

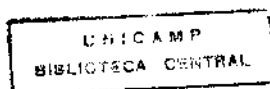
JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

**FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À RADIOTERAPIA
EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO
COLO UTERINO ESTÁDIO IIIB**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE
DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA A OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE MESTRE EM MEDICINA:
ÁREA DE TOCOGINECOLOGIA.

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA

**UNICAMP
1996**



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	T235f
V.	E.
T. Nº BC	28983
PRC.	667196
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	02/11/96
N.º CPD	

CM-00094342-6

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIA MÉDICAS
UNICAMP**

T235f Teixeira, Júlio César

Fatores prognósticos associados à radioterapia em pacientes com carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIB. / Júlio César Teixeira. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: Luiz Carlos Teixeira

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer. 2. Colo uterino. 3. Radioterapia. 4. Prognóstico. I. Luiz Carlos Teixeira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluno: Júlio César Teixeira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira

Membros:

1. *Lolizena*
2. *Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira*
3. *Sop. Rev.*

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

Data: 26/08/96

Dedico este trabalho...

*à minha querida..., paixão, imensidão que
cativa, aprisiona e me mantém...*

*aos meus pais, Júlio e Cecília, exemplos
de lutadores, de 'terra fértil' que se ofereceram para o
cultivo, enfrentaram o tempo e que sempre souberam
esperar o dia da colheita, e então, serão recompensados com
frutos infindáveis...*

*aos meus irmãos, Renata, Eduardo e
Luciana, aos meus cunhados e sobrinhos, 'constelação' que,
sempre unida, ilumina, guia e incentiva...*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA, pela confiança, incentivo e orientação em todas etapas deste trabalho e pela grande responsabilidade na minha iniciação científica e formação como médico.

À Profa. Dra. KAZUE PANETTA, pela confiança e apoio à minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI, que propiciou minha permanência no CAISM e pelos constantes estímulos.

À Profa. Dra. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN, por ter me despertado para a pesquisa, pelos apoios incansáveis e exemplo de profissional dedicado à vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO, pela amizade, confiança, apoio à minha vida pessoal e profissional e importante orientador no meu desenvolvimento acadêmico e científico.

À ELIANI, HÉLIO e MÁRCIA pela amizade e inestimável colaboração na realização da avaliação estatística.

Aos amigos e colaboradores da ASTEC, SUELI CHAVES, SUELI REGINA TEIXEIRA, ISABEL GARDENAL, MARISA DAMASCENO, MARIA DO ROSÁRIO RODRIGUES ZULLO, NEDER PIAGENTINI DO PRADO E WILLIAN ALEXANDRE DE OLIVEIRA, pela competente assessoria técnica na estrutura e revisão deste trabalho.

Pelo incentivo, aprendizado e exemplo,

Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES

Profa. Dra. ELLEN E. HARDY

Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Prof. Dr. JESSÉ P. N. JORGE

Dr. MAÉRCIO OLIVEIRA CUNHA

Dr. ABIMAEEL MARTINS COSTA

Dr. ALBINO FÁVARO NETO

Dr. ANTONIO DA CRUZ GARCIA

Dra. ÁUREA AKEMI ABE CAIRO

Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Dr. DONATO ZULLO

Dr. EMÍLIO MARUSSI

Dr. FERNANDO L. B. NASCIMENTO

Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

Dra. JOLANDA SOBRAL PACHECO

Dr. JOSÉ EDUARDO MARCO RUBIO

Dr. JOSÉ TADEU VICELLI

Dra. JÚLIA Y. SHINZATO

Dra. JÚLIA TAMBASCIA

Dra. LILIANA A. L. A. ANDRADE

Dr. LUIZ ANTONIO VERDIANI

Dr. LUIZ ANTONIO P. A. CAMARGO

Dr. MARCELO ALVARENGA

Dra. MARIA GRAÇA A.C. VASQUES

Dra. MARIA LÚCIA P. L. KRAFT

Dra. MARIA SALETE C. GURGEL

Dra. NANCY MINEKO KOSEKI

Dr. PAULO R. NADER

Dra. ROSA M. X. FARIA NAJAS

Dr. SÉRGIO BRUNO BARBOSA

Dr. SÉRGIO C. B. ESTEVES

Dra. YARA A. C. N. TEIXEIRA

Às amigas *ÂNGELA MARIA MORELATO, SÔNIA APARECIDA PLANCA VARANI, NEUSA MODESTO, NILVANA GOMES FELIPE CARMO*, pela constante ajuda e incentivo.

Aos amigos e amigas com os quais tenho contato freqüentemente no CAISM, pelo estímulo, amizade, auxílio e cooperação.

Às pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cGy	centigray(s)
cm	centímetro(s)
DP	desvio padrão
et al.	e outro, e outras
Ext	externo(a)
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Gy	Gray(s)
n	número
h	hora
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	p valor
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
vs.	versus
$\leq$	menor ou igual que
$\geq$	maior ou igual que
$<$	menor que
$>$	maior que
+	adição
$\pm$	mais ou menos
&	e comercial
%	porcentagem
χ^2	qui quadrado

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1. Casuística	19
3.2. Variáveis e conceitos	20
3.2.1. Conceitos	20
3.2.2. Variáveis independentes	20
3.2.3. Variáveis dependentes	22
3.3. Metodologia	23
3.3.1. Coleta e processamento dos dados	23
3.3.2. Análise dos dados	24
3.3.3. Aspectos éticos	25
4. RESULTADOS	26
4.1. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta à radioterapia	26
4.2. Correlação entre as variáveis estudadas e a presença de recidiva no campo irradiado em pacientes com resposta completa	32
4.3. Correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de sobrevida	34
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÕES	53
7. ANEXOS	54
7.1. Anexo 1: características das pacientes estudadas	54
7.2. Anexo 2: listagem das pacientes	56
7.3. Anexo 3: ficha pré-codificada	60
8. SUMMARY	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

RESUMO

O objetivo deste estudo clínico retrospectivo foi avaliar certas características da paciente, da doença e da radioterapia como fatores associados à resposta terapêutica, ocorrência de recidiva e sobrevida em 100 pacientes portadoras de carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIb, atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher entre janeiro de 1985 e outubro de 1990. Para avaliar a associação entre a idade, o grau histológico do tumor, a extensão parametrial da doença, o tipo e a dose da radioterapia realizada com a resposta clínica, a ocorrência de recidiva tumoral e sobrevida foram realizadas análises univariadas e múltiplas. A resposta terapêutica insatisfatória esteve significativamente associada com a idade menor que 50 anos, com a não realização de braquiterapia e com uma dose total de radiação até 7.040 cGy. Não se observou associação entre os fatores estudados e a ocorrência de recidiva no campo irradiado. A sobrevida total em cinco anos foi de 29% confirmando o prognóstico ruim para estes casos. A realização da braquiterapia, a dose total de radiação maior que 7.040 cGy e a idade de 50 anos ou mais também se associaram a um maior tempo de sobrevida. A resposta ao tratamento inicial definiu o prognóstico.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade por carcinoma invasivo do colo uterino depende, principalmente, da fase em que a doença é diagnosticada e, secundariamente, pelo tipo de tratamento utilizado (THAR, MILLION, DALY, 1982; DARGENT, FROBERT, BEAU, 1985; JACOBS et al., 1986; DiSAIA et al., 1987; KIRSTEN et al., 1987; ABRÃO, 1988; SARDI et al., 1990; ALVAREZ et al., 1991; STEHMAN et al., 1991; LANCIANO, WON, HANKS, 1992; PEREZ et al., 1992; RUTLEDGE et al., 1992; STEHMAN & BUNDY, 1993; EIFEL et al., 1994; SOUEN, 1994; STEHMAN & THOMAS, 1994; FYLES et al., 1995). Considerando-se todos os estádios, a sobrevida média em cinco anos varia de 40% a 67%, sendo evidentemente pior para os estádios III e IV (BORING, SQUIRES, TONG, 1992; BUXTON, 1992; SMITH et al., 1993).

O tratamento é orientado pelo estadiamento e pode ser cirúrgico, actínico ou a associação de ambos. A radioterapia desempenha um importante papel no controle locorregional da doença e novas abordagens terapêuticas como a

hipertermia, oxigenação hiperbárica, drogas radiosensibilizadoras, quimioterapia neo-adjuvante endovenosa ou intra-arterial têm sido utilizadas com o objetivo de melhorar a resposta ao tratamento actínico (SARDI et al., 1990; SOUAHMI et al., 1991; BUXTON, 1992; CHANG et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; PARK & THIGPEN, 1993; SUEYAMA et al., 1995; ERLICH et al., 1996; FIELDS et al., 1996).

O sucesso da radioterapia depende de vários fatores como a idade, o estado clínico da paciente, o grau de anemia, o estágio da doença, o volume tumoral, a invasão parametrial e dos nódulos linfáticos, o tipo histológico, o grau histológico, o equipamento radioterápico disponível e do esquema terapêutico utilizado (DiSAIA et al., 1987; SOUHAMI, MELO, PAREJA, 1987; MONTI, 1990; LANCIANO et al., 1992; RUTLEDGE et al., 1992; ARIMOTO, 1993; GIRINSKY et al., 1993; HOPKINS & MORLEY, 1993; MARCIAL & MARCIAL, 1993; STEHMAN & BUNDY, 1993; EIFEL et al., 1994; KOSARY, 1994; STEHMAN & THOMAS, 1994; FYLES et al., 1995; MIZIARA, 1995; PEREZ et al., 1995; DELALOYE et al., 1996).

Estes fatores prognósticos geralmente estão associados à resposta ao tratamento e à sobrevida, cabendo-nos estabelecer os grupos de pacientes com um maior risco para o insucesso, selecionando, assim, as que poderiam se beneficiar com novas abordagens terapêuticas. O que se observa, na prática, é que pacientes com doença persistente após a radioterapia ou que apresentam recidivas precoces têm uma má evolução, inexistindo opções de tratamento.

As formas avançadas da doença são tratadas com radioterapia exclusiva e, devido às limitações técnicas que dificultavam a cirurgia radical, proposta por Wertheim para os tumores ressecáveis, a radioterapia desenvolveu-se rapidamente (THAR et al., 1982; MARCIAL & MARCIAL, 1993; MIZIARA, 1995). No início do século, surgiu a radioterapia externa que completava o tratamento com irradiação nos paramétrios e nos nódulos linfáticos pélvicos, mas a cura era restrita aos pequenos tumores. Devido às falhas da radioterapia e às melhorias nas condições cirúrgicas, anestésicas e no controle pós-operatório, a cirurgia radical foi novamente preconizada em 1943, por Meigs (THAR et al., 1982; MARCIAL & MARCIAL, 1993; MIZIARA, 1995). Esses progressos possibilitaram uma diminuição da mortalidade cirúrgica e um aumento na sobrevida, embora tenha havido um aumento nas complicações decorrentes do tratamento, principalmente das fístulas urinárias.

Ao mesmo tempo, ocorria uma progressiva evolução da radioterapia, com o desenvolvimento de equipamentos de megavoltagem para a irradiação externa (THAR et al., 1982; MARCIAL & MARCIAL, 1993; MIZIARA, 1995) e de braquiterapia, onde se estabeleceram sistemas terapêuticos específicos para lesões do colo uterino, sendo os mais importantes os de Paris, Estocolmo e Manchester (MONTI, 1990; MIZIARA, 1995; NOVAES, 1995). Estes sistemas variam entre si pelo número de inserções, aplicador, fontes utilizadas, distribuição das cargas, tempo de aplicação e forma de cálculo da radiação, caracterizando preferências terapêuticas específicas

de cada serviço. Os aplicadores constam de uma sonda intra-uterina e de colpostatos ou ovóides, que são colocados nos fôrnices vaginais laterais. Usavam-se, inicialmente, aplicadores de borracha que já eram inseridos carregados com a fonte. Em 1950, Fletcher desenvolveu aplicadores de metal com proteção dos colpostatos nas paredes anterior e posterior, diminuindo a dose de radiação na bexiga e reto (THAR et al., 1982; MONTI, 1990; MARCIAL & MARCIAL, 1993; MIZIARA, 1995; NOVAES, 1995). Suit, baseando-se em técnica desenvolvida por Henschke, modificou o sistema de Fletcher, tornando-o um aplicador de carga postergada ("afterloading"), permitindo a inserção de fontes de radiação após um controle de localização da sonda e dos colpostatos, através de raios X, reduzindo a radiação recebida pelos profissionais encarregados do manuseio destas pacientes e melhorando a qualidade do tratamento (THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; MONTI, 1990; MARCIAL & MARCIAL, 1993; PETITTO, 1994; MIZIARA, 1995). As fontes radiativas utilizadas atualmente são as de Césio, Irídio e Cobalto, na grande maioria dos casos.

Existem várias formas de se calcular a dose de radiação. A mais utilizada pelas instituições de pesquisa, com o intuito de facilitar a comparação de resultados, foi criada em 1938 pelo grupo de Manchester (MONTI, 1990; MIZIARA, 1995). Este sistema determina a dosagem da radiação em dois pontos específicos: um, chamado ponto A, localiza-se a 2 cm superiormente e a 2 cm lateralmente ao orifício externo do colo uterino e corresponde ao cruzamento da artéria uterina com o

ureter, expressando a dose atingida no volume alvo; o outro, chamado ponto B, localiza-se a 2 cm superiormente e a 5 cm lateralmente ao orifício externo do colo uterino e corresponde aos nódulos linfáticos obturadores (THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; MONTI, 1990; PEREZ et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; FYLES et al., 1995; MIZIARA, 1995). A unidade de medida utilizada a partir de 1985 é o Gray (Gy). Um centigray (cGy) equivale a um rad, nomenclatura utilizada anteriormente e que corresponde à absorção de energia na quantidade de 100 ergs/g (MONTI, 1990; PETITTO, 1994).

Na braquiterapia convencional de baixa taxa de dose, a dose liberada varia de 40 a 100 cGy/h, chegando a um total de 2.000 a 4.000 cGy por sessão, que tem a duração de 48 a 72 horas (MONTI, 1990; PETITTO, 1994; MIZIARA, 1995; NOVAES, 1995). Atualmente, tem-se utilizado a braquiterapia de alta taxa de dose, maior que 2.000 cGy/h, dividida em aplicações semanais de 600 a 900 cGy. É realizada em curto período de tempo, cerca de 10 minutos por sessão, em nível ambulatorial, com inserção automatizada da fonte e planejamento computadorizado (THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; PEREZ et al., 1986; KRAMER et al., 1989; ARAI et al., 1992; KATAOKA et al., 1992; PETITTO, 1994; FYLES et al., 1995; NOVAES, 1995; LIU et al., 1996).

Para a irradiação externa utiliza-se, geralmente, a técnica de quatro campos paralelos e opostos, respectivamente ântero-posterior, pósterio-anterior e

laterais, que são irradiados diariamente, diminuindo o efeito sobre a pele, tecido subcutâneo, parte do reto e da bexiga. Os campos de irradiação podem sofrer pequenas variações, dependendo da extensão do comprometimento tumoral. A dose atingida depende do estágio e, geralmente, chega-se de 4.000 a 5.000 cGy, através de aplicações diárias de 150 a 200 cGy, cinco dias por semana. Após este tratamento realiza-se a braquiterapia, atingindo-se uma dose total entre 7.000 e 10.000 cGy (CASTRO, ISSA, FLETCHER, 1970; CHISM, KEYS, GILLIN, 1975; Van NAGELL et al., 1979; THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; RANDALL et al., 1988; DiSAIA & CREASMAN, 1989; HATCH, 1989; KRAMER et al., 1989; THOMAS, 1989; MONTI, 1990; STEHMAN et al., 1991; ARAI et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; MARCIAL & MARCIAL, 1993; PETITTO, 1994; ARTHUR et al., 1995; MIZIARA, 1995; NOVAES, 1995; PEREZ et al., 1995; DELALOYE et al., 1996).

Em alguns casos onde a invasão parametrial está presente, realiza-se uma complementação com 1.000 cGy na região do paramétrio comprometido. Para os casos onde a braquiterapia não é factível, continua-se com a irradiação externa após os 5.000 cGy, utilizando a técnica de redução dos campos de irradiação, atingindo-se um total de 6.500 a 7.000 cGy (CASTRO et al., 1970; CHISM et al., 1975; Van NAGELL et al., 1979; THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; RANDALL et al., 1988; DiSAIA & CREASMAN, 1989; HATCH, 1989; KRAMER et al., 1989; THOMAS, 1989; STEHMAN et al., 1991; ARAI et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; MARCIAL & MARCIAL, 1993; PETITTO, 1994; ARTHUR et al., 1995;

NOVAES, 1995; PEREZ et al., 1995; DELALOYE et al., 1996). Enquanto a braquiterapia trata com dose adequada o terço superior da vagina e a metade medial dos paramétrios, a irradiação externa complementa a dose na metade lateral dos paramétrios e nos nódulos linfáticos pélvicos (THAR et al., 1982; MIZIARA, 1995).

Esta forma de tratamento que descrevemos requer um adequado planejamento terapêutico e os fatores considerados mais importantes para isto são o estágio e o volume tumoral, pois estão intimamente relacionados com as possibilidades técnicas e terapêuticas, ocorrência de falhas locais e de metastatização extra-pélvica (THAR et al., 1982; DARGENT et al., 1985; JACOBS et al., 1986; DiSAIA et al., 1987; KIRSTEN et al., 1987; SARDI et al., 1990; ALVAREZ et al., 1991; STEHMAN et al., 1991; BUXTON, 1992; LANCIANO et al., 1992; PEREZ et al., 1992; RUTLEDGE et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; STEHMAN & BUNDY, 1993; EIFEL et al., 1994; KOSARY, 1994; SOUEN, 1994; STEHMAN & THOMAS, 1994; FYLES et al., 1995; MIZIARA, 1995; PEREZ et al., 1995)

Estas falhas após o tratamento actínico poderiam ser previsíveis, existindo fatores prognósticos relacionados com a resposta terapêutica e com o risco de morrer pela doença. Tais fatores podem relacionar-se com características da paciente, como a idade; da doença, como o grau histológico, a extensão parametrial do tumor, o estágio, o volume tumoral, a invasão dos nódulos linfáticos e da abordagem terapêutica utilizada.

Em relação à idade, a maior parte dos estudos mostra um prognóstico desfavorável para pacientes mais jovens, com um aumento de três vezes no índice de recidiva e diminuição em cerca de 50% na sobrevida aos cinco anos, quando a idade de corte é de 35 anos. Este pior prognóstico é justificado pela maior agressividade da doença devido a um aumento relativo de tumores indiferenciados nas pacientes mais jovens, o que eleva em 50% a chance de metástases extra-pélvica (JOLLES, 1980; STANHOPE et al., 1980; PREMPREE et al., 1983; STEHMAN et al., 1991; PEREZ et al., 1992; RUTLEDGE et al., 1992; SAINT-PAUL, BRÉMOND, ROCHET, 1993; KOSARY, 1994; DELALOYE et al., 1996).

Por outro lado, MEANWELL et al. (1988), avaliando 10.022 pacientes tratadas, observaram que aquelas com menos de 40 anos apresentaram uma sobrevida maior que as mais idosas (69% vs. 45%). Também ALVAREZ et al. (1989), relataram que um aumento na idade das pacientes estava relacionado a maior incidência de recidiva (de 35% para 53%), quando a idade de corte era de 50 anos. CHAPMAN (1992), estudando 303 mulheres com mais de 65 anos portadoras de doença até o estágio III, observou uma baixa sobrevida aos cinco anos, em torno de 25%, independentemente do estágio.

O tipo e grau histológicos são os fatores prognósticos relacionados à doença e geralmente associados à falha ao tratamento. O tipo histológico mais freqüente é o epidermóide, que ocorre em torno de 85 a 90% dos casos, mas são os

adenocarcinoma (4 a 9%) e o carcinoma adenoescamoso (3%) os que apresentam maior tendência a recidivarem e metastatizarem, levando a uma diminuição no intervalo livre de doença e sobrevida, embora os relatos na literatura apresentem resultados controversos. Isto ocorre, geralmente, devido ao pequeno número de casos do tipo não-epidermóide impossibilitando uma adequada análise estatística (Van NAGELL et al., 1979; STANHOPE et al., 1980; DiSAIA et al., 1987; RANDALL et al., 1988; DRESCHER, HOPKINS, ROBERTS, 1989; FULLER et al., 1989; VESTERINEN, FORSS, NIEMINEN, 1989; EIFEL et al., 1990; HOPKINS & MORLEY, 1991; STEHMAN et al., 1991; SAINT-PAUL et al., 1993; BENDA, 1994; CARVALHO, 1994; KOSARY, 1994; EIFEL et al., 1995; STÁVALE, 1995).

Nos últimos vinte anos vem ocorrendo um aumento na incidência de adenocarcinomas, principalmente em pacientes jovens (20%) quando comparadas às de idade superior a 35 anos (8%). O diagnóstico e o tratamento das formas pré-invasivas de carcinomas epidermóides, por outro lado, também são responsáveis pelo aumento relativo na incidência dos adenocarcinomas (VESTERINEN et al., 1989; HOPKINS & MORLEY, 1991; BENDA, 1994; EIFEL et al., 1995).

No que se refere ao grau de diferenciação celular, há um consenso quanto a sua relação direta com a resposta ao tratamento, o intervalo livre de doença e a sobrevida. Os tumores bem diferenciados ou grau I são menos freqüentes, cerca de 5 a 12% dos casos, que tumores moderadamente ou pouco diferenciados,

respectivamente, graus II e III. Quando se avaliam casos de um mesmo estágio, observa-se que os tumores pouco diferenciados respondem mal ao tratamento, levando a um menor intervalo livre de doença e sobrevida (PREMPREE et al., 1983; DiSAIA et al., 1987; RUTLEDGE et al., 1992; BENDA, 1994; KOSARY, 1994; FYLES et al., 1995). Alguns autores, porém, não encontraram associação significativa entre o grau histológico e a resposta terapêutica, intervalo livre de doença e sobrevida (DiSAIA et al., 1987; STEHMAN et al., 1991; HOPKINS & MORLEY, 1993).

O outro fator relacionado à neoplasia maligna e importante como medida prognóstica é a determinação, através do exame clínico, da extensão da invasão parametrial (LANCIANO et al., 1992; STEHMAN & THOMAS, 1994). Nas pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, e estadiadas patologicamente como IIb devido ao comprometimento dos paramétrios, encontraram-se duas vezes mais metástases em nódulos linfáticos que nos casos onde os paramétrios estavam livres. Pacientes com doença estágio IIIb e invasão parametrial unilateral até a parede óssea têm sobrevida, aos cinco anos, de 43%, enquanto naquelas com invasão bilateral esta taxa cai para 25% (INOUE & OKUMURA, 1984; SOUHAMI & MELO, 1986; SOUHAMI et al., 1987; STEHMAN et al., 1991; LANCIANO et al., 1992; PEREZ et al., 1992; KOSARY, 1994; FYLES et al., 1995; PEREZ et al., 1995). Segundo LANCIANO et al. (1992) a recidiva pélvica, nestes casos, aumenta de 44% para 60%.

Além dos achados acima descritos para os casos estágio IIb, KRAMER et al. (1989) observaram uma redução de 46% para 5% na sobrevida das pacientes com doença estágio IVa, quando o comprometimento parametrial passava de mínimo para extenso, embora HOPKINS & MORLEY (1993) não tenham encontrado diferença significativa na sobrevida das pacientes com doença estágio IIb e IVa mesmo considerando a extensão da invasão parametrial até a parede óssea.

Outro importante fator prognóstico é o estadiamento inicial da neoplasia invasiva, definido pelo volume tumoral, pela extensão da infiltração parametrial, pela invasão de órgãos adjacentes e pela metástase em nódulos linfáticos. Tal estadiamento guarda uma relação direta com a falha terapêutica, ocorrência de recidivas, metastatização e sobrevida (THAR et al., 1982; INOUE & OKUMURA, 1984; DARGENT et al., 1985; DiSAIA et al., 1987; ALVAREZ et al., 1989; STEHMAN et al., 1991; LANCIANO et al., 1992; PEREZ et al., 1992; FYLES et al., 1995; JONES, 1995). Esta, para o estágio Ib, varia de 80% a 90% e diminui para 30% a 60% quando o diâmetro tumoral é maior que 3 centímetros; no estágio II varia de 40% a 70%; é de 25% a 64% para o estágio III e muito reduzida, cerca de 8% nos casos estágio IV (JOLLES, 1980; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; DiSAIA et al., 1987; SOUHAMI et al., 1987; RANDALL et al., 1988; ALVAREZ et al., 1989; DiSAIA & CREASMAN, 1989; FULLER et al., 1989; HATCH, 1989; KENTER et al., 1989; KRAMER et al., 1989; ALVAREZ et al., 1991; ARAI et al., 1992; CHANG et al., 1992; KATAOKA et al., 1992; PEREZ et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993;

CHAMBERS et al., 1994; MORRIS et al., 1994; SOUEN, 1994; ARTHUR et al., 1995; FYLES et al., 1995; JONES, 1995; DELALOYE et al., 1996).

Quanto ao volume tumoral, geralmente está correlacionado à invasão de nódulos linfáticos, o que é relevante, sobretudo para os casos em estádios iniciais, onde há uma correlação linear direta entre o volume tumoral e um aumento progressivo de metástases em nódulos linfáticos, tanto no número, quanto bilateralidade e acometimento de cadeias mais distantes. Desta forma, tumores com mais de três centímetros apresentam o dobro de comprometimento de nódulos linfáticos que tumores menores e a sobrevida em cinco anos cai em cerca de 50%. Apresentam, também, um aumento na recidiva e uma diminuição no intervalo livre de doença (PIVER, FACOG, CHUNG, 1975; Van NAGELL et al., 1979; DARGENT et al., 1985; DiSAIA et al., 1987; MEANWELL et al., 1988; ALVAREZ et al., 1989; FULLER et al., 1989; RUTLEDGE et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; EIFEL et al., 1994; KOSARY, 1994; FYLES et al., 1995).

A importância do estado dos nódulos linfáticos como fator prognóstico é indiscutível, mas ainda não dispomos de um meio inócuo e facilmente reproduzível para sua correta avaliação em pacientes com neoplasia em estádios avançados. Têm se desenvolvido, recentemente, estudos com a utilização da laparoscopia, cujo objetivo é avaliar este importante fator, pois a presença de invasão dos nódulos linfáticos paraaórticos aumenta o risco de metastatização extra-pélvica, diminuindo

em onze vezes o intervalo livre de doença e em seis vezes a sobrevida.(DiSAIA et al., 1987; QUERLEU, LEBLANC, CASTELAIN, 1991; STEHMAN et al., 1991; CHILDERS, HATCH, SURWIT, 1992; FOWLER et al., 1993; JENNINGS & DOTTINO, 1994; PLANTE & ROY, 1995). STEHMAN et al. (1991) estudaram a presença de metástase paraaórtica em pacientes com carcinomas do colo estádios I a IVa e que foram irradiadas, concluindo que, para as pacientes no estágio III, o aumento progressivo no diâmetro tumoral estava relacionado a metástases em nódulos linfáticos e diminuição no intervalo livre de doença.

Com relação a radioterapia como um fator prognóstico, devemos considerar a influência da dose total, o tipo de radioterapia e, principalmente, se foi possível realizar ou não a braquiterapia. Estas técnicas e táticas terapêuticas são responsáveis diretas pela resposta local, presença de recidiva no local irradiado, ocorrência de metástases, intervalo livre de doença e sobrevida.

A resposta terapêutica está relacionada à dose de radiação. E em pacientes com doenças avançadas tratadas apenas com radioterapia externa, há um aumento no número de resposta completa naquelas que recebiam 7.000 cGy, quando comparadas às que receberam doses progressivamente menores (CASTRO et al., 1970; CHISM et al., 1975; THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; PEREZ et al., 1986; KRAMER et al., 1989; KATAOKA et al., 1992; PEREZ et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; ARTHUR et al., 1995; FYLES et al., 1995; MIZIARA, 1995). Estes

autores ressaltam também que, decorridos alguns meses após o término da radioterapia, pode ocorrer regressão de pequenos tumores residuais.

Assim, pacientes que receberam doses acima de 7.000 cGy têm uma maior chance, sendo preconizadas, para os estádios avançados, doses entre 7.000 a 10.000 cGy (Van NAGEL et al., 1979; THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; PEREZ et al., 1986; ARAI et al., 1992; KATAOKA et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; ARTHUR et al., 1995; PEREZ et al., 1995; DELALOYE et al., 1996). No entanto, para se atingir a dose ideal com efeitos colaterais e seqüelas aceitáveis, é necessário um tratamento combinando à irradiação externa com braquiterapia. Pacientes que recebem este tratamento têm melhor resposta local, menor índice de recidiva, maior e melhor sobrevida. Infelizmente, as neoplasias mais agressivas e os tumores mais volumosos que não responderam à teleterapia, freqüentemente não apresentam condições anatômicas para a realização da braquiterapia tendo, conseqüentemente, um pior prognóstico. Cerca de 20 a 60% das pacientes com doença avançada apresentam doença residual após o término da radioterapia (Van NAGELL et al., 1979; PEREZ et al., 1983; KRAMER et al., 1989).

As pacientes com carcinomas avançados têm alta taxa de recidivas no campo irradiado e cerca de 22% a 56% destas ocorrem nos primeiros 24 meses pós-tratamento. As melhorias na técnica e novas abordagens terapêuticas estão conseguindo aumentar o número de casos com resposta completa e diminuindo a

freqüência de recidivas, mas a ocorrência de metástases fora do campo irradiado permanece estável e alta, 19% a 40%. Este fato mostra a importância da definição prévia de fatores prognósticos para que se individualize o tratamento, amplie a área irradiada, por exemplo, sobre os nódulos linfáticos paraaórticos, ou para que se utilize algum tratamento sistêmico adjuvante (CHISM et al., 1975; JAMPOLIS, ANDRAS, FLETCHER, 1975; Van NAGELL et al., 1979; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; SOUHAMI et al., 1991; KATAOKA et al., 1992; SAINT-PAUL et al., 1993).

As pacientes que apresentam falha à radioterapia ou que recidivam têm uma sobrevida de apenas 6% em três anos com um tempo média de vida de sete meses (Van NAGELL et al., 1979; BONOMI et al., 1989; CHANG et al., 1992) e os principais locais de recidiva são o colo uterino, cúpula vaginal, paramétrios, nódulos linfáticos pélvicos, paraaórticos e supra-claviculares, pulmões, abdome e osso (CHISM et al., 1975; JAMPOLIS et al., 1975; Van NAGELL et al., 1979; THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1983; INOUE & OKUMURA, 1984; MONTANA et al., 1986; SOUHAMI & MELO, 1986; DiSAIA et al., 1987; STRIKER et al., 1988; LANCIANO et al., 1992).

Diante destes conhecimentos, é necessário que se avaliem os fatores relacionados com a resposta terapêutica para melhorarmos a qualidade de vida e as

sobrevidas das pacientes com neoplasia cervical estágio IIIb, que perfazem, em nosso Serviço, um terço dos casos diagnosticados.

A característica de nossa instituição de ser um Centro de referência para o diagnóstico e tratamento do câncer genital, permite desenvolver estudos com estes objetivos. E, baseados nas informações obtidas, poderíamos, então, apurar nossas condutas, identificando pacientes com pior prognóstico e propondo-lhes protocolos de tratamento diferenciados.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Identificar os fatores prognósticos relacionados com a resposta à radioterapia e responsáveis pela recidiva no campo irradiado e sobrevida total em pacientes portadoras de carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIb.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Avaliar a associação entre a idade, o grau histológico do tumor, a extensão parametrial da doença, o tipo e a dose da radioterapia realizada com a resposta clínica.

2.2.2. Avaliar a associação destas variáveis com a ocorrência de recidiva tumoral.

2.2.3. Avaliar a associação entre as variáveis citadas e a resposta ao tratamento, correlacionando-as à sobrevida das pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Avaliamos neste estudo clínico retrospectivo, os dados de 144 pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio III atendidas e tratadas no Setor de Oncologia Genital e Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), UNICAMP, entre janeiro de 1985 e outubro de 1990. Excluíram-se três pacientes com doença estágio IIIa, 17 pacientes portadoras de tumores cujos tipos histológicos foram diferentes do epidermóide, sendo 13 adenocarcinomas e quatro adeno-escamosos, quatro pacientes que já haviam sido tratadas em outros serviços, nove que utilizaram quimioterapia primária, nove que não retornaram após o término da radioterapia e duas com prontuário médico incompleto. O grupo estudado foi composto de 100 pacientes com carcinoma epidermóide estágio IIIb, as quais tiveram um tempo de seguimento que variou de quatro a 124 meses (ANEXO 2).

3.2. Variáveis e conceitos

3.2.1. Conceitos

Estádio Clínico: os tumores foram estadiados através do exame clínico, hemograma, clearance da creatinina, raios X do tórax, ecografia do abdome superior e pelve, urografia excretora, retossigmoidoscopia e cistoscopia, e definidos de acordo com a classificação da FIGO (1986):

Estádio III: o carcinoma estende-se à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou há hidronefrose ou exclusão renal conseqüente ao tumor. Subdivide-se em:

IIIa: invasão do terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica.

IIIb: extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou exclusão renal.

3.2.2. Variáveis independentes

Idade: calculada em anos completos, no dia da primeira consulta.

Grau de diferenciação histológica do tumor: dado fornecido pelo patologista através do exame de material da biópsia, que foi graduado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WRIGHT, KURMAN, FERENCZY, 1982) em:

grau I ou tumores bem diferenciados: quando até 25% das células são indiferenciadas.

grau II ou tumores moderadamente diferenciados: quando 25% a 50% das células são indiferenciadas.

grau III ou tumores indiferenciados: quando mais de 50% das células são indiferenciadas.

Extensão parametrial da doença: definida como unilateral ou bilateral se somente um ou ambos os paramétrios estavam infiltrados até os planos ósteo-musculares, respectivamente, e avaliados pelo toque retal.

Tipo de radioterapia: consideraram-se dois tipos de tratamento. Um, somente com irradiação externa na região pélvica e outro consistindo de irradiação externa combinada com uma ou duas sessões de braquiterapia útero-vaginal.

Dose de radiação: O objetivo, ao final do tratamento, seria de completar uma dose mínima de 7.040 cGy no ponto A, que está localizado a 2 cm superiormente e a 2 cm lateralmente ao orifício externo do colo uterino. A dose total

de radiação é igual à dose da irradiação externa somada à dose alcançada no ponto A pela braquiterapia, quando esta foi realizada. Agruparam-se as pacientes de acordo com a dose total recebida, em até 7.040 cGy ou maior que esta. Calculou-se também a média da dose de radiação para as pacientes de acordo com o tipo de resposta terapêutica e com a ocorrência ou não de recidiva.

3.2.3. Variáveis dependentes

Resposta clínica do tumor ao tratamento: avaliada através de exame clínico e dos exames subsidiários necessários para cada caso, após o término da radioterapia, sendo definida e categorizada de acordo com o proposto pela Organização Mundial da Saúde (THIGPEN et al., 1979):

resposta completa: regressão completa do tumor, por um intervalo mínimo de seis meses, após o término da radioterapia.

resposta parcial: regressão tumoral maior que 50% do tamanho ou volume inicial.

doença estacionária: redução do tamanho tumoral menor que 50% ou aumento de até 25%.

progressão: aumento no tamanho tumoral maior que 25% ou surgimento de novas lesões ou metástases.

Recidiva: definida como a volta da doença em pacientes que tiveram uma resposta completa à radioterapia por pelo menos seis meses. Esta pode ser no campo irradiado ou à distância (metástases).

Intervalo livre de doença: tempo, em meses, desde o final do tratamento até a recidiva ou o surgimento de metástases.

Sobrevida pós-recidiva: tempo, em meses, desde a recidiva da doença até o óbito ou o último contato com a paciente.

Sobrevida total: tempo, em meses, desde o início do tratamento até o óbito ou o último contato com a paciente.

3.3. Metodologia

3.3.1. Coleta e processamento dos dados

Desenvolveu-se o estudo através da análise dos prontuários das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio III atendidas e tratadas pelo Setor de Oncologia Genital e Mamária do CAISM, UNICAMP, no período de 1985 a 1990. Convocaram-se, por telefone ou carta, as pacientes que perderam o

seguimento, ou seus familiares, para definirmos qual o estado de saúde atual e, se foram a óbito, quando ocorreu e qual a causa. Os dados foram coletados pelo pesquisador, que atualizou e complementou as informações numa ficha pré-codificada (ANEXO 3).

Depois de preenchidas, as fichas foram ordenadas numericamente para arquivamento. Codificaram-se as questões abertas e revisaram-se as fichas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção. Inseriram-se os dados duas vezes num banco de dados de um microcomputador e fez-se uma verificação de sua consistência e dos possíveis erros. Corrigiram-se os erros encontrados com o auxílio da ficha original até se conseguir um arquivo com dados consistentes.

3.3.2. Análise dos dados

Realizou-se a análise estatística dos dados através do teste qui-quadrado para tabelas 2x2 com correção de Yates, do teste exato de Fisher e pelo teste t de student, com limite de 5% de significância estatística, segundo metodologia proposta por Sousa & Schneider (1993). As curvas de sobrevida foram feitas segundo metodologia proposta por Kaplan & Meier (1953) e comparadas pelo teste *log-rank*. Realizou-se uma análise de regressão para se verificar qual a influência da

interação entre as variáveis independentes sobre os resultados obtidos. Para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos foram utilizados os programas *Statistical Analysis System (SAS)* para *Personal Computer* (CARY, 1989) e *Epi Info* (OMS, 1994).

3.3.3. Aspectos éticos

Desenvolveu-se este estudo com prontuários das pacientes, não sendo modificada a conduta assistencial. As fichas pré-codificadas, preenchidas para a coleta de dados, continham a identificação das pacientes e ficaram de posse do pesquisador, que fez a digitação e forneceu os dados para a análise estatística, identificando-as apenas com um número de ordem. Só o pesquisador sabia de que paciente se originaram os dados. Em todo o estudo respeitaram-se os princípios enunciados na Declaração de Helsinki II de 20/08/47 (DECLARACION..., 1990).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Correlação entre as variáveis estudadas e a resposta à radioterapia.

A resposta completa à radioterapia foi observada em 49% das pacientes com 50 anos ou mais, enquanto as mais jovens tiveram significativamente mais respostas parciais, doença estacionária ou em progressão (TABELA 1).

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL À RADIOTERAPIA,
SEGUNDO A IDADE.

Resposta	Idade	
	<50 anos	≥50 anos
Completa	10 (29%)	32 (49%)
Parcial, estacionária ou em progressão	25 (71%)	33 (51%)
TOTAL	35	65

$\chi^2=3,89$ $p=0,0486$

Quanto à diferenciação celular, mesmo considerando o pequeno número de casos grau histológico I, a resposta completa à radioterapia foi maior quando o tumor apresentava graus histológicos II ou III (TABELA 2).

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL À RADIOTERAPIA,
SEGUNDO O GRAU HISTOLÓGICO.

Resposta	Grau histológico		
	I	II	III
Completa	1 (14%)	33 (47%)	8 (35%)
Parcial, estacionária ou em progressão	6 (86%)	37 (53%)	15 (65%)
TOTAL	7	70	23

$\chi^2=3,46$ $p=0,1773$

Estes tumores pouco diferenciados eram mais freqüentes em pacientes com menos de 50 anos de idade (TABELA 3).

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DA GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA,
DE ACORDO COM A IDADE DAS PACIENTES.

Grau histológico	Idade	
	<50 anos	≥50 anos
I	2 (6%)	5 (8%)
II	22 (63%)	48 (74%)
III	11 (31%)	12 (18%)
TOTAL	35	65

$\chi^2 = 2,18$ $p = 0,3357$

Quanto à invasão parametrial, observamos menor taxa de respostas completas ao tratamento quando ela era bilateral (TABELA 4).

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL À
RADIOTERAPIA, SEGUNDO A INVASÃO PARAMETRIAL.

Resposta	Invasão	
	Unilateral	Bilateral
Completa	18 (51%)	24 (37%)
Parcial, estacionária ou em progressão	17 (49%)	41 (63%)
TOTAL	35	65

$\chi^2 = 1,95$ $p = 0,1629$

Devido à progressão da doença, a complicações clínicas ou abandono, oito pacientes não completaram a radioterapia. Das 92 pacientes que receberam o tratamento completo, 50 não foram tratadas com braquiterapia, o que esteve associado com resposta terapêutica insatisfatória em 70% dos casos, enquanto que naquelas em que se realizou o tratamento actínico combinado ocorreu, significativamente, um maior número de respostas completas (TABELA 5).

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO, SEGUNDO A REALIZAÇÃO OU NÃO DE
BRAQUITERAPIA, DA RESPOSTA TUMORAL NAS
PACIENTES QUE COMPLETARAM A RADIOTERAPIA.

Resposta	Braquiterapia	
	Sem	Com
Completa	15 (30%)	27 (64%)
Parcial, estacionária ou em progressão	35 (70%)	15 (36%)
TOTAL	50	42

$\chi^2=10,70$ $p=0,0010$

Quando avaliamos a resposta terapêutica, de acordo com a dose total de radiação recebida, verificamos ter ocorrido uma resposta completa significativamente maior nas pacientes que receberam doses acima de 7.040 cGy. Este nosso resultado também ocorreu quando consideramos a dose média (TABELA 6).

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL, SEGUNDO A DOSE TOTAL E A DOSE MÉDIA DE RADIAÇÃO.

Resposta	Dose total (cGy)		Dose média (cGy $\pm$ DP)	<i>n</i>
	≤ 7.040	> 7.040		
Completa	20 (34%)	22 (67%)	8.209 $\pm$ 1471	42
Parcial, estacionária ou em progressão	39 (66%)	11 (33%)	7.342 $\pm$ 875	50
TOTAL	59	33	-	-

Dose total: $\chi^2 = 7,89$ $p = 0,0049$

Dose média: $p = 0,0029$ (teste t)

Ao aplicarmos a análise de regressão logística, observamos que a idade e a dose total da radioterapia realizada foram fatores significativamente associados à resposta terapêutica (TABELA 7).

TABELA 7
FATORES CORRELACIONADOS COM A RESPOSTA
À RADIOTERAPIA, SEGUNDO A ANÁLISE MÚLTIPLA.

Fator	p
Idade	0,0081
Grau histológico	0,1993
Invasão parametrial	0,1880
Dose total	0,0006

Na avaliação final desta análise verificamos que pacientes tratadas com uma dose total de radiação maior que 7.040 cGy apresentaram menor probabilidade de falha terapêutica. Esta probabilidade correlaciona-se linearmente à idade das pacientes, sendo as mais jovens sujeitas a um risco duas vezes maior de falha terapêutica (TABELA 8).

TABELA 8
AVALIAÇÃO DA PROBABILIDADE DE CURA, SEGUNDO A IDADE
E A DOSE TOTAL DE RADIAÇÃO.

Idade (anos)	Dose total (cGy)	Probabilidade de cura
<50	≤ 7.040	13%
<50	> 7.040	50%
≥50	≤ 7.040	63%
≥50	> 7.040	81%

4.2. Correlação entre as variáveis estudadas e a presença de recidiva no campo irradiado em pacientes com resposta completa.

No subgrupo de 42 pacientes que tiveram resposta completa, houve 24% de recidiva tumoral na área irradiada. O intervalo médio livre de doença, nestas pacientes, foi de 24 meses, variando de 6 a 85 meses. Em 90% dos casos a recidiva ocorreu nos primeiros 32 meses.

Quando correlacionamos a ocorrência de recidiva no campo irradiado com as variáveis anteriormente descritas, não observamos influência da idade, grau histológico, invasão parametrial e dose de radiação (TABELA 9).

A detecção de metástases fora do campo irradiado foi de 14%, sendo que os locais mais frequentemente acometidos foram os pulmões, fígado, nódulos linfáticos distantes e ossos.

TABELA 9
CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS E A PRESENÇA DE
RECIDIVA NO CAMPO IRRADIADO.

Variáveis	Recidiva		p
	Sim	Não	
Idade (anos)			
<50	3	7	0,4438
≥50	7	25	
Grau histológico			
I	0	1	não realizado
II	10	23	
III	0	8	
Invasão parametrial			
Unilateral	4	14	0,8362
Bilateral	6	18	
Tipo de radioterapia			
Externa	2	13	0,2119
Ext+braquiterapia	8	19	
Dose média (cGy ±DP)	7.820 ±1.302	8.330 ±1.518	0,3882
Dose total (cGy)			
≤ 7.040	5	15	0,8493
> 7.040	5	17	

4.3. Correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de sobrevida.

A sobrevida total em cinco anos foi de 29% (Figura 1) e cerca de 75% dos óbitos ocorreram nos dois primeiros anos de seguimento.

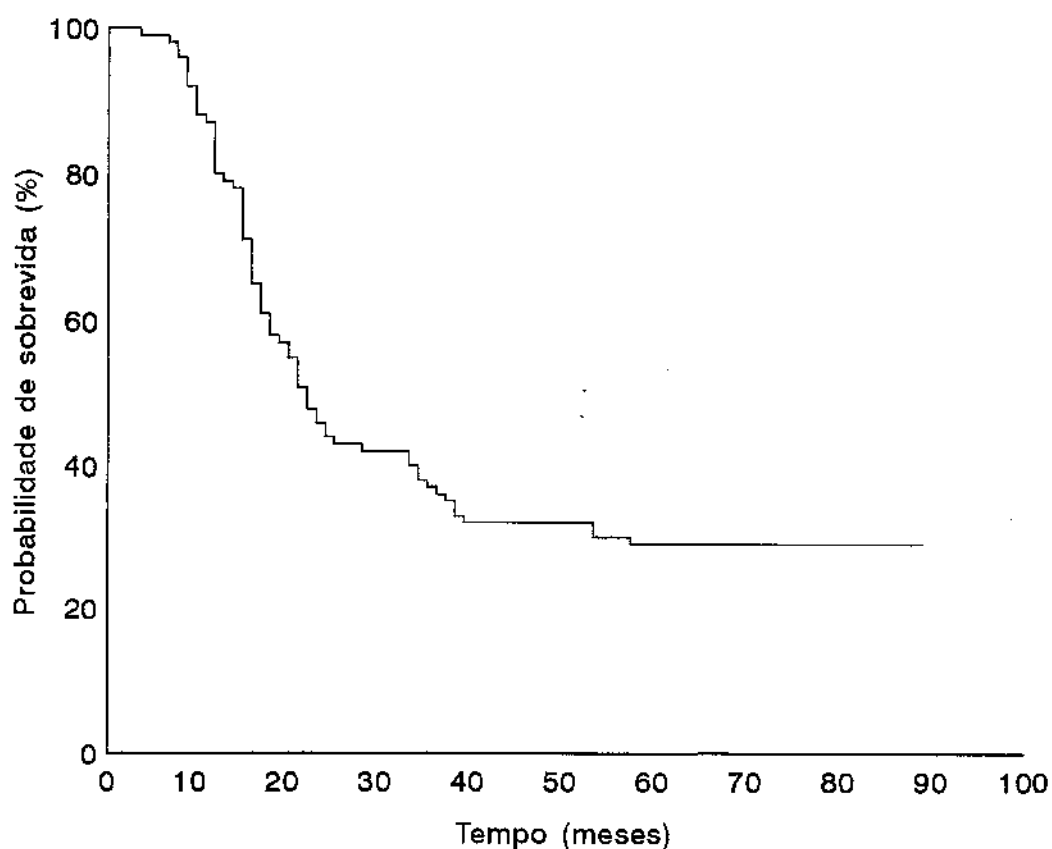
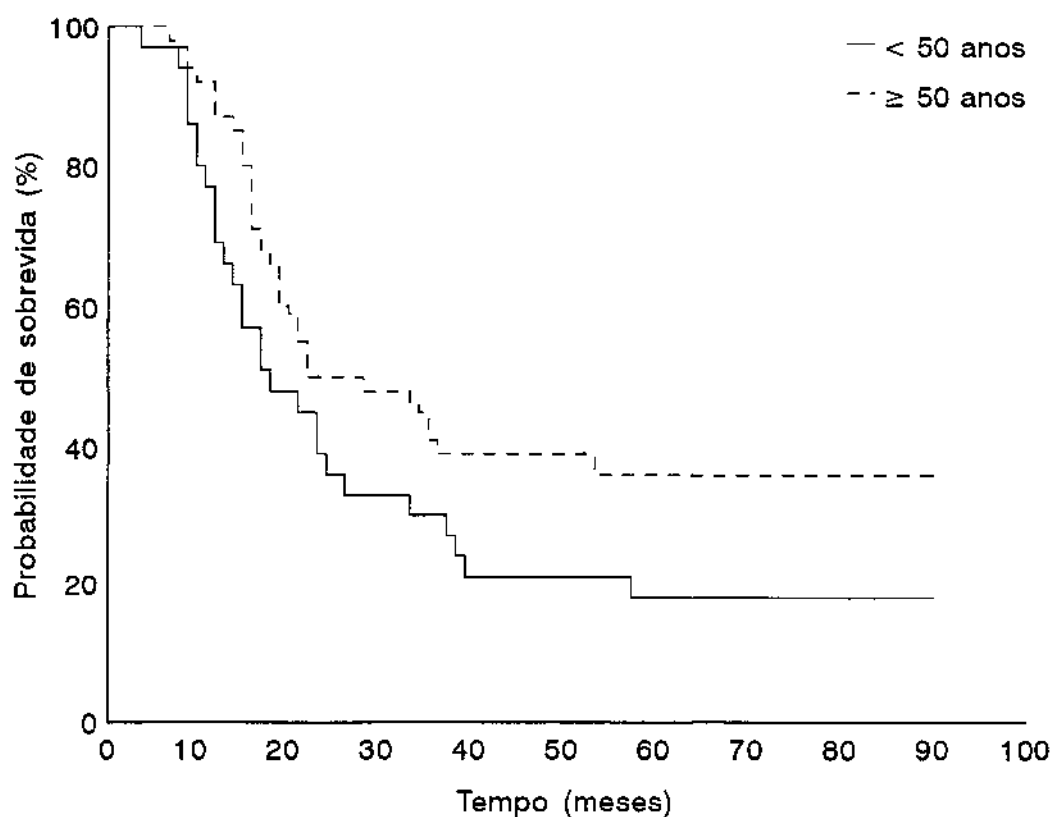


Figura 1. Sobrevida total das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIB submetidas à radioterapia exclusiva.

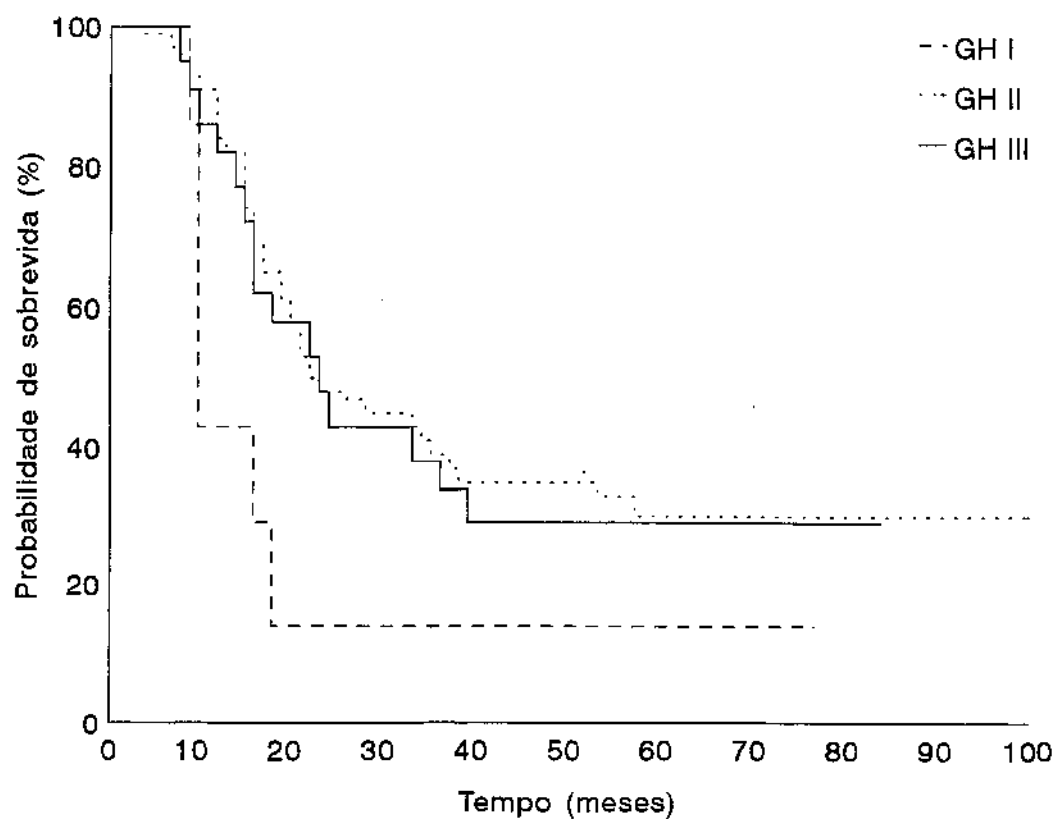
As pacientes com idade inferior a 50 anos tiveram menor sobrevida com tendência à significância (Figura 2).



$\chi^2 = 3,5580$ $p = 0,0593$

Figura 2. Sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIb e submetidas à radioterapia exclusiva, de acordo com a idade.

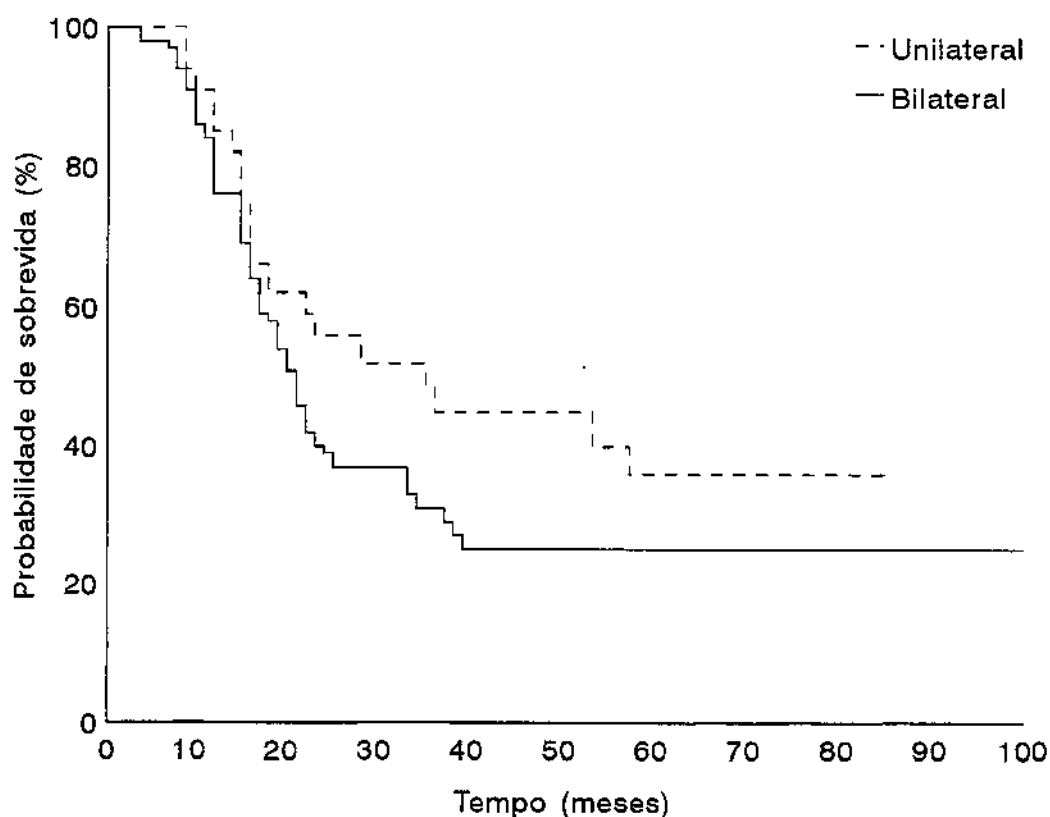
Já o grau histológico não apresentou correlação com a sobrevida (Figura 3).



$\chi^2 = 4,8541$ $p = 0.0883$

Figura 3. Sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIB e submetidas à radioterapia exclusiva, de acordo com o grau histológico do tumor.

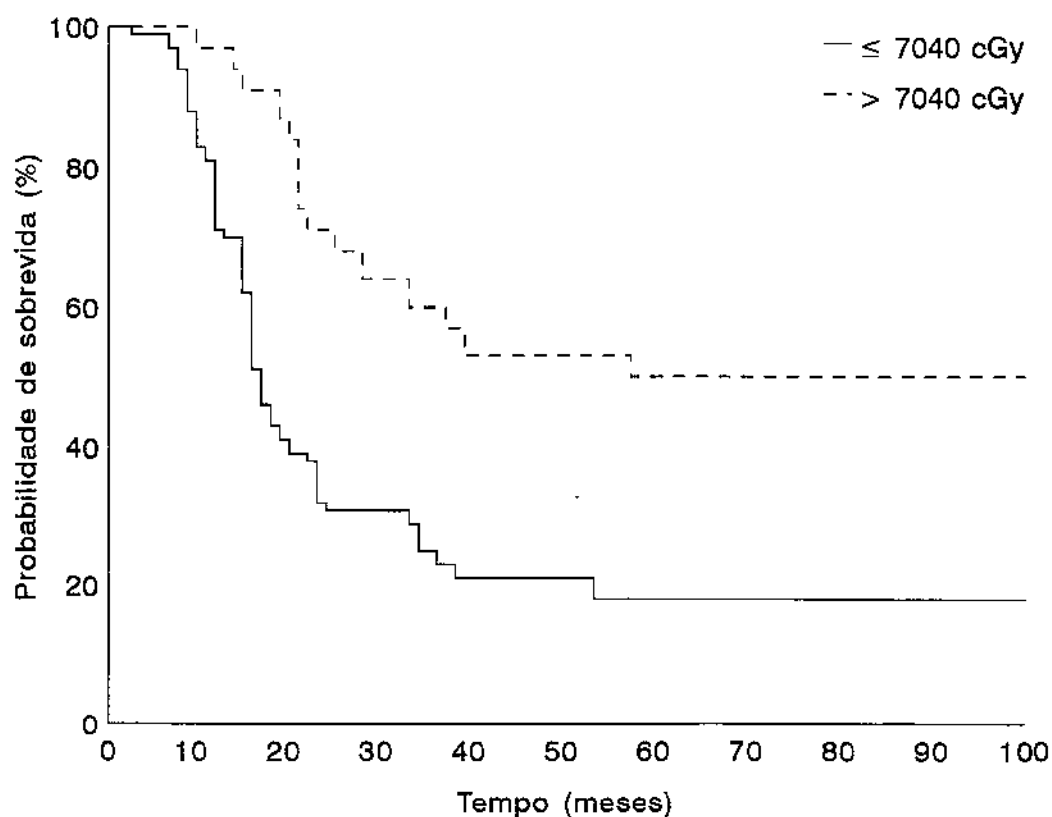
A presença de invasão parametrial bilateral até a parede óssea, apesar de estar correlacionada com um maior volume tumoral, não mostrou importância significativa na definição da sobrevida. A sobrevida observada em cinco anos foi de 25% contra 36% quando a invasão foi unilateral (Figura 4).



$\chi^2 = 1,8046$ $p = 0,1792$

Figura 4. Sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIB e submetidas à radioterapia exclusiva, de acordo com a extensão da invasão parametrial.

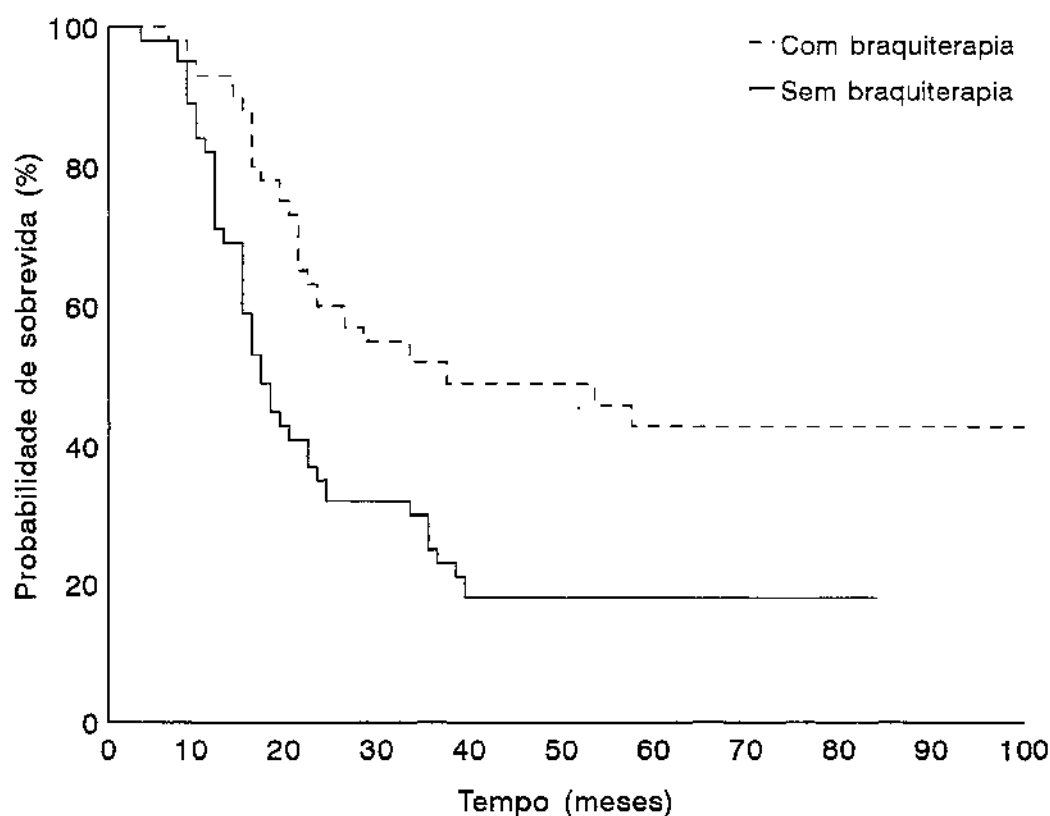
As pacientes que receberam uma dose total de radiação acima de 7.040 cGy tiveram uma sobrevida significativamente maior ($p=0,0002$). A sobrevida observada em cinco anos foi de 50%, contra 18% para as pacientes que receberam uma dose total menor (Figura 5).



$X^2 = 14,2966$ $p = 0,0002$

Figura 5. Sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIB e submetidas à radioterapia exclusiva, de acordo com a dose total aplicada.

Quando avaliamos o tipo de tratamento realizado, observamos que nas pacientes em que foi realizada a braquiterapia útero-vaginal, a sobrevida foi significativamente maior ($p=0,0024$). A sobrevida observada em cinco anos foi de 43%, contra 18% para as pacientes que receberam somente a teleterapia pélvica (Figura 6).



$\chi^2 = 9,2046$ $p = 0,0024$

Figura 6. Sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino estágio IIIB e submetidas à radioterapia exclusiva, de acordo com o tipo de irradiação.

A sobrevida média para as pacientes que não responderam satisfatoriamente ao tratamento foi de 11 meses, variando de um a 33 meses. As pacientes que tiveram resposta terapêutica completa e recidivaram, apresentaram uma sobrevida pós-recidiva de 10 meses, variando de um a 21 meses.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A resposta à radioterapia em mulheres com carcinoma epidermóide do colo uterino estágio IIIb dependeu, em nosso estudo, da idade por ocasião do tratamento, da realização ou não de braquiterapia e da dose total de radiação. A sobrevida total observada em cinco anos foi de 29%, um resultado limitado e semelhante aqueles descritos na literatura, confirmando o prognóstico ruim para estes casos. A realização da braquiterapia, a dose total de radiação e a idade das pacientes também se associaram ao tempo de sobrevida. Não observamos, para as pacientes que apresentaram resposta completa à radioterapia, associação entre os fatores estudados e a ocorrência de recidiva no campo irradiado.

A determinação do sucesso terapêutico nestes casos pode ser realizada através da análise dos fatores prognósticos relacionados à paciente, a doença e a intervenção médica. Desta forma, procuramos definir quais seriam estes fatores, estabelecendo que a sobrevida é a melhor forma de avaliá-los (COX, 1980; JACOBS

et al., 1986; FIELDING, FENOGLIO-PREISER, FREEDMAN, 1992; LANCIANO et al., 1992; FYLES et al., 1995).

A idade comportou-se como um fator prognóstico, embora sem significância estatística, tanto para a resposta terapêutica quanto para o tempo de sobrevida. As pacientes com menos de 50 anos tiveram mais respostas insatisfatórias à radioterapia e viveram menos, resultados estes que são concordantes com a maior parte dos relatos na literatura.

A idade das pacientes é um fator prognóstico independente para definição de sobrevida, sendo que pacientes mais jovens apresentam uma pior resposta ao tratamento e menor sobrevida. A justificativa para esta evolução é que os tumores em pacientes jovens têm crescimento rápido e de maior agressividade, sendo freqüentemente indiferenciados. Conseqüentemente, o risco de recidiva é maior e o tratamento curativo raramente é bem sucedido (JOLLES, 1980; STANHOPE et al., 1980; PREMPREE et al., 1983; SOUAHMI & MELO, 1986; ALVAREZ et al., 1989; RUTLEDGE et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; SAINT-PAUL et al., 1993; KOSARY, 1994; FYLES et al., 1995; DELALOYE et al., 1996). Em nosso estudo, as pacientes com menos de 50 anos tiveram uma freqüência de tumores pouco diferenciados 58% maior que aquelas de idade mais avançada e que evoluíram melhor.

Entretanto, a idade como um fator isolado de prognóstico independente não é aceita totalmente. Meanwell et al. (1988) analisaram uma casuística de 10.022 mulheres, usando como idade de corte 40 anos e encontraram, através de várias análises estatísticas, uma sobrevida global em cinco anos maior para as mais jovens, concluindo que a idade não seria uma razão significativa para se alterar o tratamento.

Além da idade, outros fatores relacionados com a paciente são freqüentemente citados como importantes. O *performance status*, o tabagismo, o grau de anemia, a necessidade de transfusão durante o tratamento e a função renal foram amplamente estudados, segundo os dados da literatura (SOUAHMI & MELO, 1986; KUCERA et al., 1987; STEHMAN et al., 1991; GIRINSKY et al., 1993; HOPKINS & MORLEY, 1993; STEHMAN & THOMAS, 1994; FYLES et al., 1995). Infelizmente, não conseguimos dados consistentes neste estudo com relação a estes fatores, o que é comum em estudos retrospectivos através da análise de prontuários em Instituições de ensino, onde o seu preenchimento fica a cargo de pessoas com diferentes níveis de formação e interesses diversos. Assim, não consideramos estas variáveis em nosso estudo.

Quanto aos fatores associados à doença, observamos que o grau histológico e a invasão parametrial não correlacionaram com o prognóstico. Excluímos, neste estudo, as pacientes portadoras de tumores tipo histológico diferente do epidermóide, porque sua freqüência é pequena, o que dificultaria a

análise estatística, principalmente de regressão, pois tendo uma pior resposta terapêutica, influenciaria no resultado global.

Desse modo, o estudo demonstrou que o grau histológico não esteve associado à resposta terapêutica e tempo de sobrevida, o que está de acordo com vários relatos na literatura (DiSAIA et al., 1987; STEHMAN et al., 1991; HOPKINS & MORLEY, 1993; FYLES et al., 1995). O número de casos com tumores bem diferenciados foi pequeno e a frequência relativa dos diferentes graus histológicos foi semelhante à observação de vários autores, onde os tumores avançados geralmente são menos diferenciados que aqueles diagnosticados em estádios mais iniciais, justificando a baixa porcentagem de tumores com grau histológico I (PREMPREE et al., 1983; DiSAIA et al., 1987; STEHMAN et al., 1991; RUTLEDGE et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; KOSARY, 1994; FYLES et al., 1995).

Quanto à invasão parametrial, não encontramos associação significativa com o prognóstico, mas a sobrevida em cinco anos diminuiu de 36% para 25% quando a invasão até a parede óssea passou de unilateral para bilateral. Provavelmente esta variável poderia definir o risco de recidiva local e de metastatização para nódulos linfáticos (INOUE & OKUMURA, 1984; SOUAHMI & MELO, 1986; SOUAHMI et al., 1987; KRAMER et al., 1989; STEHMAN et al., 1991; LANCIANO et al., 1992; PEREZ et al., 1992; FYLES et al., 1995; PEREZ et al., 1995). Nos estádios avançados como os de nossa casuística, a invasão parametrial

influencia a continuidade da terapêutica devido a sua repercussão no estado clínico das pacientes, geralmente acompanhada de dor e insuficiência renal.

Utilizamos a invasão parametrial como medida indireta do tamanho tumoral, pois a mensuração correta é difícil de ser realizada para os casos avançados, pelo exame clínico. Sua avaliação é subjetiva e influenciada por fatores como a experiência do examinador, presença de eventuais processos inflamatórios e grau de cooperação da paciente devido à dor que o exame provoca. A importância do tamanho ou, mais precisamente, do volume tumoral é que este se correlaciona com o grau de resposta de qualquer terapia em oncologia, o que está muito bem definido (THAR et al., 1982; DARGENT et al., 1985; JACOBS et al., 1986; ALVAREZ et al., 1989; SARDI et al., 1990; ALVAREZ et al., 1991; STEHMAN et al., 1991; LANCIANO et al., 1992; PEREZ et al., 1992; RUTLEDGE et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; STEHMAN & BUNDY, 1993; EIFEL et al., 1994; STEHMAN & THOMAS, 1994; FYLES et al., 1995).

O volume tumoral é outro fator fortemente correlacionado com o prognóstico, pois define a invasão em nódulos linfáticos que é muito importante no planejamento terapêutico. Sua importância foi destacada em 1995 pela FIGO, que subdividiu o estágio Ib em Ib1 e Ib2 para tumores até ou maiores que quatro centímetros à avaliação clínica, pois os estudos mostraram pior sobrevida devido a uma menor resposta terapêutica local em decorrência da maior frequência de invasão

de nódulos linfáticos em pacientes com grandes volume tumoral (KIRSTEN et al., 1987; ALVAREZ et al., 1989; MANCUSO et al., 1989; SARDI et al., 1990; ALVAREZ et al., 1991; BUXTON, 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; STEHMAN & BUNDY, 1993).

Em relação ao tratamento irradiante, observamos que a dose total de radiação aplicada a cada paciente esteve fortemente relacionada à resposta e tempo de sobrevida. As pacientes que apresentaram resposta completa receberam uma dose média de radiação maior, demonstrando uma tendência de ocorrer melhor resposta terapêutica quando se atingem maiores doses (CHISM et al., 1975; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; PEREZ et al., 1986; RANDALL et al., 1988; ARAI et al., 1992; KATAOKA et al., 1992; HOPKINS & MORLEY, 1993; DELALOYE et al., 1996). Houve expressiva diminuição na sobrevida em cinco anos, de 50% para 18%, quando a dose total foi menor que 7.040 cGy.

Como os fatores prognósticos são interdependentes, observamos, neste estudo, ter havido uma maior probabilidade de cura com o aumento da dose total de radiação e da idade das pacientes. Assim, a probabilidade de resposta completa passou de 13%, nas pacientes com menos de 50 anos e que receberam até 7.040 cGy, para 81% naquelas com mais idade e que receberam doses maiores que 7.040 cGy.

A dose de radiação preconizada para o tratamento dos tumores no estágio IIIb é de 7.000 a 10.000 cGy no ponto A, o que podemos confirmar neste estudo (THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1986; KRAMER et al., 1989; KATAOKA et al., 1992; PEREZ et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; ARTHUR et al., 1995; FYLES et al., 1995; PEREZ et al., 1995). As doses acima de 6.500 a 7.000 cGy no ponto A só podem ser atingidas, com morbidade aceitável, através da associação entre a teleterapia e braquiterapia.

No presente estudo, realizou-se a braquiterapia em apenas 46% das pacientes, taxa esta que reflete o estágio avançado e o grande volume tumoral por ocasião do diagnóstico. As melhores respostas e sobrevidas ocorreram quando utilizamos o tratamento combinado. Assim, 64% destas pacientes tiveram resposta completa e a sobrevida em cinco anos foi de 43%, contra apenas 30% de resposta e 18% de sobrevida para as mulheres em que a braquiterapia não foi realizada.

Existem vários relatos na literatura associando a realização da braquiterapia com a resposta e sobrevida. Todavia, não se destaca o fato de o pior prognóstico ser devido ao maior volume tumoral, ou a forma de apresentação da doença, se exofítica ou endofítica, se ulcerada ou não, ou ainda às alterações anatômicas que tecnicamente impediriam a realização da braquiterapia útero-vaginal (THAR et al., 1982; PEREZ et al., 1986; KRAMER et al., 1989; KATAOKA et al., 1992; PETITTO, 1994; FYLES et al., 1995; SALUM, 1995).

A resposta completa à radioterapia poderia ser utilizada como parâmetro para definição prognóstica pois, conforme os achados deste estudo, apenas 24% para as pacientes voltaram a ter atividade tumoral principalmente nos dois primeiros anos após o término do tratamento. A resposta completa não se correlacionou a nenhum dos fatores estudados, o que nos faz imaginar que, nestes casos, a doença tenha um comportamento biológico diferente.

As pacientes em que o tratamento irradiante falhou tiveram uma sobrevida curta, cerca de 10 meses. Esta má evolução, como as referidas na literatura, deveu-se à extensão pélvica da doença, pois dois terços das pacientes apresentavam invasão parametrial até a parede óssea bilateralmente.

Outros fatores prognósticos relacionados ao tratamento muito importantes e que neste estudo não foram avaliados são o tempo total necessário para completar a radioterapia e o intervalo entre a teleterapia e a braquiterapia. Períodos de tratamento acima de 50 a 60 dias estão associados a um pior prognóstico. Geralmente, quanto mais avançada está a doença, maior é o tempo necessário para completar o tratamento e maior é o índice de falha. É por isso que alguns autores sugerem mudanças no fracionamento de doses de radiação, com o objetivo de que, diminuindo o tempo total para completar a radioterapia, poder-se-ia aumentar as taxas de cura (GIRINSKY et al., 1993; MARCIAL & MARCIAL, 1993; FYLES et al., 1995; PEREZ et al., 1995; DELALOYE et al., 1996). MARCIAL &

MARCIAL (1993), preconiza um intervalo de, no máximo, três semanas entre a teleterapia e a braquiterapia.

Todas as pacientes deste estudo que tiveram recidiva foram a óbito, geralmente por insuficiência renal, caquexia ou sangramento tumoral incontrolável, com uma sobrevida média pós-recidiva de 10 meses e máxima de 21 meses. Estes achados nos fazem refletir no seguinte: ou a atenção disponível a essas pacientes é insuficiente ou as pacientes estudadas apresentaram realmente doenças mais volumosas e de pior prognóstico. A recidiva, segundo alguns estudos, ocorre precocemente durante o seguimento e, cerca de 85% destas pacientes, obituam dentro de dois anos (CHISM et al., 1975; JAMPOLIS et al., 1975; Van NAGEL et al., 1979; PEREZ et al., 1983; MONTANA et al., 1986; PEREZ et al., 1986; BONOMI et al., 1989; DiSAIA & CREASMAN, 1989; HATCH, 1989; MANCUSO et al., 1989; CHANG et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; SAINT-PAUL et al., 1993; CHAMBERS et al., 1994; MORRIS et al., 1994; DELALOYE et al., 1996).

Desse modo, o agrupamento de pacientes de acordo com o prognóstico permitirá a realização de protocolos de pesquisa com novas abordagens terapêuticas com o intuito de prolongarmos o intervalo livre de doença e a sobrevida. Este objetivo, porém, só será alcançado se houver uma eficaz prevenção da neoplasia invasiva, desenvolvimento de meios mais eficientes de estadiamento, planejamentos e tratamentos mais adequados.

As tentativas de melhorar os maus resultados obtidos no tratamento do carcinoma estágio IIIb, como aqueles que descrevemos, foram realizadas através de novas técnicas como o fracionamento da dose, planejamento computadorizado e braquiterapia ambulatorial de alta taxa de dose, que permitem o tratamento de um número maior de pacientes, com efeitos colaterais equivalentes e com os quais se pode obter uma pequena melhora nos resultados finais (PEREZ et al., 1986; ARAI et al., 1992; MARCIAL & MARCIAL, 1993; CALKINS, STITT, FOWLER, 1994; PETITTO, 1994; RUSSELL, 1994; FYLES et al., 1995; LIU et al., 1996). Estes mesmos resultados, entretanto, não foram observados com outras técnicas, como drogas anti-blásticas ou radiosensibilizadoras com maior especificidade para as células tumorais, quimioterapia intra-arterial e o oxigênio hiperbárico. No mais, resta-nos apenas aguardarmos o desenvolvimento de novas drogas e outras abordagens em estudo que, geralmente, demoram para fazer parte de nossos meios rotineiros de tratamento (CHANG et al., 1992; PARK & THIGPEN, 1993; OMURA, 1994; ROSE, 1994; PINHEIRO, 1995; SUEYAMA et al., 1995; DENEHY et al., 1996; ERLICH et al., 1996; FIELDS et al., 1996).

Talvez, das novas abordagens terapêuticas, uma que poderia ser aplicada em pacientes como as que estudamos seria a poliquimioterapia neoadjuvante com objetivo de diminuir o volume tumoral, facilitando a terapêutica actínica posterior e aumentando o intervalo livre de doença e a sobrevida global

(MANCUSO et al., 1989; SARDI et al., 1990; BUXTON, 1992; STEAHMAN & BUNDY, 1993; OMURA, 1994; ROSE, 1994).

Considerando os resultados que observamos no presente estudo, poderíamos sugerir que a intenção terapêutica, se paliativa ou curativa, seja definida previamente, facilitando o planejamento e a individualização do tratamento, onde decisões clínicas importantes seriam adotadas mais precocemente. A definição de grupos de pacientes com pior prognóstico correlacionando os fatores estudados com os que podem influenciá-los, como o tabagismo, o nível de hemoglobina, a função renal e *performance status*, permitiria uma intervenção planejada do tratamento clínico.

A exata definição destes fatores poderá levar à melhoria na qualidade de vida de algumas pacientes com carcinoma estágio IIIb e, talvez, curar outras no mesmo estágio, mas portadoras de tumores menores e com invasão parametrial unilateral. Aliás, esta grande variação de formas de apresentação da doença englobadas num mesmo estágio clínico, faz com que o poder de comparação entre os estudos seja limitado e justifica a grande variação na sobrevida alcançada observada em diversos relatos. Alguns trabalhos mais recentes têm mostrado a importância da mensuração adequada do tumor na tentativa de identificar sub-grupos de pacientes com prognósticos diferentes e de facilitar a definição dos objetivos do tratamento (SARDI et al., 1990; ARTHUR et al., 1995).

Em nosso estudo foram englobadas todas as pacientes que se apresentavam no mesmo estágio clínico, independentes da intenção terapêutica e do volume tumoral que, na época do atendimento, não foram definidos previamente. Apesar de ser um estudo retrospectivo e com um número pequeno de pacientes, todas foram estadiadas pelo oncologista ginecológico e pelo radioterapeuta, tinham o mesmo tipo histológico e foram tratadas e seguidas de acordo com o mesmo protocolo assistencial, o que diminui o risco de variáveis que poderiam confundir o estudo e melhorando a confiabilidade do resultado alcançado.

Existe, ainda, muita controvérsia na relevância dos fatores prognósticos como guia a ser utilizado, desde o diagnóstico, para alocar pacientes num determinado grupo de tratamento, tanto na terapia inicial como de segunda linha. Como vimos em nosso estudo, se os fatores prognósticos não são utilizados para definir a elegibilidade da paciente para um determinado tratamento, devem ser usados na análise dos dados retrospectivamente, permitindo avaliar criteriosamente o sucesso das diversas modalidades terapêuticas.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** A idade menor que 50 anos, a não realização de braquiterapia útero-vaginal e uma dose total de radiação menor que 7.040 cGy foram variáveis associadas a uma resposta insatisfatória à radioterapia.
- 6.2.** Não observamos uma associação entre as variáveis estudadas com a ocorrência de recidiva tumoral no campo irradiado.
- 6.3.** A realização de braquiterapia útero-vaginal e uma dose total de radiação maior que 7.040 cGy foram variáveis associadas a um maior tempo de sobrevida.

ANEXOS

7. ANEXOS

7.1. ANEXO 1: características das pacientes estudadas.

As características estão resumidas na tabela A1:

TABELA A1

CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS.

Característica	n
Cor	
Branca	87
Não branca	13
Menarca	
≤ 13 anos	54
> 13 anos	46
Idade ao início sexual (média 18,8 ±3,8 DP)	
≤ 14 anos	11
15 a 18 anos	46
> 18 anos	43
Número de parceiros sexuais	
1	77
≥ 2	23
Idade no primeiro parto (média 16,6 ±2,1DP)	
≤ 14 anos ¹	5
15 a 18 anos	32
> 18 anos	58
Paridade (média 4,0 ±2,2 DP)	
0	5
1 a 3	25
4 a 5	22
≥ 6	48
Menopausa	
sim	63
não	37
Tabagismo	
sim	14
não	41
ignorado	45

A ocorrência do carcinoma do colo uterino estágio IIIb foi quase duas vezes mais freqüente nas pacientes com 50 anos ou mais (Figura A1).

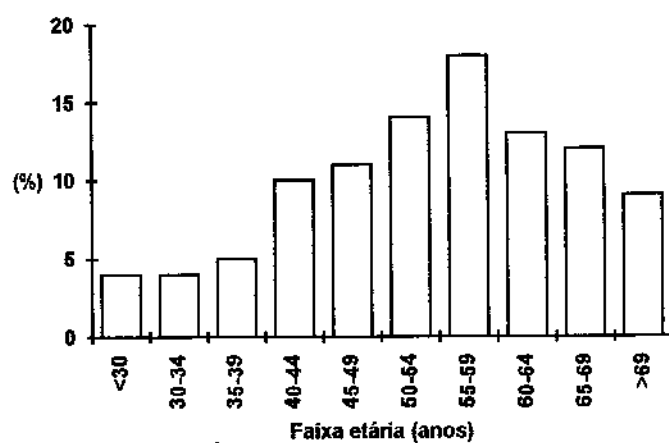


Figura A1: Distribuição da ocorrência de carcinoma do colo uterino estágio IIIb por faixa etária.

7.2. ANEXO 2: listagem das pacientes.

N	Idade	Início do tratamento	Resposta terapêutica completa	Data da recidiva	Último controle	
					Data	Estado
1	45	04/01/85	sim	-	12/05/95	Viva
2	47	09/01/85	não	-	16/12/86	Óbito
3	55	18/01/85	sim	-	26/06/87	Viva
4	68	01/02/85	sim	16/10/87	01/07/89	Óbito
5	56	31/03/85	sim	-	20/03/87	Viva
6	52	24/05/85	não	-	09/10/86	Óbito
7	60	11/06/85	não	-	20/10/86	Óbito
8	38	01/07/85	não	-	20/04/86	Óbito
9	52	23/07/85	sim	-	27/11/90	Viva
10	32	01/08/85	não	-	10/08/86	Óbito
11	43	04/09/85	não	-	01/08/86	Óbito
12	34	09/09/85	não	-	01/03/87	Óbito
13	79	20/09/85	sim	-	20/01/87	Viva
14	52	18/10/85	não	-	22/10/86	Óbito
15	50	23/10/85	sim	30/01/87	30/01/87	Viva ²
16	50	09/12/85	não	-	01/06/87	Óbito
17	43	07/02/86	não	-	10/06/87	Óbito
18	67	14/02/86	sim	01/07/93	02/07/94	Óbito
19	57	21/03/86	sim	-	22/02/89	Viva
20	62	22/04/86	sim	-	28/04/87	Viva
21	66	12/06/86	sim	12/10/87	09/01/88	Óbito
22	29	20/06/86	não	-	01/05/87	Óbito
23	69	28/06/86	não	-	16/03/87	Óbito
24	66	08/07/86	não	-	01/03/88	Óbito
25	55	16/07/86	não	-	19/05/89	Óbito
26	66	01/08/86	não	-	01/12/87	Óbito
27	77	13/08/86	não	-	01/12/87	Óbito
28	64	01/09/86	sim	-	01/11/93	Óbito ¹

(Continuação)

N	Idade	Início do tratamento	Resposta terapêutica completa	Data da recidiva	Último controle	
					Data	Estado
29	60	19/11/86	não	-	28/03/87	Viva
30	41	01/04/87	não	-	01/07/88	Óbito
31	60	26/05/87	sim	12/01/89	26/02/89	Óbito
32	38	01/09/87	não	-	14/03/89	Óbito
33	52	02/09/87	sim	01/06/88	13/01/89	Óbito
34	56	14/09/87	não	-	27/02/89	Óbito
35	68	30/09/87	não	-	12/10/90	Óbito
36	54	07/10/87	não	-	01/09/90	Óbito
37	25	16/10/87	não	-	03/11/88	Óbito
38	55	11/01/88	não	-	20/11/88	Óbito
39	33	19/01/88	não	-	01/02/89	Óbito
40	83	19/01/88	não	-	01/06/89	Óbito
41	46	29/01/88	não	-	01/06/88	Óbito
42	52	31/01/88	não	-	01/08/89	Óbito
43	43	07/03/88	não	-	01/02/90	Óbito
44	53	02/05/88	sim	-	18/12/91	Viva
45	55	03/05/88	não	-	10/01/89	Óbito
46	53	27/05/88	não	-	02/01/90	Óbito
47	42	03/06/88	não	-	01/03/90	Óbito
48	77	29/06/88	sim	-	29/10/90	Viva
49	38	12/07/88	não	-	17/10/89	Óbito
50	63	27/07/88	não	-	21/05/90	Óbito
51	43	19/08/88	sim	-	24/07/95	Viva
52	58	19/08/88	sim	-	28/03/95	Viva
53	57	12/09/88	sim	-	04/07/90	Viva
54	29	13/09/88	não	-	01/12/91	Óbito
55	61	18/09/88	não	-	05/10/89	Óbito
56	27	27/09/88	não	-	15/06/89	Óbito
57	64	23/11/88	não	-	01/10/90	Óbito
58	44	25/11/88	não	-	01/10/89	Óbito
59	68	29/11/88	sim	-	23/10/95	Viva

(Continuação)

N	Idade	Início do tratamento	Resposta terapêutica completa	Data da recidiva	Último controle	
					Data	Estado
60	59	09/12/88	sim	-	05/09/95	Viva
61	59	16/12/88	sim	-	14/12/94	Óbito ¹
62	29	02/01/89	não	-	01/02/90	Óbito
63	49	16/01/89	sim	-	01/11/91	Óbito
64	44	22/01/89	não	-	15/04/90	Viva ²
65	72	10/02/89	não	-	01/12/90	Óbito
66	46	10/02/89	não	-	06/01/90	Óbito
67	39	07/03/89	não	-	31/05/90	Óbito
68	60	07/03/89	não	-	01/06/90	Óbito
69	67	21/04/89	sim	-	19/03/91	Viva
70	76	28/04/89	não	-	01/02/90	Óbito
71	65	05/05/89	não	-	01/03/90	Óbito
72	56	15/05/89	sim	-	06/09/95	Viva
73	67	09/06/89	não	-	01/10/90	Óbito
74	68	09/06/89	não	-	24/06/90	Óbito
75	57	19/06/89	sim	-	12/11/93	Viva
76	46	07/07/89	sim	19/07/91	09/09/92	Óbito
77	61	18/07/89	sim	28/06/91	01/12/91	Óbito
78	59	24/07/89	não	-	04/06/91	Óbito
79	56	21/08/89	sim	-	12/07/95	Viva
80	51	23/08/89	sim	-	24/04/94	Viva
81	71	01/09/89	sim	-	02/02/90	Viva
82	57	07/11/89	não	-	18/05/90	Viva ²
83	80	29/11/89	sim	-	05/12/93	Óbito ¹
84	59	29/11/89	não	-	10/09/92	Óbito
85	50	29/11/89	não	-	22/03/91	Óbito
86	44	11/12/89	sim	15/12/92	01/06/94	Óbito
87	53	19/12/89	não	-	23/10/90	Viva ²
88	41	10/01/90	não	-	01/03/92	Óbito
89	58	19/01/90	sim	-	24/03/93	Óbito ¹
90	41	19/03/90	não	-	01/04/92	Óbito

(Continuação)

N	Idade	Início do tratamento	Resposta terapêutica completa	Data da recidiva	Último controle	
					Data	Estado
91	50	14/04/90	sim	-	01/03/95	Viva
92	36	14/05/90	sim	-	10/10/95	Viva
93	60	01/06/90	sim	-	31/07/95	Viva
94	49	01/06/90	sim	-	26/06/95	Viva
95	34	18/06/90	não	-	30/03/91	Óbito
96	31	22/06/90	sim	-	17/10/95	Viva
97	46	13/07/90	sim	31/03/92	01/08/93	Óbito
98	70	24/08/90	sim	-	25/09/95	Viva
99	47	14/09/90	sim	-	16/08/95	Viva
100	50	12/10/90	não	-	01/07/92	Óbito

1 - Óbito sem doença.

2 - Viva com doença.

7.3. ANEXO 3: ficha pré-codificada.

NEOPLASIA DE COLO UTERINO - UNICAMP

HC/HM - NÚMERO

NOME 1a. CONSULTA / /

ENDEREÇO

FONE CIDADE CEP

SEÇÃO I - EPIDEMIOLOGIA

NÚMERO

1.1. IDADE anos

1.2. DATA NASCTO. --

1.3. PESO Kg

1.4. ALTURA cm

1.5. RAÇA ☐ branca ☐ não branca

1.6. ESTADO MARITAL ☐ solt. ☐ cas. ☐ sep.

☐ ign ☐ amas. ☐ viúva ☐ ign.

1.7. MENARCA anos

1.8. MENOPAUSA anos

1.9. DUM --

1.10. INÍCIO SEXUAL anos

1.11. NÚMERO PARCEIROS

1.12. ESTADO OBSTÉTRICO ☐ G ☐ P ☐ A

1.13. ID. 1º PARTO anos

1.14. TABAGISMO ☐ Sim ☐ Não ☐ Ign

1.15. CIG/DIA

1.16. HÁ QTO. TEMPO? anos

1.17. PAROU HÁ QTOS. ANOS?

1.18. MAC EM USO

☐ AO ☐ Diu ☐ Condom

☐ Depo ☐ LQ ☐ Sem ☐ Ign

1.19. MAC USADO

☐ AO ☐ Diu ☐ Condom

☐ Depo ☐ LQ ☐ Sem ☐ Ign

1.20. ANTECEDENTES PESSOAL NEOPL.

☐ SIM Qual? _____

☐ NÃO ☐ IGN

1.21. ANTEC. FAMILIAR NEOPL.

☐ SIM Qual? _____

☐ NÃO ☐ IGN

SEÇÃO II - DIAGNÓSTICO/ ESTADIAMENTO

2.1. MOTIVO DA CONSULTA

☐ CO Alt. ☐ Biópsia ☐ Cone
☐ Curet. ☐ Outros ☐ Ign

2.2. SINTOMAS

☐ Dor ☐ Sangr. ☐ Insuf. Renal
☐ Assint. ☐ Outros ☐ Ign

2.3. CO CLASSE ☐

2.4. BACTERIOSCOPIA

☐ Ausente ☐ HPV ☐ TV
☐ HV ☐ Cândida ☐ Outros ☐ Ign

2.5. NIC ☐

2.6. BIÓPSIA

☐ Epid. ☐ Adeno ☐ Adenoesc.
☐ Ausência ☐ Outros ☐ Ign

2.7. CONE ☐ Sim ☐ Não

☐ Epid. ☐ Adeno ☐ Adenoesc.
☐ Ausência ☐ Outros ☐ Ign

2.8. GRAU HIST. ☐

2.9. INVASÃO VASC.

☐ Sang ☐ Linf ☐ Ausente ☐ Ign

Margens _____

CTG _____ OBS _____

2.10. ESTÁDIO CLÍNICO

OBS. _____

☐ Ia1 ☐ Ia2 ☐ Ib
☐ IIa ☐ IIb ☐ IIIa
☐ IIIb ☐ IVa ☐ IVb
☐ Ign

SEÇÃO III - TRATAMENTO PRIMÁRIO

3.1. CIRURGIA ☐SIM ☐NÃO

3.2. DATA --

3.3. TIPO CIR

☐Cone/Ctg ☐Hta ☐Pan Hta

☐WM ☐L.Pelv.D ☐L.Pelv.E

☐L.Paraort. ☐Irresec.

☐Ign

3.4. ANAT. PAT. (MARGENS)

☐Livres ☐Comprometidas

3.5. ANAT.PAT. (Nódulos Linfáticos)

☐Compr. ☐Não Compr.

Local _____

3.6. Nº LINFONODOS COMPR.

3.7. INVAS. EXTRA-NODAL ☐

INVAS. MICROCÓPICA ☐

3.8. ESTÁDIO PÓS-CIRÚRGICO

3.9. COMPLIC. PÓS-OP.

☐Sim ☐Não Qual? _____

3.10. QUIMIOTERAPIA ☐SIM ☐NÃO

3.11. Nº CICLOS

3.12. DROGAS/DOSE

3.13. DATA INÍCIO --

3.14. DATA FIM --

3.15. TIPO DE QT

☐Pré-Op. ☐Pré-Rt ☐Exclusiva ☐Ign

3.16. RESPOSTA

☐RC ☐RP>50% ☐RP<50% ☐DE ☐DP

3.17. EF. COLAT. ☐Sim ☐Não Qual? _____

3.18. RADIOTERAPIA

☐Sim ☐Não

3.19. TIPO DE RT

☐Ext ☐Braq
Dose _____ Dose _____

3.20. DATA INÍCIO --

3.21. DATA FIM --

3.22. INDICAÇÃO

☐Exclus. ☐Pré-Op.

3.23. SEQUELA ☐Sem ☐Intest ☐Urinário

☐Genital ☐Outros ☐Ign

3.24. GRAU DA SEQUELA

3.25. ESTADO DA PACTE. PÓS TRATAMENTO PRIMÁRIO

☐VCD ☐VSD ☐ÓBITO ☐IGN

DATA --

SEÇÃO IV - FOLLOW-UP

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN
 ____/____/____ ☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐IGN

4.1. RECORRÊNCIA

☐PÉLVICA

☐DISTÂNCIA. ONDE? _____

4.2. TRATAMENTO

☐RT DOSE _____

☐QT QUAL _____

☐CIR QUAL _____

☐SEM TRAT. ☐IGN

4.3. ESTADO DA PACTE. PÓS-TRAT. 2º

☐VCD ☐VSD ☐ABAND. ☐ÓBITO ☐IGN

DATA ____/____/____

SUMMARY

8. SUMMARY

The main purpose of the present retrospective clinical study was to evaluate some characteristics of the patient, of the disease and of the radiotherapy as factors associated to the therapeutic response, to relapse and to survival in 100 patients with epydermoid carcinoma of the uterine cervix, stage IIIb, who were cared at the Center for Integral Assistance to Women's Health, from January 1985 to October 1990. In order to evaluate the association between age, tumor histologic grade, disease parametrial extension, type and dose of radiotherapy delivered with the clinical response, tumor relapse and survival both univariate and multiple analysis were performed. Unsatisfactory therapeutic response was significantly associated to age under 50 years, brachitherapy performed and total radiation dose of 7.040 cGy or less. No association between studied factors and relapse within the irradiated area were observed. The overall survival rate at five years was 29% confirming poor prognosis for these cases. The brachitherapy performed, the total radiation dose higher than 7.040 cGy and age of 50 or more years old were also associated to a longer survival time. The response to the primary treatment defined the prognosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÃO, F.S. - Câncer do colo do útero. In: PINOTTI, J.A. & TEIXEIRA, L.C. - **Oncologia ginecológica**. Editora da Unicamp, 1988. p.89-96.

ALVAREZ, R.D.; SOONG, S.J.; KINNEY, W.K.; REID, G.C.; SCHRAY, M.F.; PODRATZ, K.C.; MORLEY, G.W.; SHINGLETON, H.M. - Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, **35**:130-5, 1989.

ALVAREZ, R.D.; POTTER, M.E.; SOONG, S.J.; GAY, F.L.; HATCH, K.D.; PARTRIDGE, E.E.; SHINGLETON, H.M. - Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage Ib cervical cancer patients. **Gynecol. Oncol.**, **43**:108-12, 1991.

ARAI, T.; NAKANO, T.; MORITA, S.; SAKASHITA, K.; NAKAMURA, Y.K.; FUKUHISA, K. - High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. **Cancer**, **69**:175-80, 1992

*HERANI, M.L.G. - **Normas para apresentação de dissertações e teses**. São Paulo, BIREME, 1990. 45p.

- ARIMOTO, T. - Significance of computed tomography-measured volume in the prognosis of cervical carcinoma. **Cancer**, **72**:2383-8, 1993.
- ARTHUR, D.; KAUFMAN, N.; SCHMIDT-ULLRICH, R.; KAVANAGH, B.; SIMPSON, P.; HILL, M.; ALI, M. - Heuristically derived tumor burden score as a prognostic factor for stage IIIB carcinoma of the cervix. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **31**:743-51, 1995.
- BENDA, J.A. - Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. **Semin. Oncol.**, **21**:3-11, 1994.
- BONOMI, P.; BLESSING, J.; BALL, H.; HANJANI, P.; DiSAIA, P.J. - A phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol. Oncol.**, **34**:357-9, 1989.
- BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. - Cancer statistics, 1992. **Ca-a Cancer J. Clinic.**, **42**:19-38, 1992.
- BUXTON, E.J. - Experience with bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in primary and recurrent cervical cancer. **Semin. Oncol.**, **19**(suppl.5):9-18, 1992.
- CALKINS, A.; STITT, J.A.; FOWLER, J.F. - New approaches to radiation therapy in locally advanced carcinoma of the cervix. **Semin. Oncol.**, **21**:42-6, 1994.
- CARVALHO, F.C. - Câncer de colo uterino: anatomia patológica e história natural. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1994. p.1812-22.

CARY, N.C. - **Statistical analysis system (SAS), version 6**. Chicago, SAS Institute Inc., 1989.

CASTRO, J.R.; ISSA, P.; FLETCHER, G.H. - Carcinoma of the cervix treated by external irradiation alone. **Radiology** **95**:163-6, 1970.

CHAMBERS, S.K.; LAMB, L.; KOHORN, E.I.; SCHWARTZ, P.E.; CHAMBERS, J.T. - Chemotherapy of recurrent/advanced cervical cancer: results of the Yale University PBM-PFU protocol. **Gynecol. Oncol.**, **53**:161-9, 1994.

CHANG, H.C.; LAI, C.H.; CHEN, M.S.; CHAO, A.S.; CHEN, L.H.; SOONG, Y.K. - Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy with cis-platinum, vincristine, and bleomycin in bulky, advanced cervical carcinoma: a pilot study. **Gynecol. Oncol.**, **44**:182-8, 1992.

CHAPMAN, G.W. - Survival of advanced age female with cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **46**:287-91, 1992.

CHILDERS, J.M.; HATCH, K.; SURWIT, E.A. - The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **47**:38-43, 1992.

CHISM, S.E.; KEYS, H.M.; GILLIN, M.T. - Carcinoma of the cervix: a time-dose analysis of control and complications. **Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.**, **123**:84-90, 1975.

COX, D.R. - Summary views: a statistician's perspective. **Cancer Treat. Rep.**, **64**:533-5, 1980.

DARGENT, D.; FROBERT, J.L.; BEAU, G. - V factor (tumor volume) and T factor (FIGO classification) in the assessment of cervix cancer prognosis: the risk of lymph node spread. **Gynecol. Oncol.**, **22**:15-22, 1985.

DECLARACION de Helsinki: Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **108**:626-37, 1990.

DELALOYE, J.F.; COUCKE, P.A.; PAMPALLONA, S.; De GRANDI, P. - Effect of total treatment time on event-free survival in carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, **60**:42-8, 1996.

DENEHY, T.R.; EASTMAN, R.; SanFILIPPO, L.; GREGORI, C.A.; BREEN, J.L. - Bolus mitomycin C and 5-FU with sequential radiation for poor-prognosis locally advanced cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **60**:64-71, 1996.

DiSAIA, P.J.; BUNDY, B.N.; CURRY, S.L.; SCHLAERTH, J.; THIGPEN, J.T. - Phase III study on the treatment of women with cervical cancer stage IIb, IIIb, and IVa (confined to the pelvis and/or periaortic nodes), with radiotherapy alone versus radiotherapy plus immunotherapy with intravenous *Corynebacterium parvum*: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol. Oncol.**, **26**:386-97, 1987.

DiSAIA, P.J. & CREASMAN, W.T., ed. - Invasive cervical cancer. In: _____ - **Clinical Gynecologic Oncology**. 3.ed. St. Louis, Mosby Co., 1989. p.67-132.

DRESCHER, C.W.; HOPKINS, M.P.; ROBERTS, J.A. - Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, **33**:340-3, 1989.

- EIFEL P.J.; MORRIS, M.; OSWALD, M.J.; WHARTON, J.T.; DELCLOS, L. - Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognosis and patterns of failure in 367 cases. **Cancer** 65:2507-14, 1990.
- EIFEL P.J.; MORRIS, M.; WHARTON, J.T.; OSWALD, M.J. - The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage Ib squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, 29:9-16, 1994.
- EIFEL P.J.; BURKE, T.W.; MORRIS, M.; SMITH, T.L. - Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage Ib cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, 59:38-44, 1995.
- ERLICH, E.; McCALL, A.R.; POTKUL, R.K.; WALTER, S.; VAUGHAN, A. - Paclitaxel is only a weak radiosensitizer of human cervical carcinoma cell lines. **Gynecol. Oncol.**, 60:251-4, 1996.
- FIELDING, L.P.; FENOGLIO-PREISER, C.M.; FREEDMAN, L.S. - The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. **Cancer**, 70:2367-77, 1992.
- FIELDS, A.L.; ANDERSON, P.S.; WADLER, S.; GOLDBERG, G.L.; RUNOWICZ, C.D. - Long-term survival of patients receiving concomitant cisplatin/radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, 60:103, 1996. (Abstract, 24)
- FIGO. Staging announcement: FIGO cancer committee. **Gynecol. Oncol.**, 25:383-5, 1986.

FIGO news. Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. Report of the FIGO committee on gynecologic oncology. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **50**:215-6,1995.

FOWLER, J.M.; CARTER, J.R.; CARLSON, J.W.; MASLONKOWSKI, R.; BYERS, L.J.; CARSON, L.F.; TWIGGS, L.B. - Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study. **Gynecol. Oncol.**, **51**:187-92,1993.

FULLER, A.F.; ELLIOTT, N.; KOSLOFF, C.; HOSKINS, W.J.; LEWIS, J.L. - Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage Ib and IIa carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, **33**:34-9, 1989.

FYLES, A.W.; PINTILIE, M.; KIRKBRIDE, P.; LEVIN, W.; MANCHUL, L.A.; RAWLINGS, G.A. - Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. **Radiother. Oncol.**, **35**:107-17, 1995.

GIRINSKY, T.; REY, A.; ROCHE, B.; HAIE, C.; GERBAULET, A.; RANDRIANARIVELLO, H.; CHASSAGNE, D. - Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **27**:1051-6, 1993.

HATCH, K.D. - Cervical cancer. In: BEREK, J.S. & HACKER, N.F. - **Practical Gynecologic Oncology**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. p.241-84.

HOPKINS, M.P. & MORLEY, G.W. - A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **77**:912-7, 1991.

HOPKINS, M.P. & MORLEY, G.W. - Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. **Cancer**, **72**:2389-93, 1993.

INOUE, T. & OKUMURA, M. - Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages Ib, IIa, and IIb. **Cancer**, **54**:1714-9, 1984.

JACOBS, A.L.; FARIS, C.; PEREZ, C.A.; KAO, M.; GALAKATOS, A.; CAMEL, H.M. - Short-term persistence of carcinoma of the uterine cervix after radiation: an indicator of long-term prognosis. **Cancer**, **57**:944-50, 1986.

JAMPOLIS, S.; ANDRAS, E.J.; FLETCHER, G.H. - Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. **Radiology**, **115**:681-5, 1975.

JENNINGS, T.S. & DOTTINO, P.R. - The application of operative laparoscopy to gynecologic oncology. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, **6**:80-5, 1994.

JOLLES, B. - Long term results of treatment of carcinoma of cervix. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **87**:315-21, 1980.

JONES, W.B. - Câncer avançado e recorrente do colo do útero. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.319-34.

KAPLAN, E. & MEIER, P. - Non parametric estimations for incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc.** **53**:457-80, 1953.

- KATAOKA, M.; KAWAMURA, M.; NISHIYAMA, Y.; HAMADA, K.; HAMAMOTO, K.; MATSU-URA, S. - Results of the combination of external-beam and high-dose-rate intracavitary irradiation for patients with cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **44**:48-52, 1992.
- KENTER, G.G.; ANSINK, A.C.; HEINTZ, A.P.M.; AARTSEN, E.J.; DELEMARRE, J.F.M.; HART, A.A.M. - Carcinoma of the uterine cervix stage I and IIA. Results of surgical treatment: complications, recurrence and survival. **Eur. J. Surg. Oncol.**, **15**:55-60, 1989.
- KIRSTEN, F.; ATKINSON, K.H.; COPPLESON, J.V.M.; ELLIOTT, P.M.; GREEN, D.; HOUGHTON, R.; MURRAY, J.C.; RUSSELL, P.; SOLOMON, H.J.; FRIEDLANDER, M.; SWANSON, C.E.; TATTERSALL, M.H.N. - Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. **Br. J. Obstet. Gynecol.** **94**:583-8, 1987.
- KOSARY, C.L. - FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. **Semin. Surg. Oncol.**, **10**:31-46, 1994.
- KRAMER, C.; PESCHEL, R.; GOLDBERG, N.; KOHORN, E.I.; CHAMBERS, J.T.; CHAMBERS, S.K.; SCHWARTZ, P.E. - Radiation treatment of FIGO stage IVa carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, **32**:323-6, 1989.
- KUCERA, H.; ENZELSBERGER, H.; EPPEL, W.; WEGHAUPT, K. - The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. **Cancer**, **60**:1-4, 1987.

- LANCIANO, R.M.; WON, M.; HANKS, G.E. - A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. **Cancer**, **69**:482-7, 1992.
- LIU, W.; YEN, S.; CHANG, C.; YANG, K.; WU, Y.; CHEN, K.Y. - Determination of the appropriate fraction number and size of the HDR brachytherapy for cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **60**:295-300, 1996.
- MANCUSO, S.; PANICI, P.B.; GREGGI, S.; SCAMBIA, G. - Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. **Arch. Gynecol.**, **17**:111-20, 1989.
- MARCIAL, V.A. & MARCIAL L.V. - Radiation therapy of cervical cancer. New developments. **Cancer**, **71**(suppl.4):1438-45, 1993.
- MEANWELL, C.A.; KELLY, K.A.; WILSON, S.; ROGINSKI, C.; WOODMAN, C.; GRIFFITHS, R.; BLACKLEDGE, G. - Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10.022 cases. **Br. Med. J.**, **296**:386-91, 1988.
- MIZIARA, M. - Radioterapia do câncer do colo do útero. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.303-11.
- MONTANA, G.S.; FOWLER, W.C.; VARIA, M.A.; WALTON, L.A.; MACK, Y.; SHEMANSKI, L. - Carcinoma of the cervix, stage III: results of radiation therapy. **Cancer**, **57**:148-54, 1986.
- MONTI, C.R. - **Análise da terapêutica radioterápica com dois tipos de aplicadores ginecológicos no carcinoma do colo do útero estágio clínico IIb**. Campinas, 1990. [Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas]

MORRIS, M.; GERSHENSON, D.M.; BURKE, T.W.; MITCHELL, M.F.; LEVENBACK, C.; ATKINSON, N.; WHARTON, J.T. - A phase II study of carboplatin and cisplatin in advanced or recurrent squamous carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, **53**: 234-8, 1994.

NOVAES, P.E.R.S. - Princípios gerais da radioterapia. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.141-54.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. - **Epi Info, a word processing, database and statistics program for public health, version 6**. Geneva, 1994.

OMURA, G.A. - Chemotherapy for cervix cancer. **Semin. Oncol.**, **21**:54-62, 1994.

PARK, R.C. & THIGPEN, T. - Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer: a review. **Cancer**, **71**:1446-50, 1993.

PEREZ, C.A.; BREAU, S.; MADOC-JONES, H.; BEDWINEK, J.M.; CAMEL, H.M.; PURDY, J.A.; WALZ, B.J. - Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: analysis of tumor recurrence. **Cancer**, **51**:1393-402, 1983.

PEREZ, C.A.; CAMEL, H.M.; KUSKE, R.R.; KAO, M.; GALAKATOS, A.; HEDERMAN, M.A.; POWERS, W.E. - Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: a 20-year experience. **Gynecol. Oncol.**, **23**: 127-40, 1986.

PEREZ, C.A.; GRIGSBY, P.W.; NENE, S.M.; CAMEL, H.M.; GALAKATOS, A. - Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of uterine cervix treated with irradiation alone. **Cancer**, **69**:2796-806, 1992.

- PEREZ, C.A.; GRIGSBY, P.W.; CASTRO-VITA, H.; LOCKETT, M.A. - Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, **32**:275-88, 1995.
- PETITTO, J.V. - Tratamento radioterápico do câncer dos órgãos genitais. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1994. p.1678-87.
- PINHEIRO, W.S. - Quimioterapia do câncer do colo do útero. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.312-8.
- PIVER, M.S.; FACOG, C.; CHUNG, W.S. - Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. **Obstet. Gynecol.**, **46**:507-10, 1975.
- PLANTE, M. & ROY, M. - The use of operative laparoscopy in determining eligibility for pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **59**:401-4, 1995.
- PREMPREE, T.; PATANAPHAN, V.; SEWCHAND, W.; SCOTT, R.M. - The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. **Cancer**, **51**:1764-71, 1983.
- QUERLEU, D.; LEBLANC, E.; CASTELAIN, B. - Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **164**:579-81, 1991.

RANDALL, M.E.; CONSTABLE, W.C.; HAHN, S.S.; KIM, J.; MILLS, S.E. - Results of the radiotherapeutic management of carcinoma of the cervix with emphasis on the influence of histologic classification. **Cancer**, **62**:48-53, 1988.

ROSE, P.G. - Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. **Semin. Oncol.**, **21**:47-53, 1994.

RUSSELL, A.H.G. - Contemporary radiation treatment planning for patients with cancer of the uterine cervix. **Semin. Oncol.**, **21**:30-41, 1994.

RUTLEDGE, F.N.; MITCHELL, M.F.; MUNSELL, M.; BASS, S.; McGUFFEE, V.; ATKINSON, E.N. - Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. **Gynecol. Oncol.**, **44**:123-30, 1992.

SAINT-PAUL, M.T.; BRÉMOND, A.; ROCHET, Y. - Le cancer du col utérin avant 35 ans: aspects épidémiologiques et pronostiques. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, **22**:737-42, 1993.

SALUM, R. - Câncer do colo do útero: etiopatogenia, diagnóstico e estadiamento. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.269-81.

SARDI, J.; SANANES, C.; GIAROLI, A.; MAYA, G.; Di PAOLA, G. - Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. **Gynecol. Oncol.**, **38**:486-93, 1990.

SMITH, H.O.; STRINGER, C.A.; KAVANAGH, J.J.; GERSHENSON, D.M.; EDWARDS, C.L.; WHARTON, J.T. - Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix with mitomycin-C, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. **Gynecol. Oncol.**, **48**: 11-5, 1993.

SOUEN, J.S. - Câncer do colo uterino: tratamento e prognóstico. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1994. p.1827-31.

SOUHAMI, L. & MELO, J.A.C. - Fatores prognósticos no carcinoma do colo de útero, estágio III. **Rev. Bras. Cancerol.**, **32**:13-7, 1986.

SOUHAMI, L.; MELO, J.A.C.; PAREJA, G. - The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. **Gynecol. Oncol.**, **28**:262-7, 1987.

SOUHAMI, L.; GIL, R.A.; ALLAN, S.E.; CANARY, C.V.; ARAÚJO, C.M.M.; PINTO, L.H.J.; SILVEIRA, T.R.P. - A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIb carcinoma of the cervix. **J. Clin. Oncol.**, **9**:970-7, 1991.

SOUSA, M.H. & SCHNEIDER, S.A.V., ed. - **Testes Estatísticos**. Campinas, Centro de Pesquisa e Controle das Doenças Materno-Infantis (CEMICAMP), 1993.

STANHOPE, C.R.; SMITH, J.P.; WHARTON, J.T.; RUTLEDGE, F.N.; FLETCHER, G.H.; GALLAGER, H.S. - Carcinoma of the cervix: the effect of age on survival. **Gynecol. Oncol.**, **10**:188-93, 1980.

STÁVALE, J.N. - Anatomia patológica do câncer do colo do útero. In: ABRÃO, F.S., ed. - **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2.ed. São Paulo, Editora Roca, 1995. p.282-302.

STEHRMAN, F.B.; BUNDY, B.N.; DiSAIA, P.J.; KEYS, H.M.; LARSON, J.E.; FOWLER, W.C. - Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: a multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. **Cancer**, **67**:2776-85, 1991.

STEHMAN, F.B. & BUNDY, B.N. - Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: cooperative studies in the Gynecologic Oncology Group. **Cancer**, **71**:1697-701, 1993.

STEHMAN, F.B. & THOMAS, G.M. - Prognostic factors in locally advanced carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. **Semin. Oncol.**, **21**:23-9, 1994.

STRIKER, J.A.; BARTHOLOMEW, M.; VELKLEY, D.E.; CUNNINGHAM, D.E.; MORTEL, R.; CRAYCRAFT, G.; SHAFER, J. - Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. **Gynecol. Oncol.**, **29**:1-11, 1988.

SUEYAMA, H.; NAKANO, M.; SAKUMOTO, K.; TOITA, T.; TAKIZAWA, Y.; MOROMIZATO, H.; KAKIHANA, Y.; KUSHI, A.; MOROMIZATO, H.; HIGASHI, M.; KANAZAWA, K. - Intra-arterial chemotherapy with cisplatin followed by radical radiotherapy for locally advanced cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **59**:327-32, 1995.

THAR, T.L.; MILLION, R.R.; DALY, J.W. - Radiation treatment of carcinoma of the cervix. **Semin. Oncol.**, **9**:299-311, 1982.

THIGPEN, T.; SHINGLETON, H.; HOMESLEY, H.; LAGASSE, L.; BLESSING, J. - Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of gynecologic malignancies: phase II trials by the GOG. **Cancer Treat. Rep.** **63**:1549-55, 1979.

THOMAS, G.M. - Radiation Therapy. In: BEREK, J.S. & HACKER, N.F., ed. - **Practical Gynecologic Oncology**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. p.37-72.

Van NAGELL, J.R.; RAYBURN, W.; DONALDSON, E.S.; HANSON, M.; GAY, E.C.; YONEDA, J.; MARAYUMA, Y.; POWELL, D.F. - Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. **Cancer**, **44**:2354-61, 1979.

VESTERINEN, E.; FORSS, M.; NIEMINEN, U. - Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. **Gynecol. Oncol.**, **33**:49-53, 1989.

WRIGHT, T.C.; KURMAN, R.J.; FERENCZY, A. - Carcinoma and others tumors of the cervix. In: KURMAN, R.J., ed. - **Blaustein's pathology of the female genital tract**. 2.ed. New York, Springer-Verlag, 1982. p.279-326.