

---

# *Radioterapia no Câncer do Colo do Útero Ocorrência de Fibrose Actínica no Tecido Subcutâneo \**

---

Marcos Valdemar Laderman\*\*

LEDERMAN, Marcos Valdemar. Radioterapia no Câncer do Colo do útero. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (1): 5-38, — Jan./fev., 1978.

## INTRODUÇÃO

Logo após a descoberta dos raios X por Wilhelm C. Röntgen(56), esta radiação começou a ser utilizada em diagnóstico e terapêutica. Emil A. Grubbe(30), em 1896, foi o primeiro a utilizar os raios X com a última finalidade. Como desconhecesse o efeito das radiações sobre os tecidos, sofreu intensa reação nas mãos, ao tratar um caso de carcinoma da mama. Em 1896, Pierre e Marie Curie(31) descobriram o Radium 226, introduzindo-o, em terapêutica, como arma nova e importante.

Nessa época, os cirurgiões passaram a utilizar as radiações no tratamento dos tumores malignos, acreditando atuarem as mesmas por ação cáustica nos tecidos. A falta de bases técnicas e de conhecimentos científicos, quanto ao seu emprego, determinaram o aparecimento de inúmeras e graves complicações que levaram esse processo terapêutico ao descrédito(42).

Inicialmente as doses eram avaliadas pelas reações produzidas na pele e a unidade

correspondente foi denominada "dose eritema". Conforme a intensidade do eritema, calculava-se a dose administrada. A avaliação era de caráter pessoal e, sendo feita a posteriori, suas desvantagens eram flagrantes(12).

Somente em 1928 foi introduzida em Radioterapia a primeira unidade de medida, o "roentgen"\*; que media a exposição dos tecidos às radiações(12).

Os progressos nos estudos da "Física Médica", na década de 30, permitiram quantificar, cientificamente, as doses de radiação e estabelecer a relação entre quantidade e

---

\* Tese apresentada para o Concurso de Docência-Livre no Departamento de Radiologia e Radioterapia da F.M.U.S.P.

\*\* Radioterapeuta do Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz

\* roentgen = é a quantidade de radiação X ou gama cuja emissão corpuscular associada produz, em 0,001293 gr. de ar, íons que transportam o equivalente a 1 unidade de carga eletrostática de cada sinal (25,29).

efeito biológico, retirando a Radioterapia do seu aspecto empírico(33).

Em 1944, Strandqvist(69) publicou os resultados de suas observações clínicas, relacionando o efeito das radiações sobre os tecidos, assim como a dose com o tempo de administração e a distribuição desta no tempo.

Estes estudos permitiram realizar esquemas de tratamento, não apenas em função da dose, mas do seu fracionamento no tempo total de tratamento.

Com o desenvolvimento da tecnologia nuclear, foram introduzidos na terapêutica os radioisótopos artificiais e, entre eles, o Cobalto radioativo, que permitiu a construção e o emprego dos telecobaltoaplicadores(42).

Pelos estudos radiobiológicos e experimentais "in vivo" e "in vitro", tornaram-se conhecidos os fenômenos da cinética e da recuperação celular, o mecanismo do repovoamento das células e da recuperação tecidual(32). Desses conhecimentos gerais resultou a compreensão de outros fatores que podem influir na radiosensibilidade dos tecidos, entre os quais a oxigenação tecidual(65), as condições da microcirculação(34) e a interferência de agentes químicos no metabolismo celular(28), e outros. Este conjunto de conhecimentos permitiu organizar curvas de "dose-resposta" dos vários tecidos às radiações, facilitando a comparação dos resultados(28). Os resultados seriam mais facilmente compreendidos se o efeito biológico fosse apenas proporcional à dose total administrada. Observações clínicas e experimentais, contudo, demonstram que os resultados terapêuticos dependem também do fracionamento da dose e de sua distribuição no tempo, isto é, os resultados

terapêuticos serão diferentes quando se aplica a dose total de uma só vez, em relação à sua utilização fracionadamente ao longo do tempo(3). Os efeitos serão igualmente diferentes quando se empregam doses elevadas em aplicações intervaladas, comparativamente a outros tipos de associação terapêutica entre dose e tempo(3). Levando em conta essas variáveis, foi possível estabelecer a relação exata entre dose e tempo quanto aos efeitos das radiações sobre os tecidos, tendo Fowler(23), em 1963, concluído que a relação dose-tempo influi na recuperação celular e tecidual.

À lei de Bergonié e Tribondeau(1), segundo a qual a "radiossensibilidade celular é proporcional ao seu grau de diferenciação funcional e morfológica", acrescentaram-se novos conhecimentos sobre o mecanismo da regeneração celular e tecidual, bem como sobre os fatores de sensibilização.

A expressão "razão-terapêutica"(61) foi introduzida para definir a relação entre a dose de tolerância do tecido normal e aquela necessária para erradicar um tecido maligno. É usada como um dos indicadores da escolha do tratamento radioterápico, assim como para orientar eventuais modificações da técnica. Este índice é importante, pois é do conhecimento geral, que as seqüelas nos tecidos normais constituem fator impeditivo da utilização das radiações ionizantes. Assim, o equilíbrio entre as vantagens decorrentes da irradiação do tumor e a conservação dos tecidos normais constitui o ideal técnico da radioterapia(73).

Inúmeras tentativas, baseadas em observações clínicas, têm sido realizadas, visando ao encontro de uma expressão numérica

que possa medir quantitativamente o efeito das radiações sobre os tecidos.

No Congresso do "British Institute of Radiology" (14, 23, 50, 51, 65), em 1962, o termo "relação dose-tempo-fracionamento" foi aceito como índice para a avaliação do efeito terapêutico das radiações. Dentro desse conceito, Ellis (15, 16), correlacionando a dose total programada com as características das fontes emissoras de radiações, o tempo total e, ainda, o seu fracionamento, introduziu o conceito de "Nominal Single Dose": "dose terapêutica equivalente" (37).

Orton e Ellis (52), em 1973, publicaram uma fórmula simplificada da dose terapêutica equivalente criando o "fator TDF". Este expressa em um número simples a relação "tempo-dose-fracionamento". Considerando a dose por aplicação, e o número destas, com a correção dos intervalos entre uma série e outra, torna-se possível calcular, para qualquer tecido, o efeito das radiações. Este fator, embora recentemente introduzido, tem-se mostrado útil no estudo comparativo entre trabalhos sobre Radioterapia. Presta-se para avaliar, de um lado, eficiência terapêutica e, de outro, frequência de seqüelas secundárias no emprego dessa técnica.

No Brasil, o carcinoma do colo do útero constitui-se numa das neoplasias de maior incidência (4, 66). Como é tumor que permite detecção precoce e em larga escala (66), propicia a oportunidade de estudar os pacientes não apenas quanto à sobrevivência, mas igualmente quanto à sua qualidade.

Um dos maiores recursos para o tratamento do carcinoma da cervix é representado pela radioterapia, empregada exclusivamente ou associada a intervenções cirúrgicas, conforme estatísticas nacionais e

internacionais (8, 18, 20, 45, 48, 54, 62).

A modalidade terapêutica mais indicada dependerá de vários fatores e, entre eles, o estadiamento clínico do tumor por ocasião do diagnóstico (10, 11, 64). Por essa razão, é recomendável a padronização da técnica, a ser utilizada, para que, em estudos ulteriores, os resultados possam ser comparados.

Aconselha-se hoje, no tratamento desse tumor, o emprego de telerradioterapia pélvica e da braquiritoterapia intracavitária, que possibilitam administrar as doses indicadas, porém, ainda com graus variáveis de complicações nos órgãos e tecidos pelvianos. Assim, seqüelas decorrentes do tratamento do carcinoma do colo do útero são citadas como complicações dessa terapêutica. A literatura refere-se com mais frequência às complicações ano-retais (7, 43), vaginais (7, 9), do intestino delgado (21, 49), do cólon sigmoide (13, 21), da bexiga (47), dos ureteres (13, 47) e das articulações coxo-femorais (7, 38).

Essas complicações, no entanto, vêm ocorrendo em porcentagens cada vez menores, variando de 2% para os órgãos pélvicos até 30% para as articulações da coxa.

Com o advento de aparelhagem de elevada energia, como os telecobaltoaplicadores e os aceleradores lineares, as reações da pele costumam passar despercebidas, pois o "ponto de equilíbrio eletrônico", ou "ponto de interação máxima", está localizado abaixo da superfície cutânea.

Pouca atenção tem merecido, por parte dos Autores, a ocorrência de seqüelas no tecido subcutâneo do hipogástrio nas portadoras de câncer do colo uterino, tratadas pelas radiações. No entanto, a experiência corrente revela, pelos reexames periódicos

dessas doentes, a ocorrência de porcentagem variável de fibrose do tecido subcutâneo. Acresce que esta complicação não é isenta de morbidez, podendo determinar distúrbios de ordem funcional(57), e ou, de estética(59).

Assim, não se justifica aceitar a seqüela do tecido subcutâneo como ocorrência normal, mesmo em troca de cura clínica de uma neoplasia maligna. Desde que se trate de seqüela é indispensável procurar diminuir sua incidência e atenuar sua morbidez, na busca de uma sobrevivência de melhor qualidade.

O propósito deste trabalho foi:

a) estudar a incidência da fibrose actínica em pacientes irradiadas para tratamento do carcinoma de colo de útero, e sem evidência clínica de recidiva da neoplasia, pelo prazo mínimo de um ano, após a terapêutica;

b) estabelecer relações entre a intensidade do processo fibroblástico secundário em função do "fator TDF";

c) analisar criticamente as diferentes técnicas e esquemas empregados; e

d) sugerir, visando a redução na incidência de fibrose, porém, sem alterar a eficiência terapêutica, esquema de radioterapia mais adequado para o tratamento do carcinoma do colo do útero.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

### I – CASUÍSTICA

Foram selecionadas 96 pacientes tratadas no Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz examinadas entre julho de 1971 e julho de 1975.

### 1. CRITÉRIO PARA A SELEÇÃO DAS PACIENTES:

1. ser portadora de carcinoma plano celular do colo do útero, comprovado por exame histopatológico;

2. ter sido submetida ao tratamento exclusivo pelas radiações ou pela radioterapia pós-operatória;

3. não ter sido submetida a outra forma de tratamento antineoplásico;

4. manter-se sem sinais clínicos de neoplasia pelo prazo mínimo de um ano;

5. constar nos respectivos prontuários as seguintes informações: estadiamento clínico inicial; dados técnicos sobre o planejamento terapêutico e tratamento realizado; reexames de seguimento durante o período de pelo menos um ano.

6. ter sido submetida à telerradioterapia pelo Acelerador Linear, associada ou não à braquiritoterapia intracavitária.

### 2. MÉTODO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA:

#### 2.1. Critério de "cura clínica"

Foram considerados como "cura clínica" da neoplasia os casos nos quais exames ginecológicos periódicos não evidenciaram sinais clínicos ou laboratoriais de neoplasia em evolução local, regional ou à distância.

#### 2.2. Classificação de fibrose do tecido subcutâneo

No prontuário da doente deve estar mencionada a presença ou a ausência de fibrose do tecido subcutâneo, ao nível da região hipogástrica.

Denominou-se de tecido subcutâneo do hipogástrio àquele situado abaixo da pele e acima do primeiro plano aponeurótico(68), constituindo região facilmente examinada pela inspeção e palpação. Considerou-se como sinal clínico de fibrose actínica o endurecimento palpável no tecido subcutâneo, correspondente à área irradiada.

Como não existe, na bibliografia médica, uma classificação para quantificar os diferentes graus de fibrose, esta será avaliada por critério clínico, independente das alterações microscópicas causadas pelas radiações no tecido subcutâneo, pois estas são praticamente sempre iguais(59), não possibilitando separar os diferentes casos entre si. Tendo em vista este fato, adotou-se neste trabalho a seguinte classificação:

#### AUSÊNCIA CLÍNICA DE FIBROSE (-);

**Fibrose moderada (+)** — fixação da pele ao tecido subcutâneo, ausência de retração ou ulceração da pele e de discromias, e discreta sintomatologia local de natureza subjetiva;

**Fibrose acentuada (++)** — fixação da pele ao tecido subcutâneo, retração da pele com ou sem ulceração, alterações discrônicas e acentuada sintomatologia local.

### 2.3. Estadiamento Clínico do Câncer do Colo do Útero:

No Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz o estadiamento processou-se segundo critério proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia(71, 74). Visando simplificar as observações e a coleta de dados para este trabalho, essa classificação foi modificada como se segue:

estádio clínico I:

— corresponde aos estádios clínicos I<sub>a</sub> e I<sub>b</sub> (FIGO)

estádio clínico II:

— corresponde aos estádios clínicos II<sub>a</sub> e II<sub>b</sub> (FIGO)

estádio clínico III:

— corresponde aos estádios clínicos III<sub>a</sub> e III<sub>b</sub> (FIGO)

estádio clínico IV:

— corresponde ao estágio clínico IV<sub>a</sub> (FIGO)

estádio clínico PO (post operatório):

— no qual são classificadas as pacientes submetidas à ressecção cirúrgica do tumor de colo uterino.

As pacientes que foram submetidas à intervenção cirúrgica exploradora ou diagnóstica são classificadas nos estadiamentos encontrados por ocasião do início do tratamento radioterápico.

### 3. CLASSIFICAÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTADIAMENTO CLÍNICO

As 96 pacientes selecionadas foram classificadas em função do estadiamento clínico, por faixas etárias e por cor, e são apresentadas na Tabela I.

TABELA I — Classificação de pacientes de acordo com o estadiamento clínico, e agrupadas segundo a cor e a idade.

| Estad. Clinic. | Pacientes |     |               |   |   |    |   |
|----------------|-----------|-----|---------------|---|---|----|---|
|                | cor       |     | faixa etária* |   |   |    |   |
|                | br.       | pr. | A             | B | C | D  | E |
| I              | 8         | 1   | 1             | 3 | 5 | 0  | 0 |
| II             | 32        | 2   | 9             | 9 | 8 | 5  | 3 |
| III            | 24        | 1   | 2             | 8 | 6 | 72 | 2 |
| IV             | 9         | 0   | 0             | 2 | 5 | 2  | 0 |
| PO             | 19        | 0   | 5             | 7 | 6 | 1  | 0 |

\* A = 31 a 40 anos; B = 41 a 50 anos; C = 51 a 60 anos;  
D = 61 a 70 anos; E = 71 a 80 anos.

## II – METODOLOGIA

### 1. DETERMINAÇÃO DA DOSE

#### 1.1. Cálculo da Dose – tumor

A conduta terapêutica baseia-se no estadiamento clínico e pode ser modificada de acordo com as condições locais ou gerais da paciente. Seguiu-se, neste trabalho, a orientação básica preconizada pelo Manual da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo(67). As doses tumorícidas são as mesmas recomendadas nesse Manual.

Para planejar o tratamento do câncer de colo de útero pelas radiações, torna-se necessário fixar alguns pontos ou plano de referência, nos quais deve-se levar em consideração a dose acumulada em função do tempo de tratamento e do esquema terapêutico. Para esse planejamento são determinados vários locais de referência para o cálculo exato das doses administradas em cada

um desses pontos. Estes são: paredes vaginais, orifício externo do canal cervical, parede ano-retal, paredes vesicais, superfície cutânea e os pontos A e B, descritos por Paterson e cols.(54).

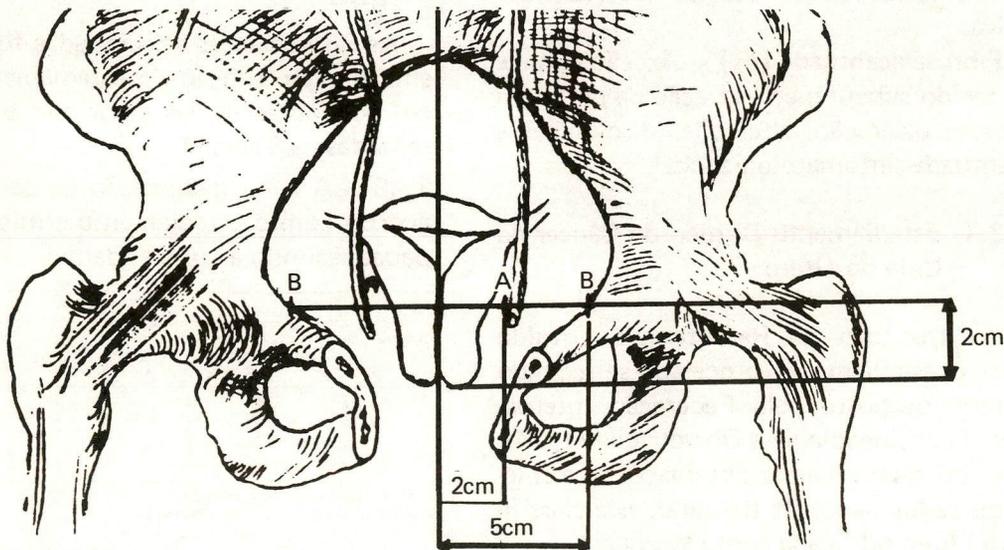
Todavia, para a elaboração deste estudo, serão referidos somente os pontos e planos a seguir convenencionados:

**Pontos A:** – se se considera uma linha mediana sagital, passando pelo orifício externo do canal cervical, os pontos A ficam localizados 2 cm acima do orifício externo do canal cervical e 2 cm lateralmente na linha transversal do plano mediano sagital;

**Pontos B:** – estes localizam-se no mesmo plano dos anteriores, porém a 3 cm dos mesmos, na direção da parede pélvica, na linha transversal. Os pontos A e B situam-se no plano que passa pela metade do diâmetro ântero-posterior da pelve(5).

Na Figura 1 está representada a localização dos pontos A e B.

Figura 1. – Localização anatômica esquemática dos pontos A e B.



Para efeito deste trabalho, convencionou-se que a dose nos pontos A representa a dose-tumor.

### 1.2. Cálculo da dose no Tecido Subcutâneo do Hipogástrico

A dose no tecido subcutâneo corresponde à irradiação absorvida no "ponto de equilíbrio eletrônico" ou de "dose máxima", em função da localização das "portas de entrada" do feixe de radiações. Neste trabalho, convencionou-se que o plano de absorção máxima situa-se a 1cm abaixo da superfície da pele, pois de acordo com a energia de radiação utilizada, a este nível, se localiza o ponto de equilíbrio eletrônico.

Os cálculos são feitos em unidades de dose absorvida para determinado plano e anotados em "rads"\*; quer para um sistema de dose total final, quer de dose/dia ou dose/aplicação.

A medida do diâmetro ântero-posterior da pelve (DAP), que, no adulto, tem variações relativamente pequenas, permite avaliar indiretamente a espessura da camada do tecido subcutâneo(63). Deste modo, na maior parte dos casos, o aumento do diâmetro ântero-posterior da pelve se faz à custa do acúmulo do tecido gorduroso da parede abdominal, aumento que representa a espessura do tecido subcutâneo.

## 2. MÉTODO DE TRATAMENTO

### 2.1. Aparelhagem Utilizada

A calibração das fontes emisoras processou-se de acordo com o protocolo preconizado pela "Hospital Physicists Association" (72).

De modo geral, os planejamentos técnicos são realizados com o auxílio do "simulador de tratamentos", projetado pelo Departamento de Física do Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz(75).

Neste trabalho empregou-se o acelerador linear Clinac 4 Varian EE.UU., instalado em 1971(36).

Para a braquirradioterapia intracavitária foram utilizadas fontes de Co-60 devidamente calibradas. Até o ano de 1973, utilizou-se o método semelhante ao "sistema de Manchester". Posteriormente, utilizou-se o método denominado "carga diferida", no qual as cargas radioativas são introduzidas depois de colocados e fixados os aplicadores ginecológicos especiais e avaliadas as doses a serem utilizadas. O controle da posição dos aplicadores é realizado mediante radiografia ântero-posterior e de perfil(44).

### 2.2. Técnicas de Tratamento

Podem ser classificadas em sete grupos as várias técnicas utilizadas no tratamento das pacientes desta série.

#### 2.2.1. P – RAM – Pa

Telerradioterapia utilizando "portas de entrada" paralelas e opostas (P), feixe de radiação perpendicular ao plano hipogástrico, abrangendo a pelve, estando a paciente em decúbito dorsal.

A dose administrada no ponto A é de 4.000 rads em quatro semanas de tratamen-

\* rad — é definido como a dose de radiações equivalente a 100 erg/g (25, 29).

to, sendo a dose diária 200 rads no tumor em cinco aplicações por semana.

As "portas de entrada" ou os "campos de tratamento" são alternados diariamente.

Após o intervalo ou o descanso de 15 dias, procede-se à segunda fase do tratamento, que consiste na braquiritoterapia intracavitária (RAM). A dose administrada nesta segunda fase é de 3.000 a 4.000 rads nos pontos A, somando-se esta dose à administrada pela telerradioterapia. O tempo de tratamento varia de acordo com a carga radioativa. Em média, a duração deste tratamento é de 70 horas.

Após uma semana de intervalo, adminis-

tra-se, ao nível dos pontos B (Pa — paramétrio), dose necessária para se atingir 6.000 a 8.000 rads.

As demais minúcias técnicas são bem conhecidas, no entanto, deve-se acentuar a necessidade de proteger a região correspondente aos pontos A, cuja dose programada já foi atingida pela associação da telerradioterapia da fase (P) mais a aplicação da segunda fase (RAM).

Na terceira fase, as aplicações são administradas na dose diária de 200 rads tumor, durante cinco dias por semana, alternando-se os campos anterior e posterior. A técnica acima descrita é representada na Figura 2.

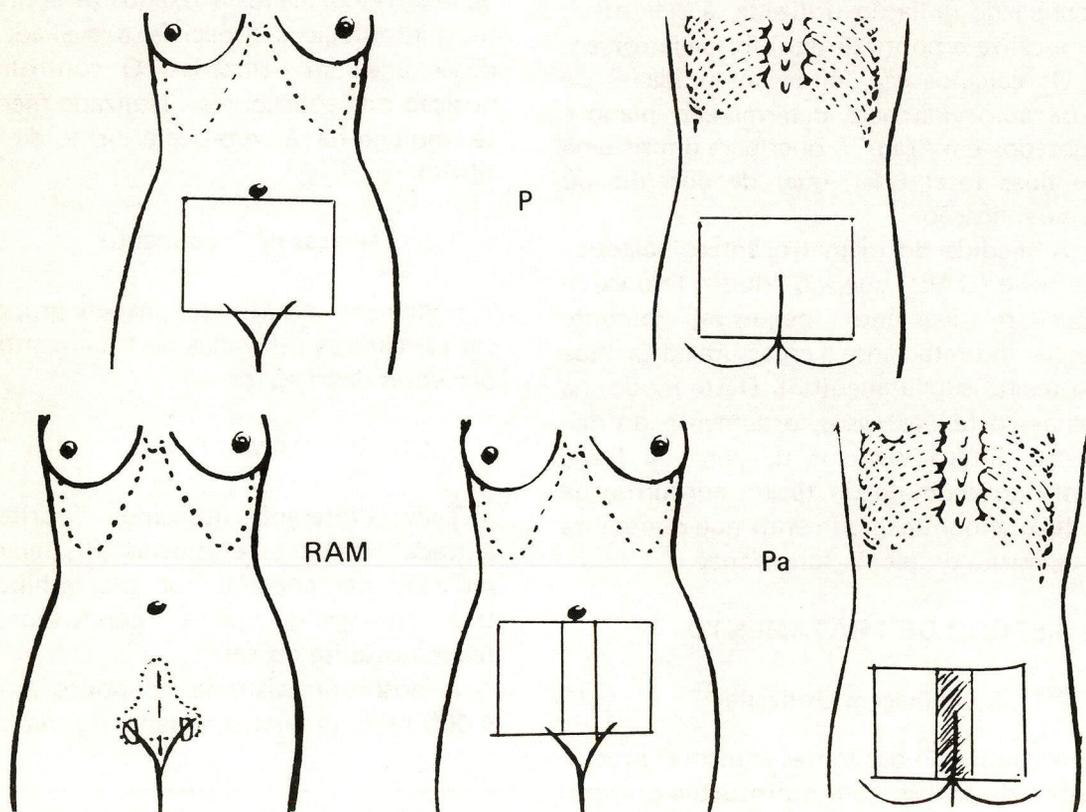


Figura 2 — Representação esquemática do plano de tratamento P — RAM — Pa (vide texto).

## 2.2.2. 3C – RAM – Pa

Na primeira fase, irradia-se a cavidade pélvica, com dose acumulada no plano mediano, estando a paciente em decúbito dorsal. Os campos de irradiação são um anterior, perpendicular ao hipogástrico e dois laterais, direito e esquerdo, horizontais (3C). As "portas de entrada" são alternadas, diariamente. A dose/dia no tumor é de 200 rads, e a dose total de 4.000 rads.

Os campos laterais são localizados com filtro em cunha para que sua superposição com o campo anterior produza adequada distribuição da dose no tumor.

Após 15 dias de repouso, procede-se à segunda fase do tratamento, que consiste na braquiritoterapia intracavitária (RAM). A Figura 3 (RAM) mostra a posição dos aplicadores. Estes indicam o formato da curva de isodose que passa pelos pontos A.

Da Figura 3 consta ainda a representação dos campos de entrada utilizados na terceira etapa, que consiste na complementação para irradiação dos paramétrios. A região central dos campos em hachurado representa os blocos de chumbo utilizados para a proteção da região compreendida entre os pontos A, já devidamente irradiada na etapa RAM.

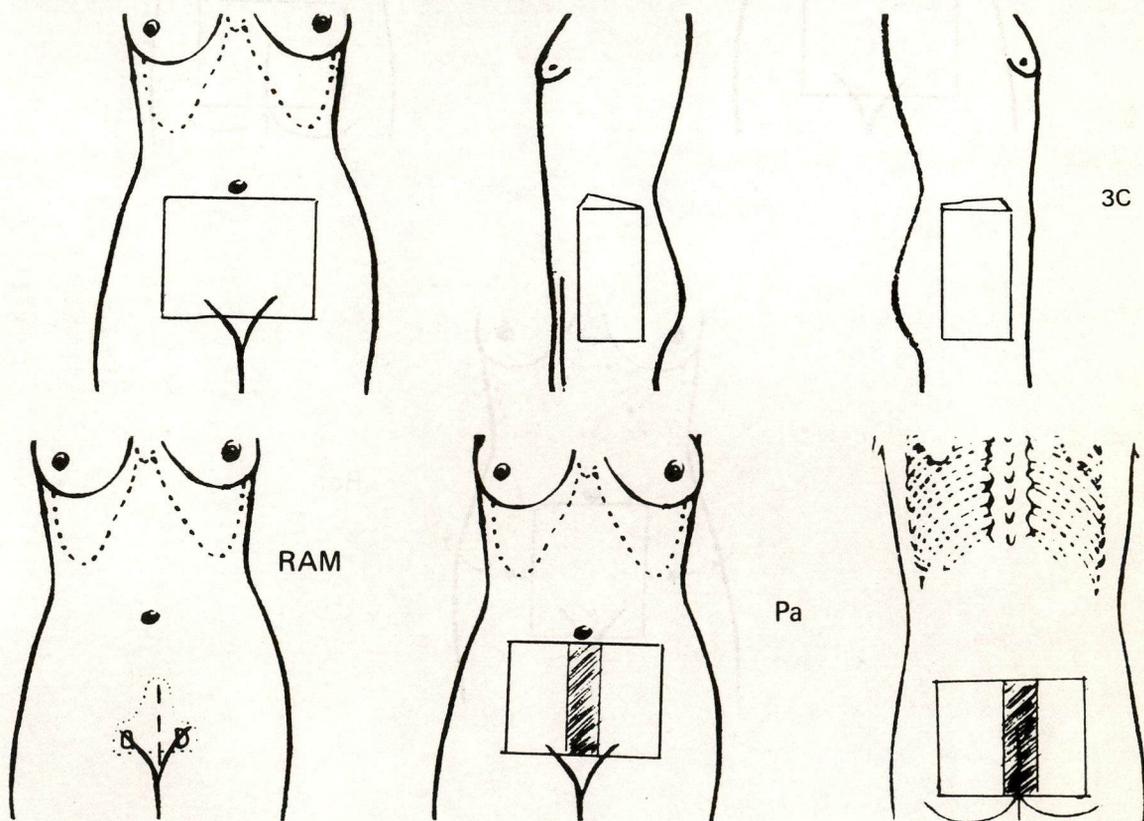


Figura 3 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica 3C – RAM – Pa (vide texto).

### 2.2.3. Técnica P – Rot

Utiliza-se esta modalidade técnica quando, por motivos de ordem clínica local, a aplicação intracavitária (RAM) não pode ou não deve ser realizada. A primeira etapa é a de paralelos e opostos (P) e, a segunda, a da

técnica rotatória. Nesta, com a paciente em decúbito dorsal, é localizado o campo anterior e o centro de rotação levado ao meio do DAP. A unidade gira em torno desse ponto. Nesta etapa a dose do ponto A é levada a 7.000 rads. Esta técnica está representada na Figura 4.

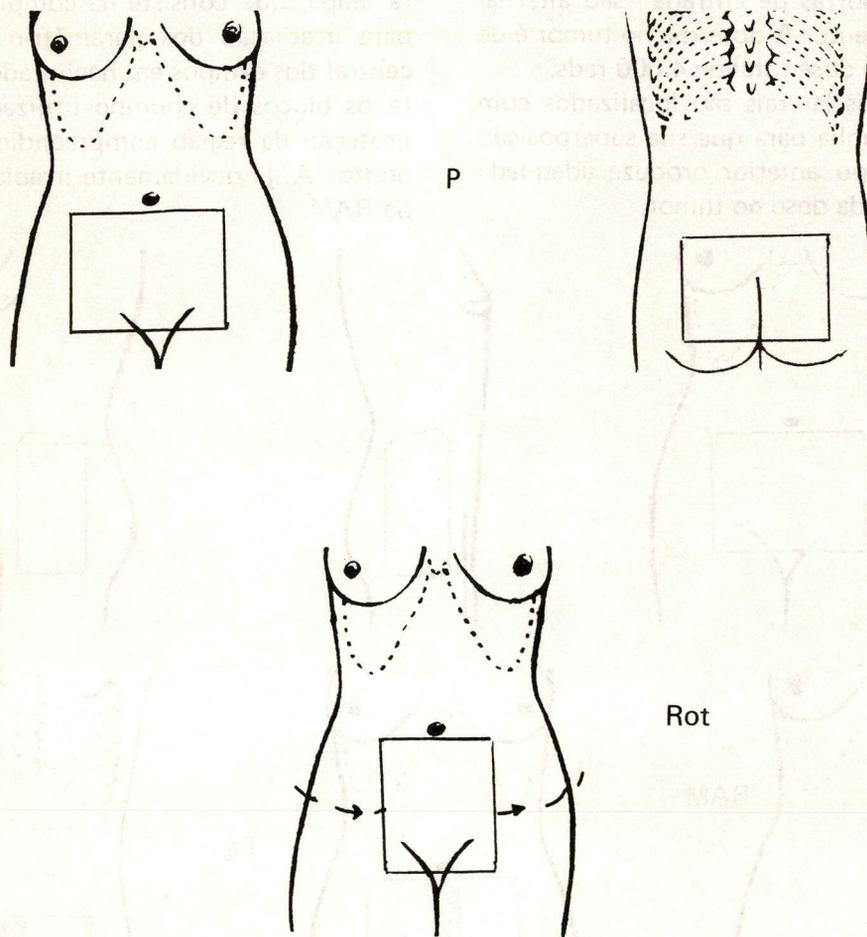


Figura 4 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica P – Rot (vide texto).

### 2.2.4. Técnica 3C – ROT

Nesta técnica são utilizadas as etapas 3C e Rot, descritas previamente. Esta técnica está esquematizada na Figura 5.

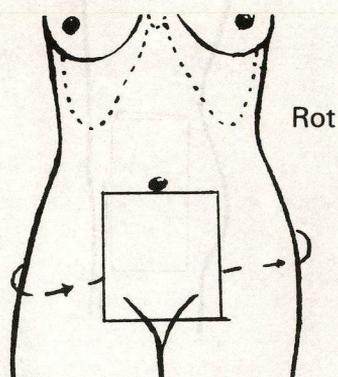
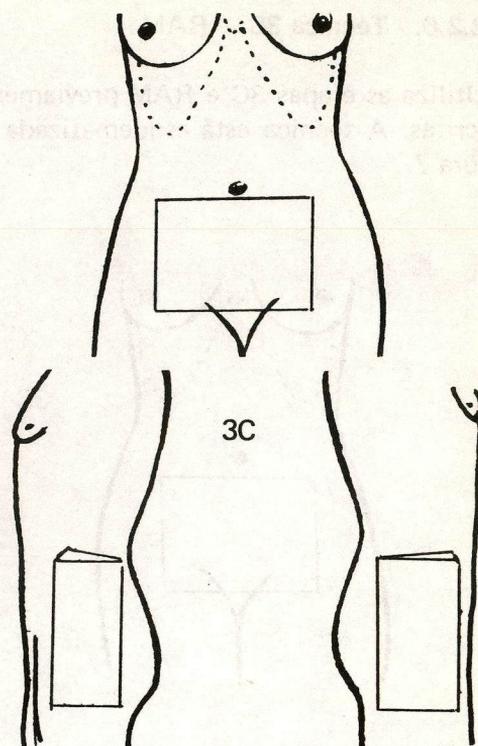


Figura 5 – Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica 3C – Rot (vide texto).



### 2.2.5. Técnica P – RAM

Utiliza as etapas P e RAM, descritas previamente. A Figura 6 mostra esquematicamente esta técnica.

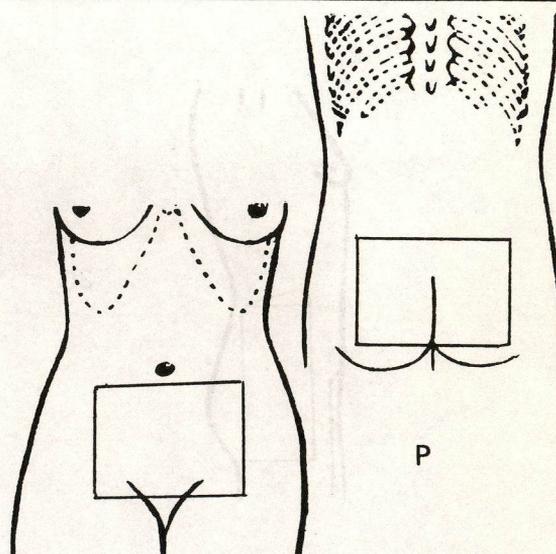
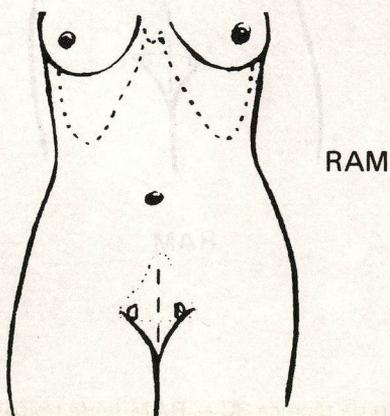


Figura 6 – Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica P – RAM (ver texto).

### 2.2.6. Técnica 3C – RAM

Utiliza as etapas 3C e RAM previamente descritas. A técnica está esquematizada na Figura 7.

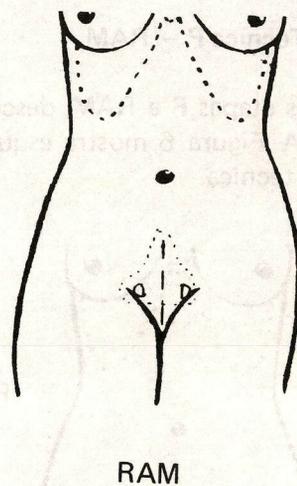
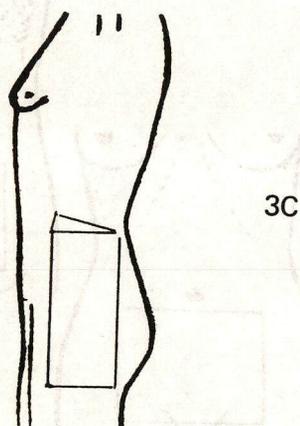
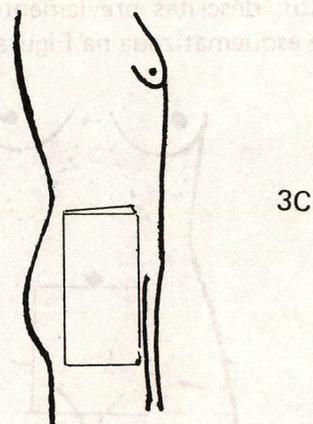
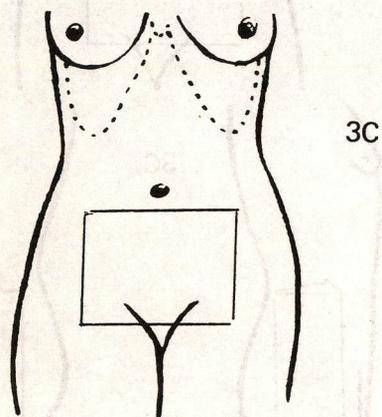


Figura 7 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica 3C – RAM (vide texto).

### 2.2.7. Técnica 3C – P

Esta técnica tem sido empregada quando, por motivos e condições de natureza clínica, não é possível outra alternativa. As etapas 3C e P foram previamente descritas.

A Figura 8 representa esquematicamente esta técnica.

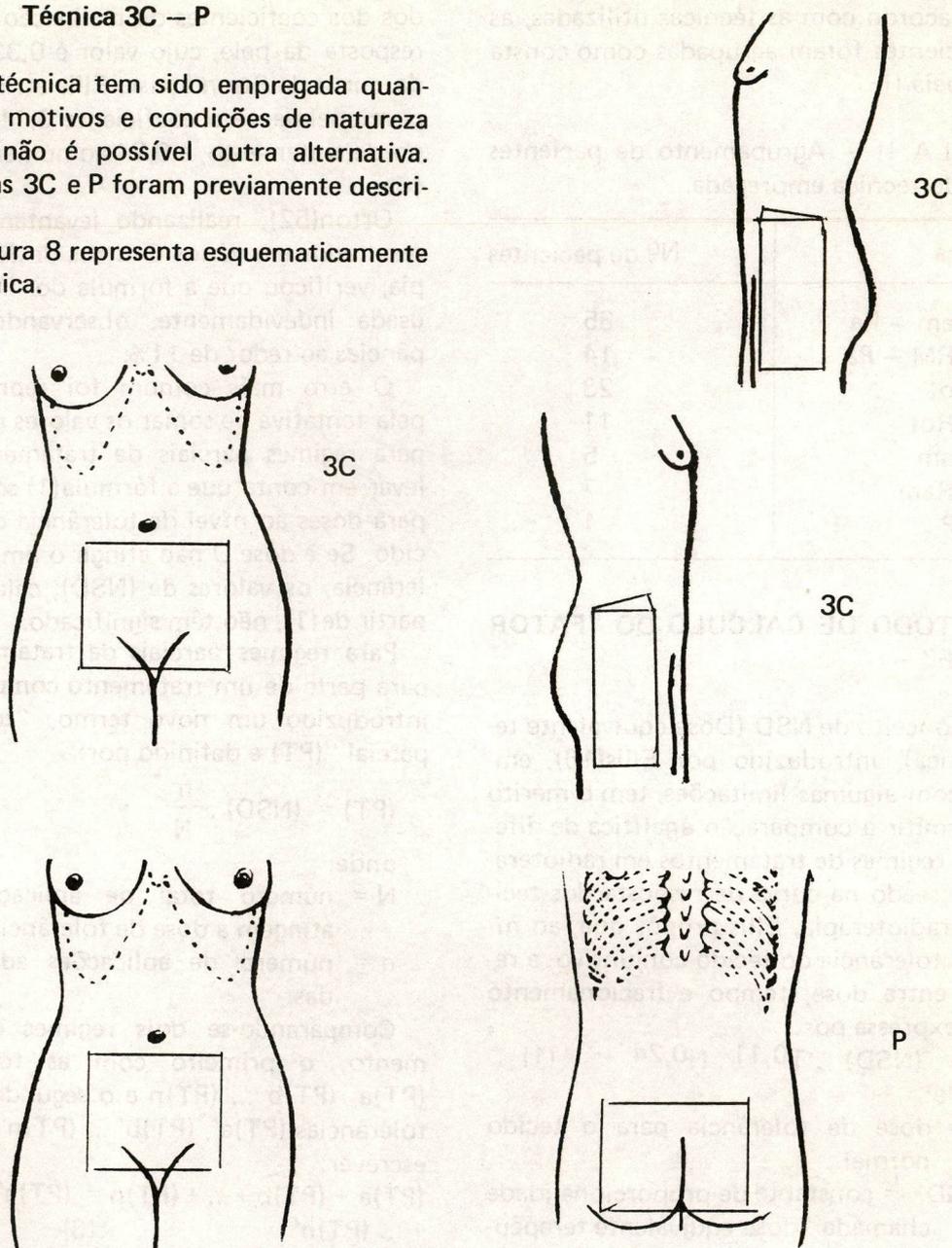


Figura 8 — Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica 3C – P (vide texto).

De acordo com as técnicas utilizadas, as 96 pacientes foram agrupadas como consta na Tabela II

TABELA II — Agrupamento de pacientes segundo técnica empregada.

| Técnica      | Nº de pacientes |
|--------------|-----------------|
| P — Ram — Pa | 35              |
| 3C — RM — Pa | 14              |
| P — Rot      | 23              |
| 3C — Rot     | 11              |
| P — Ram      | 5               |
| 3C — Ram     | 7               |
| 3C — P       | 1               |

### 3. MÉTODO DE CÁLCULO DO "FATOR TDF"

O conceito de NSD (Dose equivalente terapêutica), introduzido por Ellis(16), embora com algumas limitações, tem o mérito de permitir a comparação analítica de diferentes regimes de tratamentos em radioterapia. Baseado na curva de resposta dos tecidos à radioterapia, Ellis propôs que, ao nível de tolerância do tecido conjuntivo, a relação entre dose, tempo e fracionamento fosse expressa por:

$$D = (\text{NSD}) \cdot T^{0,11} \cdot N^{0,24} \quad (1)$$

onde:

D = dose de tolerância para o tecido normal

(NSD) (= constante de proporcionalidade chamada "dose equivalente terapêutica"

T = tempo total de tratamento

N = número de aplicações

Os coeficientes 0,11 e 0,24 foram obti-

dos dos coeficientes de inclinação da curva resposta da pele, cujo valor é 0,33, obtido da curva de Strandqvist. Ellis atribuiu proporcionalmente o coeficiente 0,11, ao tempo de tratamento, e 0,24 ao número de frações.

Orton(52), realizando levantamento de resultados em vários Centros de Radioterapia, verificou que a fórmula do "NSD" foi usada indevidamente, observando discrepâncias ao redor de 11%.

O erro mais comum foi representado pela tentativa de somar os valores de (NSD) para regimes parciais de tratamento, sem levar em conta que a fórmula(1) só é válida para doses ao nível de tolerância de um tecido. Se a dose D não atingir o limite de tolerância, os valores de (NSD), calculados a partir de(1), não têm significado.

Para regimes parciais de tratamento ou para parte de um tratamento completo, foi introduzido um novo termo, "tolerância parcial" (PT) e definido por:

$$(\text{PT}) = (\text{NSD}) \cdot \frac{n}{N} \quad (2)$$

onde:

N = número total de aplicações que atingem a dose de tolerância

n = número de aplicações administradas.

Comparando-se dois regimes de tratamento, o primeiro com as tolerâncias (PT)<sub>a</sub>, (PT)<sub>b</sub> ... (PT)<sub>n</sub> e o segundo com as tolerâncias (PT)<sub>a'</sub>, (PT)<sub>b'</sub> ... (PT)<sub>n'</sub>, pode-se escrever:

$$(\text{PT})_a + (\text{PT})_b + \dots + (\text{PT})_n = (\text{PT})_{a'} + (\text{PT})_{b'} + \dots + (\text{PT})_{n'} \quad (3)$$

de tal forma que os valores das "tolerâncias parciais" podem ser somados, sendo analiticamente independentes do valor de (NSD), como se mostrará a seguir.

Se D é a dose total, d, a dose por aplicação e N, o número de aplicações,  $D = N \cdot d$

Analogamente, o tempo total T pode ser escrito como  $T = X \cdot N$ , onde X é uma função do número de aplicações por semana.

Substituindo-se os valores, de D e T, na fórmula(1), obtém-se:

$$N = \left[ \frac{(\text{NSD})}{d} \cdot X^{0,11} \right]^{1,538} \quad (4)$$

Se se substituir o valor de N, fornecido em(4), na fórmula(2) obtém-se:

$$(\text{PT}) = n \cdot (\text{NSD})^{-0,538} \cdot d^{1,538} \cdot X^{-0,169} \quad (5)$$

Estes valores de PT, substituídos na equação (3), nos permitem cancelar o fator  $(\text{NSD})^{-0,538}$  presente em ambos os membros da expressão. Desta maneira, torna-se possível a comparação de regimes de tratamento sem a necessidade de se calcular o valor específico do (NSD) a nível de doses de tolerância.

A equação(5) pode ser reescrita na forma:

$$(\text{PT}) = (\text{NSD})^{-0,538} \cdot (\text{TDF}) \cdot 10^3 \quad (6)$$

onde:

$$(\text{TDF}) = n \cdot d^{1,538} \cdot X^{-0,169} \cdot 10^{-3} \quad (7)$$

$10^{-3}$  = fator de escala

Substituindo os valores de (6) na expressão (3), após cancelamentos dos fatores comuns em ambos os membros da expressão, tem-se:

$$(\text{TDF})_a + (\text{TDF})_b + \dots + (\text{TDF})_n = (\text{TDF})_a' + (\text{TDF})_b' + \dots + (\text{TDF})_n'$$

de tal forma que a soma das "tolerâncias parciais" se resume na soma dos "fatores (TDF)" para diferentes tratamentos par-

ciais, e pode-se, assim, obter, como resultado final, um único "fator (TDF)", representativo do regime completo de tratamento.

Os valores dos "fatores (TDF)", para vários regimes de tratamento, foram calculados por Orton e Ellis(52), e apresentados em tabelas, utilizadas neste trabalho.

O conceito do "fator (TDF)" aplica-se, também, à braquiritoterapia, quando se considera o tempo de tratamento em função da "taxa de dose" ou "ritmo de dose", ao invés do número de aplicações. Estes valores do "fator TDF" foram calculados por Orton(53) e apresentados em tabelas, que também foram utilizadas, neste trabalho.

O valor do "fator (TDF)" total de um tratamento é calculado pela soma dos valores dos "fatores (TDF)" parciais de cada uma de suas etapas. Quando entre uma etapa e a seguinte ocorre um intervalo de tempo sem tratamento (interrupção do tratamento), os "fatores (TDF)" correspondentes são corrigidos, usando-se as tabelas dos "fatores de decaimento"(52).

Os "fatores TDF" foram calculados para o tumor, considerado como o plano que contém os pontos A, e para o tecido subcutâneo do hipogástrico, considerado como o plano situado a 1cm de profundidade abaixo da pele, na parede anterior do abdômen.

Quando utilizadas técnicas de tratamento com doses diárias fixas em um determinado plano e doses variáveis em outro plano, torna-se necessário calcular e corrigir os valores do "fator TDF" em função desta variação de dose por aplicação, no plano considerado.

O cálculo dos valores do "fator TDF", para situações com doses variáveis em um plano e fixas no outro, foi processado pelo critério descrito por Wilson(77) e Ellis(17).

Os fatores de obtenção dos valores correspondentes ao "fator (TDF)" encontram-se na Tabela III. Nela estão representados os valores do "fator TDF", em função do diâmetro ântero-posterior e das doses-dia no subcutâneo do hipogástrio, em regime de tratamento com dose/dia fixa de 200 rads e dose total de 4.000 rads no tumor, correspondendo o "fator TDF" no tumor a 66 utilizando-se somente uma porta de entrada, por dia e de modo alternado, com acelerador linear de 4 Mev.

## RESULTADOS

### 1. PACIENTES TRATADAS

Os dados a serem analisados foram tabulados de acordo com a técnica de tratamento utilizada, e contém o número do prontuário da paciente, o diâmetro ântero-posterior da pelve (DAP cm), a dose em rads no tumor (Dose tu) e no tecido subcutâneo do hipogástrio (Dose sub), os valores calculados do "fator TDF" no ponto A (TDF tu) e no tecido subcutâneo do hipogástrio (TDF sub), assim como a avaliação clínica de fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio (fib. sub). Os sinais -, + e ++ indicam, respectivamente, a ausência ou o grau de fibroses presentes.

Tabela III – Valores do "fator TDF" no subcutâneo, para uma porta de entrada "por dia"

| DAP (cm) | Dose dia sub. **** (rads) |                   |  | TDF sub. *** |
|----------|---------------------------|-------------------|--|--------------|
|          | P. Entr. Ant. *           | P. Entr. Post. ** |  |              |
| 15       | 272                       | 134               |  | 70           |
| 16       | 280                       | 132               |  | 72           |
| 17       | 288                       | 128               |  | 74           |
| 18       | 296                       | 124               |  | 76           |
| 19       | 306                       | 120               |  | 78           |
| 20       | 314                       | 116               |  | 81           |
| 21       | 324                       | 112               |  | 83           |
| 22       | 334                       | 110               |  | 86           |
| 23       | 342                       | 104               |  | 87           |
| 24       | 354                       | 102               |  | 90           |
| 25       | 364                       | 98                |  | 94           |
| 26       | 376                       | 96                |  | 94           |

\* P. Ent. Ant. = Porta de entrada Anterior

\*\* P. Ent. Post. = Porta de entrada Posterior

\*\*\* TDF sub.: "fator TDF" calculado no plano do tecido subcutâneo do hipogástrio

\*\*\*\* Dose dia sub.: Dose, no tecido subcutâneo do hipogástrio.

Tabela IV — Pacientes tratadas pela técnica P — RAM — Pa  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 3322         | 19       | 6.000     | 163     | 112      | —         |
| 3438         | 19       | 6.000     | 174     | 112      | +         |
| 3518         | 20       | 6.000     | 141     | 115      | —         |
| 3568         | 24       | 6.000     | 179     | 128      | +         |
| 3569         | 24       | 6.000     | 169     | 127      | +         |
| 3628         | 24       | 6.000     | 174     | 128      | +         |
| 3648         | 25       | 6.000     | 179     | 123      | ++        |
| 3705         | 20       | 6.000     | 140     | 115      | ++        |
| 3711         | 21       | 6.000     | 174     | 118      | +         |
| 3725         | 21       | 6.000     | 157     | 118      | +         |
| 3742         | 21       | 6.000     | 174     | 118      | +         |
| 4381         | 16       | 7.000     | 183     | 113      | +         |
| 4473         | 15       | 6.000     | 163     | 103      | —         |
| 4730         | 17       | 7.000     | 174     | 109      | —         |
| 4908         | 18       | 6.000     | 174     | 112      | +         |
| 4976         | 18       | 6.000     | 174     | 112      | —         |
| 5066         | 16       | 6.000     | 174     | 109      | —         |
| 5079         | 16       | 6.000     | 174     | 109      | —         |
| 5222         | 29       | 6.000     | 174     | 139      | ++        |
| 5473         | 18       | 6.000     | 149     | 102      | —         |
| 5601         | 20       | 7.000     | 174     | 115      | ++        |
| 5604         | 17       | 7.000     | 169     | 128      | ++        |
| 6082         | 14       | 6.000     | 139     | 93       | —         |
| 6155         | 21       | 6.000     | 141     | 118      | +         |
| 6217         | 21       | 6.000     | 148     | 118      | +         |
| 6409         | 27       | 6.000     | 174     | 136      | ++        |
| 6497         | 18       | 6.000     | 174     | 112      | —         |
| 6550         | 18       | 6.000     | 174     | 112      | —         |
| 6625         | 21       | 6.000     | 189     | 118      | +         |
| 6764         | 22       | 6.000     | 174     | 122      | +         |
| 6873         | 20       | 6.000     | 122     | 100      | —         |
| 7905         | 24       | 6.000     | 148     | 128      | ++        |
| 8336         | 26       | 7.000     | 174     | 148      | ++        |
| 9041         | 21       | 6.000     | 174     | 118      | +         |
| 10069        | 18       | 6.000     | 174     | 102      | —         |

### 1.1. Pacientes tratadas pela Técnica P – RAM – Pa

Trinta e cinco pacientes foram tratadas pela técnica descrita como P – RAM – Pa, quatro classificadas no estadiamento clínico I, 16 no II e 15 no III.

Por esta técnica, todas as pacientes receberam a dose tumor de 8.000 rads (tabela IV).

### 1.2. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – RAM – Pa

Quatorze pacientes foram tratadas por esta técnica, três compreendidas no estadiamento clínico I, sete no II e quatro no III. Todas receberam a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela V).

Tabela V – Pacientes tratadas pela técnica 3C – RAM – Pa  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 7044         | 20       | 6.000     | 174     | 109      | –         |
| 7224         | 24       | 6.000     | 174     | 101      | –         |
| 7226         | 19       | 6.000     | 174     | 85       | –         |
| 7300         | 22       | 5.000     | 149     | 74       | –         |
| 7322         | 20       | 6.000     | 175     | 91       | –         |
| 7389         | 22       | 5.500     | 174     | 84       | –         |
| 7616         | 24       | 5.000     | 147     | 102      | –         |
| 8036         | 22       | 6.000     | 143     | 112      | ++        |
| 8509         | 20       | 6.000     | 174     | 99       | –         |
| 8782         | 18       | 6.000     | 174     | 90       | –         |
| 8833         | 16       | 6.000     | 125     | 90       | –         |
| 8941         | 21       | 7.000     | 174     | 95       | –         |
| 9268         | 21       | 6.000     | 174     | 100      | –         |
| 9321         | 22       | 6.000     | 174     | 94       | –         |

### 1.3. Pacientes tratadas pela Técnica P – Rot

Vinte e três pacientes foram tratadas por esta técnica, 14 compreendidas no estágio

clínico PO, duas no II, uma no III e seis no IV.

Onze pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e 12, a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela VI).

Tabela VI — Pacientes tratadas pela técnica P — Rot  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 3417         | 25       | 5.000     | 99      | 108      | —         |
| 3435         | 24       | 5.500     | 115     | 120      | +         |
| 3712         | 16       | 5.000     | 99      | 89       | —         |
| 3978         | 18       | 5.500     | 115     | 93       | —         |
| 4169         | 19       | 5.000     | 99      | 89       | —         |
| 4227         | 18       | 5.000     | 99      | 87       | —         |
| 4239         | 20       | 5.000     | 99      | 98       | —         |
| 4771         | 22       | 6.000     | 109     | 106      | +         |
| 5234         | 20       | 5.500     | 115     | 98       | +         |
| 5338         | 26       | 5.500     | 99      | 111      | +         |
| 5507         | 18       | 5.500     | 115     | 102      | +         |
| 5928         | 24       | 5.500     | 115     | 127      | +         |
| 5975         | 22       | 4.000     | 85      | 83       | —         |
| 6034         | 17       | 5.000     | 99      | 93       | —         |
| 6141         | 19       | 6.000     | 109     | 95       | —         |
| 6218         | 21       | 5.500     | 109     | 04       | +         |
| 6295         | 21       | 5.700     | 115     | 119      | +         |
| 6368         | 18       | 5.000     | 99      | 94       | —         |
| 6412         | 30       | 5.500     | 109     | 117      | +         |
| 6485         | 20       | 5.000     | 99      | 92       | —         |
| 6738         | 20       | 4.500     | 99      | 92       | —         |
| 10141        | 22       | 5.500     | 115     | 105      | —         |
| 10195        | 20       | 5.000     | 99      | 98       | —         |

#### 1.4. Pacientes tratadas pela Técnica 3C — Rot

Onze pacientes foram tratadas por esta técnica, quatro compreendidas no estadia-

mento clínico PO, duas no I, duas no II, uma no III e duas no IV.

Seis pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e cinco a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela VII).

Tabela VII – Pacientes tratadas pela técnica 3C – Rot  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 7104         | 23       | 5.500     | 114     | 98       | –         |
| 7285         | 18       | 4.500     | 99      | 85       | –         |
| 7298         | 24       | 5.000     | 99      | 87       | –         |
| 7394         | 18       | 5.500     | 107     | 81       | –         |
| 7545         | 21       | 5.500     | 115     | 93       | –         |
| 7592         | 17       | 5.000     | 111     | 87       | –         |
| 7654         | 22       | 5.000     | 99      | 90       | –         |
| 8176         | 21       | 5.000     | 99      | 87       | –         |
| 8351         | 21       | 5.000     | 99      | 70       | –         |
| 8377         | 22       | 5.000     | 111     | 70       | –         |
| 9300         | 17       | 5.000     | 99      | 70       | –         |

**1.5. Pacientes tratadas pela Técnica P – RAM**

Cinco pacientes foram tratadas por esta

técnica, três pacientes compreendidas no estadiamento clínico II e duas no III. Todas as pacientes receberam a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela VIII).

Tabela VIII – Pacientes tratadas pela técnica P – RAM  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 3925         | 16       | 4.600     | 128     | 109      | +         |
| 6054         | 20       | 5.200     | 134     | 102      | –         |
| 6746         | 24       | 4.600     | 128     | 109      | +         |
| 6804         | 24       | 5.000     | 174     | 111      | +         |
| 8031         | 19       | 4.000     | 141     | 82       | –         |

### 1.6. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – P

Por esta técnica uma paciente compreen-

didada no estadiamento clínico III foi tratada, tendo recebido a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela IX).

Tabela IX – Paciente tratada pela Técnica 3C – P  
Resultado

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 8504         | 20       | 7.000     | 15      | 77       | –         |

### 1.7. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – RAM

Sete pacientes foram tratadas por esta técnica, uma compreendida no estadiamen-

to clínico PO, quatro no II, uma no III e uma no IV.

Duas pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e cinco a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela X).

Tabela X – Pacientes tratadas pela técnica 3C – RAM  
Resultados observados em cada paciente

| Nº do Pront. | DAP (cm) | Dose sub. | TDF tu. | TDF sub. | Fib. sub. |
|--------------|----------|-----------|---------|----------|-----------|
| 7039         | 30       | 4.500     | 150     | 96       | –         |
| 7507         | 21       | 6.000     | 166     | 101      | –         |
| 7586         | 23       | 4.000     | 101     | 60       | –         |
| 8051         | 9        | 4.000     | 135     | 70       | –         |
| 8139         | 30       | 3.000     | 141     | 70       | –         |
| 8716         | 22       | 4.000     | 99      | 55       | –         |
| 8895         | 18       | 5.500     | 140     | 81       | –         |

## 2. INCIDÊNCIA DE FIBROSE NO TECIDO SUBCUTÂNEO DO HIPOGÁSTRIO

Verificou-se a presença de fibrose actínica em 34 das 96 doentes, (35,4%).

De acordo com a classificação adotada quanto à intensidade fibroblástica, as pacientes podem ser assim agrupadas:

- a) fibrose acentuada (++) – oito casos
- b) fibrose moderada (+) – 26 casos ( )

## 3. INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE FIBROSE EM FUNÇÃO DOS VALORES DO "FATOR TDF SUBCUTÂNEO"

Correlacionando-se os casos com fibrose do tecido subcutâneo com os valores do

"fator TDF sub.", agrupados por faixas, obtém-se a incidência percentual (Tabela XI).

Com esses resultados obtém-se a curva de "dose resposta", que permite verificar a ocorrência de fibrose no tecido subcutâneo,

em função do "fator TDF" (Figura 9).

Verifica-se que para valores "TDF sub" iguais ou menores que 110 a ocorrência de fibroses foi 11,7%, quatro em 34 doentes e para valores acima de 111 a incidência de fibrose foi de 88,28%.

Tabela XI – Incidência percentual de fibrose no tecido subcutâneo no hipogástrico, em função do "fator TDF sub."

| TDF sub.  | Pacientes |             | Incidência percentual |
|-----------|-----------|-------------|-----------------------|
|           | total     | com fibrose |                       |
| < 80      | 9         | 0           | 0.0                   |
| 81 – 90   | 17        | 0           | 0.0                   |
| 91 – 100  | 19        | 1           | 5.2                   |
| 101 – 105 | 11        | 2           | 18.1                  |
| 106 – 110 | 6         | 1           | 16.6                  |
| 111 – 115 | 13        | 9           | 69.2                  |
| 116 – 120 | 10        | 10          | 100.0                 |
| > 121     | 11        | 11          | 100.0                 |

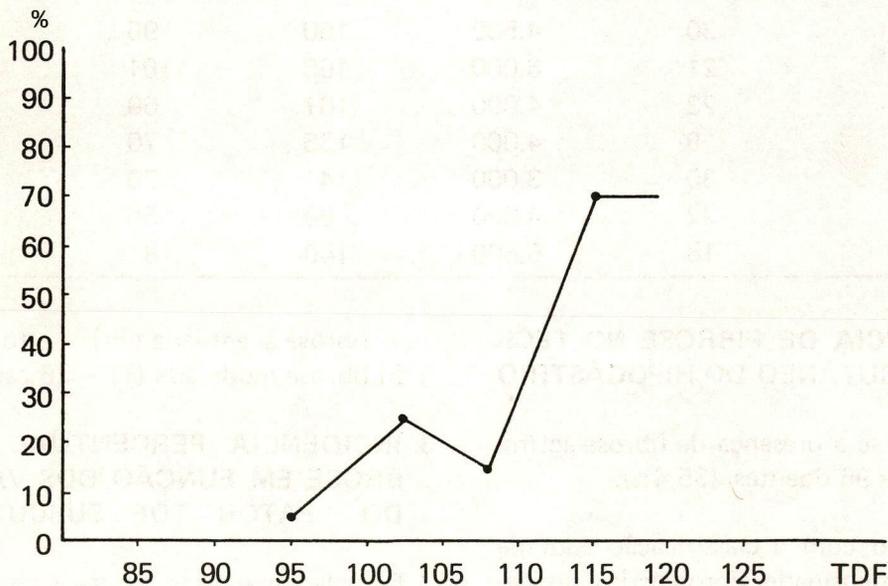


Figura 9 – Curva mostrando a variação percentual de incidência de seqüelas, em função do "fator TDF sub."

#### 4. INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE FIBROSE EM FUNÇÃO DAS DOSES NO SUBCUTÂNEO

Estabelecendo-se a relação entre o valor das doses em rads recebidas pelo tecido subcutâneo com a incidência da fibrose, e agrupando-se as pacientes de acordo com as

doses recebidas no subcutâneo, determina-se a incidência percentual de fibroses (Tabela XII).

Com esses resultados obtém-se a curva de "dose-resposta" que permite relacionar a ocorrência de fibrose no tecido subcutâneo, com a dose (Fig. 10).

Tabela XII — Incidência percentual de fibroses do subcutâneo do hipogástrio em função das doses totais recebidas pelo subcutâneo

| Dose subcutânea (rads) | Pacientes |             | Incidência percentual |
|------------------------|-----------|-------------|-----------------------|
|                        | total     | com fibrose |                       |
| 4.000                  | 6         | 0           | 0.0                   |
| 4.000                  | 5         | 1           | 20.0                  |
| 5.000                  | 19        | 1           | 5.2                   |
| 5.500                  | 16        | 8           | 50.0                  |
| 6.000                  | 43        | 20          | 46,5                  |
| 7.000                  | 7         | 4           | 57.1                  |

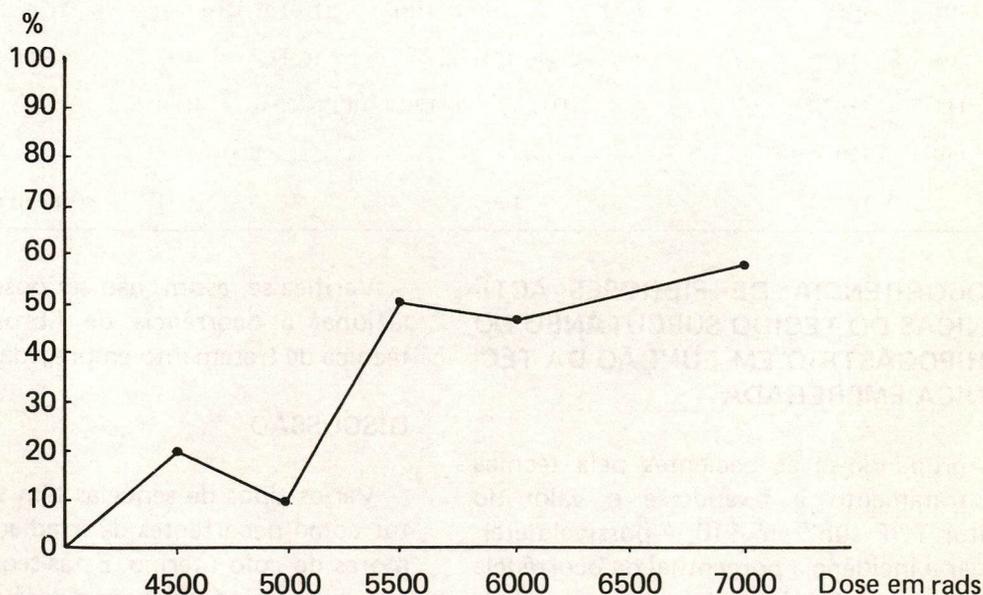


Figura 10 — Curva mostrando a variação percentual de incidência de seqüelas em função da dose recebida pelo tecido subcutâneo.

Assim, verificou-se a ocorrência de fibrose em 32 pacientes dentre 66 (48%), que receberam dose no tecido subcutâneo acima de 5.500 rads.

### 5. OCORRÊNCIA DE FIBROSE NO TECIDO SUBCUTÂNEO EM FUNÇÃO DO DAP E DOS VALORES DO "FATOR TDF SUBCUTÂNEO"

Agrupando-se as pacientes, por faixas de

valores de "fator TDF sub." e distribuindo-as em função do diâmetro ântero-posterior, verifica-se a ocorrência de fibroses, em função de ambos os valores (Tabela XIII).

Verifica-se que, em geral, para um mesmo diâmetro ântero-posterior da pelve, a incidência de fibrose no subcutâneo aumenta com a elevação dos valores do "fator TDF".

Tabela XIII – Fibrose relacionada com DAP (cm) e "fator TDF sub."

| TDF sub   | Nº PACIENTES |      |      |      |          |          |           |          |       |      |      |       |       |       |
|-----------|--------------|------|------|------|----------|----------|-----------|----------|-------|------|------|-------|-------|-------|
|           | (cm)         | 14   | 15   | 16   | 17       | 18       | 19        | 20       | 21    | 22   | 23   | 24    | 25    | >25   |
| < 80      |              |      |      |      | 1(-)     | 1(-)     | 1(-)      | 1(-)     | 3(-)  | 1(-) |      |       |       | 1(-)  |
| 81 - 90   |              |      | 3(-) | 1(-) | 5(-)     | 3(-)     |           | 1(-)     | 3(-)  |      | 1(-) |       |       |       |
| 91 - 100  | 1(-)         |      |      | 1(-) | 2(-)     | 1(-)     | 7(-)1(+)  | 3(-)     | 1(-)  | 1(-) |      |       |       | 1(-)  |
| 101 - 105 |              | 1(-) |      |      |          | 2(-)1(+) | 1(-)      | 1(-)1(+) | 1(-)  |      |      | 2(-)  |       |       |
| 106 - 110 |              |      | 2(-) | 1(-) |          |          | 1(-)      |          | 1(+)  |      | 1(+) | 1(-)  |       |       |
| 111 - 115 |              |      | 1(+) |      | 3(-)1(+) | 1(-)1(+) | 1(-)2(++) |          | 1(++) |      | 1(+) |       |       | 1(+)  |
| 116 - 120 |              |      |      |      |          |          |           | 8(+)     |       |      | 1(+) |       |       | 1(+)  |
| > 121     |              |      |      |      | 1(++)    |          |           |          | 1(+)  |      | 4(+) | 1(++) | 1(++) | 3(++) |

### 6. OCORRÊNCIA DE FIBROSES ACTÍNICAS DO TECIDO SUBCUTÂNEO DO HIPOGÁSTRIO EM FUNÇÃO DA TÉCNICA EMPREGADA

Agrupando-se as pacientes pela técnica de tratamento e fixando-se o valor do "fator TDF sub" em 110, é possível determinar a incidência porcentual da ocorrência de fibroses do tecido subcutâneo para cada técnica de tratamento utilizada (Tabela XIV).

Verifica-se, assim, não ser possível correlacionar a ocorrência de fibroses com a técnica de tratamento empregada.

### DISCUSSÃO

Vários tipos de seqüelas têm sido descritos como decorrentes da irradiação dos tumores do colo uterino. Estas seqüelas estão sempre relacionadas com a dose administrada, com a técnica e esquemas de tratamento utilizados(21, 39).

Tabela XIV – Incidência percentual de fibroses de acordo com a técnica utilizada e os valores do "fator TDF".

| Técnica de Tratamento | Pacientes tratadas |          |      |           |          |       |
|-----------------------|--------------------|----------|------|-----------|----------|-------|
|                       | TDF < 110          |          |      | TDF > 110 |          |       |
|                       | sem fib.           | com fib. | %    | sem fib.  | com fib. | %     |
| P – RAM – Pa          | 8                  | 0        | 0,0  | 5         | 22       | 81,5  |
| 3C – RAM – Pa         | 13                 | 0        | 0,0  | 0         | 1        | 100,0 |
| P – Rot               | 14                 | 4        | 22,0 | 0         | 5        | 100,0 |
| 3C – Rot 11           | 11                 | 0        | 00,0 | 0         | 0        | 0,0   |
| P – RAM               | 3                  | 1        | 25,0 | 0         | 1        | 100,0 |
| 3C – RAM              | 7                  | 0        | 0,0  | 0         | 0        | 0,0   |
| 3C – P                | 1                  | 0        | 0,0  | 0         | 0        | 0,0   |

Em geral, o carcinoma plano celular do colo uterino requer, para seu controle terapêutico, doses elevadas de radiação, que alcançam níveis ao redor de 8.000 rads, calculadas nos principais pontos de referência (10, 11, 20).

Paterson e Parker(55), em 1937, introduziram em Radioterapia o chamado "Método de Manchester" para tratamento do câncer do colo e do corpo de útero. Nesta técnica, as doses foram estabelecidas em "roentgens", tendo como ponto de referência os chamados pontos A e B. Este método, mais tarde, foi aperfeiçoado por Todd(31) e cols., que estabeleceram regras apropriadas e organizaram tabelas para facilitar o cálculo das doses. Organizaram, também, as curvas de isodose para o estudo percentual da distribuição das doses em determinado volume pélvico. Atualmente,

no tratamento do câncer do colo do útero emprega-se a associação da telerradioterapia externa e da braquiritradioterapia intracavitária(48, 20, 45, 54), procurando-se evitar que os órgãos críticos sofram danos ou seqüelas graves. As reações ou complicações de pequena gravidade constituem riscos geralmente aceitos(35).

No tratamento de cada caso é obrigatório obedecer-se aos mais rigorosos princípios da técnica. No tratamento do câncer do colo do útero pela técnica P – RAM – Pa, obtém-se boa proteção das articulações coxo-femorais e da região ânus-retal(20). Pela técnica 3C – RAM – Pa, a proteção das articulações coxo-femorais é pouco adequada(38), ao passo que a proteção da região ânus-retal pode ser considerada satisfatória.

De modo geral, nos tratamentos baseados no conceito da "razão-terapêutica", as seqüelas, geralmente pouco freqüentes, se justificam quando se considera que o objetivo final é a cura clínica de uma neoplasia maligna.

Atualmente, com o advento dos aparelhos de supervoltagem, como os telecobaltoaplicadores e os aceleradores lineares, a pele é geralmente poupada.

O conhecimento da tolerância tecidual é indispensável, a fim de orientar adequadamente um tratamento. Assim, adota-se classificar os tecidos em radiosensíveis e radiorresistentes, em função da sua tolerância(58). Considera-se como **tolerância** de um tecido às radiações a propriedade de recuperar-se dos efeitos produzidos, de tal forma que, após determinado prazo, as alterações funcionais e anatômicas sejam compatíveis com a função normal do tecido(37, 58).

Por **sensibilidade** de um tecido considera-se a maior ou menor vulnerabilidade de seus elementos, em função quantitativa das doses administradas(37, 58).

Partindo de observações clínicas foram construídas tabelas, que classificam os tecidos em função do seu maior ou menor grau de sensibilidade. Estas tabelas facilitam a escolha de técnica radioterápica, determinando para cada tecido normal a dose de tolerância e, para cada tipo de neoplasia, a dose-tumor. Entre as várias tabelas organizadas, a mais completa é a de Rubin(61).

Os órgãos e os tecidos, cuja radiosensibilidade não deve ser ultrapassada, denominam-se "órgãos ou tecidos críticos" e aquela sensibilidade é limitante quanto à dose considerada (dose-tumor letal) para determinado tipo de neoplasia(55). Como de-

corrência deste conceito, surgiram as denominações de tumores radiorresistentes e tumores radiosensíveis.

**Tumor radiorresistente** é aquele para cuja destruição são necessárias doses acima da tolerância das estruturas normais de vizinhança(60). **Tumor radiosensível** é aquele que pode ser destruído por doses bem toleradas pelos tecidos vizinhos(60).

No tecido subcutâneo os efeitos biológicos são intensos, podendo ocasionar seqüelas tardias. Estas, embora de pequena gravidade, modificam a qualidade da sobrevivência, produzindo distúrbios de maior ou menor intensidade; são incomôdas para os doentes, em virtude de perturbações locais de natureza estética e/ou funcional. Ademais, as fibroses do tecido subcutâneo estão sujeitas a processos inflamatórios e a infecções. Estas são rebeldes aos tratamentos clínicos e, por vezes, exigem terapêutica cirúrgica. A estas alterações, ainda, juntam-se as de natureza psico-emocional.

No material estudado, a incidência de fibrose subcutânea do hipogástrico em um grupo de 96 pacientes foi de 34 casos (35,4%). Em oito (8,3%), a fibrose foi classificada como de intensidade acentuada, independentemente da técnica empregada.

Quando se analisa a Tabela XII, que correlaciona a incidência da fibrose com a dose total, verifica-se que as doentes submetidas a doses de 5.500 rads ou acima, desenvolveram \*fibroses actínicas em 48% dos casos.

Procurando-se informações utilizando somente o critério de dose total no tecido subcutâneo, omitem-se dados sobre o seu fracionamento, assim como do tempo total de tratamento. Desta forma, as informações serão inadequadas, não servindo como parâ-

metro isolado para estudos comparativos entre os vários regimes terapêuticos.

O conceito de "dose terapêutica equivalente" tem real valor na apreciação dos resultados em radioterapia. Sua fórmula original suscitou discussões e críticas em relação aos valores numéricos apresentados. Vários trabalhos experimentais(6, 19, 22, 26) e teóricos(41) foram publicados e, no entanto, seu conceito básico não foi modificado(27). Dos estudos realizados surgiram novas fórmulas matemáticas, aperfeiçoando a expressão original. Entre as modificações propostas para substituí-la, está o "fator TDF", cujo valor é analisado na presente investigação. A fórmula que introduz essa expressão permite avaliar e comparar, através de números simples, vários esquemas terapêuticos, além de correlacionar os efeitos biológicos das radiações em função de tempo, dose e fracionamento adotados.

Quando se analisa a Tabela XI, verifica-se que a incidência de fibrose foi de 88.2%, nas doentes cujos valores de "fator TDF" no subcutâneo foram iguais ou maiores do que 111. Quando os valores do "fator TDF" subcutâneo foram iguais ou menores de 110, essa incidência foi menos elevada. Pode-se, assim, fixar em 110 o valor do "fator TDF" como nível a partir do qual o aparecimento da fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio é mais comum.

Na Tabela XIII observa-se que nas pacientes com idêntico diâmetro ântero-posterior, a incidência de fibrose se eleva na proporção em que aumentam os valores do "fator TDF". Seis casos de fibrose acentuada, verificados em oito doentes, incidiram nas pacientes cujos valores do "fator TDF" no subcutâneo foram superiores a 121.

Pela Tabela XIV verifica-se que, indepen-

dentemente da técnica empregada, a incidência de fibrose actínica do tecido subcutâneo ocorre em função dos valores do "fator TDF". Assim, em 29 de 34 casos, a fibrose ocorreu em doentes cujo valor do "fator TDF" foi maior do que 110, e em apenas cinco, dentre 62 com valor menor que 110.

Fletcher(20) refere incidência de fibrose do tecido subcutâneo do hipogástrio, quando este tecido recebe doses acima de 5.500 rads e recomenda a técnica de irradiação da pelve pela telerradioterapia em campos paralelos e opostos, de forma que as duas "portas de entrada" sejam irradiadas no mesmo dia de tratamento, a fim de evitar as seqüelas.

Os dados fornecidos pela Tabela XI servem para demonstrar o valor do "fator TDF" para o estudo da tolerância de um tecido, comparativamente ao critério da dose total. Esta opinião é reforçada quando se constroem curvas de "dose-resposta" de um tecido às radiações(28).

A simples comparação da Figura 9 com a Figura 10 permite concluir que a expressão "dose em rads" não é suficiente para determinar a tolerância de um tecido às radiações.

Poucos trabalhos publicados mencionam a ocorrência de seqüelas em função do tratamento, quando analisadas sob o critério do "fator TDF", em virtude da recente introdução deste conceito. Dentre estes trabalhos, um se relaciona a lesões da mandíbula(76), outro à pele(70). Há, entretanto, publicações nos quais o "fator TDF" foi utilizado para a avaliação da resposta terapêutica e da tolerância dos tecidos normais(2).

O emprego do critério do "fator TDF"

permite, em alguns tipos de tumor, avaliar a resposta terapêutica pela modificação da técnica e do esquema terapêutico; possibilita, também, aumentar a dose no tumor sem ultrapassar a tolerância dos tecidos normais. Por outro lado, o critério do "fator TDF" tem sido utilizado em técnicas especiais no tratamento do câncer da bexiga(40).

No tratamento pelas radiações do carcinoma do colo uterino, o método mais empregado, nesta série, foi P — RAM — Pa. Este método facilita a reprodutibilidade diária das condições técnicas do tratamento; as reações sistêmicas são conhecidas e, em geral, bem toleradas(24, 35).

Já a técnica 3C — RAM — Pa apresenta o inconveniente de ter reprodutibilidade mais difícil, podendo ainda determinar seqüelas nas articulações coxo-femorais(38). Neste esquema terapêutico as reações sistêmicas costumam ser menos acentuadas.

Em determinadas circunstâncias, a braquirradioterapia intracavitária pode ser desaconselhada ou mesmo contra-indicada, como, por exemplo, na radioterapia pós-operatória, ou quando as condições locais não permitem a aplicação intracavitária adequada dos elementos radioativos. Nestes casos utiliza-se a técnica rotatória(46).

Os esquemas habituais de tratamento radioterápico recomendam doses de 1000 rads por semana, administrados em cinco dias seguidos. Para a braquirradioterapia intracavitária, recomenda-se o emprego de fontes radioativas de baixa energia, devendo a dose prescrita ser administrada em cerca de 70 horas.

Fletcher(20), ao recomendar a utilização de duas "portas de entrada" em telerradioterapia, no mesmo dia de tratamento, o

fez em função da dose no tecido subcutâneo calculada em rads.

Na presente série pode-se comparar a incidência de fibrose no tecido subcutâneo em função da dose total e do "fator TDF". A análise comparativa das Figuras 9 e 10 permite afirmar que a utilização do "fator TDF", para determinar a tolerância das regiões críticas, oferece maior precisão que o critério da dose total, em rads.

Dessa forma, sem modificar em linhas gerais a técnica anteriormente utilizada, aplicando o critério da equivalência do "fator TDF" e diminuindo apenas seus valores, pode-se conseguir redução na incidência de fibrose do tecido subcutâneo, sem diminuir a dose administrada no tumor.

Considerando-se que a fibrose do tecido subcutâneo constitui seqüela indesejável, é recomendável a utilização do cálculo pelos valores do "fator TDF" nos planejamentos terapêuticos.

Para tratamento do carcinoma do colo do útero, sem modificar o tempo de tratamento e a dose total no tumor, basta modificar o regime terapêutico, irradiando as "portas de entrada" no mesmo dia de tratamento, diminuindo desse modo os valores do "fator TDF" no tecido subcutâneo.

Mantendo a dose-tumor, pode-se construir a Tabela XV, baseada no "fator TDF" ao nível do tecido subcutâneo. Para os devidos cálculos, levam-se em consideração o DAP da pelve, a dose-dia no subcutâneo do hipogástrio, sendo esquema de tratamento com dose-dia fixa de 200 rads e dose total de 4.000 rads no tumor. O "fator TDF" tumor é igual a 66, utilizando-se as 2 portas de entrada por dia de tratamento, com acelerador linear de 4MeV.

Tabela XV: — Valores do "fator TDF sub.", para 2 "portas de entrada" por dia.

| CAP (cm) | Dose dia sub. (rads) | TDF sub. |
|----------|----------------------|----------|
| 15       | 203                  | 66       |
| 16       | 206                  | 67       |
| 17       | 208                  | 69       |
| 18       | 210                  | 71       |
| 19       | 213                  | 72       |
| 20       | 215                  | 74       |
| 21       | 218                  | 75       |
| 22       | 222                  | 77       |
| 23       | 223                  | 78       |
| 24       | 228                  | 81       |
| 25       | 231                  | 83       |
| 26       | 236                  | 85       |

Comparando os valores constantes da Tabela III com os da Tabela XV, verifica-se que as doses-tumor foram mantidas e que os valores do "fator TDF sub" diminuíram em cerca de 10%, o que explica a diminuição da fibrose.

Entre dois tipos de tratamento equivalentes, deverá merecer prioridade aquele que apresentar o menor valor do "fator

TDF". De acordo com esta norma de conduta, procuramos introduzir modificações técnicas que diminuíssem o valor do "fator TDF" no tecido subcutâneo, sem alterar a eficiência terapêutica. Com essa finalidade irradiamos as duas "portas de entrada" no mesmo dia de tratamento, ao invés de alterná-las, mantendo a mesma dose-tumor de 200 rads, diariamente.

### CONCLUSÕES

A fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio ocorreu em 34 de 96 pacientes (35,4%) de carcinoma do colo do útero, tratadas pelas radiações, doentes estas que se mantiveram sem sinais clínicos e ginecológicos de neoplasia evolutiva, durante pelo menos um ano.

Os presentes resultados indicam que o "fator TDF" se constitui no parâmetro mais objetivo para a previsão da ocorrência de seqüelas, no subcutâneo do hipogástrio.

Há elevação exponencial da incidência de fibrose, quando se ultrapassa o valor 110 para o "fator TDF", no subcutâneo.

Variações em torno de 10% do valor limite do "fator TDF" são significativas na previsão da ocorrência de seqüelas. A passagem do valor 120 para 105 corresponde à queda de 100% para 20% na incidência de seqüelas.

Anotações em função da dose medida em rads, no subcutâneo, não são significa-

tivas para a previsão da ocorrência de fibrose actínica, quando comparadas com anotações em função do "fator TDF"

Verifica-se que, para uma mesma espessura do tecido subcutâneo do hipogástrico, à medida que os valores do "fator TDF" aumentam, a ocorrência de fibrose se eleva.

Verifica-se, também, que não é possível correlacionar a ocorrência de fibrose actínica no subcutâneo do hipogástrico com as técnicas de tratamento empregadas.

A escolha de uma determinada técnica

de tratamento não se subordina, exclusivamente, ao cálculo do "fator TDF". É importante, no entanto, escolhida a técnica, que seja feito o cálculo do "fator TDF", não só para o tumor mas, também, para os tecidos normais vizinhos.

Baseados nesses dados deve-se irradiar as pacientes com câncer do colo do útero, utilizando diariamente todas as "portas de entrada", conseguindo-se uma redução do valor do "fator TDF", para o subcutâneo do hipogástrico.

### SUMMARY

It is well known today that radiotherapy is the most efficient method of treatment of the carcinoma of the cervix. It is usually accepted also that the incidence of some sequels is justifiable as soon as it be kept in the lowest level possible.

Trying to find out if this has correlation with the incidence of hypogastrium subcutaneous fibrosis, in the cervix carcinoma treatment, 96 patients treated at Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz were analysed. The incidence of fibrosis was

related to treatment technics, tumor dose and TDF factor.

The results indicated that TDF factor is the only one that can be directly related to the incidence of this sequels. The critical value for TDF factor was formed as 110, and any increase on it elevates the fibrosis incidence by a factor of 5.

It is recommended finally that the TDF calculation should be utilized as the main factor in the selection of the several parameters involved in this kind of treatment.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BERGONIE, J. & TRIBONDEAU, L. — Interprétation de quelques resultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. C. R. Acad. Sci. 143: 983-985, 1906.
02. BERRY, R.J.; WIERNIK, G. & PATTERSON, T.J.S. — Skin tolerance to fractionated X irradiation in the pig — how good a predictor is the NSD formula? Brit. J. Radiol. 47: 185-190, 1974.
03. BOTSTEIN, C. — Periodic fractionation of treatment. Progress in Radiation Therapy 2: 84-93, 1962.
04. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (REG. CAN. S. PAULO) — Incidência de câncer no Município de São Paulo, 1969 — 1975.
05. BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY — Depth dose for use in radiotherapy. Brit. J. Radiol. Suppl. 10, 1961.

06. BROWN, J.M. & PROBERT, J.C. — Long time recovery of connective tissue after radiation. *Radiology* 108: 205–207, 1973.
07. BUCHLER, A.D. & KLINE, J.C. — Radiation reactions in cervical cancer therapy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 111: 745–750, 1971.
08. BUSCHKE, F. & PARKER, R. Cancer of the female genitalia. In: *Radiation Therapy in Cancer Management*. New York, Grune & Stratton, 1972, p. 270–293.
09. CHAU, P.M.; FLETCHER, G.H.; RUTLEDGE, F.N. & DOOD, G.D. — Complications in high whole pelvis irradiation in female pelvic cancer. *Am. J. Roentg.* 87: 22–40, 1962.
10. COLE, M.P. — Radiotherapy for cervical cancer — Radium In: EASSON, E.C., ed. — *Cancer of the Uterine Cervix*. London, W.B. Saunders Co., 1973, p. 37–52.
11. COLE, M.P. — Radiotherapy for cervical cancer — X — rays. In: EASSON, E.C., ed. — *Cancer of the Uterine Cervix*. London, W.B. Saunders, Co., 1973, p. 53–76.
12. DEELEY, T.J. & HALE, B.T. — The past seventy-five years in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 46: 906–909, 1973.
13. EINHORN, N. — Frequency of severe complication after radiation therapy for cervical carcinoma. *Acta Radiol.* 14: 42–48, 1975.
14. ELLIS, F. — Fractionation and dose rate. *Brit. J. Radiol.* 36: 153–162, 1963.
15. ELLIS, F. — Dose, time and fractionation. A clinical hypothesis. *Clin Radiol.* 20: 1–7, 1969.
16. ELLIS, F. — Nominal standard dose and the ret. *Brit. J. Radiol.* 44: 101–108, 1971.
17. ELLIS, F.; SORENSEN, A. & LESCRENIER, C. — Radiation therapy schedules for opposing parallel fields and their biological effects. *Radiology* 111: 701–707, 1974.
18. FICHARDT, T. & JANSEN, C.R. — Cancer of the cervix uteri. Is there a “best method” for its management? *Med. Proceedings* 16: 247–252, 1970.
19. FISCHER, J.J. & FISCHER, D.B. — The determination of time dose relationships from clinical data. *Brit. J. Radiol.* 44: 785–792, 1971.
20. FLETCHER, G.H. — Squamous cell carcinomas of the uterine cervix. In: *Textbook of Radiotherapy*. 2<sup>nd</sup>, Phil, Lea & Febiger, 1973, p. 620–665.
21. FLETCHER, G.H. & CHASSAGNE, D. — Causes possibles de recto sigmoidites et de sigmoidites survenant après radiothérapie pour cancer du col. *J. Radiol. Eletrol. Med. Nucl.* 49: 639–641, 1968.
22. FOWLER, J.F. — Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the “ret” concept. *Brit. J. Radiol.* 44: 81–90, 1971.
23. FOWLER, J.F. — Dose time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models. *Brit. J. Radiol.* 36: 163–173, 1963.
24. FRANCIOSI, V.P. — Tumores de colo de útero. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 139–146, 1969.
25. FRANCIOSI, V.P. & LEDERMAN, M.V. — Noções físicas de Radioterapia. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 99–106, 1969.
26. HAGEMANN, R.F. & CONCANNON, J.P. — Time/dose relationships in abdominal irra-

- diation: a definition of principles and experimental evaluation. *Brit. J. Radiol.* 48: 545-555, 1975.
27. HALL, E.J. — Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 45: 81-97, 1972.
28. HELLMAN, S. — Cell kinetics, models and cancer treatment. Some principles for the radiation oncologist. *Radiology* 114: 219-223, 1975.
29. HENDEE, W.R. — Radiation dose. In: *Medical Radiation Physics*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970, p. 169-184.
30. HEWITT, H. Rationalizing radiotherapy: some historical aspects of the endeavour. *Brit. J. Radiol.* 46: 917-925, 1973.
31. JOHNS, H.E. & CUNNINGHAM, J.R. — Radium and radium dosage. In: *The Physics of Radiology*. 3<sup>rd</sup> ed., Illinois, Charles C. Thomaz, 1969, p. 471-531.
32. KALLMAN, R.F. — Methods for the Study of Radiation Effects on Cancer Cells. Manuscripto, 1975, a ser publicado.
33. KAPLAN H.S. — Radiobiology's contribution to Radiotherapy: Promise or mirage? Failla Memorial Lecture. *Radiat. Research* 43: 460-476, 1970.
34. LAJTHA, L.G. & OLIVER, R. — Some radiobiological considerations in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 34: 252-257. 1961.
35. LEDERMAN, M.V. — Reações orgânicas ao tratamento radioterápico. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 163-164, 1969.
36. LEDERMAN, M.V. & VIZEU, D.M. — Installation, operation and maintenance of the L.A. Clinac 4 at Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz. *Proc. 1<sup>o</sup> Conf. Latino Americana de Física em Medicina e Proteção Radiológica*, São Paulo, 1972.
37. LEDERMAN, M.V. — Estudo da dose terapêutica equivalente em tratamentos radioterápicos de meduloblastoma. *Rev. Bras. Cancerologia* 1: 15-40, 1973 (Tese, Fac. Med. USP, 1972).
38. LEDERMAN, M.V.; BARRETO LINS, J.R.; MONTENEGRO, R.B. & MIOLA, U.J. — Cervix cancer treatment — Coxo femoral sequela. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* suppl. 1: 144, 1976.
39. LEE, K.H.; KAGAN, A.R. & NORMAN, A. — Analysis of dose, dose-rate and treatment time on the production of injuries by radium treatment for cancer of the uterine cervix. *Brit. J. Radiol.* 49: 430-440, 1976.
40. LITTBRAND, B. & EDINYR, F. — Preliminary results of bladder carcinoma irradiated with low individual doses and a high total dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* 1: 1059-1062, 1976.
41. LIVERSAGE, W.E. — A critical look at the ret. *Brit. J. Radiol.* 44: 91-100, 1971.
42. MANTELL, B.S. — The technical aspects of radiotherapy. In: *HOPE STONE, H.F. — Radiotherapy in Modern Clinical Practice*. London, Crosby Lookwood, 1976, p. 1 - 23.
43. MANZIONE, A. — Retite actínica por irradiação do carcinoma do colo uterino. São Paulo, 1972 (Tese de Doutorado, FMUSP).
44. MIOLA, U.J. & VIZEU, D.M. — Construção e uso de um aplicador tipo "Afterloading" para o tratamento do câncer do colo de

- útero. Proc: 2ª Conf. Latino Americana de Física Médica e Proteção Radiológica, Brasil, 1975.
45. MOSS, W. T.; BRAND, W.N. & BATTIFORA, H. — The cervix in Radiation Oncology, 4th ed. — Saint Louis, C.V. Mosby Co., 1973, p. 408–453.
46. MOTT, T.J.; MOULD, R.F. & NEWTON, K.A. — Experience in the treatment of carcinoma of the cervix using a rotational technique. Brit. J. Canar. 29: 66–71, 1974.
47. NAGELL, J.R. Jr.; PARKER, J.C. Jr.; MARUYAMA, Y.; UTLEY, J & LUCKETT, P. — Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer. Amer. J. Obstetr. Gynecol. 119: 727–732, 1974.
48. NELSON, J.H. Jr. — Uterine cervix. In: HOLLAND, J.F. & FREI, E. III. Cancer Medicine. Phil. Lea & FEBIGER, 1973 p. 1733–1743.
49. NEWMAN, A.; KATSARIS, J. & BLENDIS, L.M. — Small bond injury following pelvic irradiation: A common complication of Radiotherapy. GUT 14: 826, 1973.
50. NIAS, A.H.W. — Some comparisons of fractionation effects by erythema measurements on human skin. Brit. J. Radiol. 36: 183–187, 1963.
51. OLIVER, R. — Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. Brit. J. Radiol. 36: 178–182, 1963.
52. ORTON, C.G. & ELLIS, F. — A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy Brit. J. Radiol. 46: 529–533, 1973.
53. ORTON, C.G. — Time dose factors (TDFs) in brachytherapy. Brit. J. Radiol. 47: 603–607, 1974.
54. PATERSON, R. — The uterine cervix. In: The Treatment of Malignant Diseases by Radiotherapy, 2nd ed, London, Edward Arnolds Publishers, 1963, p. 337–363.
55. PATERSON, R. — General Principles. In: The treatment of Malignant Diseases by Radiotherapy. 2nd ed, London Edward Arnolds Publishers, 1963, p. 1–18.
56. REGATO, J.A. — Wilhelm Conrad Roentgen. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics 1: 133–139, 1975.
57. ROBBINS, S.L. — Lesões por agentes químicos e físicos. In: Patologia. 2ª ed. — Rio de Janeiro, Guanabara Koogan SA, 1969, p. 210–234.
58. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. Radiation histopathology. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders Co., 1968. p. 38–62.
59. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. — Skin and adnexa. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders, Co., 1968, p. 62–120.
60. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. — Radiopathologic basis of the modification of radiation response. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders, Co., 1968, p. 894–934.
61. RUBIN, P. & PULTER, C. — Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy. In: RUBIN, P. — Clinical Oncology for Medical Students and Physicians. 4th ed N. York of Rochester, 1974, p. 66–87.
62. RUDOLPH, J. — Cancer of the female genital tract. In: RUBIN, P. Clinical Oncology for

- Medical Students and General Physicians. 4th ed. N. York, Univ. of Rochester, 1974, p. 217-230.
63. RUSSEL, J.G.B. & RICHARDS, B. — A review of pelvimetry data. *Brit. J. Radiol.* 44: 780-784, 1971.
64. RUTLEDGE, F.N. & FLETCHER, G.H. — The role of surgery in irradiation therapy for cervical cancer. In: FLETCHER, G.H. — *Textbook of Radiotherapy*. Phil. Lea & Febiger, 1966, p. 474-484.
65. SAMBROOK, D.K. — Clinical aspects of fractionation and dose time relationships. *Brit. J. Radiol.* 36: 174-177, 1963.
66. SAMPAIO GOES Jr. J. — O problema do câncer de útero no Brasil. *MIN. SAÚDE — Cancer of the Uterus in Developing Areas*. Brasil, Editora do Min. Saúde, 1973, p. 49-58.
67. SÃO PAULO, FAC. MEDICINA — Manual de Regulamentos e Rotinas. *CLÍNICA GINECOLÓGICA DO DEPTO. OBST. GINECOLOGIA.*, São Paulo, Hospital das Clínicas, 1975.
68. SPALTHOLZ, W. — Músculos Abdominais. In: *Atlas de Anatomia Humana*. R. Janeiro. — Guanabara Koogan S.A. 1956, fig. 144-a 145-146.
69. STRANDQUIST, M. — Studien ueber die kumulative wirkung den Roentgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol. suppl.* 55: 1-300, 1944.
70. TURESSON, I & NOTTER, C. — Skin reactions after different fractionation schedules giving the same cumulative radiation effect. *Acta Radiol.* 14: 475-484, 1975.
71. U.I.C.C. — *TNM Classification of Malignant Tumours*, 2<sup>nd</sup>. Genève, 1974.
72. U.K. — The Hospital Physicist Association. A code of practice for the dosimetry of 2 to 35 MV X-rays and Caesium-137 and Cobalt-60 Gamma-ray beam. *Phys. Med. Biol.* 1: 1-8, 1969.
73. U.S.A. — Research Plan for Radiation Therapy. *Comittee for Radiation Oncology Studies*. A.C.R. 1975.
74. U.S.A. — Clinical Staging for Carcinoma of the Uterus. *American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting*, Washington, 1972.
75. VIZEU, D.M. — Simuladores em Radioterapia. Um luxo ou uma necessidade? *Rev. Assoc. Bras. Físicas em Medicina.* 13: 3-5. 1976.
76. WANG, C.C. & DOPPKE, K. — Osteoradionecrosis of the temporal bone. Consideration of Nominal Standard Dose. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Physics* 1: 881-884, 1976.
77. WILSON, C.S. & HALL, E.J. — On the advisability of treating all fields at each radiotherapy session. *Radiology* 98: 419-423, 1971.