desfechos clínicos com pior prognóstico. **Objetivo:** avaliar a relação entre a sarcopenia pré tratamento, e as características da paciente e do tumor, tempo livre de progressão e a sobrevida global em mulheres com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia. **Sujeitos e métodos:** coorte retrospectiva com 210 mulheres com câncer de colo uterino atendidas e tratadas com radioterapia entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, no Caism/Unicamp. O diagnóstico de sarcopenia pré tratamento foi realizado por exames de tomografia computadorizada (TC). O nível de significância estatística foi considerado $<0,05$. **Resultados:** entre as 210 mulheres incluídas, 79 (38%) apresentavam sarcopenia pré tratamento. A taxa de sarcopenia pré tratamento foi significativamente maior em mulheres com menos de 50 anos ($p=0,03$), no menacme ($p=0,04$), com menor índice de massa corpórea ($p<0,001$) e com anemia ($p=0,02$). A sarcopenia pré tratamento não foi associada com o estágio, tipo histológico, trombocitopenia e efeitos adversos do tratamento. A sarcopenia pré tratamento também esteve significativamente associada com a resposta ao tratamento ($p<0,05$). A sarcopenia pré tratamento e o estágio da doença foram significativamente associados com menor intervalo livre de progressão (ILP) e menor sobrevida global (SG). Mulheres com doença em estádios iniciais (I e II) com sarcopenia tiveram menor ILP [HR=1,82 (IC95%=0,94 a 3,5) $p<0,01$] e menor SG [HR=2,33 (IC95%=0,92 a 5,92) $p<0,01$]. Da mesma forma, mulheres com doença em estádios avançados (III e IV) com sarcopenia apresentaram menor ILP [HR=1,8 (IC95%=1,15 a 2,8) $p<0,01$] e menor SG [HR=1,69 (IC95%=1,03 a 2,79) $p<0,01$]. **Conclusão:** a sarcopenia foi um fator de mal prognóstico nas mulheres com câncer do colo uterino tratadas com radioterapia. Sendo potencialmente modificável, a sarcopenia vem sendo motivo de estudos para diversos tipos de câncer.

Palavras-chave: câncer de colo uterino; sarcopenia; radioterapia; prognóstico; tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer still has a high incidence in developing countries, such as Brazil, and is responsible for many deaths, especially when diagnosed at an advanced stage. Sarcopenia is defined as a generalized loss of muscle mass and, when present in patients with cervical cancer, it has clinical outcomes with a worse prognosis. **Objective:** To assess the relationship between pre-treatment sarcopenia, patient and tumor characteristics, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in women with cervical cancer treated with radiotherapy. **Subjects and methods:** retrospective cohort of 210 women with cervical cancer treated and treated with radiotherapy between January 2016 and December 2018, at Caism/Unicamp. The diagnosis of pre-treatment sarcopenia was performed by computed tomography (CT) scans. The level of statistical significance was considered <0.05 . **Results:** among the 210 women included, 79 (38%) had pre-treatment sarcopenia. The pre-treatment sarcopenia rate was significantly higher in women under 50 years ($p=0.03$), in menacme ($p=0.04$), with lower body mass index ($p<0.001$) and with anemia ($p=0.02$). Pretreatment sarcopenia was not associated with stage, histological type, thrombocytopenia and adverse effects of treatment. However, pre-treatment sarcopenia was significantly associated with treatment response ($p<0.05$). Pretreatment sarcopenia and disease stage were significantly associated with shorter PFS and shorter OS. Women with disease in early stages (I and II) with sarcopenia had lower ILP [HR=1.82 (95%CI=0.94 to 3.5) $p<0.01$] and lower OS [HR=2.33 (95%CI=0.92 to 5.92) $p<0.01$]. Likewise, women with disease in advanced stages (III and IV) with sarcopenia had lower ILP [HR=1.8 (95%CI=1.15 to 2.8) $p<0.01$] and lower OS [HR= 1.69 (95%CI=1.03 to 2.79) $p<0.01$]. **Conclusion:** sarcopenia was a poor prognostic factor in women with cervical cancer treated with radiotherapy. Being potentially modifiable, sarcopenia has been the subject of studies for several types of cancer.

Keywords: cervical cancer; sarcopenia; radiotherapy; prognosis; computed tomography.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO-----	10
OBJETIVOS-----	15
OBJETIVO PRINCIPAL-----	15
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS-----	15
SUJEITOS E MÉTODOS-----	16
TIPO DE ESTUDO-----	16
CÁLCULO DE TAMANHO AMOSTRAL-----	16
SELEÇÃO DE SUJEITOS E COLETA DE DADOS-----	16
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO-----	16
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO-----	16
CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO-----	17
ASPECTOS ÉTICOS-----	17
VARIÁVEIS-----	17
TÉCNICAS, TESTES E EXAMES UTILIZADOS-----	20
COLETA E ANÁLISE DE DADOS-----	22
CONTROLE DE QUALIDADE-----	22
RESULTADOS-----	23
DISCUSSÃO-----	31
CONCLUSÕES-----	33
REFERÊNCIAS-----	34
ANEXO I-----	39
ANEXO II-----	40

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o 4º mais comum em mulheres no mundo, com mais de 600.000 novos casos em 2020, cerca de 85% diagnosticados em regiões menos desenvolvidas, como África e América Central e Sul¹. Foram mais de 340.000 óbitos em 2020, e aproximadamente 90% das mortes relacionadas com o câncer do colo uterino ocorrem nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Esse número representa 7,5% de todas as mortes por câncer em mulheres e se observa uma taxa de mortalidade 18 vezes maior em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, quando comparado com as taxas de países desenvolvidos^{1,2}. Esses dados deixam evidente uma diferença significativa dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, em relação aos países desenvolvidos, quando analisamos as prioridades em investimento na saúde pública, recursos de infra estrutura, tecnologia e estratégias de prevenção e tratamento².

No Brasil, o câncer de colo uterino é o 3º em incidência em mulheres, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, com estimativa de 16.710 novos casos no ano de 2020³. No entanto, existe uma discrepância muito grande, quando comparadas diferentes regiões. Enquanto na Região Norte é o mais incidente (25,6/100 mil), na Região Sudeste é o quarto mais incidente (9,9/100 mil)³. Quando analisamos os números de mortalidade, o câncer de colo uterino é o 4º mais comum, com mais de 6.500 mortes no ano de 2019, atrás dos casos de câncer de mama, pulmões e intestino grosso³.

O tipo histológico escamoso do câncer de colo uterino ainda representa 90% dos casos, porém, em alguns países, a proporção do adenocarcinoma aumentou em relação ao tipo escamoso⁴. Hoje, algumas casuísticas mostram uma prevalência de 70% dos escamosos e de 30% de adenocarcinoma⁵. Os tipos histológicos adenocarcinoma e adenoescamoso apresentaram aumento de incidência de 1-2% em 6 anos⁶. Existe, ainda, uma diferença de prognóstico entre pacientes com diferentes tipos histológicos, já que o adenocarcinoma é mais frequente em mulheres mais jovens e maior taxa de comprometimento linfonodal, quando comparadas com tipo escamoso^{6,7}.

Em relação à idade, dados dos Estados Unidos mostram que apenas 20% das mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino e 30% das mortes ocorrem em pacientes com 65 anos ou mais⁸; e nos dois tipos histológicos mostram um pior

prognóstico com idade avançada⁹. Quanto ao estágio, alguns estudos descrevem que, em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, cerca de 80% dos novos casos já se apresentam em fase avançada (IB2 ou mais) e, mais da metade desses, na fase III ou IV¹⁰. O estadiamento do câncer de colo uterino, proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 2018, inclui tamanho do tumor e invasão de órgãos adjacentes, além do acometimento de linfonodos e órgãos a distância¹¹.

Quanto ao tratamento do câncer de colo uterino avançado, independente do tipo histológico, a maioria dos estudos mostram um benefício da associação da quimioterapia com a radioterapia para pacientes com tumores avançados ou metastáticos (estágios IB2 – IVA)^{11,12}. O uso da platina em associação com a radioterapia para as pacientes com tumores localmente avançados apresenta um aumento da sobrevida livre de progressão e na sobrevida global, quando comparadas com pacientes tratadas exclusivamente com radioterapia¹³. Os esquemas mais utilizados ainda são com a platina, administrada semanalmente, associado a radioterapia, também chamado de quimio-radio sensibilização¹⁴. Durante o tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, as pacientes podem apresentar toxicidade gastrointestinal, que podem contribuir para perda de peso, redução na absorção de nutrientes, desnutrição e caquexia¹⁵.

A sarcopenia geralmente associada à perda de peso corporal, é a diminuição da massa muscular e é reconhecida como importante mudança que ocorre no processo de desenvolvimento da caquexia¹⁶. É considerada uma síndrome geriátrica e tem uma prevalência de 10 a 50% na população com mais de 65 anos de idade. Mesmo quando não está relacionada com o câncer, a caquexia apresenta efeitos negativos, que incluem: aumento do risco de quedas e fraturas, limitações das atividades diárias, deficiência física e aumento da mortalidade¹⁷. Segundo o consenso Europeu, os critérios para diagnóstico de sarcopenia consistem na redução da massa muscular, associado à redução do desempenho físico e fraqueza muscular; e pode ser dividido em três estágios: pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia severa¹⁸. O primeiro estágio é definido pela redução isolada de musculatura esquelética; enquanto a sarcopenia inclui, além dessa redução, fraqueza muscular ou redução do desempenho físico; e nos casos severos apresenta os três critérios descritos¹⁷.

Os exames de imagem que podem ser usados para identificar a redução da

massa muscular esquelética são: densitometria por emissão de raios X de dupla energia, ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia. Apresentam diferenças como: custo, exposição a radiação, disponibilidade e complexidade do equipamento, tempo necessário para realizar o exame e analisar os resultados, entre outros¹⁷. A TC de abdômen é um exame usado para estadiamento da maioria dos pacientes com câncer de colo uterino, especialmente os casos avançados¹⁶. É usada, ainda, para planejamento da área que receberá a radioterapia. Avrutin *et al* (2018) demonstraram que pela avaliação de uma única imagem axial de TC de abdômen, que tem uma forte correlação com a massa muscular do corpo inteiro, pode se avaliar a sarcopenia¹⁹. Essa técnica dispensa o uso de programas específicos, muitas vezes não disponíveis, para o cálculo da massa muscular, tornando essa medida mais reprodutível em diversos estudos¹⁹.

A sarcopenia pode ser considerada um preditor independente nos resultados de tratamento de diversos tipos de câncer, como hepático, pâncreas, pulmão, cólon, mama e rins²⁰. Alguns estudos conseguem relacionar a sarcopenia com um pior prognóstico clínico e cirúrgico imediato, especialmente relacionados a complicações em cirurgias abdominais realizadas em pacientes com cancer²¹. A progressão da sarcopenia para a caquexia nas pacientes com câncer é uma síndrome multifatorial caracterizada pela perda irreversível de massa muscular, sem melhora com suplementação nutricional. Globalmente, mais de 50% das pacientes com câncer têm caquexia em alguma fase da doença. Cerca de 60-80% dos pacientes com câncer avançado apresentam caquexia, sendo que, em 20% deles, a caquexia é a causa da morte^{22,23}. A prevalência da sarcopenia e caquexia muda de acordo com os estudos, pelas características do tumor e pela falta de critérios consistentes para padronizar esse diagnóstico²⁰.

Numa publicação nacional recente, pesquisadores brasileiros estudaram a relação entre sarcopenia e prognóstico em 250 mulheres com câncer de ovário e endométrio submetidas a tratamento cirúrgico²⁴. Tanto a sarcopenia como os indicadores de qualidade do músculo esquelético mostraram associação com maior risco de complicações cirúrgicas. Os autores também concluem que a qualidade do músculo esquelético pode ainda ser avaliado e classificado como de alta ou baixa intensidade; e representa uma estratégia promissora na interpretação do impacto da qualidade muscular na evolução de pacientes com câncer²⁴.

Staley *et al* (2020)²⁵ avaliaram a sarcopenia em mulheres com câncer de ovário, 75% delas com câncer avançado: cerca de 60% delas apresentavam sarcopenia. Os autores mensuraram o índice de massa muscular na terceira vértebra lombar por TC. Utilizaram o programa de computador TomoVision→ (SliceOmatic – version 5.0, Quebec, Canada) para avaliação da massa muscular. Na sua discussão, os autores pontuam que as mulheres com câncer de mama apresentaram um risco de morte 41% maior quando apresentavam sarcopenia, comparada com aquelas sem esse diagnóstico. Já nas mulheres com câncer de endométrio, a sarcopenia se associou a uma sobrevida livre de recorrência significativamente menor que aquelas sem sarcopenia²⁵.

Rinninella *et al* (2020)²⁶ em uma revisão sistemática e meta-análise de 2020 evidenciou estudos que associaram a sarcopenia em mulheres com câncer de ovário a uma pior sobrevida global. Os autores identificaram 15 estudos e, embora tenham sido detectados alguns vieses, todos avaliaram o índice de massa muscular com análise das imagens de TC na terceira vértebra lombar. Foram usados diferentes programas de computador para essa análise²⁶.

Ao analisar indivíduos com câncer de pulmão (não-pequenas células), um outro grupo evidenciou maior risco de mortalidade para indivíduos com câncer e sarcopenia, quando comparados aqueles sem sarcopenia. Os autores avaliaram mais de 200 pacientes, homens e mulheres, porém, não detalharam na metodologia a forma usada para avaliar as imagens de TC na altura da terceira vértebra lombar, apesar de descrever que foi feito por uma equipe de radiologistas experientes²⁷.

Já Feliciano *et al* (2018) avaliou mais de 800 pacientes com câncer colorretal e identificou uma forte relação entre a sobrevida desses pacientes e o índice de massa muscular. Diferentes dos outros estudos analisados, esse último mostrou uma forma objetiva, válida, sem necessidade de usar programas de computadores para o cálculo da área muscular na altura da terceira vértebra lombar na TC²⁸.

Em relação ao câncer de colo uterino, Lee *et al* (2018) avaliaram o impacto das mudanças da composição corporal durante a quimio-radio sensibilização na evolução de mulheres com câncer de colo uterino localmente avançado. Os autores observaram que a sarcopenia durante o tratamento foi um fator independente de mau prognóstico, associado com diminuição da sobrevida global e sobrevida relacionada ao câncer¹⁵. A proporção de tecido adiposo ao diagnóstico ou mudanças na proporção do tecido

durante o tratamento não esteve associada à evolução da doença¹⁵. Portanto, sugerem que a mensuração da massa muscular esquelética e sua redução, durante o tratamento, deve ser usado rotineiramente por apresentar-se como um importante biomarcador na predição de resposta sem custo adicional¹⁵.

O câncer de colo uterino ainda representa importante causa de morte nas mulheres brasileiras, especialmente nas regiões menos desenvolvidas. A maioria dos novos casos dessa doença são diagnosticados já numa fase mais avançada, onde o tratamento cirúrgico inicial não é mais possível e a radioterapia, associada a quimioterapia, torna-se o tratamento exclusivo. Diferentemente do índice de massa corpórea (IMC), a sarcopenia representa um estado degenerativo causado pela perda de massa muscular, e está relacionado com o desenvolvimento da caquexia. Diversos artigos descrevem e relacionam a sarcopenia como fator prognóstico de alguns tipos de câncer. Pode ser mensurada através do uso de exames de imagem, especialmente a TC, já usada no estadiamento e tratamento dos casos de câncer de colo uterino localmente avançado. No entanto, ainda não temos descritos artigos que relacionem essa condição à neoplasia.

O serviço de ginecologia oncológica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Hospital Dr. José Aristodemo Pinotti (Caism/Universidade Estadual de Campinas) atende mais de 100 mulheres/ano com câncer de colo uterino, que a torna uma referência do tratamento desse tipo de câncer no Estado e no país. O diagnóstico da sarcopenia em mulheres com câncer de colo uterino no início do tratamento pode ser realizado com o uso da TC e pode ser usado para avaliar o prognóstico das pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a relação sarcopenia pré tratamento com as características da mulher, do tumor e do tratamento assim como o tempo livre de progressão e sobrevida global em pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia (associada ou não a quimiossensibilização) exclusiva.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a prevalência de sarcopenia pré tratamento em mulheres com câncer de colo uterino localmente avançado
- Comparar as mulheres com e sem sarcopenia pré tratamento segundo a idade, estado menopausal, índice de massa corpórea, estágio, tipo histológico, anemia, trombocitopenia, efeitos adversos e resposta ao tratamento.
- Avaliar a associação entre estágio e sarcopenia pré tratamento com o intervalo livre de progressão (ILP) e sobrevida global (SG).

SUJEITOS E MÉTODOS

TIPO DO ESTUDO

Esse é um estudo de coorte com coleta retrospectiva.

CÁLCULO DO PODER DA AMOSTRA

Para calcular o poder da amostra foi utilizado o programa estatístico R para microcomputadores. Os parâmetros para o cálculo foram: poder estatístico de 90% e erro alfa de 0,05. Considerando-se uma sobrevida livre de progressão em cinco anos de 75% em mulheres com câncer de colo uterino estágio IB-II e de 40% em mulheres em estágio III-IV; com uma distribuição de 30% dos casos em estágio IB-II e estágio III-IV de 70%²⁹; a presença de sarcopenia pré tratamento em 52% das mulheres e uma redução da sobrevida livre de progressão de 40% em mulheres com sarcopenia. O tamanho amostral mínimo foi calculado em 185 mulheres e foram selecionadas 210 para esse estudo^{15,30}.

SELEÇÃO DE SUJEITOS E COLETA DE DADOS

Foram selecionadas neste estudo as mulheres com câncer de colo uterino que iniciaram o tratamento entre 2016 e 2018, com seguimento até 2020, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Hospital Dr. José Aristodemo Pinotti (Caism/Unicamp), Campinas – SP. Inicialmente foram considerados todos os prontuários que foram revisados para identificação do estadiamento, tratamento e seguimento.

a) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Foram incluídas todas as mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de colo uterino, com doença com estágio IB2 a IVA, tratadas com radioterapia associada ou não a quimiossensibilização exclusivas.

b) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulheres com antecedentes pessoais de outra neoplasia tratada com quimio ou radioterapia; mulheres que não realizaram exame de imagem (tomografia

computadorizada) ou aquelas que fizeram exame, porém não é possível fazer análise de sarcopenia pré tratamento do mesmo; gestantes.

c) CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

- Mulheres que após o diagnóstico evoluíram para óbito antes do início do tratamento.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Unicamp, número 201 (anexo II); que consta na Plataforma Brasil, CAAE 09803719.7.1001.5411. Foram seguidas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects*, da declaração de Helsinque (Declaração de Helsinque III, 1997) e da resolução 441/2012 do Conselho Nacional de Saúde que orientam pesquisa médica envolvendo seres humanos incluindo estudo de material humano.

Os prontuários e os exames de TC foram identificados pelo número do registro hospitalar. As análises realizadas neste estudo não implicaram em qualquer mudança da terapêutica e não foram realizadas coletas de material adicional. Não houve, durante a coleta de dados, qualquer risco ou transtorno às mulheres, já que toda pesquisa foi realizada com os prontuários e as imagens previamente realizadas por necessidade de tratamento.

Não foi necessário o consentimento informado das mulheres das quais foram analisados os dados por se tratar de um estudo realizado exclusivamente com os prontuários, de forma retrospectiva. Foi solicitado ao CEP dispensa da aplicação do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido).

VARIÁVEIS

- Idade: em anos completos ao diagnóstico, classificada como variável contínua.
- Estado menstrual: classificada como menacme ou na pós menopausa. A pós menopausa foi definida como 12 meses de amenorreia ou 50 anos nas mulheres histerectomizadas.
- Índice de massa corpórea: em kg/m² no início do tratamento.

- Tipo histológico: Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) em: escamoso, adenoescamoso, adenocarcinoma e outros.
- Estádio da doença: O estadiamento do câncer de colo uterino foi realizado segundo os critérios da FIGO em 2018¹¹:
- Estádio I: tumor limitado ao colo uterino.

IA: Carcinoma invasor que apenas é diagnosticado por microscopia, com invasão de profundidade ≤ 5 mm.

IA1: Invasão de profundidade do estroma ≤ 3 mm

IA2: Invasão do estroma > 3 mm e ≤ 5 mm em profundidade.

IB: Carcinoma invasor, limitado ao colo do útero com profundidade de invasão >5 mm, avaliadas pelo diâmetro máximo do tumor

IB1: Carcinoma invasor com invasão de profundidade do estroma >5 mm e ≤ 2 cm na sua maior dimensão.

IB2: Carcinoma invasor medindo >2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão.

IB3: Carcinoma invasor medindo ≥ 4 cm na sua maior dimensão.

Estádio II: Carcinoma com invasão para além do útero, mas não atingindo a parede pélvica ou o terço inferior da vagina.

IIA: Lesão limitada aos dois terços superiores da vagina, sem invasão de paramétrios.

IIA1: Carcinoma invasor medindo ≤ 4 cm na sua maior dimensão.

IIA2: Carcinoma invasor medindo > 4 cm na sua maior dimensão.

IIB: com invasão de paramétrios, mas não até a parede pélvica.

Estádio III: Carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.

IIIA: Carcinoma envolve o terço inferior da vagina sem envolvimento da parede pélvica.

IIIB: Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (exceto quando por outra causa).

IIIC: Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (incluindo micro

metástase), independente do tamanho e extensão do tumor.

IIIC1: metástases em linfonodos pélvicos, exclusivamente

IIIC2: metástases em linfonodos para-aórticos.

Estádio IV: Carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou envolveu a mucosa da bexiga ou reto (confirmado por biópsia)

IVA: Envolvimento de órgãos adjacentes.

IVB: Envolvimento de órgãos à distância.

- Hemoglobina: quantificado em g/L no início do tratamento. Foram classificadas em anemias aquelas pacientes que apresentaram Hb <11 g/L no início do tratamento.

- Plaquetas: quantificado em mm³. Foram classificadas trombocitopenias aquelas pacientes que apresentaram plaquetas <150.000 mm³.

- Tratamento: classificado em radioterapia exclusiva ou quimio-radio sensibilização; foi avaliado a utilização ou não de platina (dose, periodicidade e número de ciclos). Foi, também, avaliado a utilização de radioterapia (classificada em sim, não, dose e campos).

- Efeitos adversos: Intercorrências durante o tratamento; classificada em sim ou não e, quando presente, foi graduada de 1 – 5, de acordo com a Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos³². Foi considerado leve ou moderado quando a classificação foi graduada em 1 ou 2; grave, com risco de morte ou morte atribuída ao tratamento, quando graduada em 3, 4 ou 5.

- Resposta ao tratamento: De acordo com os critérios da OMS, considerou-se como resposta completa o desaparecimento de toda a lesão; resposta parcial, quando houve uma diminuição estimada do tamanho tumoral de 50% ou mais; doença estacionária, quando houve uma diminuição estimada menor do que 50% ou lesão com aumento estimado menor do que 25% e; progressão da doença, quando se observou o aparecimento de uma nova lesão não identificada previamente ou um aumento estimado de 25% ou mais da lesão existente. Recidiva quando apresentou lesão após 6 meses do término do tratamento (radioterapia exclusiva ou quimio-radio sensibilização).

- Sobrevida: classificada em sobrevida livre de doença e sobrevida global. A sobrevida livre de doença corresponde ao intervalo entre o início do tratamento e a progressão da doença. A sobrevida global corresponde ao intervalo entre o início do tratamento e o óbito.

- Sarcopenia pré tratamento: classificadas como com sarcopenia e sem sarcopenia. A sarcopenia foi definida quando, ao início do tratamento, a paciente apresentava índice de massa muscular inferior a $38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. O índice foi calculado através da soma da medida da área dos músculos psoas e paraespinal (bilateralmente), na região lombar, dividido pelo quadrado da altura da paciente, em medidas mensuradas na TC, corte axial, ao nível das vértebras lombares.

TÉCNICAS, TESTES E EXAMES UTILIZADOS

Para a avaliação da sarcopenia foram utilizadas as imagens de TC, retrospectivas, realizadas no momento para planejamento da área tratada, que estavam eletronicamente disponíveis no PACS (Picture Archiving and Communication System) do Hospital das Clínicas da Unicamp. As imagens foram visualizadas pelo programa Arya® (Pixeon, São Paulo, Brasil). A coleta e a avaliação das imagens foram realizadas por um único avaliador, treinado por dois pesquisadores colaboradores, ambos cegos para os desfechos do estudo.

Cada paciente teve sua TC, no corte de no plano axial na região da terceira vértebra lombar. Sempre foi considerado: os marcos anatômicos daquela região, além das características do formato e estruturas da terceira vértebra lombar. Foram feitas duas medidas perpendiculares dos músculos psoas e paraespinal, bilateralmente para determinar a sarcopenia.

Cada imagem com as medidas foi gravada em arquivo para preservação integral dos dados obtidos. Esse processo foi repetido, em dois tempos diferentes, com intervalo mínimo de 30 (trinta) dias para minimizar o viés de aferição das medidas. Cada imagem de paciente gerou 8 (oito) medidas diferentes, duas para cada grupo muscular (psoas e paraespinal), bilateralmente, e as medidas apresentavam os mesmos critérios de avaliação, conforme descrito em trabalho publicado, que validou a técnica¹⁹.

Em vários momentos durante o estudo, o pesquisador responsável entrou em contato por videoconferência e por e-mail com o pesquisador responsável pela técnica que validou tal método, com intuito de averiguar se as medidas eram compatíveis com a técnica descrita¹⁹. (Figura 1)

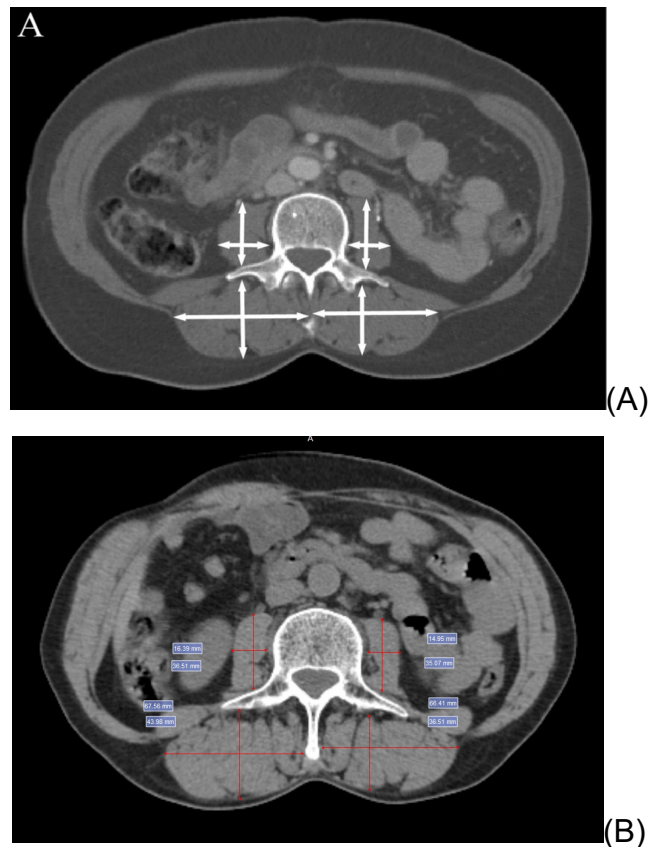


Figura.1. A figura A representa a imagem de tomografia em corte axial, usada no artigo de referência para medida do índice de músculo esquelético para determinar sarcopenia (Ref. 19 - reprodução autorizada pelo autor) e, a figura B foi obtida pelo pesquisador.

COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Para coleta de dados foram utilizados os prontuários das mulheres e as imagens de TC. Foi elaborada uma ficha de coleta, criada para o estudo, com todas as variáveis utilizadas. Os dados foram coletados e armazenados em um banco de dados na planilha Excel®, realizado pelo pesquisador responsável, exclusivamente. Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão e média com mínimo e máxima, quando apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como número e porcentagem. A distribuição das pacientes e das características clínicas entre os grupos com sarcopenia e sem sarcopenia foram comparados usando o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e teste T independente para variáveis contínuas. A metodologia de Kaplan-Meier foi utilizada para calcular a sobrevida e o teste de log-rank foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos. As análises uni e multivariada foram utilizadas com modelo de regressão proporcional de Cox. A probabilidade da ocorrência de um evento foi expressa com razão de chance (HR com intervalo de confiança a 95%). Todas as variáveis com $p < 0,05$ na análise univariável foram incluídas na análise multivariada. Para análise estatística foi utilizado o pacote R para computadores. O nível de significância estatística foi considerado $< 0,05$.

CONTROLE DE QUALIDADE

O projeto seguiu todas as etapas de forma cronológica e organizada, com coleta de dados, armazenamento de informações, análise de dados e elaboração de resultados parciais e finais, sistematicamente, para manter o controle de qualidade.

RESULTADOS

Na **tabela 1** observa-se características das pacientes analisadas e sua associação com sarcopenia pré tratamento. Entre as 210 mulheres, 79 (37%) apresentaram diagnóstico de sarcopenia pré tratamento, e a média de todas as mulheres de índice de massa muscular esquelética de $41,71 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. A taxa de sarcopenia pré tratamento foi significativamente maior em mulheres mais jovens: 49 (62%) das mulheres com menos de 50 anos tinham sarcopenia comparado com 30 (38%) com 50 anos ou mais ($p=0,03$). A taxa de sarcopenia pré tratamento também foi significativamente maior no menacme ($p=0,04$); 49 (62%) das mulheres na menacme e 30 (38%) na pós menopausa ($p<0,04$). Mulheres com menor IMC apresentaram uma taxa significativamente maior ($p<0,01$) de sarcopenia; 51 (65%) com IMC normal, 20 (25%) sobrepeso e 8 (10%) obesidade ($p<0,01$). Mulheres com anemia apresentaram uma taxa significativamente maior de sarcopenia ($p=0,02$): 78 (37%) tinham anemia e 38 (49%) sarcopenia. A sarcopenia não se associou com a trombocitopenia: apenas 13 (6%) das mulheres apresentavam trombocitopenia pré tratamento e dessas, 4 (31%) tinham sarcopenia. O tipo histológico predominante na nossa amostra foi o escamoso, com 176 (84%) das mulheres. Não houve diferença estatística quanto ao tipo histológico e sarcopenia, com 63 (80%) do tipo escamoso e 16 (20%) de outros tipos histológicos. A maioria das pacientes, 120 (57%) apresentavam estágio avançado da doença (III/IV) e o estágio não apresentou associação com sarcopenia; 36 (46%) estágio I/II e 43 (54%) III/IV.

A **tabela 2** apresenta os dados de características quanto ao tratamento, intercorrência, resposta ao tratamento, local de recidiva e desfechos das pacientes analisadas quanto a sarcopenia. A maioria das mulheres do estudo fizeram tratamento com quimioterapia, 177 (84%) e 67 (85%) apresentavam sarcopenia, que não mostrou diferença nessa amostra. A braquiterapia foi realizada em apenas 92 (44%) da amostra e também não representou diferença quanto a sarcopenia; 32 (40%) das mulheres submetidas a esse tratamento. Entre as 210 pacientes da amostra, apenas 48 (23%) apresentaram intercorrência relatada durante o tratamento. Entre elas 22 (46%) foram classificadas como intercorrências leve ou moderada. Não houve diferença estatística, já que 6 (33%) apresentavam sarcopenia e 16 (53%) não. Entre 26 (54%) das pacientes com intercorrência grave ou óbito, 12 (67%) tinham sarcopenia. A resposta ao tratamento apresentou diferença quanto a sarcopenia. A

resposta completa ou estacionária foi observada em 100 (48%), sendo que 26 (33%) com sarcopenia. As outras 110 (52%) pacientes apresentaram resposta com progressão ou recidiva e, dessas, 53 (67%) com sarcopenia.

Na **tabela 2** também se observou que a recidiva ocorreu em 56 (27%) das pacientes da amostra. Em relação ao local da recidiva não foi observado diferença quanto a sarcopenia. A recidiva local foi observada em 23 (42%) das mulheres sendo 10 (38%) com sarcopenia. A linfonodal ocorreu em 21 (38%), 11 (42) delas com sarcopenia. Já a recidiva a distância foi encontrada em 12 (21%), 5 (19%) com diagnóstico de sarcopenia. As pacientes vivas sem doença representaram 71 (34%) da amostra e, dessas, 19 (24%) apresentavam sarcopenia. Já as mulheres vivas sem doença totalizaram 56 (27%) do total e 19 (24%) com sarcopenia. Foram 83 óbitos no total do estudo; 80 (38%) pela doença e, dessas, 39 (49%) com sarcopenia.

Na **tabela 3** observamos que estádios avançados (III e IV) estiveram significativamente associados a menor intervalo livre de progressão (ILP) [HR=2,16 (IC95%=1,41 a 3,32) $p<0,01$] e sobrevida global (SG) [HR=3,40 (IC95%=1,97 a 5,87) $p<0,01$]. A sarcopenia apresentou menor ILP [HR 1,70 (IC95%=1,15 a 2,51) $p<0,01$] e também menor SG [HR=1,75 (IC95%=1,11 a 2,75) $p=0,01$] (**Figuras 2 e 3**).

Avaliando a associação entre sarcopenia, estágio, intervalo livre de progressão (ILP) e sobrevida global (SG), observou-se que: mulheres com doença em estádios iniciais (I e II) com sarcopenia tiveram um menor ILP [HR=1,82 (IC95%= 0,94 a 3,5) $p<0,01$] e menor SG [HR=2,33 (IC95%=0,92 a 5,92) $p<0,01$]. Da mesma forma, mulheres com doença em estádios avançados (III e IV) com sarcopenia também apresentaram menor ILP [HR=1,8 (IC95%=1,15 a 2,8) $p<0,01$] e menor SG [HR=1,69 (IC95%=1,03 a 2,79) $p<0,01$] (**Figuras 4 e 5**).

Tabela 1: Relação entre as características das pacientes, histologia, estadiamento e a presença de sarcopenia pré tratamento.

	Mulheres incluídas	Sarcopenia	Sem sarcopenia	Índice Massa Muscular	
Variáveis	n (%)	n (%)	n (%)	Média cm ² /m ² (DP)	p
Idade					
<50	109 (52)	49 (62)	60 (46)	40.67 (9.11)	0.03
≥50	101 (48)	30 (38)	71 (54)	42.82 (9.11)	
Estado menstrual					
Menacme	112 (53)	49 (62)	63 (48)	40.41 (9.54)	0.04
Pós Menopausa	98 (47)	30 (38)	68 (52)	42.42 (9.54)	
IMC (kg/m ²)					
<25	86 (41)	51 (65)	35 (27)	37.31 (9.13)	<0.01
≥25<30	71 (34)	20 (25)	51 (39)	43.22 (9.10)	
≥30	53 (25)	8 (10)	45 (34)	46.80 (9.12)	
Anemia	78 (37)	38 (49)	40 (51)	39.94 (9.36)	0.02
Trombocitopenia	13 (6)	4 (31)	9 (69)	40.90 (11.28)	0.59
Tipo histológico					
Escamoso	176 (84)	63 (80)	113 (86)	41.74 (9.10)	0.2
Adenocarcinoma/outros	34 (16)	16 (20)	18 (14)	41.51 (8.99)	
Estádio					
I/II	90 (43)	36 (46)	54 (41)	41.48 (9.17)	0.53
III/IV	120 (57)	43 (54)	77 (59)	41.87 (9.10)	
Total	210 (100)	79 (37)	131 (63)	41.71 (9.10)	

Tabela 2: Características das pacientes, de acordo com o tratamento (quimioterapia, braquiterapia), intercorrência, resposta, local de recidiva, desfecho clínico e a presença de sarcopenia pré tratamento.

	mulheres incluídas	Sarcopenia	Sem sarcopenia	Índice Massa Muscular	
Variáveis	n (%)	n (%)	n (%)	Média cm ² /m ² (DP)	p
Quimioterapia					
Sim	177 (84)	67 (85)	110 (84)	41.83 (9.18)	0.87
Não	33 (16)	12 (15)	21 (16)	41.00(8.74)	
Braquiterapia					
Sim	92 (44)	32 (40)	60 (46)	42.48 (9.13)	0.45
Não	118 (56)	47 (60)	71 (54)	41.09 (9.06)	
Total	210 (100)	79 (37)	131 (63)		
Intercorrência tratamento					
Leve/moderada (1-2)	22 (46)	6 (33)	16 (53)	44.05 (9.15)	0.17
Grave/óbito (3-5)	26 (54)	12 (67)	14 (47)	38.97 (9.13)	
Total	48 (100)	18 (37)	30 (63)		
Resposta ao tratamento					
Completa/Estacionária	100 (48)	26 (33)	74 (56)	43.72 (8.55)	<0.05
Progressão/Recidiva	110 (52)	53 (67)	57 (44)	39.90 (9.22)	
Local de recidiva					
Recidiva local	23 (41)	10 (38)	13 (43)	41.20 (9.01)	0.78
Recidiva linfonodal	21 (38)	11 (42)	10 (33)	38.73 (9.03)	
Recidiva a distância	12 (21)	5 (19)	7 (23)	42.11 (9.05)	
Total	56 (100)	26 (46)	30 (54)		
Vivos sem doença	71 (34)	19 (24)	52 (40)	44.01 (8.46)	0.02
Vivos com doença	56 (27)	19 (24)	37 (28)	42.67 (8.61)	
Óbitos sem doença	3 (1)	2 (3)	1 (1)	35.79 (10.28)	
Óbitos com doença	80 (38)	39 (49)	41 (31)	39.20 (9.39)	
Total	210 (100)	79 (37)	131 (63)		

Tabela 3. Avaliação do intervalo livre de progressão e sobrevida de acordo com: estágio da doença e sarcopenia pré tratamento.

Categoria		Intervalo livre de progressão (ILP)			Sobrevida global (SG)		
		HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
Estádio	I-II	Ref.			Ref.		
	III-IV	2.16	(1.41 - 3.32)	<0.01	3.40	(1.97 - 5.87)	<0.01
Sarcopenia	Não	Ref.			Ref.		
	Sim	1.70	(1.15 - 2.51)	<0.01	1.75	(1.11 - 2.75)	0.01

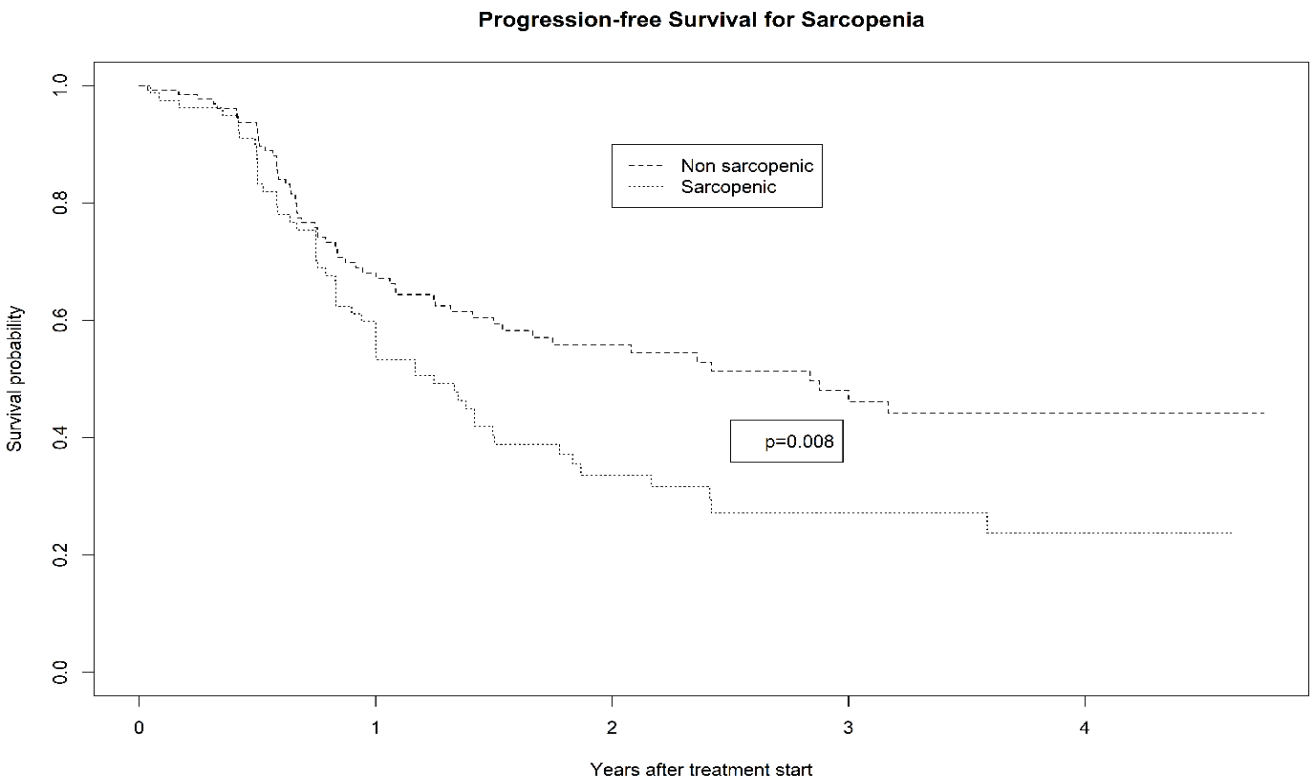


Figura 2. Intervalo livre de progressão de pacientes com e sem sarcopenia pré tratamento. A metodologia de Kaplan-Meier foi utilizada para calcular a sobrevida e o teste de log-rank foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos.

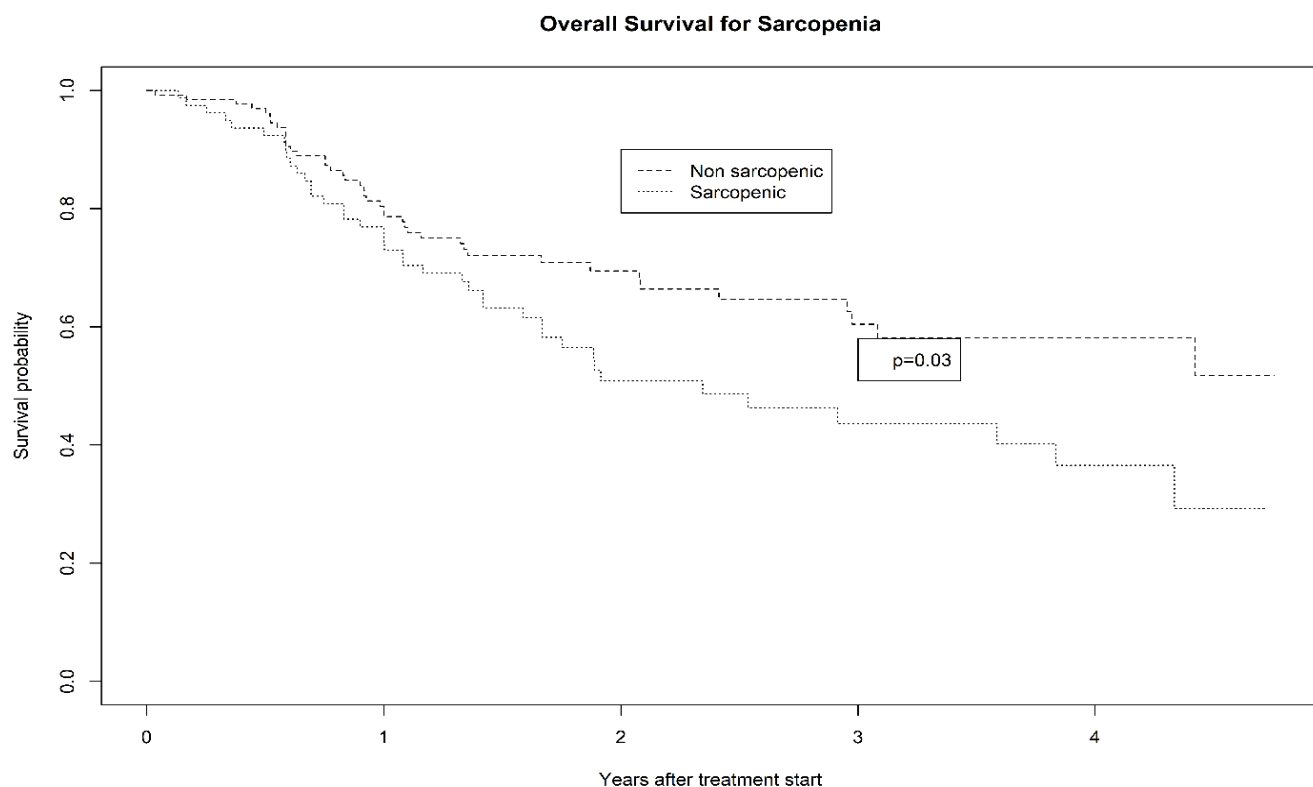


Figura 3. Sobrevida global de pacientes com e sem sarcopenia pré tratamento. A metodologia de Kaplan-Meier foi utilizada para calcular a sobrevida e o teste de log-rank foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos.

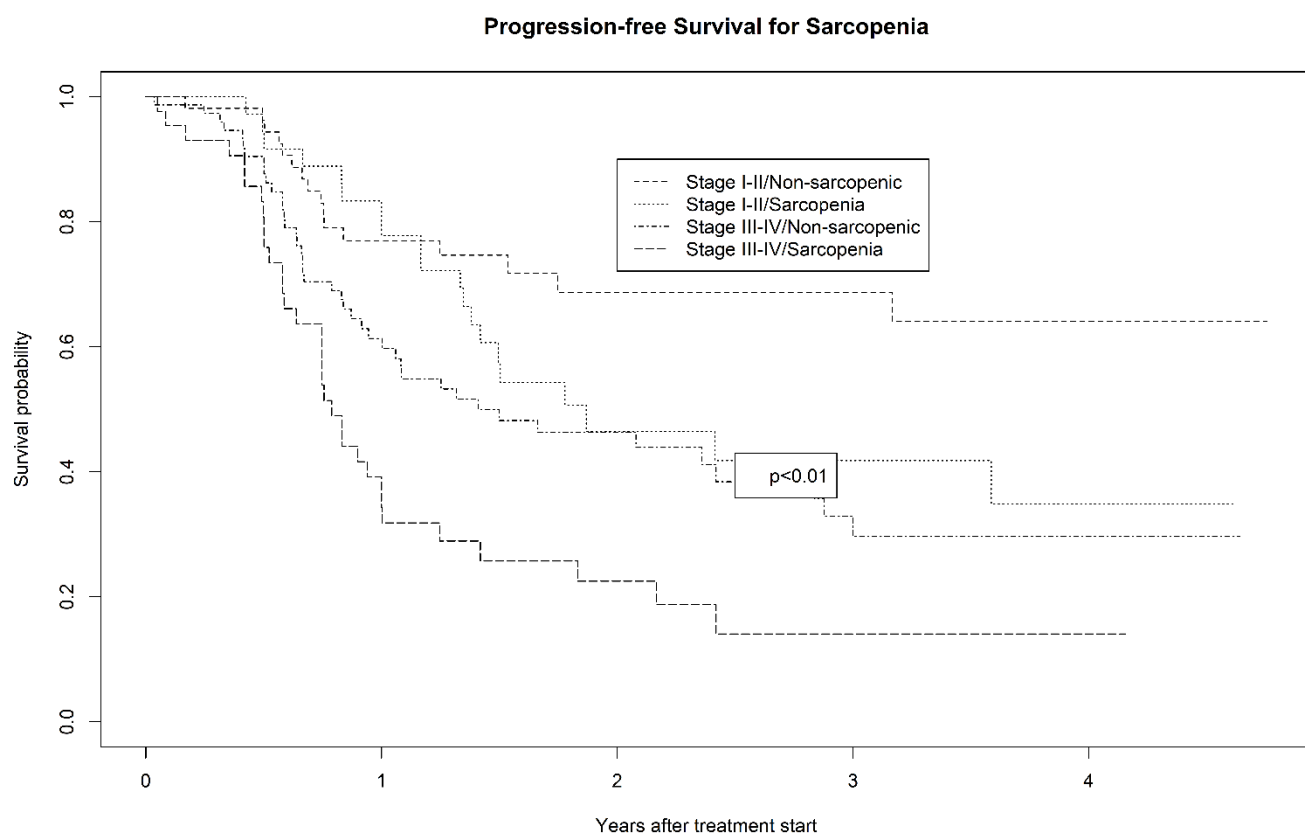


Figura 4. Intervalo livre de progressão de pacientes com e sem sarcopenia pré tratamento comparados em relação ao estadiamento. A metodologia de Kaplan-Meier foi utilizada para calcular a sobrevida e o teste de log-rank foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos.

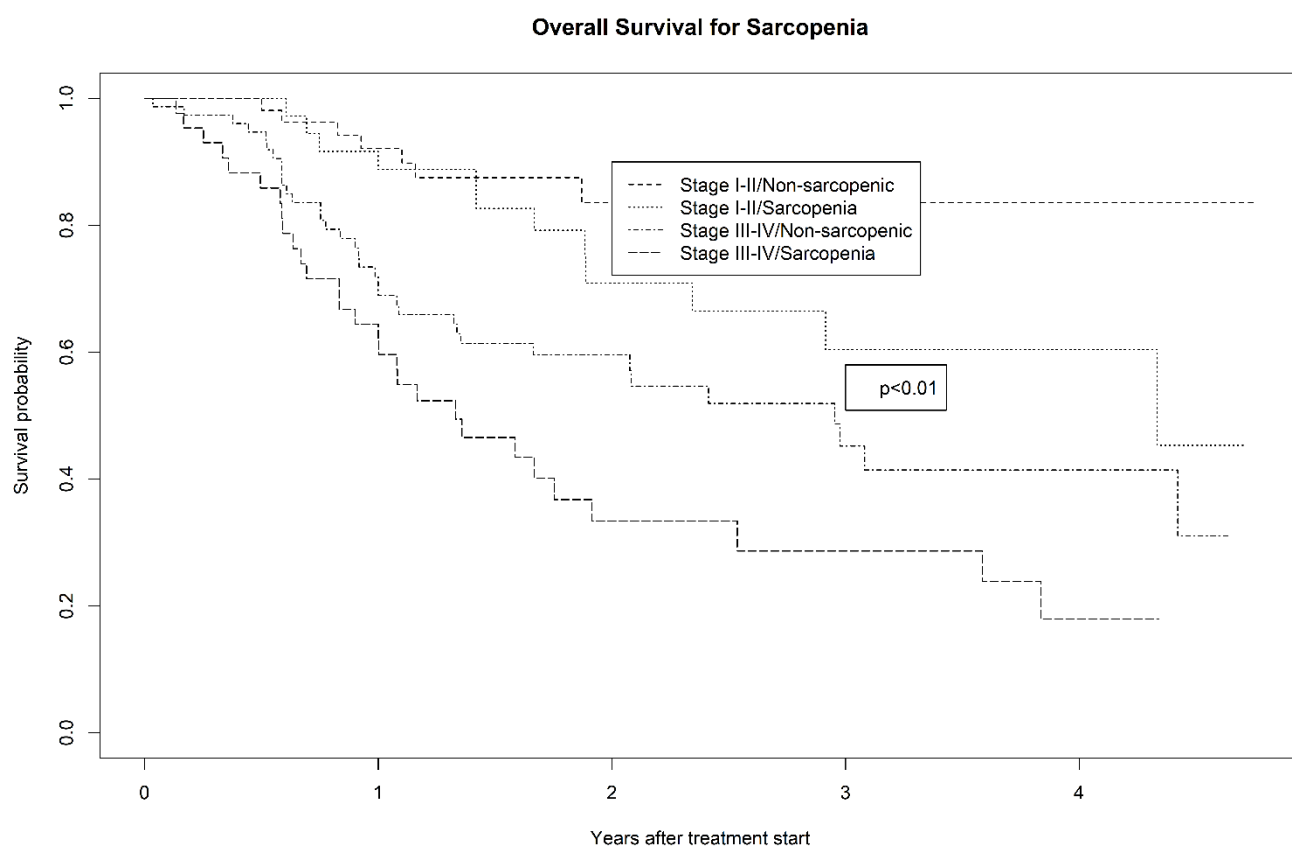


Figura 5. Sobrevida global de pacientes com e sem sarcopenia pré tratamento comparados em relação ao estadiamento. A metodologia de Kaplan-Meier foi utilizada para calcular a sobrevida e o teste de log-rank foi utilizado para comparar a sobrevida entre os grupos.

DISCUSSÃO

O câncer de colo uterino ainda representa importante causa de morte em mulheres, especialmente em países em desenvolvimento. A maioria dos novos casos apresenta-se em estágio avançado no momento do diagnóstico. Dessa forma, o tratamento padronizado para essas pacientes é baseado em radioterapia associado ou não a quimiossensibilização^{2,5}. Os trabalhos da literatura mostram que o estágio ao diagnóstico é o principal fator prognóstico, associado tanto a resposta ao tratamento, intervalo livre de progressão e sobrevida global^{11,12}. No entanto, alguns estudos recentes apresentaram resultados que a perda de massa muscular, incluindo a sarcopenia, podem ser fatores independentes de mau prognóstico para pacientes com câncer de colo uterino¹⁶. A definição de sarcopenia é descrita através do consenso europeu, publicado em 2019, e para o diagnóstico podem ser usados diferentes tipos de exames¹⁸. A TC de abdome (na altura da terceira vértebra lombar) constitui uma forma viável nas pacientes com câncer de colo uterino avançado, no momento do planejamento da área que receberá radioterapia¹⁵. Porém, o cálculo descrito na maioria das publicações referentes a câncer de colo uterino necessita de programas (softwares) para o cálculo do índice de massa muscular naquela região, que muitas vezes não são disponíveis^{16,30}. O método usado para o diagnóstico de sarcopenia no nosso trabalho e usado em artigos recentemente publicados, torna a medida do índice de massa muscular, com uso da TC, objetivo e reproduzível em qualquer programa de visualização específico para tal^{19,34}.

No nosso estudo observamos uma prevalência de sarcopenia pré tratamento de 37%. Na amostra, a taxa de sarcopenia foi significativamente maior em mulheres jovens, no menacme, com menor IMC e anemia prévia ao tratamento. A resposta ao tratamento foi significativamente menor em mulheres com sarcopenia. Observamos também que além dos estágios avançados, a sarcopenia também esteve significativamente associada a um pior intervalo livre de progressão e sobrevida global. Não há consenso em relação ao efeito da sarcopenia na resposta ao tratamento e sobrevida: alguns estudos mostraram que a sarcopenia pré tratamento de câncer de colo uterino avançado não apresentava associação com diferença de sobrevida ou intervalo livre de progressão¹⁶, e também como fator preditivo da doença³⁰.

A sarcopenia, por ser modificável, pode apresentar um papel que modifique a o intervalo livre de progressão e a sobrevida global, e por isso apresenta como crescente fonte de estudo para diversos tipos de câncer. A forma de avaliar e diagnosticar, muitas vezes, carrega o viés de interpretação e sua padronização pode ajudar em futuros estudos para avaliar a sarcopenia como fator prognóstico independente, ou ainda, se já reflete um tumor mais agressivo.

CONCLUSÕES

- A prevalência de sarcopenia pré tratamento em mulheres com câncer de colo uterino submetidas a radioterapia com ou sem quimiossensibilização foi de 38%. A sarcopenia pôde ser avaliada através da medida da área muscular na altura da terceira vértebra lombar na TC de forma objetiva, sem necessidade de uso de programas específicos, como descrito na maioria das publicações.
- A taxa de sarcopenia pré tratamento foi significativamente maior em mulheres com menos de 50 anos, no menacme, com menor índice de massa corpórea e com anemia. A sarcopenia pré tratamento não foi associada com o estágio, tipo histológico, trombocitopenia e efeitos adversos do tratamento. A sarcopenia pre tratamento também esteve significativamente associada com a resposta ao tratamento.
- A sarcopenia pré tratamento e o estágio da doença foram significativamente associados com menor intervalo livre de progressão (ILP) e menor sobrevida global (SG). Mulheres com doença em estádios iniciais (I e II) com sarcopenia tiveram menor ILP e menor SG. Da mesma forma, mulheres com doença em estádios avançados (III e IV) com sarcopenia apresentaram menor ILP e menor SG.

REFERÊNCIAS

- 1 – IARC – International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2020. Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs – A manual for managers. Alliance for Cervical Cancer Prevention 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
- 2 – Mailinh Vu MD, Jim Yu DO, Olutosin A. Awolude, MSc, FWACS, Linus Chuang MD, MPH, MS. Cervical Cancer Worldwide, Current Problems in Cancer (2018). doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003
- 3 – INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Coordenação nacional de prevenção e vigilância do câncer. Incidência do câncer no Brasil 2020. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- 4 – Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M and Kotowicz B. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. Curr Med Res Opin. 2018 Aug 10:1-7. doi: 10.1080/03007995.2018.1502166
- 5 – Hu K, Wang W, Liu X, *et al.* Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. Radiation Oncology (2018) 13:249 <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1197-5>
- 6 – Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, *et al.* Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. Gynecol Oncol. 2014;135:208–12.
- 7 – Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, *et al.* Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;125:287–91
- 8 – White MC, Shoemaker ML, Benard VB. Cervical Cancer Screening and Incidence by Age: Unmet Needs Near and After the Stopping Age for Screening. Am J Prev Med.

2017 September; 53(3): 392–395. doi:10.1016/j.amepre.2017.02.024

9 – Yagi A, Ueda Y, Kakuda M, Tanaka Y, et al. Epidemiological and clinical analyses of cervical cancer using data from the population-based Osaka cancer registry. *Cancer Res.* 2019 Jan 11. pii: canres.3109.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3109

10 – 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 of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD010260. doi: 10.1002/14651858.CD010260.pub2

11 – Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [*Int J Gynecol Obstet* 145(2019) 129-135]. *Int J Gynecol Obstet* 2019;147:279-80.

12 – Yin KC, Lu CH, Lin JC, Hsu CY, Wang L. Treatment outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in a single institution: A propensity score matching study. *J Formos Med Assoc.* 2018 Oct;117(10):922-931. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.002

13 – Petrelli F, *et al.* Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* (2014). doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.049

14 – Zhu J, Ji S, Hu Q, *et al.* Concurrent weekly single cisplatin vs triweekly cisplatin alone with radiotherapy for treatment of locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018 Jul 12;10:1975-1985. doi: 10.2147/CMAR.S167938

15 – Lee J, Chang CL, Lin JB. Skeletal Muscle Loss is an Imaging Biomarker of Outcome After Definitive Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018 Oct 15;24(20):5028-5036. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0788

16 – Kiyotoki T, Nakamura K, Haraga J, *et al.* Sarcopenia Is an Important Prognostic

Factor in Patients with Cervical Cancer Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jan;28(1):168-175. doi: 10.1097/IGC.0000000000001127

17 – Sergi Giuseppe, Trevisan Caterina, Veronese Nicola, Lucato Paola, Manzato Enzo. Imaging of sarcopenia. *Eur J Radiol*. 2016 Aug;85(8):1519-24. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.009

18 – A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, *et al*. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People., *Age Ageing*. 39 (2010) 412–23. doi:10.1093/ageing/afq034

19 – Avrutin E, Moisey LL, Zhang R, *et al*. Clinically Practical Approach for Screening of Low Muscularity Using Electronic Linear Measures on Computed Tomography Images in Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018 Jul;42(5):885-891. doi: 10.1002/jpen.1019. Epub 2017 Dec 6

20 – Bronger H, Hederich P, Hapfelmeier A, *et al*. Sarcopenia in Advanced Serous Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Feb;27(2):223-232. doi: 10.1097/IGC.0000000000000867

21 – Valero V3rd, Amini N, Spolverato G, *et al*. Sarcopenia adversely impacts postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015 Feb;19(2):272-81. doi: 10.1007/s11605-014-2680-4

22 – Zhou T, Wang B, Liu H, *et al*. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):306-314. doi: 10.1002/jcsm.12275

23 – Blum D, Stene GB, Solheim TS, *et al*. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicenter project (EPCRC-CSA). *Annals of Oncology* 00: 1–8, 2014

24 – Silva de Paula N, Bruno KA, Aredes MA and Chaves GV. Sarcopenia and Skeletal Muscle Quality as Predictors of Postoperative Complication and Early Mortality in Gynecologic Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;00: 00Y00. doi: 10.1097/IGC.0000000000001157

25 – Staley SA, Tucker K, Newton M, *et al.* Sarcopenia as a predictor of survival and chemotoxicity in patients with epithelial ovarian cancer receiving platinum and taxane-based chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2020
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.003>

26 – Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, *et al.* Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:1-10. doi: 10.1136/ijgc-2020-001215

27 – Portal D, Hofstetter L, Eshed I, *et al.* L3 skeletal muscle index (L3SMI) is a surrogate marker of sarcopenia and frailty in no-small cell lung cancer patients. *Cancer Management and Research* 2019 Apr 1;11:2579-2588. doi: 10.2147/CMAR.S195869. eCollection 2019

28 – Feliciano EMC, Avrutin E, Caan BJ, *et al.* Screening for low muscularity in colorectal cancer patients: a valid, clinic-friendly approach that predicts mortality. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9:898-908. doi: 10.1002/jcsm.12317

29 – Zuliani AC, Barros Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA and Sarian LO. Concomitant Cisplatin Plus Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Versus Radiotherapy Alone for Stage IIIB Epidermoid Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(6), 542–547. doi:10.1200/jco.2013.50.1205

30 – Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C and Silva M. Radiologically Determined Sarcopenia Predicts Morbidity and Mortality Following Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, 41(9), 2266–2279

(2017). doi:10.1007/s00268-017-3999-2

31 – West HJ, Jin JO. Performance Status in Patients with Cancer. JAMA Oncology, 1(7), 998. Doi:10.1001/jamaoncol. 2015.3113

32 – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
Published: November 27, 2017 U.S. Department of Health and Human Services
National Institutes of Health. National Cancer Institute

33 – Jang M, Park HW, Huh J, *et al.* Predictive value of sarcopenia and visceral obesity for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy analyzed on clinically acquired CT and MRI. Eur Radiol. 2018 Nov 7. doi: 10.1007/s00330-018-5790-7

34 – Matsuoka H, Nakamura K, Matsubara Y, *et al.* Sarcopenia is not a prognostic factor of outcome in patients with cervical cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy. Anticancer ANTICANCER RESEARCH 39: 933-939 (2019). doi: 10.21873/anticanres.13196

ANEXO I

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Número do caso I__I__I__I

Nome (iniciais) / Registro HC: I__I__I__I__I__I

-----/-----

Data da primeira consulta/....../.... Data de nascimento/....../....

Estado menstrual: Menarca I__I Menopausa I__I ignorado I__I

Peso I__I__I Kg Altura I__I__I cm Índice de massa corpórea I__I__I

Tabagismo: sim I__I não I__I

Tipo histológico: escamoso I__I- adenoescamoso I__I adenocarcinoma I__I outro I__I

Estádio: IA I__I IB1 I__I IB2 I__I IB3

I__I IIA1 I__I IIA2 I__I IIB I__I IIIA I__I IIIB I__I IIIC1 I__I IIIC2 I__I IVA I__I

Hemoglobina I__I__I g/dl

Plaquetas I__I__I mm³

Tratamento: data de inicio/....../.... data de fim/....../....

Radioterapia Externa não I__I sim I__I Gys totais I__I__I No de sessões I__I__I

Platina não I__I sim I__I

dose/ciclo I__I numero de ciclos I__I

Braquiterapia: não I__I sim I__I

Gys totais I__I__I numero de sessões I__I__I

Intercorrências durante o tratamento: não I__I sim I__I

Se sim data __/__/__ classificação _____

Tomografia computadorizada: índice de musculo esquelético I__I__I cm²/m²

Resposta ao tratamento: progressão I__I estacionaria I__I parcial I__I completa I__I

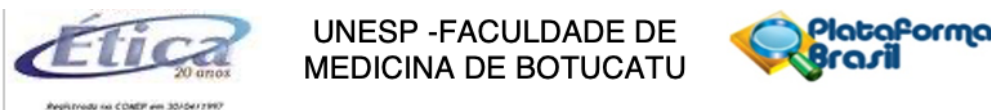
Sobrevida: data da primeira recidiva em mulheres com resposta completa __/__/__

Local da recidiva _____

Data do último retorno ou contato __/__/__

Estado da paciente no último retorno ou contato: viva sem doença I__I viva com doença I__I óbito pela doença I__I óbito por outra causa I__I

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da Sarcopenia como fator prognóstico de pacientes com câncer de colo uterino

Pesquisador: LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE

Area Temática:

Versão: 3

CAAE: 09803719.7.1001.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.038.636

Apresentação do Projeto:

Projeto aprovado pelo CEP-FMB (04/04/2019) e pelos centros participantes: Fundação Antonio Prudente (03/05/2019) e CAISM/Unicamp (17/01/2020).

Trata-se de emenda para inclusão de autorização do Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM – Unicamp; de aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM e parecer substanciado de projeto pela comissão de pesquisa / CAISM / UNICAMP.

Objetivo da Pesquisa:

Já avaliados anteriormente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão de autorização dos Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM – Unicamp; de aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM e parecer substanciado de projeto pela comissão de pesquisa / CAISM / UNICAMP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados documentos:

-autorização do Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM – Unicamp;

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.038.636

- aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM
- parecer substantiado de projeto pela comissão de pesquisa / CAISM / UNICAMP

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIAO EXTRAORDINARIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIAO EXTRAORDINARIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 18/05/2020, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1376702_E1.pdf	29/04/2020 22:48:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacaocampinas4.pdf	10/06/2019 23:42:45	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacaocampinas3.pdf	10/06/2019 23:42:36	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacaocampinas2.pdf	10/06/2019 23:42:26	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.038.636

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacaocaism.pdf	10/06/2019 23:42:01	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	26/02/2019 16:22:36	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	26/02/2019 16:20:59	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	sarcopenialeandro.pdf	05/02/2019 12:20:54	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UNESP.pdf	05/02/2019 12:05:55	LEANDRO SANTOS DE ARAUJO RESENDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 20 de Maio de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br