

## FATORES PROGNÓSTICOS NO CARCINOMA DO COLO DE ÚTERO, ESTÁDIO III

LUIS SOUHAMI<sup>1</sup>, JOSÉ ANDRADE C. MELO

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

### RESUMO

*Um total de 148 pacientes com carcinoma do colo de útero, estágio III, encaminhadas ao Serviço de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer, no período de janeiro de 1975 a dezembro de 1979, foram avaliadas numa tentativa de se estabelecer possíveis fatores prognósticos no grupo. A extensão da invasão parametrial foi o fator prognóstico mais importante, com a sobrevida das pacientes com invasão unilateral sendo significativamente superior àquelas com invasão bilateral ( $p < 0,005$ ). A presença de anemia também mostrou ser de importância prognóstica e todos os esforços devem ser feitos para manter a hemoglobina acima de 12gm. Apesar de que pacientes com mais de 50 anos de idade tenham tido uma sobrevida melhor, essa diferença não alcançou significado estatístico. A extensão da invasão parametrial parece ser o fator prognóstico mais importante e deve ser sempre levada em consideração quando da elaboração de novos estudos.*

**UNITERMOS:** carcinoma do colo de útero, infiltração parametrial, anemia, fator prognóstico

### INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino é o tumor maligno do sexo feminino mais freqüente do Brasil, representando 23,7% dos tumores<sup>1</sup>. É o mais freqüente nos países em desenvolvimento<sup>2</sup>, constituindo um importante problema social e econômico, visto que mais de 50% das pacientes apresentam a patologia nos seus estádios mais avançados<sup>3</sup>. A influência do estágio na sobrevida está perfeitamente documentada, com os pacientes nos estádios III apresentando uma sobrevida de 5 anos entre 35 — 45%<sup>4-7</sup>.

Vários fatores têm sido relatados como de importância prognóstica nesses tumores: nível sócio-econômico<sup>8</sup>, uropatia obstrutiva<sup>9</sup>, anemia<sup>10</sup>, envolvimento parametrial<sup>4, 11</sup>, idade<sup>11</sup>, extensão da doença para o endométrio<sup>12</sup>, hipertensão<sup>13</sup>, regressão tumoral pós-radioterapia<sup>14</sup> etc. Este trabalho analisa um grupo de pacientes com carcinoma do colo uterino estágio III, tratadas numa única instituição e identifica fatores prognósticos que podem influenciar os resultados dos tratamentos.

### MATERIAL E MÉTODOS

Os prontuários de 365 pacientes com diagnóstico de carcinoma de colo de útero e encaminhados ao serviço de radioterapia do Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período de janeiro de 1975 a 1979 foram avaliados. Destes, 184 pacientes (50,5%) foram estadiadas como do estágio III, sendo que desse grupo um total de 36 pacientes foram excluídas da análise por vários motivos (abandono de tratamento, tratamento prévio fora do INCa e tratamento paliativo). Portanto, um total de 148 casos foram estudados. Todas as pacientes tiveram confirmação histopatológica de malignidade, com carcinoma epidermóide sendo diagnosticado em 96,5% dos casos. A idade mediana foi de 55 anos.

As pacientes foram estadiadas por exame físico completo, hemograma, bioquímica, teleradiografia de tórax, urografia excretora, cistoscopia e, num grande número de casos, retossigmoidoscopia. O estadiamento utilizado foi o recomendado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria—FIGO.

Apenas nove pacientes (6,0%) pertenciam ao estágio III A enquanto que as restantes (139 casos — 94%) eram do estágio III B. Numa tentativa de avaliar a influência do volume tumoral na sobrevida, as pacientes foram classificadas em estágio III A, quando a doença atingia o 1/3 inferior da vagina, mas os paramétrios, se comprometidos, não estavam fixos ao plano ósseo; estágio III AB, quando havia extensão tumoral da doença até o 1/3 inferior da vagina e invasão parametrial com fixação óssea; estágio III B, quando havia comprometimento parametrial unilateral até o plano ósseo, sem invasão vaginal; e estágio III BB, quando ambos os paramétrios se encontravam invadidos e fixos ao plano ósseo. A distribuição das pacientes pelas diferentes classificações encontra-se na Tabela 1.

Todas as pacientes foram tratadas com irradiação utilizando-se telecobaltoterapia e brachite-  
rapia. Para irradiação externa, uma variedade de técnicas foram utilizadas (Figura 1). Uma dose tumoral de 5.000 cGy foi usualmente dada, com fracionamento diário de 180-200 cGy, 5 tratamentos semanais. Após a radioterapia externa,

**TABELA 1 — Distribuição das pacientes pelas diferentes classificações\***

Classificação	Nº de pacientes
III A	9 (6,0%)
III AB	3 (2,0%)
III B	79 (53,5%)
III BB	57 (38,5%)

\* *ver texto para definição*

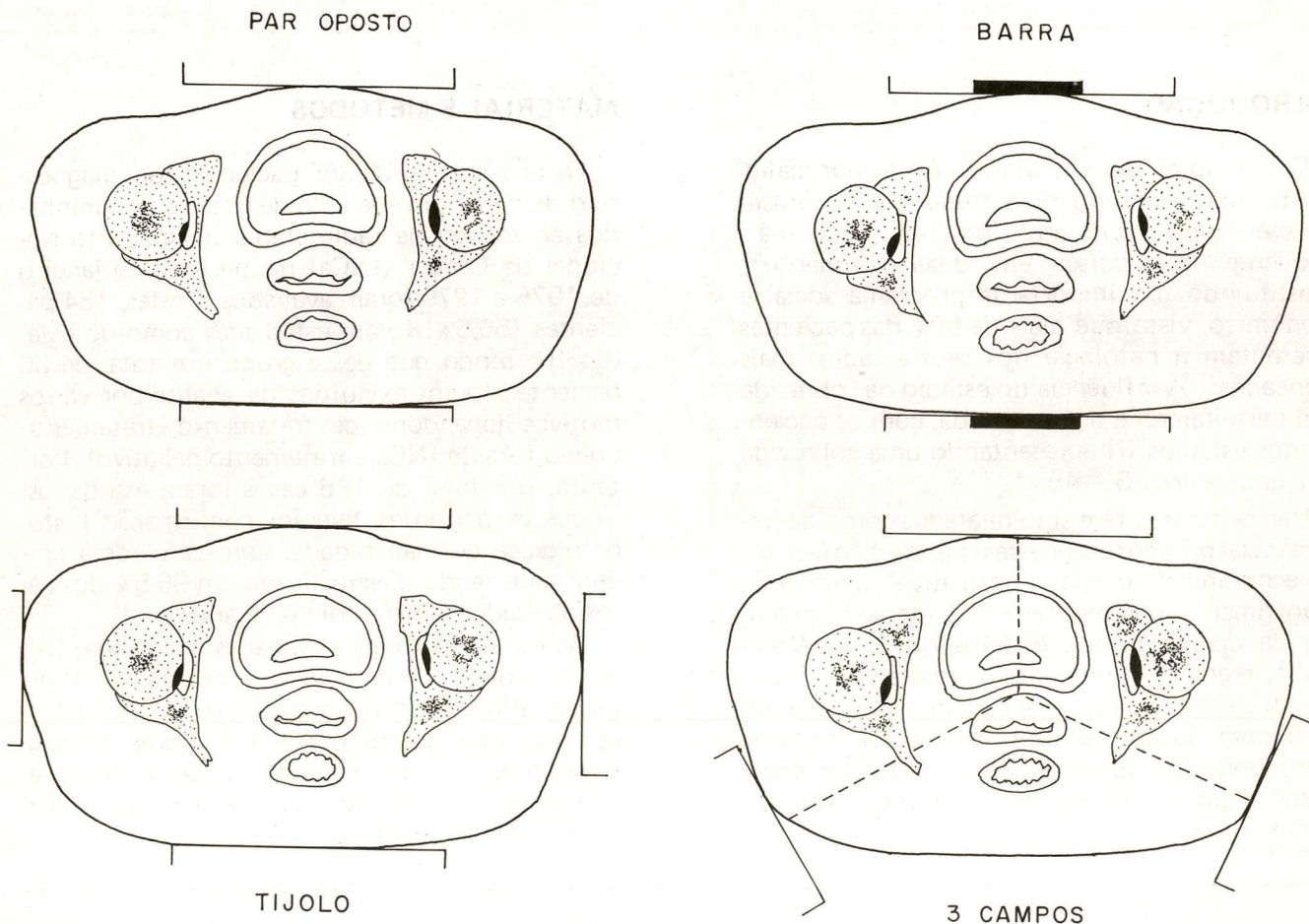
tratamento intracavitário era feito utilizando-se o sistema Manchester e uma dose de 4.000 cGy era geralmente prescrita no ponto A.

As sobrevidas foram calculadas pelo método atuarial de Kaplan-Meier<sup>15</sup>. O seguimento mínimo foi de 3 anos.

## RESULTADOS

As variáveis estudadas como de possível influência prognóstica foram a idade, o envolvimento unilateral e bilateral do paramétrio e o nível de hemoglobina/hematócrito.

A sobrevida global atuarial em oito anos para



**FIGURA 1 — Técnicas de tratamento empregado.**

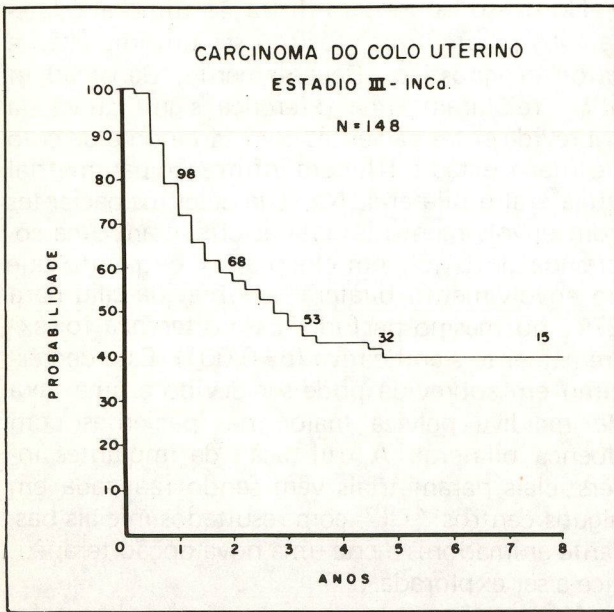


FIGURA 2 – Sobrevida global.

todas as pacientes foi de 41% (Figura 2). É importante observar que a grande maioria das pacientes morre da doença nos primeiros três anos pós-terapia. A sobrevivida mediana desse grupo foi de 39 meses. Devido ao pequeno número de pacientes classificadas como III A e III AB que permitisse uma análise mais consistente, nós não avaliamos essas pacientes isoladamente. No entanto, a sobrevivida atuarial em oito anos das pacientes com doença parametrial unilateral (IIIB) foi de 43%, enquanto que aquelas com doença parametrial bilateral (III BB) apresentavam uma sobrevivida de apenas 15% em oito anos. Essa di-

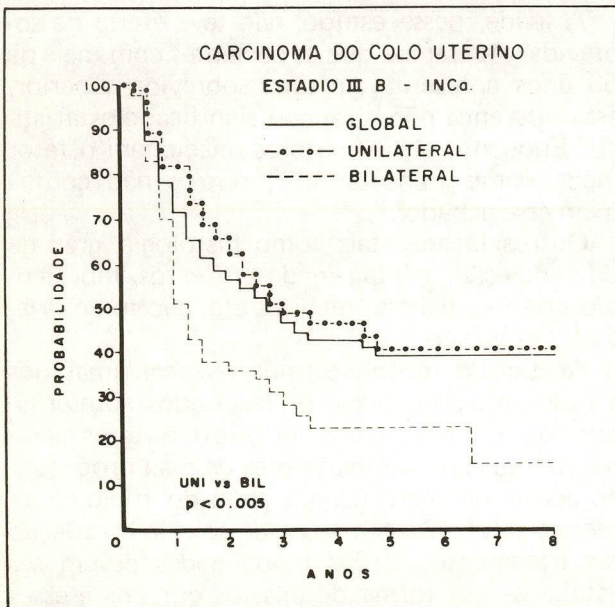


FIGURA 3 – Sobrevida das pacientes com infiltração parametrial unilateral e bilateral

ferença foi estatisticamente bastante significativa com  $p < 0,005$  (Figura 3).

O nível de hemoglobina também se apresenta como uma variável de importância prognóstica. As pacientes cuja hemoglobina era mantida acima de 12gm apresentaram uma sobrevivida de 40% em oito anos. A sobrevivida no mesmo período para as pacientes com hemoglobina abaixo de 12gm foi de 21% (Figura 4), com essa diferença alcançando significado estatístico ( $p=0,03$ ). Uma análise dos diferentes grupos revela que havia uma distribuição homogênea de pacientes

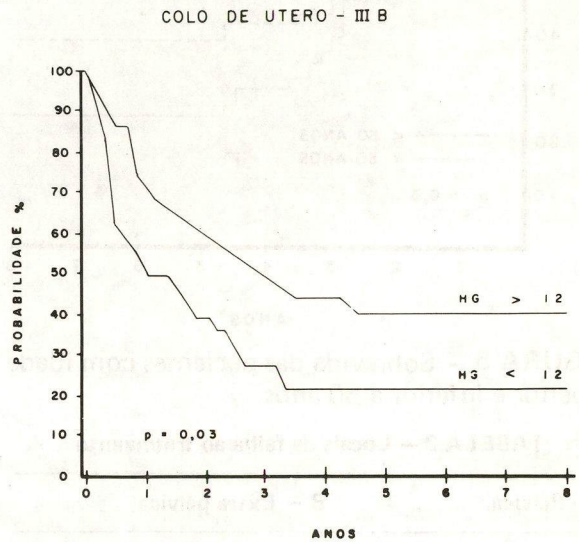


FIGURA 4 – Sobrevida das pacientes com hemoglobina acima e abaixo de 12gm.

com hemoglobina abaixo e acima de 12gm pelas classificações III B e III BB (Tabela 2).

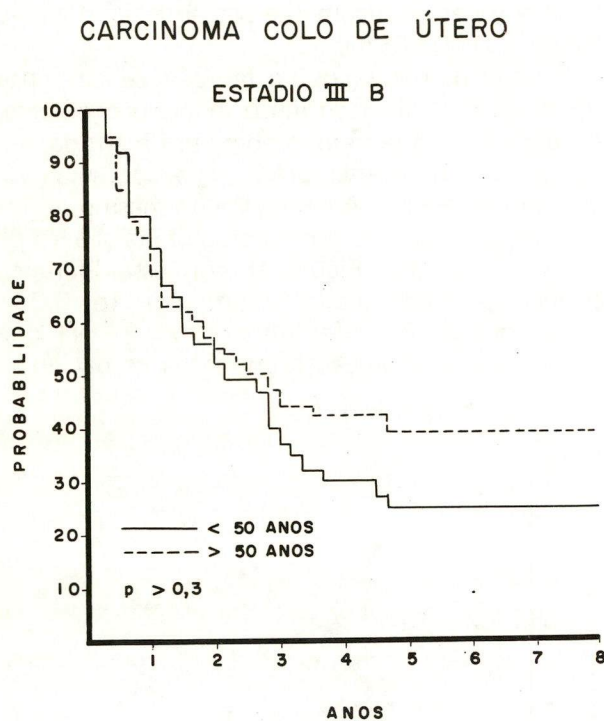
As pacientes com idade superior a 50 anos tiveram uma sobrevivida atuarial de 39%, enquanto que ela foi apenas 24% para aquelas com idade abaixo de 50 anos (Figura 5). Essa diferença, no

TABELA 2 – Número de pacientes com hemoglobina abaixo e acima de 12gm distribuídas pelas classificações III B e III BB

Classificação	Nível de hemoglobina	
	< 12gm	> 12gm
III B	25	47
III BB	15	37

entanto, não alcançou significado estatístico ( $p > 0,3$ ).

Os locais de falha ao tratamento estão delineados na Tabela 3. A grande maioria das pacientes falhou na pele (35%), enquanto que 11,5% vieram a apresentar doença metastática. Em 14 paci-



**FIGURA 5** — Sobrevida das pacientes com idade superior e inferior a 50 anos.

**TABELA 3** — Locais de falha ao tratamento

A — Pélvica	B — Extra pélvica
pelve, SOE — 7	para-aortico — 4
colo — 25	intestino — 2
endométrio — 1	fígado — 4
vagina — 5	baço — 2
paramétrio — 16	rim — 2
linfonodos — 6	pulmão — 6
reto — 3	linfonodo supraclavicular — 2
bexiga — 4	osso — 6
	tireóide — 1

SOE — Sem outra especificação

entes (9,5%) o local da falha não pôde ser determinado.

## DISCUSSÃO

A radioterapia é o tratamento de escolha nos carcinomas avançados do colo do útero. No entanto, a taxa de sobrevivência em cinco anos permanece constante ao longo das últimas décadas apesar de todos os avanços tecnológicos e sofisticações dos equipamentos de radioterapia. A determinação de fatores prognósticos é de extrema importância, pois identifica grupos de pacientes que poderiam se beneficiar com modificações do planejamento da irradiação, ou com a combinação de outras modalidades terapêuticas.

No nosso estudo, a infiltração tumoral bilateral dos paramétrios mostrou ser um importante fator prognóstico. Recentemente, Benstead et al.<sup>11</sup> relataram uma diferença significativa na sobrevivência entre pacientes com carcinoma de colo do útero, estágio III, com infiltração parametrial unilateral e bilateral. Na série deles, os pacientes com envolvimento unilateral obtiveram uma sobrevivência de 51,5% em cinco anos, enquanto que no envolvimento bilateral a sobrevivência caiu para 27%, no mesmo período. Essa diferença foi extremamente significativa ( $p=0,001$ ). Esse decréscimo em sobrevivência pode ser devido a uma taxa de recidiva pélvica maior nas pacientes com doença bilateral. A utilização de implantes intersticiais parametriais vem sendo realizada em alguns centros<sup>16, 17</sup> com resultados iniciais bastante animadores e cria uma nova opção terapêutica a ser explorada.

A importância de manter o nível de hemoglobina acima de 12gm já foi relatada por vários autores.

Bush et al.<sup>10</sup> demonstraram, num estudo randomizado e prospectivo, o peso desse fator em pacientes com doença volumosa. Kapp et al.<sup>21</sup> acreditam que anemia *per se* ocasiona um efeito negativo na sobrevivência e controle loco-regional, mesmo naquelas pacientes que são transfundidas previamente à radioterapia. No nosso estudo, a anemia mostrou ser um fator prognóstico significativo.

A análise das variáveis infiltração parametrial e anemia indica que elas são independentes, apesar de existir a sugestão de que o envolvimento parametrial seja o fator mais importante.

A idade, nesse estudo, não teve efeito na sobrevivência. Apesar de que as pacientes com mais de 50 anos apresentavam uma sobrevivência superior, essa diferença não alcançou significado estatístico. Enquanto alguns autores relacionam o fator idade como importante<sup>11</sup>, outros não confirmam esse achado<sup>21</sup>.

Outros fatores, tais como histologia, grau de diferenciação, contagem de linfócitos, hipertensão arterial, diabetes mellitus etc, não foram avaliados nessa série.

Apesar de reconhecermos os problemas dos estudos retrospectivos, os resultados apresentados aqui e confirmados por outros autores claramente indicam que os fatores de mau prognóstico devem ser identificados antes do início da terapia e talvez possam servir de auxílio na seleção do tratamento. Novas modalidades devem ser estudadas em forma de ensaios clínicos e esses fatores prognósticos têm que ser considerados quando da elaboração dos protocolos.

A significativa diferença entre sobrevida das pacientes com doença parametrial unilateral e bilateral mais uma vez vem demonstrar a necessidade de reavaliar o sistema de estadiamento atual.

A criação de subgrupos classificados de acordo com o volume tumoral deve ser estudada e os tratamentos mais agressivos reservados a essas pacientes de mau risco.

## SUMMARY

*A total of 148 patients with carcinoma of the cervix; stage III, referred to the Radiotherapy Department of the Instituto Nacional de Câncer, from January 1975 to December 1979 were evaluated in order to try to establish possible prognostic factors. The extent of parametrial infiltration was found to be the most important factor, patients with unilateral infiltration presenting a statistically superior survival rate over those with bilateral disease ( $p < 0,005$ ). Anemia was also of prognostic value and the hemoglobin level must be kept above 12gm. Although patients over 50 year of age did have a better survival rate, the difference did not reach statistical significance. The extent of parametrial infiltration seems to be the most important prognostic factor and should be kept in mind when designing new studies.*

**UNITERMS:** *cancer of the cervix, parametrial infiltration, anemia, prognostic factor.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brumini R. Câncer no Brasil — dados histológicos 1976 — 1980 Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
2. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of worldwide frequency of 12 major cancer. Bulletin of WHO. 1984;62(2).
3. Vera R. Reflections on the management of cancer of the cervix in developing countries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 953-955.
4. Souhami L, Melo JAC, Pareja GV. The treatment of stage III carcinoma of uterine cervix with telecobalt irradiation. Gynec Oncol (no prelo).
5. Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix, Janeway lecture — 1970. Am J Roentgenol 1971; 111: 225-242.
6. Marcial VA. Carcinoma of the cervix. Present status and future. Cancer 1977; 39: 945-958.
7. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Marck Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. Cancer 1986; 57: 148-154.
8. Isaacs JH. Variations in response to therapy for cervical cancer. Am J obstet Gynecol 1971; 110: 390.
9. Bush RS. In: Malignancies of the Ovary, Uterus and Cervix. Edward Arnold, London. 1979: 171.
10. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer (Supp) 1978; 37: 302-306.
11. Benstead K, Cowic VJ, Blair V, Hunter RD. Stage III carcinoma of cervix. The importance of increasing age and extent of parametrial infiltration. Radiat Oncol 1986; 5: 271-276.
12. Prempree T, Patanaphan V, Viravathana T, et al. Radiation treatment of carcinoma of the cervix with extension into the endometrium: a reappraisal of its significance. Cancer 1982; 49: 2015-2020.
13. Jenkin RDT, Stryker JA. The influence of blood pressure on survival in cancer of the cervix. Br J Radiol 1968; 41: 913-920.
14. Dische S, Bennett MH, Saunders MI, Anderson P. Tumour regression as a guide to prognosis: a clinical study. Br J Radiol 1979; 53: 454-461.
15. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481.
16. Aristizabal SA, Valencia A, Ocampo G, Surwit E. Interstitial parametrial irradiation in cancer of the cervix stage II B-III B. Endocurie Hypertherm Oncol 1985; 1: 41-48.
17. Prempree T. Parametrial implant in stage III B cancer of the cervix. III. A five-year study. Cancer 1983; 52: 748-750.
18. Evans JC, Bergsjö P. Influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. Radiol 1965; 84: 709-716.
19. Hierlihy P, Jenkin RDT, Stryker JA. Anemia as a prognostic factor in cancer of the cervix. Can Med Assoc J 1969; 100: 1100-1102.
20. Thomson JM, Spratt JS. Treatment policies affecting survival in patients with carcinoma of the cervix. Radiol 1979; 127: 771-774.
21. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pre treatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariate analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 445-455.