

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“Júlio de Mesquita Filho”  
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

ALTERAÇÕES CELULARES NO ESFREGAÇO VAGINAL DE  
PACIENTES SUBMETIDAS A RADIOTERAPIA

**CAMILA MARQUES DOS SANTOS**

**ORIENTADORA: DRA. SIMONE ANTUNES TERRA**

**CO-ORIENTADORA MARIA LUIZA COTRIM SARTOR DE OLIVEIRA**

**BOTUCATU – SP**

**2023**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

ALTERAÇÕES CELULARES NO ESFREGAÇO VAGINAL DE  
PACIENTES SUBMETIDAS A RADIOTERAPIA

**CAMILA MARQUES DOS SANTOS**

**ORIENTADORA: DRA. SIMONE ANTUNES TERRA**

**CO-ORIENTADORA MARIA LUIZA COTRIM SARTOR DE OLIVEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

**BOTUCATU – SP**

**2023**

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS .....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT .....	6
INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS .....	10
Radioterapia .....	10
Seguimento citológico pós radioterapia .....	12
Alterações agudas e crônicas .....	12
Displasia pós radioterapia .....	14
Tumor persistente.....	15
Critérios para diagnóstico .....	15
DISCUSSÃO .....	17
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	19

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 Taxa Bruta de Incidência de câncer do colo do útero no Brasil.....	7
Tabela 1 Estadiamento FIGO e tratamentos padrões .....	11
Figura 2: Alterações em histiócitos .....	12
Figura 3: Alterações celulares decorrentes de radiação com intensa vacuolização .....	13
Figura 4: a,c - Alterações celulares com debris; b,d - Atipias nucleares .....	14
Figura 5: a,b - Esfregaço com carcinoma espinocelular recorrente .....	15
Tabela 2 Alterações benignas e malignas, como critérios de diagnóstico.....	16

## RESUMO

O câncer cervical é um importante problema de saúde pública. O exame de Papanicolaou é a principal estratégia de programas de rastreio do câncer do colo do útero em todo o mundo. A utilização da radioterapia como tratamento para o câncer do colo do útero pode provocar alterações morfológicas nas células epiteliais neoplásicas e não neoplásicas, bem como nas células do estroma, o que dificulta o diagnóstico da lesão residual, resultando em um dilema na rotina citopatológica. Os critérios atuais para reportar diagnóstico utilizam a nomenclatura do sistema Bethesda com a observação de alterações de radiação. Com base nas dificuldades da avaliação citopatológica para o acompanhamento de pacientes tratadas com radioterapia para câncer de colo de útero, o objetivo desta revisão de literatura visa estabelecer critérios seguros que possam diferenciar alterações pré-neoplásicas de alterações transitórias de radioterapia e como deve ser reportado o diagnóstico. A metodologia utilizada foi uma revisão na literatura utilizando bases de dados Medline (Biblioteca Virtual de Saúde/BVS e PubMed) e nos portais Lilacs e Scielo Brasil. A amostragem de tecido ulcerado ou com erosão pode produzir esfregaços com células gigantes multinucleadas, células estromais atípicas, células endoteliais e numerosos macrófagos. O reconhecimento correto destes tipos de células e padrões de esfregaço pode ajudar a evitar diagnósticos falsos positivos. Assim, concluímos que a publicação de mais artigos científicos e estudos clínicos abordando os critérios diagnósticos das alterações celulares no esfregaço vaginal após radioterapia, informações clínicas e auxílio de testes de biologia moleculares seria de grande valia para obter critérios mais específicos no diagnóstico da paciente.

Palavras-chave: efeitos radioterápicos, câncer cervical, citologia vaginal e radioterapia

## **ABSTRACT**

Cervical cancer is an important public health problem. The Pap smear is the main strategy for cervical cancer screening programs around the world. The use of radiotherapy as a treatment for cervical cancer can cause morphological changes in neoplastic and non-neoplastic epithelial cells, as well as in stromal cells, which makes the diagnosis of residual lesion difficult, resulting in a dilemma in routine cytopathology. Current criteria for reporting diagnosis use the Bethesda system nomenclature with observation of radiation changes. Based on the difficulties of cytopathological evaluation for monitoring patients treated with radiotherapy for cervical cancer, the objective of this literature review aims to establish safe criteria that can differentiate pre-neoplastic changes from transient radiotherapy changes and how the diagnosis. The methodology used was a literature review using Medline databases (Virtual Health Library/VHL and PubMed) and the Lilacs and Scielo Brasil portals. Sampling of ulcerated or eroded tissue may produce smears with multinucleated giant cells, atypical stromal cells, endothelial cells, and numerous macrophages. Correct recognition of these cell types and smear patterns can help avoid false positive diagnoses. Therefore, we conclude that the publication of more scientific articles and clinical studies addressing the diagnostic criteria for cellular changes in vaginal smears after radiotherapy, clinical information and assistance from molecular biology tests would be of great value in obtaining more specific criteria in the patient's diagnosis.

Keywords: radiotherapy effects, cervical cancer, vaginal cytology and radiotherapy

## INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de colo do útero ainda é muito incidente e possui alta mortalidade, principalmente em países menos desenvolvidos. Apesar de existirem programas de prevenção, controle, rastreamento pelo teste de Papanicolau e ser um câncer tratável se diagnosticado no início, parte da população feminina brasileira ainda apresenta baixa adesão a vacinação e aos programas de rastreio, postergando os exames de rotina, que muitas vezes resultam em um pior prognóstico para a paciente, com menores opções de tratamento e chances de cura. (Rodrigues *et al.*, 2021)

De acordo com a organização mundial da saúde, em 2020 esta neoplasia foi a 4ª mais comum entre as mulheres e cerca de 90 % dos novos casos e mortes ocorrem em países de baixa e média renda, como em países da África e América latina. (OPA, 2020)

No Brasil é o terceiro tipo de câncer mais comum nas mulheres, excluindo-se câncer de pele do tipo não melanoma. As principais regiões com maior taxa de novos casos, como observado no gráfico abaixo, são: Norte (20,48/100mil), Nordeste (17,59/100mil), Centro-oeste (16,66/100mil). Estados com maior renda e maior qualidade de vida possuem menor incidência; o Sudeste apresenta taxas de 14,55 e 12,93 de novos casos a cada 100 mil mulheres, respectivamente. (INCA, 2022)

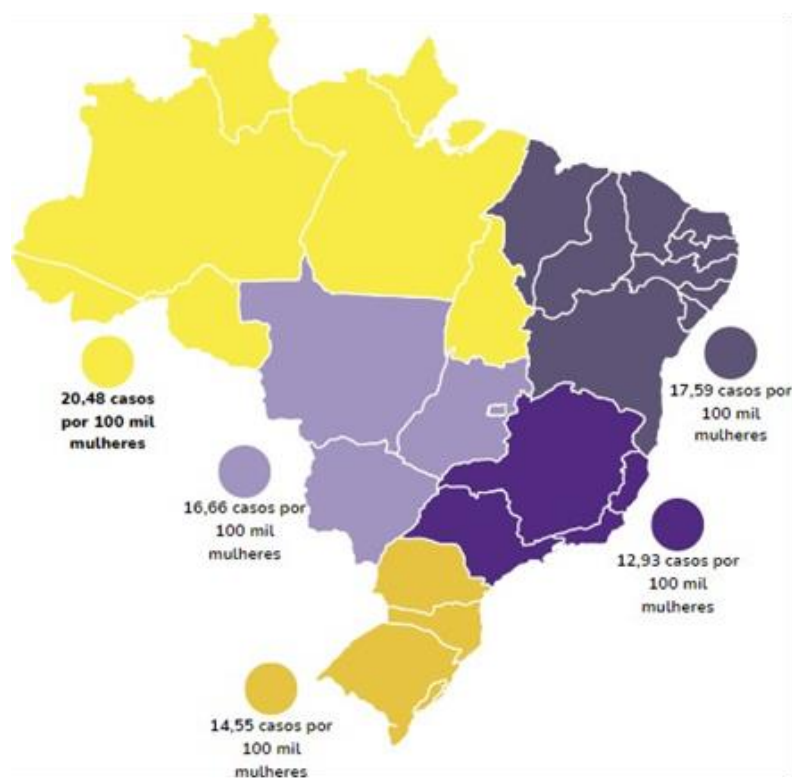


Figura 1 Taxa Bruta de Incidência de câncer do colo do útero no Brasil.  
Fonte: INCA, 2022

O câncer cervical é causado pelo papiloma vírus humano (HPV), sendo os principais subtipos associados HPV 16 e HPV 18. As mulheres entram em contato com o vírus quando iniciam a vida sexual ativa. A infecção por HPV não leva necessariamente a neoplasia, muitas vezes ele induz alterações transitórias que regridem naturalmente. Porém, em uma parte dos casos a infecção persiste dependendo do potencial oncogênico do vírus, fatores de risco, recorrência de infecção na mulher, entre outros. Esse processo também é relativamente demorado, levando de 5 a 10 anos para que as lesões progridam. Devido a este fato, é muito importante que mulheres entre 25 e 64 anos realizem o exame de rastreamento de Papanicolau, o qual permite visualizar alterações precursoras do câncer do colo do útero, podendo iniciar o seguimento e tratamento antes da sua evolução. (INCA, 2022, OMS, 2023)

A radioterapia (RT) é um dos tratamentos disponíveis para câncer cervical, podendo ser associado à quimioterapia ou ser o principal método no tratamento. A radiação se utiliza de radiações ionizantes, como raios X, para eliminar células neoplásicas. Existem duas diferentes abordagens para câncer cervical: a radiação externa (material irradia de fora para dentro da paciente) ou a braquiterapia (o material irradia de dentro para fora da paciente) (Chagari *et al*, 2019) (Boletim temático da Biblioteca do Ministério da saúde, 2023).

A utilização da radioterapia pode causar alterações genéticas nas células, já que seu alvo é o DNA, portanto o esfregaço cervical pode apresentar células morfologicamente atípicas ou bizarras. Algumas das alterações observadas segundo sistema Bethesda (2015) são: células multinucleadas ou binucleadas, podem ocorrer células bizarras, hipercromasia nuclear moderada, numerosos macrófagos, vacuolização citoplasmática e/ou coloração policromática.

No seguimento citológico das pacientes com câncer do colo uterino que recebem tratamento radioterápico muitas vezes é desafiador emitir um diagnóstico diferencial de lesões residuais ou decorrentes apenas da radiação. Assim, este trabalho teve como objetivo estabelecer critérios seguros que possam diferenciar alterações pré-neoplásicas de alterações transitórias de radioterapia e como deve ser reportado o diagnóstico.

## **METODOLOGIA**

Este estudo constituiu uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito da radioterapia e alterações celulares no esfregaço vaginal de pacientes submetidas a radioterapia. A coleta de dados foi realizada no período de agosto a novembro de 2023. Para a pesquisa utilizou-se uma revisão na literatura utilizando bases de dados Medline (Biblioteca Virtual de Saúde/BVS e PubMed) e nos portais Lilacs e Scielo Brasil.

Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes termos “efeitos radioterápicos nas células do colo uterino”, “radioterapia e câncer cervical ” e “citologia cervical e radioterapia” e os resultados obtidos foram de 4572 artigos, dos quais 40 foram selecionados por estar de acordo com este estudo. Os critérios de seleção foram: (i) preferência de artigos publicados entre 2018 a 2023; (ii) relação direta ao tema; (iii) escritos nos idiomas português e inglês (iv) de acesso aberto.

## RESULTADOS

### Radioterapia

A radiação é uma técnica muito utilizada no tratamento de câncer do colo uterino. Seu mecanismo consiste em utilizar radiações ionizantes liberadas através de fontes radioativas tais como raio X, raios gama e elétrons. Tem ação direta ou indireta, a primeira se dá quando a radiação causa ruptura das ligações do DNA, ou mutações que levam a apoptose e interrupção da divisão celular. Já a ação indireta ocorre pela produção de espécies reativas de oxigênio, que prejudicam a estabilidade celular. (O'Sullivan *et al.*, 2015), (Padilha *et al.*, 2017)

O objetivo da radioterapia é levar a morte de células tumorais sem que haja dano significativo a células saudáveis, com baixa toxicidade ao paciente e pouco efeitos na qualidade de vida do paciente. Todavia a sensibilidade das células a radioterapia varia, células tumorais por exemplo estão em constante divisão por isso são, normalmente, mais sensíveis ao tratamento. Do mesmo modo, tecidos com alta taxa de proliferação celular, como tecido hematopoiético. Alguns pacientes demonstram resistência dependendo de algumas mutações genéticas existentes. (O'Sullivan *et al.*, 2015)

Existem muitas finalidades de radiação tais como: definitivo, paliativa, adjuvante, neoadjuvante, curativa, anti-hemorrágica, anti-álgica. No câncer de colo do útero são dois tipos de radioterapia mais utilizados no tratamento: a braquiterapia e a radiação externa. A radiação externa, também conhecida por teleterapia, é um método em que a fonte ionizante se dirige ao paciente, no sentido externo (emitida do equipamento) para interno (no local de lesão do paciente). Atualmente com o avanço de tecnologias esse tipo de radioterapia é muito utilizado em conjunto com tomografia computadorizada (CT) e tecnologias 3D, que permitem visualizar melhor o contorno, o volume e a localização da neoplasia com muito mais precisão, além de melhorar a relação de dose/toxicidade aumentando a qualidade de vida do paciente pós-tratamento e diminuindo a chance de recidivas. (Carvalho e Mauro, 2023), (Manual de bases técnicas: Oncologia, 2022)

São exemplos de modalidades da teleterapia: a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), protonterapia ou sistema de terapia de prótons, arcoterapia volumétrica modulada (VMAT), radioterapia guiada por imagem (IGRT), radiocirurgia, radiocirurgia estereotáxica corpórea (SRBT). Qual modalidade a ser utilizada depende de vários fatores como estágio do

câncer, tipo de câncer, toxicidade, efeitos nos tecidos adjacentes, entre outros. (Vordermarck, 2016), (Chandra *et al*, 2021) (Carvalho e Mauro, 2023)

O outro método de radioterapia é a braquiterapia, muito utilizada no câncer de colo do útero. A braquiterapia tem como mecanismo inserir no paciente por meio de cateter o material radioativo, ou seja, o sentido da radiação para a ser do interior da paciente para o exterior. A braquiterapia pode ser realizada em alta dose (HDR) ou em baixa dose (LDR). Assim como a radiação externa também pode ser guiada por imagem (braquiterapia guiada por imagem IGABT) principalmente em casos de LACC (câncer cervical localmente avançado). A braquiterapia pode ainda ser dividida em duas modalidades a depender do local onde o material será injetado: intracavitária ou intersticial. A aplicação normalmente é realizada através de cateter via intravaginal. (Holschneider, 2018) (Shen *et al.*, 2022)

Essas duas modalidades de radioterapia (teleterapia e braquiterapia) podem ser utilizadas em conjunto, ou como tratamento principal do câncer do colo do útero. Ainda podem ser associadas a quimiorradiação que utiliza quimioterápicos, por exemplo a cisplatina, como padrão para tratamento. Além disso, há terapias alternativas como imunoterapia e tratamento cirúrgico. (Hill, 2020)

A escolha de tratamento é variável, de acordo com características do câncer e da paciente. Para facilitar e identificar em qual estágio está o tumor após diagnóstico, existe o estadiamento FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), muito utilizado na clínica. (WHO, 2014).

Estadiamento FIGO	Tratamento aconselhado
IA, IB1, IIA1	Cirurgia ou radioterapia (externa seguida de braquiterapia de alta ou baixa dose)
IB e IIA2	Quimiorradiação é a escolha padrão. Inclui radioterapia externa e braquiterapia intracavitária
IIB, IVA	Quimiorradiação é o tratamento padrão para LACC. Cisplatina é administrada semanalmente por 5-6 ciclos durante radioterapia externa.

Tabela 1 Estadiamento FIGO e tratamentos padrões. Fonte: adaptado de Blatha *et al.*, 2016

## Seguimento citológico pós radioterapia

O exame citológico se torna importante para o seguimento das lesões após tratamento radioterápico, a fim de avaliar a efetividade buscando por recidivas e até a definir o prognóstico da paciente. Em geral as alterações vistas em pacientes pós radioterapia são benignas e após 6 meses não serão mais observadas. Todavia em casos de recorrências pode haver alterações pré neoplásicas juntamente com alterações observadas em radiação. Cabe ao citologista o desafio de diagnosticar o esfregaço e diferenciar as alterações morfológicas benignas e não benignas para rastreamento. Em conjunto com a citologia outros exames auxiliam o fechamento do diagnóstico tais como biópsia. (Araújo e Quintana, 2018)

## Alterações agudas e crônicas

Alterações agudas são normalmente visualizadas nos primeiros seis meses depois da radioterapia. Normalmente são visualizados aumento celular e nuclear, porém com relação núcleo citoplasma preservada, vacuolização citoplasmática, cromatina condensada e presença de células multinucleadas e bizarras. No início da RT o esfregaço se apresenta com muitas células epiteliais viáveis e não viáveis com necrose, debris, células inflamatórias e células de reparo no fundo do esfregaço. Vacuolização, núcleos picnóticos, e cariólise são características de degeneração celular, e geralmente diminuem após 3-6 meses de tratamento. (Araújo e Quintana, 2018), (Poflee e Bathia, 2022), (Kumar *et al.*, 2019) Figura 2

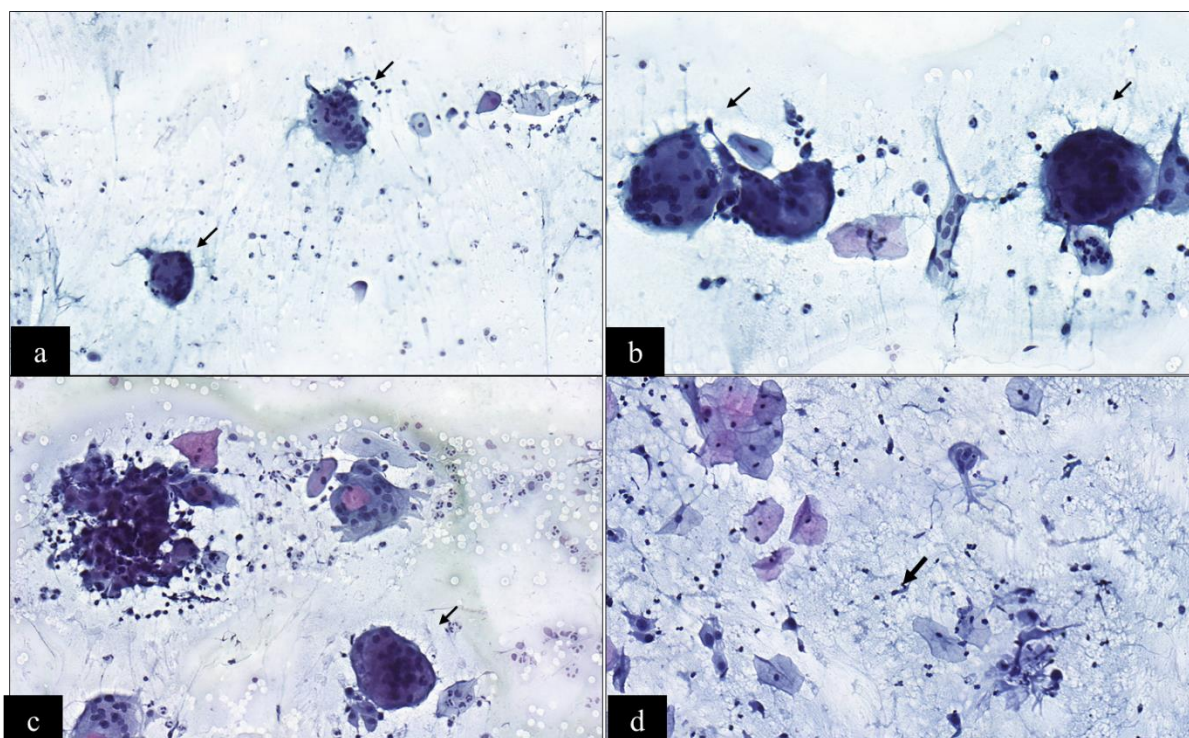


Figura 2: (a,b e c) Alterações celulares com histiócitos multinucleados (10x,20x,20x) e histiócitos epitelióides isolados (20x) decorrentes da radiação. Fonte: própria

No citoplasma pode ocorrer um aumento celular de 3 a 4 vezes, diminuição de grânulos com citoplasma se tornando amorfo, denso e eosinófilo e policromático, e o contorno celular se torna indistinto. É característico haver a vacuolização citoplasmática: a maioria são múltiplos e pequenos, porém pode haver só um vacúolo grande nas células. Vacuolização citoplasmática é vista primeiramente em células parabasais e depois em células intermediárias e superficiais. Além disso, a radiação pode levar a ruptura e fragmentação da membrana citoplasmática. (Poflee e Bathia, 2022). Figura 3

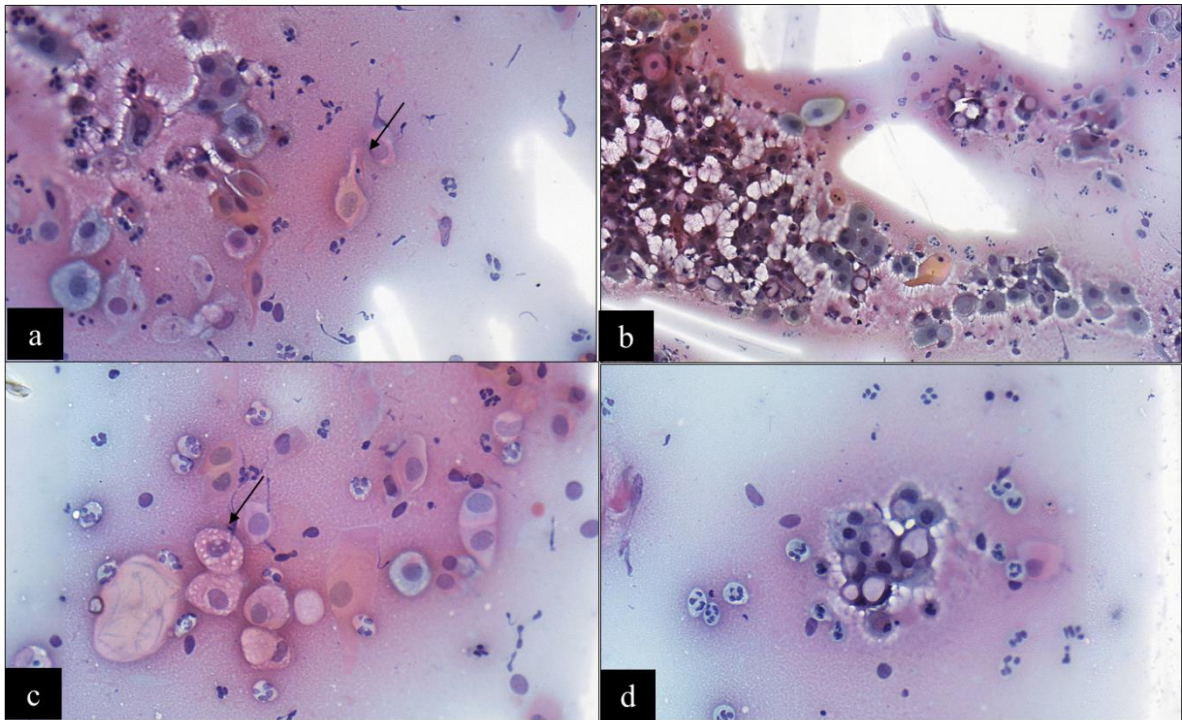


Figura 3: a, c - Alterações celulares decorrentes de radiação com intensa vacuolização e por vezes formas bizarras (40x); b, d- vacuolizações intracitoplasmáticas (20x). Fonte: própria

Alterações do núcleo também apresentam aumento do núcleo de 2-10 vezes. Outras modificações nucleares são: halo perinuclear bem definido, vacuolização nuclear, binucleação ou multinucleação variando de forma e tamanho. Nucléolos evidentes aumentados tanto em tamanho e número. Aparência de núcleos multilobulados. O contorno nuclear pode se apresentar irregular, cromatina granular, núcleos picnóticos e cariorrexis. (Poflee e Bathia, 2022), (Quintana, 2015)

Aumento do número de células inflamatórias leucócitos, os mais predominantes são os polimorfos. Histiócitos multinucleados, escamas córneas, queratinização actínica e neutrófilos intra plasmáticos também são ocasionalmente observados após RT. Um crescimento de células epiteliais com características de reparo, células gigantes com corpos estranhos realizando fagocitose. As modificações induzidas por radiação costumam estar acompanhadas por sinais indicativos de inflamação ou necrose. Um aumento do muco endocervical e debris celulares ao

fundo do esfregaço. Mudanças adicionais seriam: policromasia, eosinofilia, hiperchromasia, células de reparo, células estromais atípicas, células endoteliais e macrófagos. Segundo dados do INCA (2015), cervicite folicular, herpes vírus e actinomyces podem estar associados nos esfregaços de pacientes submetidas à radioterapia. (Quintana, 2015) Figura 4

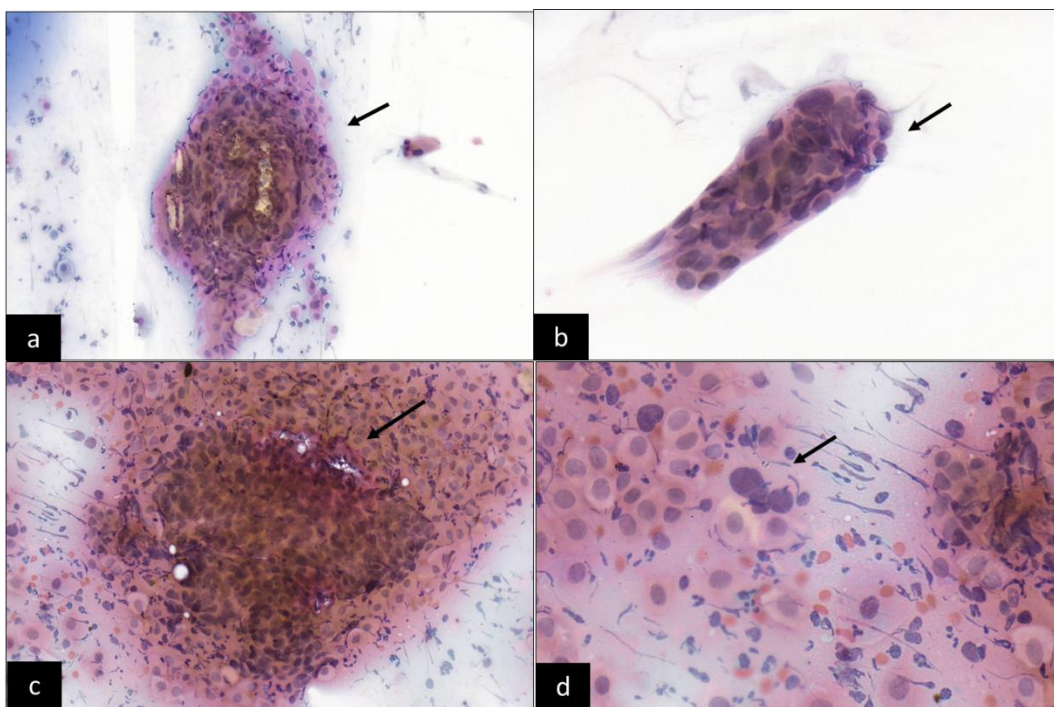


Figura 4: a,c - Alterações celulares com debris celulares (10x); b,d - Atipias nucleares (20x,40x) decorrentes da radiação. Fonte: própria

Alterações de células malignas também apresentam as mesmas alterações características de radiação, porém com uma relação núcleo citoplasma maior. Depois de 6 a 8 semanas o esfregaço pode ser analisado para verificar se há células tumorais, reações de radiação e presença de carcinoma residual. Até 8 semanas o esfregaço ainda apresenta necrose, inflamação. (Poflee e Bathia, 2022)

As alterações de radiação crônicas são vistas após 6 meses a 1 ano do tratamento. Geralmente esfregaços após os seis meses tem um padrão de atrófico e já não são mais observadas células de reparação nem inflamação. Vacuolização tanto do citoplasma quanto do núcleo desaparecem. Células bizarras e pleomorfas com policromasia podem ser consideradas mudanças crônicas. Há um aumento discreto do volume celular e alterações clonais nas células escamosas basais, que podem persistir por anos. (Araújo e Quintana, 2018)

### **Displasia pós radioterapia**

A displasia são alterações pré-neoplásicas que podem sugerir uma metástase ou uma lesão recorrente bem como podem desaparecer ou permanecer por um longo período sem

indicar necessariamente lesão. Sua classificação se dá em lesões precoces (aparecem dentro de 18 meses após tratamento) ou lesões tardias (podem permanecer por anos). As lesões precoces geralmente indicam um prognóstico ruim, enquanto as tardias têm prognóstico bom pois possuem baixo potencial de evoluir para neoplasia. (Araújo e Quintana, 2018), (Poflee e Bathia, 2022)

### **Tumor persistente**

Carcinoma persistente são pacientes que ainda têm células malignas sem intervalo livre de tumor no esfregaço. Células pequenas e indiferenciadas estão presentes com células superficiais e intermediárias e sem ou poucas alterações de radiação, o que pode significar que a paciente não está respondendo ao tratamento. (Poflee e Bathia, 2022)

Ainda segundo Poflee e Bathia, um período entre 2-3 meses sem células neoplásicas e o reaparecimento delas no esfregaço sugerem um tumor recorrente. Um dos critérios mais importantes para diferenciar células viáveis de células tumorais é encontrar mitose. As células malignas demonstram as mesmas características ainda da radiação: aumento da relação núcleo/citoplasma, margem nuclear e cromatina grosseiramente distribuída (Figura 5).

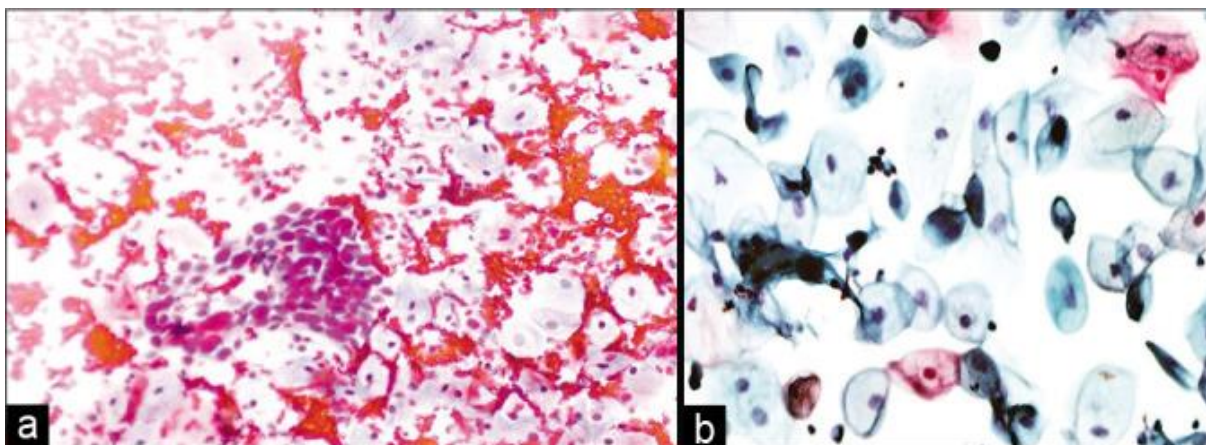


Figura 5: a,b - Esfregaço convencional mostrando carcinoma espinocelular recorrente após tratamento radioterápico. Fonte: Poflee e Bhathia, 2022

### **Crítérios para diagnóstico**

Apesar de detalhadas as características mais comuns apresentadas na radiação, não há critérios mais específicos para tais casos. Isso se torna um desafio ao citologista, já que algumas das alterações de radiação são muito semelhantes a alterações pré-neoplásicas. É preferível não dar o diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) já que os critérios são similares aos de alteração benigna por radiação. (Serrano-Arévalo *et al.*, 2019)

Outra limitação é não haver características patognomônicas de radiação. Normalmente quando há lesões pré neoplásicas presentes na lâmina, tais como lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), células escamosas atípicas, não podendo afastar alto grau (ASC-H) e lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) estes são reportados juntamente com a alteração benigna de radiação no laudo. A tabela abaixo resume as principais características a serem observadas para diagnóstico. De acordo com Serrano-Arévalo alguns achados importantes que foram encontrados em esfregaços positivos foram os seguintes: fundo hemorrágico, mais de 10 células anormais em cada esfregaço, aumento relação núcleo/citoplasma e hipercromasia estava relacionado em esfregaços em que a biópsia foi positiva, em especial em casos de HSIL. (Serrano-Arévalo *et al.*, 2019)

Alterações benignas	Alterações malignas
Células aumentadas com relação núcleo/citoplasma preservada	Relação núcleo/citoplasma aumentada
Presença de histiócitos multinucleados	Discariose
Presença de vacúolos	Presença de mitose
Células típicas de reparo	Células profundas
Policromasia	Hipercromasia

Tabela 2 Alterações benignas e malignas, como critérios de diagnóstico. Fonte: própria

## DISCUSSÃO

Alguns autores como Mc Dowell *et al.* (2022), reportaram que a utilização da rotina citopatológica não seria necessária em casos de pacientes com recidiva assintomática, pelas modificações morfológicas das células serem de difícil interpretação e por outros testes serem mais sensíveis e específicos. Todavia os autores Zannoni *et al.* (2008), concluem que a rotina de Papanicolau deve continuar sendo de importância para seguimento de pacientes pós radioterapia. O exame citológico pode identificar alterações antes do início dos sintomas, além de ser um teste amplamente utilizado e mais acessível mesmo em populações de menor renda.

Não existem critérios estabelecidos sobre como reportar as alterações de radioterapia, por isso há uma variação muito grande e grande possibilidade de falsos positivos. Normalmente usa-se a nomenclatura do sistema Bethesda com a observação de alterações de radiação. Também há escassez de estudos mais recentes reportando alterações radioterápicas. Hasan *et al.* (2017) discutem sobre a utilidade do uso da citologia e custo-benefício do exame em pacientes pós radioterapia e quimioterapia, todavia em sua conclusão sugere que haja mais investigações. Rajaram e Gupta (2022), chegaram a uma conclusão similar a Hasan.

## CONCLUSÃO

Na maioria das vezes o diagnóstico citológico de esfregaços com alterações de radioterapia não apresenta dificuldades para um citologista bem treinado. Informações clínicas são fundamentais para uma interpretação acurada. A publicação de mais artigos científicos e estudos clínicos abordando os critérios diagnósticos das alterações celulares no esfregaço vaginal após radioterapia seria de grande valia para obter critérios mais específicos no diagnóstico da paciente. Assim, como descreveu Serrano-Arévalo *et al.*, 2019 é preferível não dar o diagnóstico de ASC-US já que os critérios são similares aos de alteração benigna por radiação. É recomendado utilizar a nomenclatura do sistema Bethesda para reportar os efeitos de radiação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1o Seminário em Radioterapia. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/1o-seminario-em-radioterapia>. Acesso em: 1 nov. 2023.
- Advances in gynaecological cancer research could change the treatment landscape. 2023. Disponível em: <https://www.esmo.org/newsroom/press-releases/advances-in-gynaecological-cancer-research-could-change-the-treatment-landscape>. Acesso em: 5 nov. 2023.
- ARAÚJO JUNIOR, Mario; QUINTANA, Shirley. Alterações Pós-Radioterapia e Quimioterapia: como avaliar. 2018. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988240/apresentacao-iii-congresso-citotecnologia-2018\\_dr-mario-e-shirl\\_qeBOFe8.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988240/apresentacao-iii-congresso-citotecnologia-2018_dr-mario-e-shirl_qeBOFe8.pdf). Acesso em: 17 out. 2023.
- BHATLA, Neerja *et al.* Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, n. S2, p. 22–36, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12611>. Acesso em: 26 out. 2023.
- CARVALHO, Heloisa de Andrade; MAURO, Geovanne Pedro. History of radiotherapy in the treatment of uterine cervix cancer: an overview. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, p. e2023S126, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/XZXBhHCgSvJHjWsKbcmLsFt/>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- CHANDRA, Ravi A. *et al.* Contemporary radiotherapy: present and future. **Lancet (London, England)**, v. 398, n. 10295, p. 171–184, 2021.
- CHARGARI, Cyrus *et al.* Brachytherapy: An overview for clinicians. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 5, p. 386–401, 2019.
- DYER, Brandon A. *et al.* Current Status of Clinical Trials for Cervical and Uterine Cancer Using Immunotherapy Combined With Radiation. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 109, n. 2, p. 396–412, 2021.
- Estadiamento da FIGO para carcinoma cervical - Manuais MSD edição para profissionais. 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/multimedia/table/estadiamento-da-figo-para-carcinoma-cervical>. Acesso em: 5 nov. 2023.
- FAYE, Mame Daro; ALFIERI, Joanne. Advances in Radiation Oncology for the Treatment of Cervical Cancer. **Current Oncology (Toronto, Ont.)**, v. 29, n. 2, p. 928–944, 2022.
- HASAN, A. *et al.* Utility of PAP Smear Surveillance in Detecting Recurrence After Definitive Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 99, n. 2, p. E294, 2017. Disponível em: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)32357-X/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)32357-X/fulltext). Acesso em: 20 nov. 2023.
- HILL, Emily K. Updates in Cervical Cancer Treatment. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 63, n. 1, p. 3, 2020. Disponível em: [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/abstract/2020/03000/updates\\_in\\_cervical\\_cancer\\_treatment.3.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/abstract/2020/03000/updates_in_cervical_cancer_treatment.3.aspx). Acesso em: 18 nov. 2023.

HOLSCHNEIDER, Christine H. *et al.* Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer: From the Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Brachytherapy Society (ABS). **Brachytherapy**, v. 18, n. 2, p. 123–132, 2019.

HPV e câncer do colo do útero. [s.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-uterio>. Acesso em: 1 nov. 2023.

Human papillomavirus and cancer. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>. Acesso em: 5 out. 2023.

Incidência. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/incidencia>.

Acesso em: 23 set. 2023.

KOH, Wui-Jin *et al.* Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 17, n. 1, p. 64–84, 2019.

KUMAR, Ninder *et al.* Radiotherapy Induced Changes in the Cervical Pap Smears- A Study of 50 Cases., 2019. Disponível em: <http://imsear.searo.who.int/handle/123456789/188986>. Acesso em: 16 nov. 2023.

MAYADEV, Jyoti S. *et al.* Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, v. 32, n. 3, p. 436–445, 2022.

MCDOWELL, Jamie L. *et al.* Utility of routine cytology in detecting asymptomatic cervical cancer recurrence. **Journal of the American Society of Cytopathology**, v. 11, n. 3, p. 173–179, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213294521002830>. Acesso em: 17 nov. 2023.

MOREIRA-BARROS, Joana; HUANG, Kuan-Gen; TSAI, Tsung-Hsun. Radiation-Induced Uterine Carcinosarcoma after Concurrent Chemoradiotherapy for Cervical Squamous Cell Carcinoma. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, p. 800–802, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/qBmHrkWwgrzBzwsLVBfw3xz/?lang=en>. Acesso em: 5 nov. 2023.

NOVAES, Paulo; ABRANTES, Maria Armanda Pinto; VIÉGAS, Célia Maria Pais. Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/seminario-radioterapia-capitulo-um-cancer-de-colo-uterino-parte-2.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2023

PADILHA, Cátia Martins Leite; ARAÚJO, Mário Lúcio Cordeiro; SOUZA, Sergio Augusto Lopes de. Cytopathologic evaluation of patients submitted to radiotherapy for uterine cervix cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, p. 379–385, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/xxjwrVVwbQ9CFxbPVpfLk4r/abstract/?lang=en>. Acesso em: 5 nov. 2023.

PODWIKA, Sarah E.; DUSKA, Linda R. Top advances of the year: Cervical cancer. **Cancer**, v. 129, n. 5, p. 657–663, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10107116/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

POFLEE, Sandhya V.; BHATIA, Jasvinder Kaur. Cervical cytology: Radiation and other therapy effects. **CytoJournal**, v. 19, p. 32, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168396/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

QUINTANA, Shirley. Efeitos Citológicos da Radioterapia. 2015. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Shirley\\_efeitos\\_citologicos\\_radioterapia.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Shirley_efeitos_citologicos_radioterapia.pdf). Acesso em: 20 out. 2023.

Radiotherapy for cervical cancer. 2023. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/treatment/radiotherapy>. Acesso em: 21 out. 2023.

RAJARAM, Shalini; GUPTA, Bindiya. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 154, n. 2, p. 210–220, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9131755/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

RODRIGUES, L. G.; SANTOS, K. B. M.; MARTINS, A. C. da S. S.; FAGUNDES, B. L. S.; OLIVEIRA, V. C.; GOMES, M. C. A.; SOUSA, R. C. S. de. Câncer de colo uterino e a infecção pelo HPV: consequências da não adesão aos métodos de prevenção. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e7211–e7211, 24 abr. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7211>. Acesso em: 25 nov. 2023.

SANTOS, Marcell de Oliveira *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023–2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 9 set. 2023.

SERRANO-ARÉVALO, Mónica L. *et al.* Cytomorphological features of high-grade intraepithelial neoplasia/carcinoma of the cervix following chemoradiotherapy. **Diagnostic Cytopathology**, v. 47, n. 3, p. 194–199, 2019.

SHEN, Zongyan *et al.* Re-Irradiation for Recurrent Cervical Cancer: A State-of-the-Art Review. **Current Oncology**, v. 29, n. 8, p. 5262–5277, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9331513/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SILVA, Ruan Carlos G. *et al.* Cytopathologic follow-up of women with cervical cancer post-radiotherapy: case series. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, p. 99–104, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/rQb5F4zLYMCxx4SFrVb5NDG/?lang=en>. Acesso em: 23 set. 2023.

SINGH, Uma *et al.* Comparative study between liquid-based cytology & conventional Pap smear for cytological follow up of treated patients of cancer cervix. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 147, n. 3, p. 263–267, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022377/>. Acesso em: 27 nov. 2023.

STEIN, Maíra Degiovani *et al.* Cervicovaginal cytology in patients undergoing pelvic radiotherapy using the Focalpoint system: results from the RODEO study. **Diagnostic Pathology**, v. 10, p. 1, 2015a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304134/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

VORDERMARK, Dirk. Radiotherapy of Cervical Cancer. **Oncology Research and Treatment**, v. 39, n. 9, p. 516–520, 2016.

WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Acesso em: 6 nov. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. Genebra, Switzerland: World Health Organization, 2016. Acesso em: 18 out. 2023.

WRIGHT, Jason D *et al.* Liquid-based cytology for the postirradiation surveillance of women with gynecologic malignancies. **Gynecologic Oncology**, v. 91, n. 1, p. 134–138, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825803005092>. Acesso em: 15 nov. 2023.

ZANNONI, Gian Franco; VELLONE, Valerio Gaetano. Accuracy of Papanicolaou Smears in Cervical Cancer Patients Treated With Radiochemotherapy Followed by Radical Surgery. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 5, p. 787–794, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPP1ZWK8EMHBCZ>. Acesso em: 2 nov. 2023.