



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ELEN CRISTIANE AUGUSTO DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA HISTERECTOMIA PÓS-RADIOTERAPIA EM
MULHERES COM ADENOCARCINOMA DE COLO DE ÚTERO

CAMPINAS

2019

ELEN CRISTIANE AUGUSTO DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA HISTERECTOMIA PÓS-RADIOTERAPIA EM
MULHERES COM ADENOCARCINOMA DE COLO DE ÚTERO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de Oncologia Ginecológica e Mamária

ORIENTADOR: PROF DR JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
DE DEFESA DE MESTRADO APRESENTADA PELA
ALUNA ELEN CRISTIANE AUGUSTO DE SOUZA,
E ORIENTADA PELO PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

So89a Souza, Elen Cristiane Augusto de, 1987-
Avaliação da histerectomia pós-radioterapia em mulheres com
adenocarcinoma de colo de útero / Elen Cristiane Augusto de Souza. –
Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Júlio César Teixeira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Adenocarcinoma. 2. Colo do útero. 3. Radioterapia. 4. Histerectomia. I.
Teixeira, Júlio César, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of post-radiotherapy hysterectomy in women with
adenocarcinoma of the cervix

Palavras-chave em inglês:

Adenocarcinoma

Cervix uteri

Radiotherapy

Hysterectomy

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Júlio César Teixeira [Orientador]

Agnaldo Lopes da Silva

Joana Frões Bragança Bastos

Data de defesa: 20-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7087-0066>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0500408543964318>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ELEN CRISTIANE AUGUSTO DE SOUZA

ORIENTADOR: PROF DR JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

MEMBROS:

1. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

2. PROFA. DRA. JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS

3. PROF. DR. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora
encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 20/08/2019

Dedico esta dissertação...

*À minha família,
em especial meu avô Daniel (in memoriam),
por acreditarem que tudo isso seria possível.*

*Ao meu marido, meu grande companheiro
na jornada da vida.*

*A todos os meus amigos que estiveram ao meu lado nessa
trajetória, pelo apoio constante.*

Agradecimentos

À Deus,

por permitir que todos meus sonhos se concretizassem.

À UNICAMP,

por ter me acolhido ao longo desses 7 anos.

Ao Prof. Dr. Julio Teixeira,

por ser meu exemplo de dedicação e profissionalismo.

RESUMO

Introdução: o câncer de colo de útero é a quarta causa mundial de morte por câncer em mulheres. A proporção do tipo histológico adenocarcinoma (AC) está aumentando nas últimas décadas por ser menos rastreável e estes apresentam tendência para detecção em mais jovens, maiores volumes, endocervicais e estádios mais avançados. Na impossibilidade de cirurgia, o tratamento é a quimiorradiação, o mesmo indicado para carcinomas epidermóides. Considerando as particularidades dos AC pode haver indicação para histerectomia pós-radioterapia, mas existem poucas informações sobre o real benefício. O Hospital da Mulher da Unicamp realiza histerectomias pós-radioterapia desde 1986, mas em menor número nos últimos anos, sem avaliação dos resultados deste procedimento até o momento. **Objetivos:** avaliar o tratamento de mulheres com AC de colo de útero utilizando histerectomia pós-radioterapia em comparação com mulheres que utilizaram apenas radioterapia, avaliando o controle da doença alcançado no seguimento, as complicações relacionadas ao tratamento e os resultados em longo prazo. **Métodos:** estudo de coorte retrospectivo com casos atendidos no período 1988-2015. Revisando 756 casos de AC de colo de útero foram identificados 39 em estágio IB até IIIB, submetidos a radioterapia com resposta clínica completa e que realizaram histerectomia extra fascial. Outras 41 mulheres com AC de colo tratadas somente com radioterapia e que apresentaram resposta clínica completa foram selecionadas para comparação. Os grupos com ou sem histerectomia pós-radioterapia foram comparados com relação ao período de atendimento, faixa etária, estadiamento, radioterapia, recidivas e sobrevidas. Foram avaliadas as complicações das histerectomias, presença de doença residual e a relação com recidivas e sobrevida em até 150 meses de seguimento. A análise utilizou os testes

Qui-Quadrado, exato de Fisher, T-student e o método de Kaplan-Meier e teste *log-rank*, para análise de sobrevivência, todos com $p < 0,05$ para significância.

Resultados: 67% das histerectomias foram realizadas antes de 2002 e a quimiorradioterapia foi mais utilizada no grupo sem cirurgia, sem diferenças entre os grupos em faixas etárias, estágio, dose e duração da radioterapia e tempo de seguimento. As histerectomias foram realizadas em até 54 dias e com duração de 159 minutos. A complicação mais frequente foi transfusão sanguínea e as complicações tardias foram similares nos grupos. As recidivas ocorreram em nove casos (23%) no grupo com histerectomia contra 10 casos (24%) no grupo de radioterapia. Doença residual foi detectada em 56% das histerectomias e isto se associou com maior taxa de recidivas (31%), incluindo à distância (vs. 6%, $p = 0.028$). A sobrevida global foi de 75% para o grupo com histerectomia contra 88% para o grupo somente irradiado ($p = 0.579$), e o ILD foi de 79-80% para os dois grupos. Nos casos de histerectomia, a retirada de doença residual não se associou com melhorias na sobrevida global ($p = 0.283$) e ILD ($p = 0.072$). **Conclusões:** as histerectomias de consolidação pós-radioterapia para mulheres com AC de colo de útero localmente avançados não apresentaram benefícios relevantes com relação às recidivas, OS e DFS na comparação com mulheres tratadas apenas com radioterapia, e, portanto, não devem ser indicadas rotineiramente no manejo dos AC.

Palavras-chave: Adenocarcinoma; câncer de colo de útero, radioterapia; histerectomia.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the fourth leading cause of cancer death in women worldwide. The proportion of the histological type adenocarcinoma (AC) has been increasing in the last decades because of difficult screening and tend to be detected in younger, larger volumes, endocervical location and more advanced stages. In the impossibility of surgery, the treatment is chemoradiation, the same indicated for squamous cell carcinomas. Considering the particularities of AC, there may be indication for hysterectomy after radiotherapy, but there is little information on the actual benefit. The Women Hospital of University of Campinas has performed post-radiotherapy hysterectomy since 1986, but in a smaller number in recent years, without evaluating the results of this procedure so far. **Objectives:** To evaluate the treatment of post-radiotherapy hysterectomy in patients with cervical AC, control of disease reached at follow-up, treatment-related complications and long-term outcomes, compared to women managed only by radiotherapy. **Methods:** retrospective cohort study with cases attended in the period 1988-2015. Reviewing 756 cases of cervical AC, 39 were identified in stage IB to IIIB, submitted to radiotherapy with complete clinical response and performed extrafascial hysterectomy. Another 41 women with cervical AC, who were treated with radiotherapy alone and who presented complete clinical response were selected for comparison. The groups with or without hysterectomy after radiotherapy were compared in relation to period of care, age group, cancer stage, radiotherapy, recurrences and survival, considering up to 150 months of follow-up. The complications of hysterectomy and residual disease detected were evaluated. Statistical analysis used Chi-Square, Fisher's exact, and T-student tests, and survival analysis was done by Kaplan-Meier method and log-rank test. *P*-value less than

<0.05 was considered for significance. **Results:** 67% of hysterectomies were performed before 2002 and chemoradiotherapy was more used in the group without surgery, with no differences between groups regarding age groups, stage, dose and duration of radiotherapy and follow-up time. Hysterectomies were performed within 54 days and lasted for 159 minutes. The most frequent perioperative complication was blood transfusion and late complications were similar in both groups. Recurrences occurred in nine cases (23%) in the hysterectomy group versus 10 cases (24%) in the control group. Residual disease was detected in 56% of hysterectomy specimens and was associated with higher recurrence rate (31%), including distant metastases (vs. 6%, $p = 0.028$). Overall survival rate (OS) was 75% for hysterectomy group vs. 88% for the control group ($p = 0.579$), and disease-free survival rate (DFS) was 79-80% for both groups. Removal of residual disease by hysterectomy did not improve OS ($p = 0.283$) and DFS ($p = 0.072$). **Conclusions:** Post-radiotherapy hysterectomy for women with locally advanced cervical AC have did not bring relevant benefits in relation to recurrences, OS and DFS in comparison with women treated with radiotherapy alone, and therefore should not be routinely indicated in the management of cervical AC.

Keywords: adenocarcinoma; cervical cancer; radiotherapy; hysterectomy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Adenocarcinoma de colo de útero
AIS	Adenocarcinoma <i>in Situ</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEC	Carcinoma escamocelular ou epidermóide ou espinocelular do colo
CID	Classificação Internacional de Doenças. Código definido pela OMS.
DFS	<i>Disease-free survival</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	desvio padrão; estatística.
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Gy	Gray, unidade de medida de radiação (cGy – centiGray)
HPV	<i>Human Papillomavirus</i> (papilomavírus humano)
ILD	Intervalo livre de doença
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	<i>Overall survival</i>
<i>p</i>	<i>p</i> -valor; estatística
SD	<i>Standard deviation</i>
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
vs.	<i>versus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo geral	22
2.2. Objetivos específicos	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1. Desenho do estudo	23
3.2. Tamanho amostral	23
3.3. Seleção dos sujeitos	23
3.4. Variáveis	25
3.4.1. Variáveis independentes ou de controle	25
3.4.2. Variáveis dependentes	26
3.5. Técnicas, Testes ou Exames	28
3.6. Acompanhamento dos sujeitos	28
3.7. Instrumento para Coleta de dados	29
3.8. Processamento e análise de dados	29
4. ASPECTOS ÉTICOS	30
5. RESULTADOS	31
Manuscrito	32
6. CONCLUSÕES	53
7. REFERENCIAS	54
8. ANEXOS	62
8.1 ANEXO 1: Ficha pré-codificada	62
8.2 ANEXO 2: Parecer de aprovação do estudo pelo CEP, Unicamp	63

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo de útero é um problema de saúde pública com estimativa de 570.000 novos casos e 311.000 mortes em 2018, das quais pelo menos 80% ocorrem em países em desenvolvimento (1). Mundialmente, é considerada a quarta causa de morte por câncer em mulheres (2).

Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), eram esperados 16.370 casos novos para o Brasil em 2018 (3). Este é o terceiro tumor mais frequente na população feminina brasileira, atrás do câncer de mama e colo retal. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo de útero é o mais incidente na Região Norte. Nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, ocupa a segunda posição, enquanto, nas Regiões Sul e Sudeste, ocupa a quarta colocação (3). As diferenças nas incidências por regiões revelam desigualdades de acesso a cuidados médicos e dificuldades no planejamento de ações locais. Estudos demonstram que a mortalidade está relacionada com baixo nível socioeconômico e de desenvolvimento das regiões (4).

A mortalidade por câncer de colo de útero em todo o mundo pode ser reduzida por meio de uma abordagem abrangente que inclua prevenção primária através de vacinação contra HPV (*Papilomavírus humano*), rastreamento organizado com diagnóstico precoce e programas de tratamentos (5).

Dessa maneira, este é um tipo de câncer evitável, com etiologia conhecida, caracterizada por infecção persistente por um papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico (6). No entanto, vale ressaltar que, ao contrário dos carcinomas de células escamosas (CEC) de colo de útero, mais comuns e relacionados ao HPV, até 10% dos adenocarcinomas (AC) não estão associados com infecção pelo HPV e não seriam, portanto, preveníveis com vacinação (7).

Dentre outros fatores associados com este câncer, os mais relevantes incluem imunossupressão, tabagismo, paridade e o uso de contraceptivos orais (2).

Com relação à idade, o câncer de colo de útero é menos frequente em mulheres com até 30 anos e sua incidência aumenta progressivamente até apresentar seu pico na faixa de 45 a 50 anos (2). Apresenta poucos sintomas em estádios iniciais, ao passo que em estádios avançados pode ocorrer sangramento, leucorréia fétida e dores pélvicas (3).

No entanto, as alterações epiteliais cervicais decorrentes da ação viral apresentam evolução lenta, permitindo o rastreamento de lesões precursoras através da citologia do colo e a confirmação por meio de biópsias colposcopicamente dirigidas (8). Recentemente, com o advento das técnicas moleculares, a utilização de pesquisa de DNA-HPV de alto risco pode ser utilizada para o rastreamento (6).

Ao se aplicar de forma organizada um programa de rastreamento, existem modificações progressivas a respeito da doença e das lesões precursoras na população. Espera-se que haja inicialmente mais diagnósticos de lesões precursoras e detecção dos casos de carcinoma progressivamente em estágios mais precoces (8, 9).

No Brasil, o rastreamento começou a ficar disponível em algumas regiões a partir da introdução da citologia nos anos 60, embora tenham sido implantados programas de controles de câncer mais abrangentes somente nos anos 80 (4). O programa de rastreamento brasileiro é considerado oportunístico, porque não possui controle sobre a população rastreada e não rastreada, resultando em impacto limitado sobre a incidência e mortalidade (10).

O (CEC) é o tipo histológico mais comum contribuindo com 75% a 85% do

total (11). No entanto, o tipo AC de colo de útero compreende a cerca de 15% a 25% dos casos e tem sido o mais debatido nas últimas décadas (12), devido ao aumento na proporção em comparação ao CEC, cujo número de casos está diminuindo onde há programas de rastreamento bem estabelecido.

Assim, a proporção de AC de colo de útero tendeu a aumentar nas últimas décadas, com incidência em mulheres mais jovens e com evolução mais rápida (12). Isso se deve tanto pela dificuldade no rastreamento, quanto por outros fatores de risco na população como maior utilização de medicamentos hormonais e a epidemia de obesidade (12, 13).

Dentre as dificuldades no rastreamento e detecção das lesões precursoras glandulares temos a particularidade da lesão precursora do epitélio glandular ser o Adenocarcioma in Situ (AIS), composto por uma camada de células, revestindo as criptas das glândulas da região endocervical. Pela localização, há maior dificuldade de acesso e detecção, reduzindo a eficácia do rastreamento por citologia (14). Outro ponto é a dificuldade técnica em diagnosticar atipias de células glandulares, com baixa concordância interobservador (15). E, na presença de alteração citológica glandular, a colposcopia também apresenta menor acurácia no diagnóstico, sobretudo pela falta de especificidade das imagens das lesões glandulares (14).

Como resultado há, por um lado, uma dificuldade no diagnóstico de AIS e AC fazendo que a proporção de AC aumente ao longo do tempo em populações submetidas a rastreamento citológico organizado. Por outro lado, o AC diagnosticado apresenta por si um pior prognóstico, decorrente de menor tempo para progressão com risco de invasão mais precoce, justificando o panorama atual com detecção em estádios mais avançados e em menor idade

(12). O AC apresenta um padrão de crescimento infiltrativo para o estroma, fazendo com que o colo fique volumoso e adquira a forma em barril (16).

Apesar de controverso, a maior parte dos autores considera que o AC apresente um pior prognóstico em relação ao CEC e as características descritas de tumor infiltrativo e volumoso, pode ser associado com pior resposta a radioterapia e maior propensão para metástase linfonodal, ovariana e a distância (17). Além disso, deve-se levar em consideração que o AC é uma doença heterogênea com amplo espectro histopatológico, classificado em mais de 10 subtipos diferentes e isso pode dificultar os estudos sobre seu comportamento (7, 17, 18).

Segundo a classificação dos Tumores do Trato Reprodutor Feminino revista pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2014, os AC cervicais são classificados a partir da morfologia, principalmente das características citoplasmáticas, sendo o mais comum o AC endocervical do tipo usual (19). Outra classificação mais recente, baseada em etiologia e comportamento, categoriza os grupos pela presença ou ausência de características relacionadas a infecções pelo HPV (20). Há estudo que estratifica os tumores endocervicais segundo o padrão de invasão (21). Fica evidente que mais estudos são necessários, incluindo para análise molecular detalhada do AC, visando obter conhecimento que possa auxiliar nas estratégias de tratamento futuras (19, 20).

Até o momento, o estadiamento do câncer do colo do útero é baseado na avaliação clínica, com a premissa de que o câncer é principalmente uma doença local na pelve (22), embora exames de imagens comecem a fazer parte dos estadiamento mais recentemente. No entanto, pacientes com tumores que

diferem em tipo histológico, morfologia e padrão de invasão, são tratados da mesma maneira, mesmo que os respectivos prognósticos sejam potencialmente diferentes (20).

De acordo com as diretrizes do NCCN, o tratamento primário do câncer de colo de útero é a cirurgia ou a radioterapia (23). Pelas diretrizes atuais, a radioterapia com quimiossensibilização é o tratamento padrão para estádios de Ib2 ao IV, sendo o mesmo tratamento recomendado para o CEC e o AC (23).

Historicamente, o câncer de colo de útero localmente avançado era tratado com radioterapia exclusiva com a combinação com doses externas de radioterapia (teleterapia) aplicadas em frações diárias de 180 a 200 cGy, totalizando 45 a 50 Gy, associadas com braquiterapia útero vaginal, realizada em 3 a 5 aplicações semanais de 700 cGy cada (24). A braquiterapia pode ser dividida em técnicas de alta e baixa taxa de dose, sendo considerada peça chave no tratamento, pois permite se alcançar a dose terapêutica ideal de 80 a 85 Gy no 'ponto A', sem aumento significativo de complicações (25).

Em 1999, a quimioterapia à base de cisplatina, concomitante à radioterapia, foi estabelecida como novo padrão de tratamento após resultado de ensaio clínico randomizado (26), sinalizando um aumento da sobrevida no grupo com quimiorradiossensibilização (27). No entanto, a maioria dos trabalhos se refere ao CEC (27), com poucos relatos específicos sobre o AC, tendo em vista que o AC tem variações histopatológicas e não há dados clínicos sobre a sensibilidade da quimioterapia para cada subtipo (17).

O estadiamento, estado nodal e o tamanho do tumor correlacionam-se significativamente com sobrevida global e intervalo livre de doença, mas a

relevância prognóstica de variáveis biológicas ainda está sob investigação (17,18).

Assim, até o momento, não existe definição de tratamento diferenciado por tipo histológico para o câncer do colo de útero e os estudos de eficácia de tratamentos nos AC ainda não são conclusivos. Há evidências crescentes de que o AC se comporte de maneira diferente, com epidemiologia, padrões de disseminação e recorrência distintos (28, 29). Há relato de pior prognóstico do AC em comparação ao CEC, com diferença de 20% na sobrevida global, e isso se torna mais evidente na medida em que o estadiamento aumenta (30). O motivo da maior agressividade do AC permanece incerto e as possibilidades de explicação seriam a sua dificuldade na detecção precoce e possível quimio ou radioresistência (18).

Alguns autores acreditam que o padrão de infiltração deste tipo histológico, resultando em 'colo em barril', poderia estar associada com foco central residual de células neoplásicas viáveis, mesmo após o final da radioterapia, o que explicaria a resistência à radioterapia (31). Considerando as características específicas do AC descritas acima e a maior proporção de diagnósticos em estágios onde a cirurgia primária não estaria indicada, pode-se questionar se uma histerectomia pós-radioterapia seria uma alternativa para controlar esse possível tumor residual, visando reduzir o risco da recidiva local (32). Alguns autores sugerem haver uma melhora no controle local e sobrevida livre de progressão após o procedimento cirúrgico nessas pacientes (31,32).

Com relação à histerectomia pós-radioterapia, existem estudos sem demonstração de benefício para os CEC de colo (33), porém, com relação ao AC, mostra resultados conflitantes (34-36). Geralmente, os trabalhos utilizam

pequenos subgrupos de histologia AC ou de adenoescamoso juntos aos CEC, e analisam o grupo total, sem resultados específicos para cada tipo histológico. Na prática, muito do conhecimento é extrapolado dos CEC para as outras histologias, porém estas podem exibem comportamentos divergentes (37,38).

As histerectomias pós-radioterapia em AC podem ser realizadas em duas situações: quando há uma resposta clínica completa após a radioterapia, complementando o tratamento visando eliminar possível foco residual central no colo irradiado, ou seja, seria uma histerectomia de consolidação; e a segunda situação correspondendo aos casos de doença persistente após o final da radioterapia, ou seja, uma cirurgia de resgate para controle local (39).

A cirurgia de histerectomia, em geral, está associada com complicações infecciosas, tromboembólicas, genitourinárias, gastrointestinais, hemorragias, lesão nervosa e deiscência de cúpula vaginal. As complicações infecciosas são as mais comuns, com taxa de aproximadamente 10,5% nas histerectomias por via abdominal (40, 41). Essas complicações podem ser maiores se realizadas após uma radioterapia local prévia, considerando as técnicas de histerectomia extrafascial (42, 43).

Não há consenso na literatura se a retirada de tumor residual através de histerectomia se relaciona com melhora da sobrevida (44, 45).

Pela falta de evidências científicas que indique o benefício da histerectomia pós-radioterapia nos casos de AC, faz com que seja comum o tratamento desta histologia à semelhança ao que é realizado para os casos de CEC, ou seja, apenas com radioterapia associada ou não com quimiossensibilização (46-48). Assim, a realização de histerectomia pós-radioterapia para consolidação parece estar condicionada à preferência e experiência de cada serviço.

Nas recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a maioria dos casos de câncer de colo em estágio igual ou acima de IIB são tratados com radioterapia associada com quimiossensibilização utilizando cisplatina semanal, devido à impossibilidade cirúrgica pelo comprometimento parametrial. No entanto, o NCCN cita que em alguns países, casos selecionados poderiam ser submetidos à quimioterapia neoadjuvante, seguida de histerectomia radical (23).

Além de toda problemática a respeito das vantagens ou não em se realizar uma histerectomia pós-radioterapia nos casos de AC, as pacientes potenciais precisam ser avaliadas em curto intervalo após o final da radioterapia, pois se considera que o intervalo ideal para realização de histerectomia é entre quatro e seis semanas após o final da radioterapia, um tempo relativamente curto para avaliar o caso e preparar a realização desta cirurgia, em alguns serviços.

Como pode ser observado, há evidências científicas conflitantes para a realização ou não de histerectomia pós-radioterapia em AC, havendo poucos estudos específicos para este tipo histológico com comparação de desfechos dos tratamentos, bem como as vantagens e desvantagens. Até o momento, não há orientação definida para diferenciação do tratamento dos casos de acordo com o tipo histológico para o câncer do colo de útero.

A equipe de oncologia pélvica do Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Unicamp, indicava a realização da histerectomia pós-radioterapia nos casos de AC de colo de útero desde o final da década de 80. Posteriormente, a partir do ano 2000 e com a padronização da radioterapia com quimiossensibilização para tratamento do câncer de colo de útero localmente avançado, essas indicações começaram a

diminuir.

Passados alguns anos e com a pressão proveniente do aumento do número de AC de colo de útero surgiu à necessidade de mensurar os resultados alcançados ao longo do tempo na utilização da histerectomia pós-radioterapia nesta situação e verificar o balanço entre controle local e as complicações cirúrgicas deste procedimento e, no seguimento, a ocorrência de recidivas, o intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevida global.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Avaliar o tratamento de mulheres com AC de colo de útero utilizando radioterapia seguida por histerectomia em comparação com mulheres que receberam radioterapia exclusiva.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1.** Comparar os grupos estudados com relação ao período analisado, faixa etária, estadiamento da neoplasia, radioterapia realizada e tempo de seguimento.
- 2.2.2.** Avaliar o tempo decorrido entre a radioterapia e a histerectomia, o tempo cirúrgico e a ocorrência de complicações relacionadas ao tratamento.
- 2.2.3.** Analisar a taxa de recidiva, o ILD e a sobrevida global de acordo com a realização ou não de histerectomia pós-radioterapia.
- 2.2.4.** Para o grupo submetido a histerectomia pós-radioterapia, avaliar a taxa de doença residual nas peças e correlacionar com a ocorrência de recidivas e a sobrevida.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte, com análise retrospectiva de informações.

3.2. Tamanho amostral

Foram considerados todos os casos tratados e registrados no Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) no período entre 1988 e 2015, com uma expectativa inicial de 40 casos de mulheres com AC de colo de útero que realizaram histerectomia pós-radioterapia.

3.3. Seleção dos sujeitos

Critérios de inclusão

- ✓ Mulheres portadoras de AC de colo de útero, confirmado após a revisão dos laudos anatomopatológicos de avaliações realizadas ou revisadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Unicamp. O Laboratório utiliza a classificação da OMS para neoplasias ginecológicas para definição dos tipos histológicos (12);
- ✓ Neoplasias em estádios IB1 a IIIB, segundo o sistema da FIGO de 2014 (50);
- ✓ Tratamento primário com radioterapia no serviço;
- ✓ Resposta clínica completa após a radioterapia, definida pela ausência de neoplasia residual após o final da radioterapia, na avaliação clínica realizada após o seu término, e com base na orientação da OMS (49).

As avaliações após o final da radioterapia foram realizadas entre 14-21 dias após o final do tratamento actínico no grupo candidato a histerectomia, e após 30 dias para os casos sem intenção de cirurgia.

- ✓ Prontuários completos e com informações de seguimento.

Critério de exclusão

- ✓ Detecção de doença ativa local (pélvica) em até seis meses após o final do tratamento, descartando a possibilidade de resposta clínica completa.

Definição dos grupos avaliados:

- Grupo de histerectomia pós-radioterapia

Inicialmente, através da avaliação de informações oriundas dos livros de registro de atendimentos e de cirurgias entre 1988 e 1999 e, na sequência, utilizando informações do sistema de Registro Hospitalar de Câncer para o período entre 2000 e 2016, foram identificadas mulheres com neoplasias de CID-10 C.53, tipo histológico AC, que realizaram radioterapia e cirurgia no serviço. A partir de 756 casos de AC foram identificadas 96 pacientes com informações registradas de cirurgia e radioterapia realizadas. Após revisão dos prontuários e considerados os casos com histerectomias realizadas no serviço em até 100 dias após o final da terapia actínica, foram selecionados 47 casos. Destes, oito casos realizaram histerectomia de resgate, ou seja, com doença presente após a radioterapia, e 39 casos realizaram histerectomia de consolidação, ou seja, realizadas em mulheres com resposta clínica completa após a radioterapia e compondo o grupo estudado.

➤ Grupo de radioterapia, sem histerectomia

Esse grupo foi selecionado para controle. Durante a procura pelos casos do primeiro grupo, foram pré-selecionados os casos de neoplasia de colo com histologia glandular e tratados apenas com radioterapia. Inicialmente, procurou-se controlar o ano de diagnóstico, idade e estadiamento na seleção dos casos, mas a tentativa de identificação de casos após análise de cerca de 300 prontuários referentes ao período anterior ao ano 2000, foi pobre, e a estratégia foi alterada para reunir o grupo que fosse possível. A partir disso, foram identificadas e encontradas aleatoriamente 64 pacientes portadoras de AC tratadas com radioterapia primária e exclusiva, sendo 41 (39 a partir do ano 2000) com resposta clínica completa, mantida por seis meses de seguimento, e esse considerado o grupo de comparação.

3.4. Variáveis

3.4.1. Variáveis independentes ou de controle

- **Período do diagnóstico:** considerado o ano registrado na data do diagnóstico, foi dividido em três grupos para análise: até 1998, 1999-2009 e 2010-2015.
- **Faixa etária:** a idade foi calculada em anos completos no momento do diagnóstico a partir da data de nascimento conforme consta em prontuário, e foi dividida em três períodos: <40 anos, entre 40-59 anos e ≥60 anos.

- **Estadiamento:** estágio da doença registrado e categorizado em IB a IIIB, segundo o sistema da FIGO de 2014 (50), que utiliza informações clínicas e exames complementares refletindo a extensão da doença no momento do diagnóstico. O nível do estadiamento é utilizado para planejamento terapêutico e estimativa do prognóstico. Os casos foram categorizados em dois grupos até IIA, onde uma cirurgia primária, teoricamente, ainda poderia ser considerada, e IIB-IIIB, estádios sem indicação de cirurgia primária (23).
- **Radioterapia:** tratamento por radiação, teleterapia e/ou braquiterapia de alta ou de baixa taxa de dose, com objetivo de atingir uma dose total de 85 Gy no ponto A, ponto de referência para controle do tratamento do câncer de colo de útero. Foram consideradas as datas de início e término do tratamento e dosagem total de radiação. As informações foram obtidas do relatório do Serviço de Radioterapia do CAISM.
- **Histerectomia pós-radioterapia:** sim ou não, se realizada ou não tratamento com histerectomia em até 100 dias do término da radioterapia, de acordo com registro no prontuário e laudo anatomopatológico correspondente. Foram consideradas histerectomias realizadas por via laparotômica, do tipo extrafascial, de acordo com o padrão Piver 1 (Querleu A) (42, 43).
- **Quimioterapia:** sim ou não, se realizada com cisplatina semanal, durante o período da radioterapia, para sensibilização.

3.4.2. Variáveis dependentes

- **Doença residual:** neoplasia **invasora** presente ou ausente, de acordo com o laudo anatomopatológico da peça de histerectomia.
- **Recidiva local:** presente ou ausente. Novo diagnóstico de lesão com tipo histológico relacionado com o câncer primário e localizado na região ou próximo do tumor primário diagnosticada seis meses ou mais após o final do tratamento.
- **Recidiva a distância (metástase):** presente ou ausente. Novo diagnóstico de câncer relacionado ao tumor primário que aconteça fora da região pélvica.
- **Intervalo livre de doença (ILD):** tempo decorrido entre o final do tratamento com controle da doença primária e a data da recidiva local, a distância ou do último contato ou óbito.
- **Sobrevida global:** tempo decorrido entre o diagnóstico e a data do último contato ou óbito.
- **Complicações do tratamento:** sim ou não. Complicações consideradas relacionadas à histerectomia pós-radioterapia. Foram considerados os tipos de complicações: imediatas (até 30 dias) e tardias (após 30 dias) (40, 41).
- **Estado final da paciente:** situação da paciente no último contato registrado no prontuário, podendo ser: viva sem ou com doença ou óbito pela doença ou por outras causas.

3.5. Técnicas, Testes ou Exames

A radioterapia externa foi realizada segundo protocolo do serviço, com dose e fracionamento padrão. O ponto A representa a referência paracervical utilizada para a mensuração da dosagem de radiação e corresponde ao paramétrio. Após o final da radioterapia, a mulher era orientada a retornar em 30 dias após, para avaliação da resposta terapêutica e toxicidade. Quando havia a intenção de realizar histerectomia pós-radioterapia, um retorno relativamente precoce era agendado (14-21 dias) para, havendo resposta clínica completa, haver tempo para ser avaliada pela equipe de ginecologia oncológica e programar a cirurgia.

A técnica de histerectomia adotada no serviço é padronizada e do tipo Piver 1 (Querleu A) (42, 43), ou seja, total, extrafascial, e com salpingooforectomia bilateral, por via laparotômica. Portanto, foi evitada a excisão radical e dissecação linfonodal. As cirurgias foram indicadas e realizadas pela equipe de oncoginecologistas do Hospital da Mulher, CAISM, Unicamp, a partir do retorno das pacientes, após o final da radioterapia.

3.6. Acompanhamento dos sujeitos

O seguimento oncológico padrão das mulheres que recebem radioterapia para câncer de colo de útero é realizado em conjunto pelas equipes de ginecologia oncológica e da radioterapia. A primeira consulta ocorre após 30 a 45 dias do término da radiação para avaliação de resposta clínica. No primeiro ano são realizados exame físico a cada três meses e coletada amostra para citologia oncológica semestral. A partir do segundo ano de tratamento, estas avaliações se tornam semestrais até completar cinco anos de tratamento, período a partir do qual, se inicia o seguimento anual.

3.7. Instrumento para Coleta de dados

Após identificação dos possíveis casos e controles, foi realizada a revisão do prontuário médico para obtenção das informações, checagem dos critérios de seleção e preenchimento da ficha pré-codificada do estudo (ANEXO 1).

3.8. Processamento e análise de dados

Finalizada a coleta dos dados, as fichas pré-codificadas foram revisadas manualmente para verificar a consistência do seu preenchimento. A seguir, os dados foram digitados em banco de dados construídos com o software Excel, obtendo-se um arquivo final, utilizado para análise, e armazenado com cópia em local seguro. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas.

A comparação dos grupos utilizou os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher para frequências e teste *T-student* para amostras não pareadas para comparação de médias. Para avaliação de tendência do número de casos registrados ao longo do tempo foi utilizado o teste Qui-Quadrado de tendência. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier com curvas de sobrevida global e ILD, e comparação das mesmas através do teste *log-rank*. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$, e foi utilizado o pacote estatístico *StatsDirect* para análise (51).

4. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa coletou informações de prontuários médicos de mulheres com AC de colo de útero atendidas e tratadas no período de janeiro de 1988 a dezembro de 2015. Não houve contato com as pacientes ou nenhuma nova intervenção, ou seja, o estudo foi desprovido de risco. Além disso não houve nenhum benefício direto a estas mulheres, uma vez que foram submetidas ao tratamento em períodos anteriores e de acordo com protocolos de tratamento pré-estabelecidos na Divisão de Oncologia e Setor de Radioterapia do CAISM, Unicamp.

Devido às particularidades desse estudo foi solicitado e houve concordância do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp para dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2). A revisão dos prontuários foi realizada dentro da própria instituição, na sala destinada à pesquisa pelo Serviço de Arquivo Médico (SAME). Nenhum prontuário foi retirado da instituição e somente a pesquisadora e seu orientador tiveram acesso às fichas de coleta de dados.

No desenvolvimento desse estudo foram obedecidos os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (52), garantido o sigilo e confidencialidade das informações, sem identificação das mulheres estudadas, exceto para o pesquisador. O estudo foi previamente aprovado pelo CEP da Unicamp (ANEXO 2).

5. RESULTADOS

Os resultados estão descritos a seguir, no formato de artigo. Segue o e-mail de confirmação da submissão do manuscrito para publicação:



Julio César Teixeira <juliotex@unicamp.br>

Gynecologic Oncology: Submission Confirmation

Gynecologic Oncology <eesserver@eesmail.elsevier.com>

2 de julho de 2019 07:53

Responder a: Gynecologic Oncology <gyn@elsevier.com>

Para: juliotex@fcm.unicamp.br, juliotex@uol.com.br

Cc: elen_augusto@hotmail.com, zaidandaniel7@gmail.com, joanafbb@gmail.com, diamavale@gmail.com, torresjcc@yahoo.com.br

*** Automated email sent by the system ***

Title: Post-radiotherapy hysterectomy in women with cervical adenocarcinoma did not bring benefit

Corresponding Author: Professor Julio Cesar Teixeira

Authors: Elen C Souza, MD; Daniel Z Santos, MD; José C Torres, MD, PhD; Diama B Vale, MD, PhD; Joana F Bragança, MD, PhD;
Research Paper

Dear Professor Teixeira,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

Your manuscript will undergo a quick screening process to ensure that it meets all submission requirements. Please note that if your manuscript does not meet all submission requirements, it will be returned to you without being seen by an editor or reviewers.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Gynecologic Oncology as an author:

<https://ees.elsevier.com/gygyno/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Editorial Office
Gynecologic Oncology
Elsevier
E-mail: gyn@elsevier.com

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923> Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

ARTIGO**Post-radiotherapy hysterectomy in women with cervical adenocarcinoma did not bring-benefit**

Authors: Elen Cristiane Augusto de Souza, Daniel Zaidan dos Santos, José Carlos Campos Torres, Diama Bhadra Vale, Joana Froes Bragança, Julio Cesar Teixeira*

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Science, University of Campinas (Unicamp).

***Corresponding author:** Julio Cesar Teixeira, Division of Gynecologic and Breast Oncology, Women's Hospital (CAISM), UNICAMP, Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitaria, Campinas (SP), Brazil, Zip code: 13083-881; email: juliotex@unicamp.br; juliotex10@gmail.com; telephone: +55 19 3521 9305; fax: +55 19 3521 9516

Abstract

Objectives: To evaluate the oncological outcome of post-radiotherapy hysterectomy in women with cervical adenocarcinoma (AC) compared to those undergoing exclusive radiotherapy. **Methods:** A cohort study of women with cervical AC in stage IB to IIIB who underwent radiotherapy and had complete clinical response in the period 1988-2015, divided in two groups: 39 cases underwent extrafascial hysterectomy after radiotherapy compared to 41 non-operated women (control group). The groups were compared and considered up to 150 months of follow-up. The complications of hysterectomies and residual disease were evaluated. A statistical descriptive and survival analysis was performed with p -value less than 0.05 for significance. **Results:** The groups were comparable about age group, cancer stage, radiotherapy dose and duration and follow-up, although 67% of hysterectomies were performed before 2002. Late complications were similar between the groups. There were nine recurrences (23%) in the hysterectomy group and 10 (24%) in the control group. Residual disease was detected in 56% of hysterectomies specimens and was associated with recurrences (31% vs. 6%, $p = 0.028$). Overall survival rate (OS) was 75% for the hysterectomy group versus 88% for the control group ($p = 0.579$), and the disease-free survival rate (DFS) was 79-80% for both. Removal of residual disease by hysterectomy did not improve OS ($p = 0.283$) and DFS ($p = 0.072$). **Conclusions:** Post-radiotherapy hysterectomy in cervical AC did not bring relevant benefits in relation to recurrences, DFS and OS in comparison to those treated with radiotherapy alone, therefore should not be routinely indicated for management of AC.

Keywords: adenocarcinoma; cervical cancer; radiotherapy; hysterectomy.

Introduction

Cervical cancer is a public health issue worldwide. In 2018, 570,000 new cases of cervical cancer and 311,000 deaths from the disease were estimated to have occurred [1]. In Brazil, 16,370 new cases have been estimated for 2019 [2], with nearly 60% diagnosed at an advanced stage [3]. Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common histologic type, with 75% to 85% versus 15% to 25% of adenocarcinoma cases (AC) [3, 4]. The incidence of cervical AC has increased proportionally in the last decades due to characteristics of cervical cytologic screening, population obesity and use of hormone therapy [3, 4].

Standard treatment for locally advanced cervical cancer is concurrent chemoradiotherapy [5]. Surgery, either radical and extrafascial hysterectomy performed after radiation therapy provides patients with no benefit, notably in SCC cases [6]. Existing evidence about AC is based on studies evaluating cervical AC in conjunction with SCC, representing a small proportion of cases [7, 8], although AC may have a different behavior [9].

Several studies indicated that cervical AC may be a particular group of cancers that have a worse prognosis [9, 10] and a 20% decrease in overall survival [11]. The worse prognosis may be explained by the infiltrative growth pattern of AC towards the stroma, distorting the cervix which becomes bulky and barrel-shaped, and the higher proportion of distant metastasis in the follow-up period [12]. Thus, to improve local control, a strategy considered by some cancer centers is to perform hysterectomy after radiotherapy in selected cases [13]. The aim would be to complete treatment and eliminate residual cancer cells in the center of the tumor [14].

There are few studies with a representative number of cases of cervical AC and there is a lack of consensus on whether hysterectomy after radiotherapy offers any benefits [15].

The purpose of this study was to evaluate long-term oncologic treatment outcome achieved with the use of extrafascial hysterectomy after radiation therapy for locally advanced cervical AC.

Materials and Methods

A retrospective cohort study of patients managed at Women's Hospital of the University of Campinas (Unicamp) from 1988 to 2015 was conducted. Cases were selected from 756 cervical AC patients managed during that period. After medical record review, 47 women with stages IB1 to IIIB cervical cancer (FIGO-2014) [16] were identified by histologic confirmation. These women were treated primarily with radiotherapy and underwent extrafascial hysterectomy within 100 days after completion of actinic therapy. In a more detailed analysis of cases initially identified, eight patients underwent salvage hysterectomy, with presence of disease after completion of radiation therapy, and 39 had complete clinical response after radiotherapy, no disease at physical examination and received adjuvant hysterectomy (consolidation therapy), and formed the study group.

To form a comparison group, medical records of another 64 women managed from 2000 to 2015 in a similar situation were reviewed and 41 of these women were selected, all with complete clinical response after primary radiotherapy in the same oncology center.

Radiation therapy for cervical cancer in our center follows institutional protocol, associating external-beam radiation therapy with uterovaginal brachytherapy

(low dose rate until 1998 and high dose rate afterwards). Usually, 20 daily fractions of 180 to 200 cGy are applied, followed by 4 weekly sessions of high-dose rate brachytherapy of 700 cGy each. In advanced disease, it is common to use a boost dose of 14.4 Gy to the compromised parametrial region, to ultimately achieve a total radiation dose of 85 Gy to point A. After the completion of radiotherapy, women returned within 30 to 45 days for evaluation of clinical response and toxicity. In case of cervical AC, return visits could be scheduled earlier at intervals of 14 to 21 days, to assess the indication of hysterectomy. Hysterectomy was finally indicated after clinical evaluation by gynecologic oncologists, who operated at the same oncology center. Usually, an extrafascial Piver type 1 (Querleu A) hysterectomy is performed by laparotomy [17, 18]. After completion of treatment, the follow-up evaluation was performed by gynecologic oncologists and radiotherapists, and consists in periodical clinic evaluations in appointments every three months in the first year and every six months until completing the fifth year, with cytology collection from vaginal cuff every six months.

Treatment period, age group, staging (FIGO-2014), type of radiotherapy, radiation dose and duration of treatment were compared in groups with and without hysterectomy after radiotherapy. For the group undergoing hysterectomy, the time interval between completion of radiation therapy and surgery, surgical duration, postoperative complications, presence of pathologic residual disease and relation to the occurrence of pelvic relapses or distant metastases were evaluated. For this analysis, the chi-square or Fisher's exact tests were used for frequencies. The Student's t-test was used for unpaired samples for comparison of the means. Analysis of overall survival (OS) and

disease-free survival (DFS) was performed by Kaplan-Meier methods and log-rank test by treatment group, and based on the presence of residual disease in the hysterectomy specimen. Follow-up of 150 months was considered at most. The significance level adopted for the statistical tests was 5%, and the StatsDirect statistical package was used for statistical analysis [19].

This study was developed, in compliance with Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council [20] and was previously approved by the Research Ethics Committee of Unicamp, which waived the need to apply informed consent form.

Results

The comparison between the groups there were differences only in the period evaluated, with 67% of hysterectomies performed prior the year 2002 (vs. 22%, $p < 0.0001$), and 49% of the group without surgery performed concurrent chemoradiotherapy (vs. 15%, $p = 0.001$). Groups were matched by age, tumor stage (FIGO-2014), total radiation dose, duration of treatment and extension of follow-up (Table 1).

Post-radiotherapy hysterectomy was performed after 54 days on average (range: 13-97 days), following the completion of radiation therapy. Mean surgical duration was 159 minutes. Residual disease was detected in 56% (22/39) of uterine specimens. The most relevant perioperative complications occurred in nine patients, including blood transfusion (most common), cardiac arrhythmia, ureteral injury, vascular injury and abdominal wall dehiscence. Late complications in the hysterectomy group occurred in three cases and included vesicovaginal fistula, bowel obstruction and subclavian vein thrombosis, all

patients without active disease. Another two cases of fistulas and one case of deep venous thrombosis were observed in women with active disease (Table 2). In the control group, six cases of genital fistulas were recorded during follow-up, all associated with local active disease.

During the follow-up period, no significant differences in recurrence rates (pelvic and/or metastases) were observed between groups. Nine cases (23%) from the hysterectomy group and 10 cases (24%) from the control group had recurrences. Nonetheless, in the hysterectomy group, 22 (56%) women had residual disease in the hysterectomy specimen, a finding that was associated with a higher recurrence rate (31%), including distant metastases (vs. 6%, $p = 0.028$, Table 3).

In Figure 1, the OS and DFS showed no difference between groups. After five years, the OS rate was 75% for the group undergoing hysterectomy and 88% for the control group ($p = 0.579$), and the DFS was 79-80% for both groups (Figure 1).

During follow-up care, there was no improvement in long-term outcomes, even among cases with residual disease that had been detected and removed during hysterectomy. On the contrary, it was observed that OS ($p = 0.283$) and DFS ($p = 0.072$) decreased about 20%, although it was not statistically a significant difference (Figure 2).

Table 1. Comparison of the groups according to performed or not post-radiotherapy hysterectomy for cervical adenocarcinoma treatment.

	Hysterectomy after radiotherapy				<i>p</i> [*]
	Yes (n=39)		No (n=41)		
Characteristic	n	(%)	N	(%)	
Period					
1988-2002	26	(67)	9	(22)	<0,0001
2003-2015	13	(33)	32	(78)	
Age group (years)					
<40	11	(28)	6	(15)	0,33
40-59	22	(57)	28	(68)	
≥60	6	(15)	7	(17)	
Stage (FIGO-2014)					
Up to IIA	9	(23)	5	(12)	0,200
IIB to IIIB	30	(77)	36	(88)	
Radiation therapy					
Total dose (Gy)					
Mean (±SD)	83,1 (±13)		86,6 (±5)		0,108 [#]
Median	87,4		87,4		
Duration (days)					
Mean (±SD)	88,2 (±45)		78,9 (±25)		0,124 [#]
Concurrent chemoradiotherapy	6	(15)	20	(49)	0,001
Follow-up period (months)					
Mean (±SD)	72 (±44)		78 (±38)		0,279 [#]

* Chi-square test; [#] Student's t-test for unpaired samples.

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics [16].

Gy: Gray, unit of radiation measurement; SD: standard deviation.

Table 2. Data on hysterectomy post-radiotherapy in 39 women with cervical adenocarcinoma.

Variable	Result
Interval between radiation therapy and surgery (days)	
Mean ($\pm$ SD)	54 ($\pm$ 19)
Median	49
Minimum / Maximum	13 / 97
Duration of surgery (minutes)	
Mean ($\pm$ SD)	159 ($\pm$ 53)
Median	155
Minimum / Maximum	90 / 300
Immediate complications (n=9)	
Transfusion	4
Arrhythmia and death (postoperative)	1
Ureteral injury	1
Vascular injury	1
Wall dehiscence	2
Late complications (n=6)	5
Fistula (rectal and/or vesicovaginal)	4*
Deep vein thrombosis	2 [#]

* two cases associated with active disease;

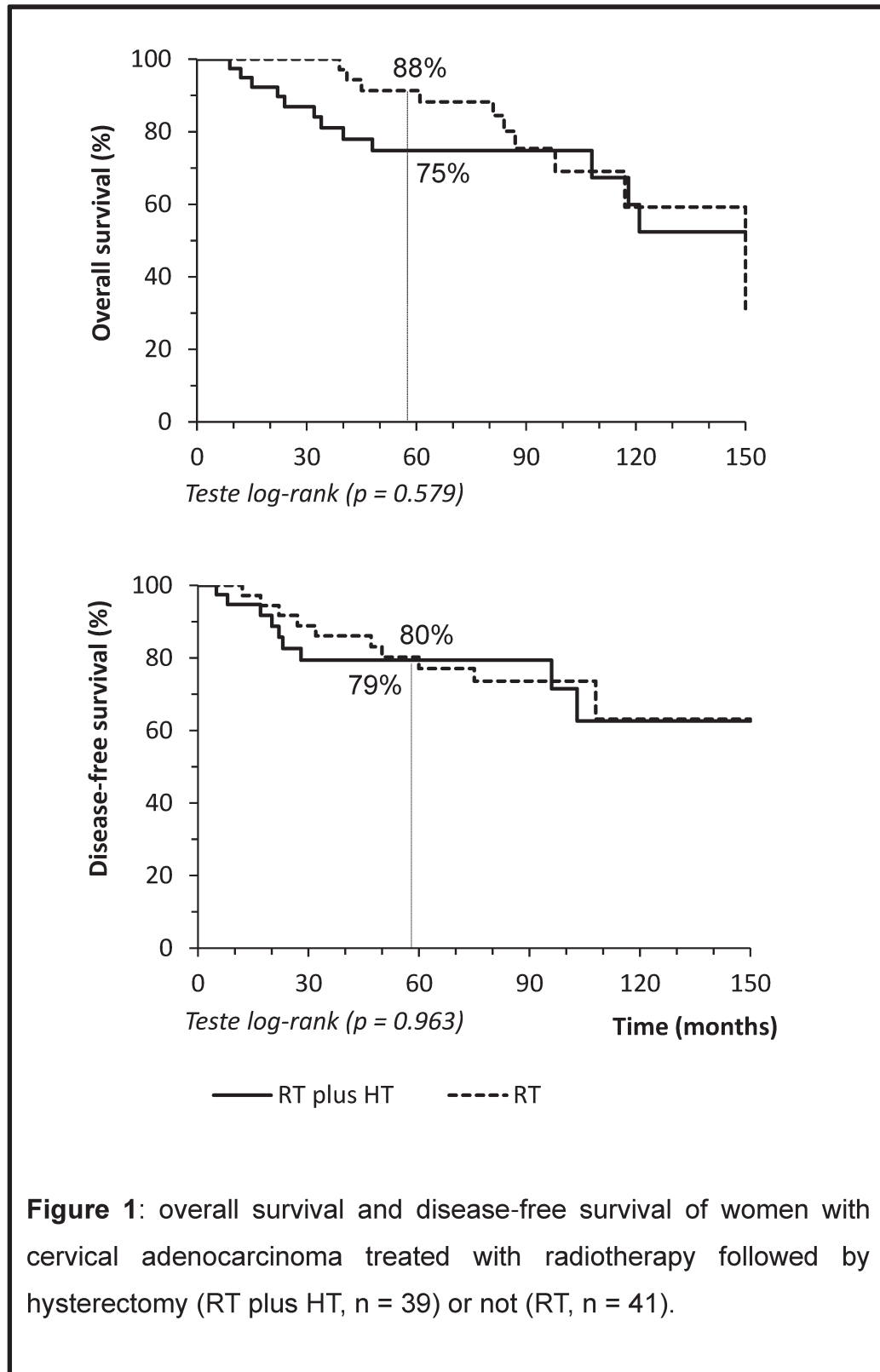
[#] one case associated with active disease.

SD: standard deviation.

Table 3. Cervical adenocarcinoma recurrences in the follow-up period of women treated with pelvic radiotherapy plus hysterectomy or not, and presence of residual disease in the uterus.

Variable	Pelvic recurrence				<i>p</i>	Any recurrence				<i>p</i>
	Yes		No			Yes		A	No	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
Hysterectomy										
After Radiotherapy										
Yes (n=39)	5	(13)	34	(87)		9	(23)	30	(74)	
No (n=41)	4	(10)	37	(90)	0,468	10	(24)	31	(76)	0,890
Residual disease										
Yes (n=22)	4	(18)	18	(82)		8	(31)	14	(69)	
No (n=17)	1	(6)	16	(94)	0,262	1	(6)	16	(94)	0,028

* Chi-square or Fisher's exact test.



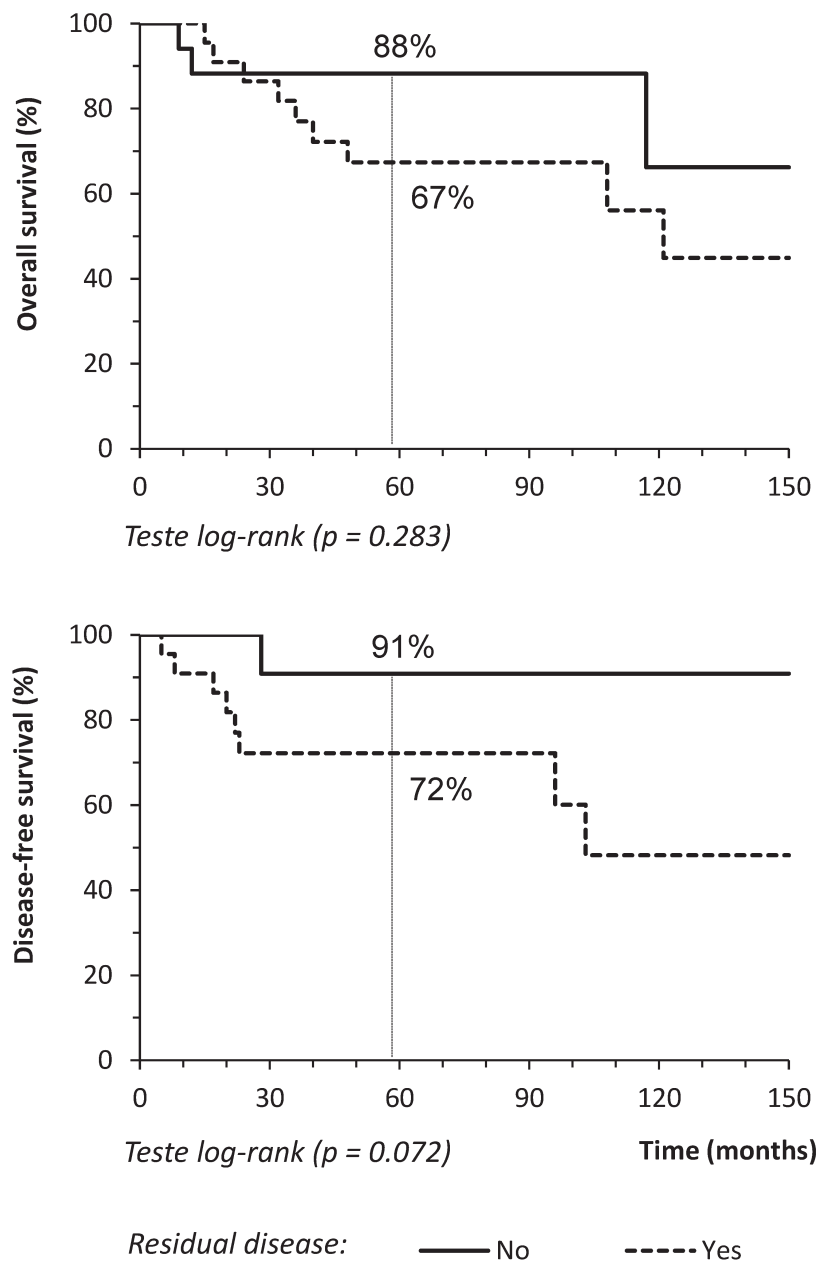


Figure 2: overall survival and disease-free survival in women with cervical adenocarcinoma, according to the presence of residual disease (**No**, n = 17; **Yes**, n = 22) in surgical specimens of hysterectomy performed after radiotherapy.

Discussion

In women with cervical AC, post-radiotherapy hysterectomy did not change the rates of disease recurrence (23-24%), DFS (79-80% at 5 years) and 5-year OS (75% versus 88%), in comparison to exclusive radiation therapy. Among the 39 cases managed by radiotherapy plus hysterectomy, there was residual disease in the uterus in 56% and removal this residual tumor also had no impact on improved outcomes during follow-up care. In fact, the presence of residual disease was associated with more frequent disease recurrence (31% vs. 6%, $p=0.028$) and decreasing 20% in DFS (91% vs. 72%) and 5-year OS (88% vs. 67%). Although, statistical significance was not achieved, women with residual disease in hysterectomy specimen signaled a group with worse prognosis which was not controlled by hysterectomy.

There is a perception that radiation therapy may be less effective in bulky tumors, ultimately persisting central residual foci of tumor that favor disease recurrence and a poorer prognosis. Cervical AC usually correlates with a barrel-shaped tumor, favoring this type of behavior. In practice, evidence suggests that AC may be more resistant to radiotherapy, justifying a report in the literature describing that persistent residual disease occurs after radiotherapy in 50% of cases, which was confirmed in our study. (22/39 cases, approximately 56%) The fact that residual disease is frequently present after radiation, supports the hypothesis that adjuvant surgical resection may improve local disease control and thus be of benefit to DFS and OS [21, 22]. Furthermore, it is worth mentioning that none of the studies, this one included, showed any benefit arising from the removal of residual disease at hysterectomy in terms of DFS and OS, signaling that it is likely that these women have a worse prognosis [23].

On the other hand, surgical complications related to procedures following radiotherapy may be higher than expected. In the study cases, hysterectomies after radiotherapy probably had a longer duration than expected (2:30h). However, greater surgical difficulty is encountered in irradiated tissues due to local fibrosis and inflammation. In this study, there were complications including one ureteral and one vascular injury, as well as increased intraoperative bleeding requiring transfusion in four cases. Late complications, mainly related to radiotherapy, such as proctitis, cystitis or fistulas, occurred in rates expected for the pattern of cases studied and were similar in both groups. It has been predicted that with advances in minimally invasive or robotic surgery, the rate of surgical complications may decrease [24].

Therefore, possible explanations for the lower rate of hysterectomies after radiotherapy in cervical AC could be the lack of better treatment outcomes during follow-up or an increased rate of complications related to surgery [25].

Few studies have reported outcomes of hysterectomies after radiotherapy in specific cases of women with cervical AC, and most have described salvage situations, with evident persistent residual disease after completion of actinic treatment. The study with the largest number of post-radiotherapy hysterectomies for cervical AC with complete clinical response was a Chinese article published in 2016 by Yang and coworkers, with only 18 in 34 operated cases were in a similar situation [26]. Those authors compared all 34 women undergoing hysterectomy with 21 other patients treated with radiation therapy alone and showed that hysterectomy improved survival in comparison to standard treatment [26].

More recently, with the use of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical carcinomas, there has been an improved response to treatment, and a lower number of surgical indications, as observed in this study with fewer cases operated since 2003 [27].

Concerning treatment outcomes, a meta-analysis by Cochrane (2015) and later a meta-analysis by Shi (2018) did not show any benefits in adding hysterectomy after radiation therapy, although cervical AC cases had been analyzed at a lower proportion (15%) in comparison to SCC, confirming the findings shown in this study [28, 29].

In the current study, the presence of residual disease was considered a prognostic factor for disease recurrence. Nonetheless, the actual impact of surgical excision remains unclear, since it did not change significantly the OS and DFS in analyses conducted. On the other hand, imaging tests are not sufficiently accurate in the phase following radiotherapy to determine which patients may actually benefit from surgery [30]. It is noteworthy that, of the nine patients presenting disease recurrence observed in the hysterectomy group, eight had residual disease in the surgical specimen and four had only distant metastases during follow-up.

This study has limitations related to the number of cases, despite being one of the largest case studies of cervical AC undergoing post-radiotherapy hysterectomy to date. Furthermore, it is a retrospective study and the comparison group may not reflect reality, since cases treated in distinct periods were considered. On the other hand, strengths include the institution where these women were managed. It is a referral treatment center that facilitated data acquisition and uniform treatment per group. A predefined protocol was

followed for staging, surgery, radiotherapy and follow-up, confirmed by results shown within published parameters of the interval between radiotherapy and surgery, radiation dose, duration of surgery, and follow-up period over six years. In conclusion, post-radiotherapy hysterectomy in women with locally advanced cervical AC is a feasible procedure that has an acceptable level of complications. However, it does not confer any relevant benefits in terms of disease recurrence, DFS and OS, in comparison to radiotherapy alone, therefore surgery should not be routinely indicated for the management of cervical AC.

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- [2] Instituto Nacional do Cancer. INCA. Ministerio da Saude. Cancer do colo do utero, 2018. Available at: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>.
- [3] Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-15.

- [4] Teixeira JC, Maestri CA, Machado HDC, Zeferino LC, Carvalho NS. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(6):347-53.
- [5] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Clark R, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(1):64-84.
- [6] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr; Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):343-53.
- [7] Zhou J, Wu SG, Sun JY, Li FY, Lin HX, Chen QH, He ZY. Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(1):115-22.
- [8] Leguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soule-Tholy M, Tap G, Houvenaeghel G. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):188-92.

- [9] Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):287-91.
- [10] Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep*. 2015;17(4):17.
- [11] Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 135:103-14.
- [12] Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M, Kotowicz B. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):595-601.
- [13] Yokoi E, Mabuchi S, Takahashi R, Matsumoto Y, Kuroda H, Kozasa K, Kimura T. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(2):e19.
- [14] Huang YT, Wang CC, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Chou HH, Hsueh S, Chen CK, Lee SP, Hong JH. Long-term outcome and prognostic factors for adenocarcinoma / adenosquamous carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):429-36.
- [15] Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Esterni B, Tallet A, Goncalves A, Jacquemier J. Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(5):569-75.

- [16] FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(2):97-8.
- [17] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974;44:265-72.
- [18] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
- [19] StatsDirect. Statistical Software 3.0 (2018). Cambridge, UK. Available from: <http://www.statsdirect.com/>.
- [20] Minister of Health. Brazil. CNS/MS Resolution N° 466/12. 2012. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resoluções/2012/Reso466.pdf>.
- [21] Mazon R, Gouy S, Chargari C, Rivin Del Campo E, Dumas I, Mervoyer A, Genestie C, Bentivegna E, Balleyguier C, Pautier P, Morice P, Haie-Meder C. Post radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer: Outcomes and dosimetric impact. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):460-6.
- [22] Hequet D, Marchand E, Place V, Fourchette V, De La Rochefordière A, Dridi S, Coutant C, Lecuru F, Bats AS, Koskas M, Bretel JJ, Bricou A, Delpech Y, Barranger E. Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1428-34.
- [23] Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist*. 2010;15(4):405-15.

- [24] Ferrandina G, Ercoli A, Fagotti A, Fanfani F, Gallotta V, Margariti AP, Salerno MG, Chiantera V, Legge F, Macchia G, Morganti AG, Valentini V, Scambia G. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1692-9.
- [25] Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, Macchia G, Morganti AG, Cellini N, Scambia G. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):404-10.
- [26] Yang J, Shen K, Wang J, Cao D. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(4):e40.
- [27] Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(2):e25.
- [28] Shi D, Liang Z, Zhang C, Zhang H, Liu X. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):308.
- [29] Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with Radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):Cd010260.

- [30] Cho O, Chun M. Management for locally advanced cervical cancer: new trends and controversial issues. *Radiat Oncol J*. 2018;36(4):254-64.

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** Os grupos avaliados foram comparáveis em relação às faixas etárias, estádios (FIGO-2014), dose total e duração da radioterapia e tempo de seguimento. Apresentaram diferenças, decorrentes da seleção do grupo controle, que apresentou maior proporção de casos mais recentes e com utilização de quimioterapia concomitante.
- 6.2.** O intervalo de tempo médio entre o final da radioterapia e a histerectomia foi de 54 dias, considerado adequado. As histerectomias foram realizadas em tempo cirúrgico médio de 2 horas e 39 minutos, com 23% de complicações perioperatórias relevantes. Os números de complicações tardias foram similares entre os grupos.
- 6.3.** A realização de histerectomia pós-radioterapia em Ac de colo de útero localmente avançados não modificou as taxas de recidivas (23-24%), o ILD (79-80% aos cinco anos) e a sobrevida global (75% contra 88% aos cinco anos) em comparação às mulheres submetidas à radioterapia exclusiva.
- 6.4.** As mulheres submetidas à histerectomia pós-radioterapia apresentaram doença residual em 56% (22/39) e a retirada por histerectomia também não teve impacto na melhoria dos resultados no seguimento. Ao contrário, a presença de doença residual foi associada com mais recidivas (31% vs. 6%, $p=0,028$), com queda de 20% nas taxas aos cinco anos de ILD (91% vs. 72%) e sobrevida global (88% vs. 67%).

7. REFERÊNCIAS

1. CERVICAL CANCER. International Agency For Research Cancer: WHO; 2017
Disponível em: <http://screening.iarc.fr/cervicalindex.php>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Instituto Nacional do Cancer I. Câncer do colo do útero. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acessado em 30/06/2019.
4. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Ferlay J, Zeferino LC, Murillo R, Sankaranarayanan R. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control*. 2016;27(7):889-96.
5. Teixeira JC, Maestri CA, Machado HDC, Zeferino LC, Carvalho NS. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(6):347-53.
6. Pirog EC. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1653-67.
7. Lima PC, Teixeira J, Aires GN, Andrade LA. Endocervical gastric-type adenocarcinoma, an unrelated HPV tumour: difficulties in screening and diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2017; doi:10.1136/bcr-2017-219724.

8. Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. *Vaccine*. 2011;29(49):9148-58.
9. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer*. 2016;139(5):1040-5.
10. Derchain S, Teixeira JC, Zeferino LC. Organized, Population-based Cervical Cancer Screening Program: It Would Be a Good Time for Brazil Now. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(4):161-3.
11. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):292-6.
12. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Hershman DL, Wright JD. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):287-91.
13. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-15.
14. Fachetti-Machado G, Figueiredo-Alves RR, Moreira MAR. Performance of Conventional Cytology and Colposcopy for the Diagnosis of Cervical Squamous and Glandular Neoplasias. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(7):410-16.

15. Lepe M, Eklund CM, Quddus MR, Paquette C. Atypical Glandular Cells: Interobserver Variability according to Clinical Management. *Acta Cytol.* 2018;62(5-6):397-404.
16. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep.* 2015;17(4):17.
17. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:103-14.
18. Kojima A, Shimada M, Mikami Y, Nagao S, Takeshima N, Sugiyama T, Teramoto N, Kiyokawa T, Kigawa J, Nishimura R; Sankai Gynecology Study Group. Chemoresistance of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix: A Study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):99-106.
19. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, IARC; 2014. p.135–47.
20. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(2):214-26.
21. Roma AA, Fadare O. The pattern is the issue: recent advances in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchows Arch.* 2018;472(6):897-905.

22. Glaze S, Duan Q, Sar A, Lee S, Köbel M, Park E, Duggan MA. FIGO Stage Is the Strongest Prognostic Factor in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019. doi: 10.1016/j.jogc.2019.01.026.
23. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Clark R, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(1):64-84.
24. Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):516-20.
25. Jacinto AA, Castilho MS, Novaes PE, Novick PR, Viani GA, Salvajoli JV, Ferrigno R, Pellizzon AC, Lima SS, Maia MA, Fogaroli RC. Preoperative external beam radiotherapy and reduced dose brachytherapy for carcinoma of the cervix: survival and pathological response. *Radiat Oncol.* 2007;22:2-9.
26. Lontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:9-17.
27. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, Kerkar RA, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Bajpai J, Gurram L, Gulia S, Gupta S; Gynecologic Disease Management Group. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):506-13.

28. Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M, Kotowicz B. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. *Curr Med Res Opin.* 2019. 35(4):595-601
29. Yokoi E, Mabuchi S, Takahashi R, Matsumoto Y, Kuroda H, Kozasa K, Kimura T. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(2):e19.
30. Yang J, Shen K, Wang J, Cao D. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(4):e40.
31. Mazon R, Gouy S, Chargari C, Rivin Del Campo E, Dumas I, Mervoyer A, Genestie C, Bentivegna E, Balleyguier C, Pautier P, Morice P, Haie-Meder C. Post radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer: Outcomes and dosimetric impact. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):460-6.
32. Decker MA, Burke JJ 2nd, Gallup DG, Silverio RW, Weems D, Duttenhaver J, Purcell D. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: complications and survival rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):654-8.
33. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr; Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):343-53.

34. Shi D, Liang Z, Zhang C, Zhang H, Liu X. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):308.
35. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with Radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):Cd010260.
36. Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(2):e25.
37. Zhou J, Wu SG, Sun JY, Li FY, Lin HX, Chen QH, He ZY. Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(1):115-22.
38. Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, Houvenaeghel G. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(2):188-92.
39. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, Dumas I, Farha G, Kamsu-Kom L, Rivin Del Campo E, Martinetti F, Morice P, Haie-Meder C, Mazon R. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Cancer Radiother*. 2015;19(8):710-7.

40. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):654-73.
41. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
42. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44:265-72.
43. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297-303.
44. Hequet D, Marchand E, Place V, Fourchotte V, De La Rochefordière A, Dridi S, Coutant C, Lecuru F, Bats AS, Koskas M, Bretel JJ, Bricou A, Delpech Y, Barranger E. Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1428-34.
45. Huang YT, Wang CC, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Chou HH, Hsueh S, Chen CK, Lee SP, Hong JH. Long-term outcome and prognostic factors for adenocarcinoma / adenosquamous carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):429-36.
46. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Esterni B, Tallet A, Goncalves A, Jacquemier J. Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(5):569-75.

47. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, Macchia G, Morganti AG, Cellini N, Scambia G. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):404-10.
48. Cho O, Chun M. Management for locally advanced cervical cancer: new trends and controversial issues. *Radiat Oncol J*. 2018;36(4):254-64.
49. WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. no 48. Geneva Albany, NY: World Health Organization, 1979. 45 pp.
50. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(2):97-8.
51. StatsDirect. Statistical Software 3.0 (2018). Cambridge, UK. Disponível em: <http://www.statsdirect.com/>.
52. Ministério da Saúde. Brasil. CNS/MS. Resolução Nº 466/12. 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resoluções/2012/Reso466.pdf>.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: Ficha Pré-codificada

FICHA PRÉ-CODIFICADA: *Avaliação da histerectomia pós-radioterapia em pacientes com adenocarcinoma do colo do útero atendidas no CAISM, Unicamp*

Registro Hospitalar |____|____|____|____|____|____|

Ficha Nº. |____|____|

Ficha Nº	Idade	Data Nascimento	Data do Diagnóstico
_ _ _ _	_ _ (anos)	_ _ _ _ _ _ _ D D M M A A A A	_ _ _ _ _ _ _ D D M M A A A A

Fez Histerectomia pós-RT?	Radioterapia
☐ N ☐ S → Data _ _ _ _ _ _ _ Início _ _ _ _ _ _ _ Fim _ _ _ _ _ _ _ Doença residual ? Dose Tele _ _ _ _ cGy Dose Braq _ _ _ _ cGy Tipo Braq ☐ HD ☐ BD ☐ N ☐ S ☐ Ign Resposta clínica (pós-RT ou pré-HT) ☐ Sem D ☐ Com D ☐ Duvidosa ☐ Ign	Quais? ☐ N ☐ S <i>sangramentos, lesões vesicais ou intestinais, retenção ou incontinência urinária, fístulas, infecções, tempo cirúrgico prolongado (>3hs), ampliação do tempo de internação (>3 dias), UTI por >24 horas, deiscência, evisceração ou óbito.</i>

Estadiamento	Recidiva	Estado final
☐ 0 / IA → <u>excluída</u> ☐ IB1 ☐ IB2 ☐ II	☐ N ☐ Ign ☐ S → Data _ _ _ _ _ _ _ Onde ? ☐ Cúpula	☐ Viva sem doença ☐ Viva com doença ☐ Óbito por ca ☐ Óbito outra causa

8.2. ANEXO 2: Parecer de aprovação do estudo pelo CEP, Unicamp.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da histerectomia pós-radioterapia em pacientes com adenocarcinoma do colo do útero atendidas no CAISM, Unicamp

Pesquisador: Julio Cesar Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48167515.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.207.539

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional, descritivo, baseado em dados retrospectivos. Os pesquisadores esclarecem que o câncer de colo do útero ainda é frequente entre mulheres brasileiras. O tipo histológico adenocarcinoma ocorre em cerca de 20% dos casos, apresenta maior dificuldade no diagnóstico, é encontrado em estádios mais avançados, em mulheres de menor idade e sua proporção está aumentando. O tratamento deste tipo histológico segue o dos carcinomas do tipo epidermóide, mais frequentes, com a ressalva de poder ser realizado por histerectomia pós-radioterapia para os casos de adenocarcinoma. Esta indicação cirúrgica não está claramente formalizada, sendo facultativa e dependente da experiência de cada serviço. O CAISM, realiza histerectomia pós-radioterapia desde 1986, de forma não sistemática e para casos selecionados. Não há avaliação dos resultados deste procedimento. O estudo tem como objetivos avaliar a taxa de histerectomia pós-radioterapia em pacientes com adenocarcinoma do colo do útero atendidas no CAISM, Unicamp no período de 1986 a 2012, os resultados alcançados no controle da doença e as complicações relacionados ao tratamento. Métodos: será realizado um estudo descritivo retrospectivo com pacientes portadoras de adenocarcinoma do colo e que foram submetidas à histerectomia pós-radioterapia. Os casos serão identificados a partir de informações disponíveis no Registro Hospitalar de Câncer, do Laboratório de Anatomia Patológica e registradas no

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.207.539

prontuário hospitalar. Está prevista a inclusão de 40 a 60 casos. Não haverá contato com as pacientes, apenas com as informações registradas. Será construído um banco de dados com data do diagnóstico, idade, estágio clínico, doença residual na peça de histerectomia, complicações, seguimento e data do último contato. Análise dos dados: será calculada a frequência absoluta do diagnóstico anual de adenocarcinoma do colo de útero, a proporção dos casos submetida à radioterapia e à histerectomia pós-radioterapia. Serão avaliadas as taxas de complicações, recidivas, o intervalo livre de doença e a sobrevida global. Inicialmente, a relação entre as variáveis será avaliada por meio de estatística descritiva. Numa segunda fase, será avaliada a tendência de modificação de uma dada variável pelo teste de qui-quadrado para tendência linear ou de Cochran-Armitage quando apropriado, com $p < 0,05$ para significância estatística.

A data prevista para início da pesquisa (coleta de dados) é 01/10/2015. A pesquisa contará com financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar a taxa de histerectomia pós-radioterapia em pacientes com adenocarcinoma do colo do útero atendidas no CAISM, Unicamp no período de 1986 a 2012, os resultados alcançados no controle da doença e as complicações relacionados ao tratamento.

Objetivo Secundário: Para o período a ser estudado de 1986 a 2012, serão descritos: 1. A evolução da taxa de realização de histerectomia pós-radioterapia das pacientes atendidas por AC. 2. A taxa de doença residual nas peças de histerectomia pós-radioterapia. 3. O tipo e a frequência de complicações relacionadas ao tratamento. 4. A taxa de recidiva, o intervalo livre de doença e a sobrevida global no seguimento das pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos previstos. O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas no estudo estão asseguradas pelos pesquisadores.

Benefícios: Não há benefícios diretos previstos. O conhecimento adquirido poderá ser benéfico para futuros casos semelhantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero que o estudo proposto é válido e está de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. A justificativa e os objetivos do projeto são claros e o projeto não apresenta riscos previstos para as participantes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.207.539

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa; 2) folha de rosto, devidamente preenchida, datada e assinada pelo diretor da unidade na qual o pesquisador tem vínculo; 3) Os pesquisadores solicitam a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e justificam a solicitação por se tratar de um estudo que analisará informações oriundas de registros médico-hospitalares já existentes, sem nenhuma identificação das pacientes, e sem previsão de convocação das participantes.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.207.539

projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa_AdenoCa colo_Hiterect pos RTX para CEP 10AGO15.pdf	10/08/2015 15:42:21		Aceito
Outros	Comissão Pesquisa Parecer10AGO2015.pdf	10/08/2015 15:43:19		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto assinada 10AGO15.pdf	10/08/2015 15:37:40		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO 565221.pdf	10/08/2015 15:48:46		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 31 de Agosto de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br