



**QUALIS**  
**A2**



# **ANÁLISE DA TOXICIDADE E SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER CÉRVICO-UTERINO SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA 3D E IMRT: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

## **TOXICITY AND SURVIVAL ANALYSIS IN PATIENTS WITH CÉRVICO UTERINE CANCER SUBMITTED TO 3D RADIOTHERAPY AND IMRT: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

**Ednaldo Francisco Santos OLIVEIRA JÚNIOR<sup>1</sup>**

**Instituto Federal do Piauí (IFPI)**

**E-mail:** ednaldojunior.oliveira31@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2396-7655>

208

**Neusa Barros Dantas NETA<sup>2</sup>**

**Centro Universitário FACID**

**E-mail:** nbdn2@msn.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7127-1463>

**Denise Maria CHRISTOFOLINI<sup>3</sup>**

**Centro Universitário FMABC**

**E-mail:** denise.christofolini@fmabc.br

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9589-6417>

### **RESUMO**

**Introdução:** O câncer cérvico-uterino é um dos mais frequentes na mulher, sendo considerado um grave problema de saúde pública. A radioterapia é uma das modalidades de tratamento mais eficazes no combate ao câncer cérvico-uterino. As técnicas mais utilizadas são a conformacional (3D) e a intensidade modulada (IMRT). Ambos os métodos promovem efeitos adversos e não há consenso sobre a toxicidade sistêmica e o tempo de sobrevida associado a cada uma das terapias. **Objetivo:** Este estudo tem por finalidade verificar qual das radioterapias conformacional (3D) ou intensidade modulada (IMRT) apresentam menor toxicidade sistêmica (às hemárias, aos leucócitos, ao trato gastrointestinal e geniturinário) e maior tempo de sobrevida em

<sup>1</sup> Cirurgião-dentista. Tecnólogo em Radiologia. Mestre em Saúde da Família. Especialista em Oncologia. Professor Federal do Piauí - IFPI. ORCID: 0000-0003-2396-7655. ednaldojunior.oliveira31@gmail.com

<sup>2</sup> Cirurgiã-dentista. Doutora em Odontopediatria. Mestre em Odontologia. Especialista em Radiologia Odontológica. Professora do Centro Universitário FACID | DEVRY. ORCID: 0000-0001-7127-1463. nbdn2@msn.com

<sup>3</sup> Bióloga. Doutora em Genética. Mestre em Genética. Professora do Centro Universitário FMABC. ORCID: 0000-0001-9589-6417. denise.christofolini@fmabc.br

pacientes com câncer cérvico-uterino. Metodologia: Foi realizada a revisão sistemática com meta-análise. A busca foi realizada nos periódicos: PUBMED, Cochrane Library, Web of Science, Controlled-trials Database of clinical trials, Clinical Trials - US National Institute of Health, National Institute for Health and Clinical Excellence e Bireme. Os dados foram pesquisados até 01 de janeiro de 2020. Os descriptores utilizados foram cervical neoplasm, three-dimensional radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, systemic toxicity and overall and disease-free survival rates. Pelo menos dois revisores avaliaram independentemente os resultados da pesquisa, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés nos estudos incluídos. Os dados referentes ao Odds ratio (OR) foram agrupados na meta-análise usando o modelo de efeitos fixos. Resultados: Nove estudos, sendo 2 coortes e 7 casos-controle, foram incluídos na síntese quantitativa. Pacientes que receberam terapia IMRT exibiram menor toxicidade das células brancas (OR=0,54 IC95% 0,35-0,83; I<sup>2</sup>=63,0%), neutrófilos (OR=0,43 IC95% 0,29-0,64; I<sup>2</sup>=79,0%), geniturinária (OR=0,35 IC95% 0,20-0,59; I<sup>2</sup>=0,0%) e gastrointestinal (OR=0,46 IC95% 0,34-0,63; I<sup>2</sup>=82,8%) que indivíduos que receberam terapia 3D. Não houve diferença na incidência de sobrevida global e livre da doença por 2 anos e 3 anos (valor de p>0,05) entre as modalidades de tratamento. Conclusão: Esta meta-análise determinou que a radioterapia em câncer cérvico-uterino do tipo IMRT não foi superior a modalidade 3D ao observar a taxa de sobrevida global e livre da doença. Entretanto, a radioterapia do tipo IMRT provocou menor chance de toxicidade gastrointestinal, geniturinária, das células vermelhas, leucócitos e neutrófilos.

**Palavras-chave:** Toxicidade. Sobrevida. Câncer. Cérvico uterino. Radioterapia 3D. IMRT.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical-uterine cancer is one of the most frequent cancers in women and is considered a serious public health problem. Radiotherapy is one of the most effective treatment modalities in the fight against cervical cancer. The most used techniques are conformational (3D) and intensity modulated (IMRT). Both methods promote adverse effects and there is no consensus on the systemic toxicity and survival time associated with each of the therapies. **Objective:** This study aims to verify which of the conformational (3D) or intensity-modulated (IMRT) radiotherapies have lower systemic

toxicity (to red and white blood cells, gastrointestinal and genitourinary tracts) and longer survival time in patients with cancer cérvico-uterine. Methodology: A systematic review with meta-analysis was performed. The search was carried out in journals: , based on journals published in the PUBMED, Cochrane Library, Web of Science, Controlled-trials Database of clinical trials, Clinical Trials - US National Institute of Health, National Institute for Health and Clinical Excellence and Bireme. Data were searched until January 1, 2020. The search terms used were cervical neoplasm, three-dimensional radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, systemic toxicity and overall and disease-free survival rate, including systemic toxicity, and overall and free survival rates from the disease for 2 years and 3 years. At least two reviewers independently assessed search results, extracted data, and assessed risk of bias in included studies. Odds ratio (OR) data were pooled in the meta-analysis using the fixed effects model. Results: Nine studies, 2 cohorts and 7 control cases, were included in the quantitative synthesis. Patients who received IMRT therapy exhibited lower white cell toxicity ( $OR=0,54$  IC95% 0,35-0,83;  $I^2=63,0\%$ ), neutrophils ( $OR=0,43$  IC95% 0,29-0,64;  $I^2=79,0\%$ ), genitourinary ( $OR=0,35$  IC95% 0,20-0,59;  $I^2=0,0\%$ ) and gastrointestinal ( $OR=0,46$  IC95% 0,34-0,63;  $I^2=82,8\%$ ) than individuals who received 3D therapy. There was no difference in the incidence of global and disease-free survival for 2 years and 3 years ( $p$  value>0,05) between the treatment modalities. Conclusion: This meta-analysis determined that radiotherapy in cervical cancer of the IMRT type was not superior to the 3D modality when looking at the overall and disease-free survival rate. However, IMRT-type radiotherapy caused a lower chance of gastrointestinal, genitourinary, red cell, leukocyte and neutrophil toxicity.

**Keywords:** Toxicity. Survival. Cancer. Cérvico uterine. 3D Radiotherapy. IMRT.

## INTRODUÇÃO

O câncer cérvico-uterino, também conhecido como câncer de colo de útero, é um dos mais incidentes nas mulheres, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Aspectos como a ausência do exame preventivo (colpocitologia oncológica) e o diagnóstico tardio, são decisivos para o aumento das taxas de incidência e mortalidade femininas (Thuler, 2008).

A hipótese diagnóstica, o impacto da confirmação do câncer e seu tratamento afetam diretamente a qualidade de vida de um indivíduo. Visto que o impacto da radioterapia para o câncer cérvico-uterino pode se estender por todo o período de sobrevida. Desta forma, é importante conhecer se a maior parte dos efeitos adversos do tratamento é superada em curto e médio prazos ou se, pelo contrário, algumas consequências são persistentes e duradouras (Alves et al, 2012). No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer cérvico-uterino continuam elevadas porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Aproximadamente 10 a 15% das pacientes, apresentam a doença agressiva e desenvolvem metástase (migração por via sanguínea ou linfática de células cancerosas) nos três primeiros anos após a detecção do tumor primário (INCA, 2017).

O tratamento oncológico pode ser feito por quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia. A radioterapia é dividida em duas modalidades, a Teleterapia e a Braquiterapia. Estas modalidades são utilizadas de acordo com o grau de extensão da doença obtidas a partir do exame histopatológico. Entre os métodos mais utilizados no tratamento radioterápico estão o método tridimensional da Radioterapia Conformacional (3D) e radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) (Almeida e Pereira, 2008).

No tratamento de radioterapia, os órgãos mais comumente afetados pela radiação em pacientes com câncer cérvico-uterino incluem reto, cólon sigmoide, bexiga e intestino delgado. A reação aguda mais comum é a enterite, caracterizada por diarreia e cólicas abdominais. Geralmente começa na terceira semana de tratamento e ocorre em 2/3 das pacientes durante a radioterapia externa. A bexiga também pode ser afetada por dificuldade para urinar e aumento ou redução da frequência de micção. Estes sintomas ocorrem em 1/3 das pacientes e geralmente requerem medicamentos sintomáticos e monitoramento especial para evitar infecções (INCA, 2000).

Efeitos tardios incluem as retites e as cistites crônicas, as fistulas vésico vaginais e reto-vaginais, e os quadros de enterite com graus variáveis de obstrução intestinal. A intensidade da radiação depende da dose total, dose diária e volume irradiado. Eles ocorrem em aproximadamente 3 a 5% das pacientes com doença inicial e em aproximadamente 10 a 15% das pacientes com doença avançada. Cirurgia anterior,

doenças concomitantes e o uso de quimioterapia aumentam a incidência de complicações. Geralmente aparecem após o segundo ano de tratamento (INCA, 2000).

A limitação da técnica de IMRT é que a demarcação precisa dos limites do tumor não pode ser garantida. Assim, devido à especificidade anatômica da localização do alvo em casos de câncer cervical, o movimento do órgão pode fazer com que o alvo seja perdido. Portanto, a aplicação de IMRT no tratamento do câncer cérvico-uterino é altamente controversa. A comparação dos efeitos curativos de IMRT e 3D é crucial (Marrazzo, 2017).

Os dois métodos promovem efeitos colaterais em consequência do tratamento e não há consenso sobre o tempo de sobrevida associada a cada uma das terapias (Almeida e Pereira, 2008). Desta forma, este estudo comparou dois tipos de tratamentos radioterápicos para câncer cérvico-uterino e verificou qual das duas modalidades apresentam menor toxicidade sistêmica (às células vermelhas e brancas do sangue, ao trato gastrointestinal e geniturinário) e maior tempo de sobrevida através de uma revisão sistemática com meta-análise.

## METODOLOGIA

A presente revisão sistemática e meta-análise seguiu os itens das Diretrizes para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) (Liberati et al., 2009). A questão da presente meta-análise foi: “A radioterapia IMRT reduziria a toxicidade e melhoraria a sobrevivência em comparação com os resultados da radioterapia 3D em pacientes com câncer cérvico-uterino? ”.

### Estratégia de Busca

Os bancos de dados PUBMED ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/)); Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>); Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>); Controlled-trials Database of clinical trials (<http://www.controlled-trials.com>); Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>); National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>) e Bireme ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) foram pesquisados até 01 de agosto de 2019.

As palavras-chave usadas foram as seguintes: [Cervical neoplasm or Cancer of the Uterine Cervix or Uterine Cervical Neoplasms or Cervical Neoplasm, Uterine] and Three

dimensional radiotherapy and Intensity modulated radiotherapy and systemic toxicity and overall and disease-free survival rates. Foram incluídas publicações sem restrição de idioma.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão**

Os estudos foram selecionados para inclusão nesta análise de acordo com os seguintes critérios de seleção: Tipos de participantes: Mulheres com carcinoma cérvico-uterino diagnosticados por exame anatomo-patológico Tipos de Intervenção: Radioterapia em pacientes não tratados previamente Tipos de comparações: Radioterapia conformacional e radioterapia de intensidade modulada Tipos de desfechos: Toxicidade sistêmica e tempo de sobrevida Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) Relatos de casos, resumos de conferências, comentários e cartas aos editores foram excluídos; 2) Publicações duplicadas foram excluídas.

### **Extração dos Dados**

Dois revisores independentes realizaram a seleção da literatura, extração de dados e avaliação da qualidade. Eles examinaram primeiramente os títulos e resumos dos relatórios recuperados pelas buscas. De acordo com os critérios de inclusão, obteve-se cópias em texto completo de estudos que pareciam atender aos critérios de inclusão, ou quando as informações no título ou no resumo eram insuficientes para permitir fazer um julgamento claro da elegibilidade. Desacordos foram resolvidos através de discussão e consenso. As informações extraídas dos estudos elegíveis incluíram: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, número de participantes do estudo, idade do participante, região, estágio do câncer, se houve quimioterapia, cirurgia, dose de radioterapia, sobrevida, toxicidade genitourinária, gastrointestinal, células vermelhas, leucócitos e neutrófilos.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada usando as Escalas NewCastle (para estudos observacionais) e JADAD (para ensaios clínicos). A escala Newcastle-Ottawa avaliou oito quesitos divididos em três perspectivas: seleção dos grupos; comparabilidade dos grupos; apuração da exposição ou desfecho.

Cada quesito recebeu um ponto (marcado com um asterisco \*) com exceção do item comparabilidade que recebeu dois pontos. A pontuação máxima é nove, sendo que

para um a três pontos o estudo foi considerado de baixa qualidade, de quatro a seis moderada qualidade, e de sete a nove de alta qualidade (Rocha et al, 2018).

Os ensaios clínicos randomizados foram submetidos à análise de qualidade metodológica proposta por Jadad et al. (1996). Esta escala consistiu em cinco critérios, e variou de 0 a 5 pontos, na qual o escore menor que 3 indicou que o estudo possuía baixa qualidade metodológica e, dificilmente, seus resultados poderiam ser extrapolados para outros cenários.

## Análise Estatística

214

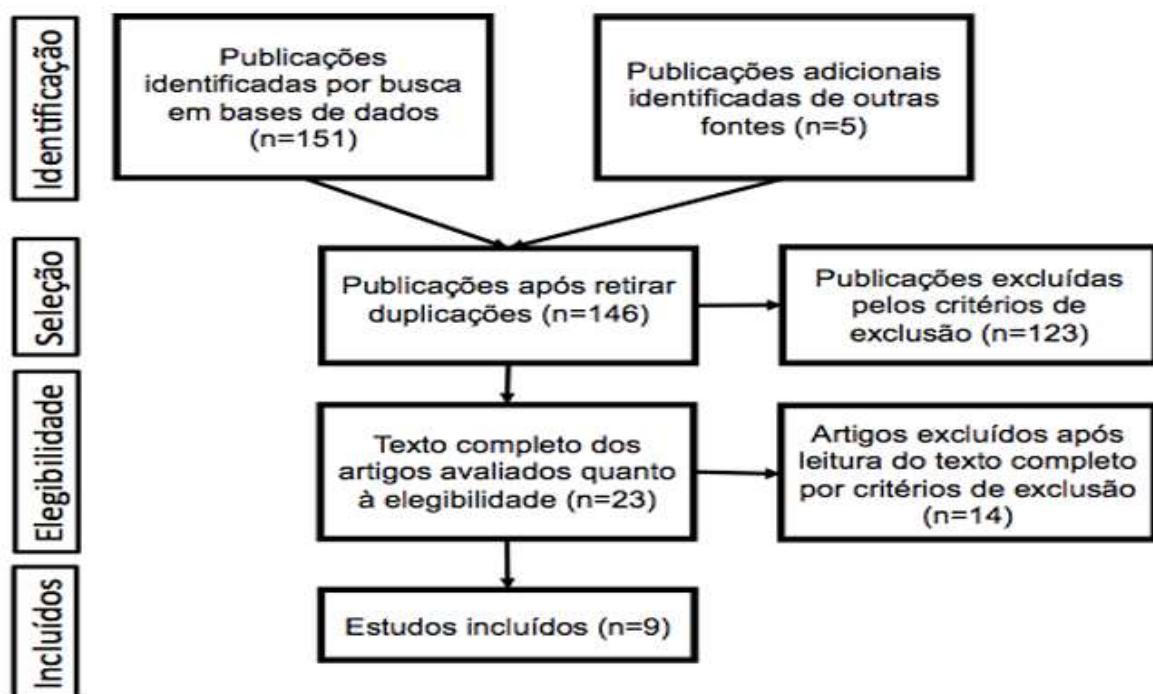
Todas as análises estatísticas foram realizadas usando RevMan 5.2 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Todos os resultados de sobrevida e medições de toxicidade dos estudos foram analisados com base em razões das chances (ORs) com um intervalo de confiança de 95% (95% CI). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou estatísticas I<sup>2</sup> ( $p \leq 0.50\%$  ou  $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Descrição dos Estudos Selecionados

Identificaram-se, no total, 151 publicações, em que 5 era publicação da literatura cinzenta (não científica). Avaliou-se os títulos e resumos dos 146 artigos restantes, porém 123 deles não atendiam aos critérios de inclusão. Assim, avaliou-se o texto completo de 23 artigos e, destes, excluíram-se 14, por não cumprirem os critérios necessários para inclusão (Figura 1). Finalmente, incluíram-se 9 artigos publicados entre 2012 e 2017: 2 ensaios clínicos e 7 estudos observacionais do tipo caso-controle. Características clínicas e resumo dos estudos selecionados estão descritos na Tabela 1.

**Figura 1:** Diagrama da avaliação e seleção dos artigos identificados.



**Fonte:** Próprio autor.

A população do estudo avaliada, o delineamento empregado no estudo, os desfechos avaliados, as estimativas de efetividade e seus correspondentes IC95% e valores de p, assim como a classificação do nível da evidência, foram descritos para cada artigo incluído nesta revisão (Tabela 1).

**Tabela 2:** Qualidade metodológica dos estudos incluídos de acordo com Escala NewCastle.

Primeiro autor, ano	Definição adequada de caso	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição dos controles	Comparabilidade dos grupos	Determinação da exposição	Método de determinação para os grupos	Taxa de não resposta	Total (*)	Qualidade
Ray e Sarkar, 2012	*				*	*	*		4	Moderada
Hui et al., 2014	*	*			*	*	*		5	Moderada
Isohashi et al., 2015	*	*			**	*	*		6	Moderada
Chang et al., 2016	*	*			**	*	*		6	Moderada
Lan et al., 2016	*	*			*	*	*		5	Moderada
Du Zhang et al., 2017	*	*			*	*	*		5	Moderada
Erpolat et al., 2014	*	*			**	*	*		6	Moderada

**Fonte:** Próprio autor.

**Tabela 3:** Qualidade metodológica dos estudos incluídos de acordo com Escala JADAD.

Primeiro autor, ano	Randomização	Duplo-cego	Descrição de exclusões e perdas	Método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado	Método de duplo-cego foi descrito e apropriado	Total (*)	Qualidade
Yu et al., 2014	*		*	*		3	Alta
Naik et al., 2016	*		*	*		3	Alta

**Fonte:** Próprio autor.

### Avaliação da Qualidade dos Estudos Selecionados

216

As tabelas 2 e 3 apresentam os artigos incluídos na revisão e os resultados concernentes à revisão inicial da qualidade, inclusive os escores atribuídos pelo critério de Newcastle para os estudos observacionais, Jadad modificado para ensaios clínicos. Escores mais altos representam melhor qualidade. Observaram-se limitações metodológicas na maior parte dos estudos, porém estas não pareceram comprometer a validade dos resultados, mas não resultaram em exclusão. Dos 9 estudos, 2 tiveram alta qualidade (Yu et al, 2014; Naik et al, 2016), 3 apresentaram moderada qualidade (Isohashi et al, 2015; Chang et al, 2016; Erpolat et al, 2014) e 4 apresentaram baixa qualidade (Ray e Sarkar, 2012; Hui et al, 2014; Lan et al, 2016; Du Zhang et al, 2017).

### Resultados da Metanálise

Nove estudos foram incluídos nesta meta-análise, publicados entre os períodos de 2012 e 2017 (Yu et al, 2014; Naik et al, 2016; Isohashi et al, 2015; Chang et al, 2016; Erpolat et al, 2014; Ray e Sarkar, 2012; Hui et al, 2014; Lan et al, 2016; Du Zhang et al, 2017). Foi avaliado o grau de toxicidade que os tratamentos radioterápicos ocasionavam as células vermelhas (Figura 2). Observou-se que não houve diferença estatística evidente ( $OR=1,00$  IC95% 0,75-1,32;  $I^2=3,0\%$ ).

Avaliou-se também o grau de toxicidade que os tratamentos radioterápicos ocasionavam as células brancas (Figura 3). Os pacientes que receberam terapia IMRT exibiram menor toxicidade das células brancas do que aqueles que receberam 3D ( $OR=0,54$  IC95% 0,35-0,83;  $I^2=63,0\%$ ). A análise agrupada revelou que a incidência de grau 3 da toxicidade às células brancas foi significativamente menor nos pacientes que

receberam terapia IMRT ( $OR=0,15$  IC95% 0,06-0,36;  $I^2=0\%$ ) do que entre os pacientes que receberam terapia 3D.

Na figura 4 observa-se o grau de toxicidade que os tratamentos radioterápicos ocasionavam aos neutrófilos. Os pacientes que receberam terapia IMRT exibiram menor toxicidade aos neutrófilos do que aqueles que receberam 3D ( $OR=0,43$  IC95% 0,29-0,64;  $I^2=79,0\%$ ). A meta-análise revelou que a incidência de grau 3 ( $OR=0,24$  IC95% 0,12-0,48;  $I^2=88,0\%$ ) e grau 2 ( $OR=0,45$  IC95% 0,25-0,79;  $I^2=84,0\%$ ) da toxicidade aos neutrófilos foram significativamente menores na paciente que receberam terapia IMRT do que entre os pacientes que receberam terapia 3D.

As figuras 5 e 6 evidenciam as toxicidades genitourinária e gastrointestinal, respectivamente. Observa-se que houve menor toxicidade genitourinária ( $OR=0,35$  IC95% 0,20-0,59;  $I^2=0,0\%$ ) e gastrointestinal aguda ( $OR=0,46$  IC95% 0,34-0,63;  $I^2=82,8\%$ ) no grupo submetido a radioterapia IMRT que no grupo submetido a radioterapia 3D. A análise agrupada revelou que a incidência de grau 3 ( $OR=0,27$  IC95% 0,13-0,56;  $I^2=0\%$ ) e grau 2 ( $OR=0,30$  IC95% 0,18-0,50;  $I^2=47,0\%$ ) da toxicidade gastrointestinal aguda foi significativamente menor nos pacientes que receberam terapia IMRT do que entre os pacientes que receberam terapia 3D.

Três dos estudos incluídos, representando 276 participantes, relataram taxa de sobrevida global e sobrevida livre da doença de 2 anos (Figura 7). Dois dos estudos incluídos, representando 134 participantes, relataram taxa de sobrevida global e sobrevida livre da doença de 3 anos (Figura 8). Não existia heterogeneidade entre os estudos e, portanto, um modelo de efeitos fixos foi escolhido.

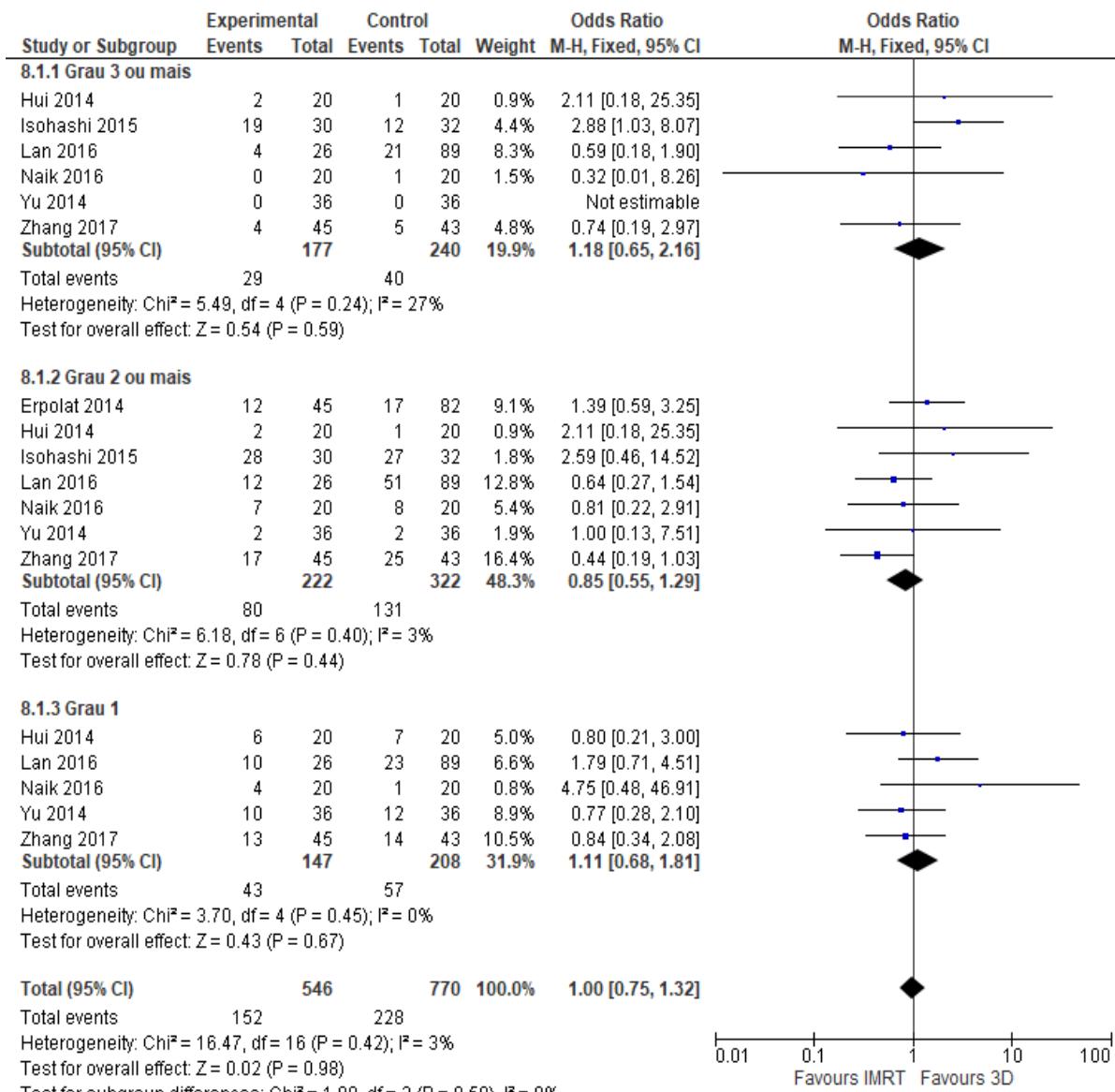
Não houve diferença na incidência de sobrevida global ( $OR=1,13$  IC95% 0,46 2,78;  $I^2=0,0\%$ ) e livre da doença ( $OR=1,04$  IC95% 0,53-2,07;  $I^2=0,0\%$ ) por 2 anos entre as modalidades de tratamento radioterápico (Figura 6). Não houve diferença na incidência de sobrevida global ( $OR=1,49$  IC95% 0,60-3,69;  $I^2=0,0\%$ ) e livre da doença ( $OR=2,03$  IC95% 0,90-4,58;  $I^2=68,0\%$ ) por 3 anos entre as modalidades de tratamento radioterápico (Figura 9).

## Viés de Publicação

Para investigar o possível viés de publicação, foi examinado o gráfico de funil com pseudolimites de confiança de 95% dos estudos selecionados ao avaliar a mudança na

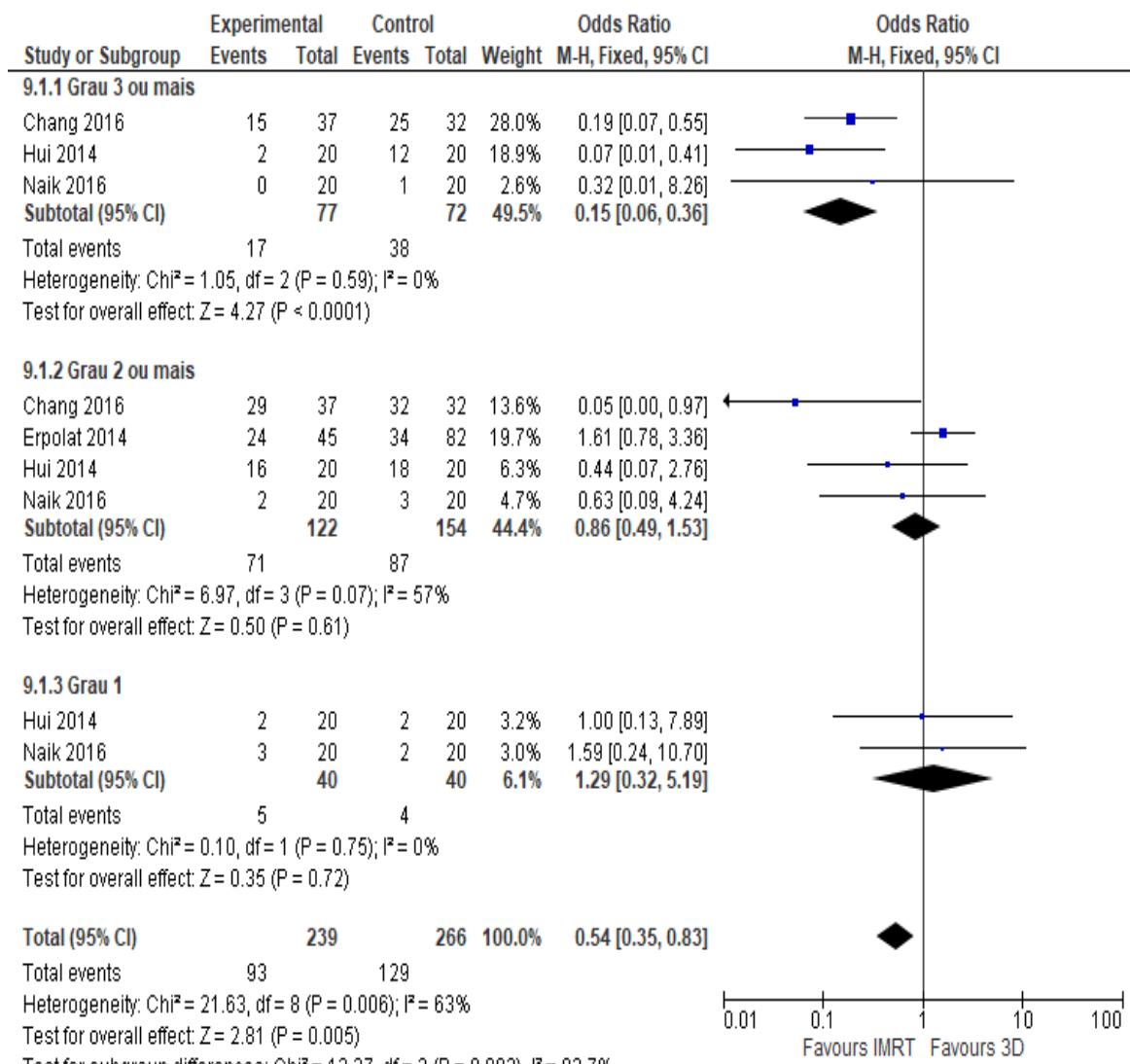
razão de risco log de toxicidade, sobrevida global e livre da doença (Figura 8). O eixo vertical representa o tamanho do estudo (erro padrão), enquanto o eixo horizontal representa o tamanho do efeito (razão de risco log). Com base nisso, existe baixo viés de publicação, porque há distribuição simétrica de estudos em ambos os lados da média.

**Figura 2:** Gráfico tipo forest plot dos diferentes graus de toxicidade as células vermelhas com tratamento radioterápico IMRT e 3D-CRT.



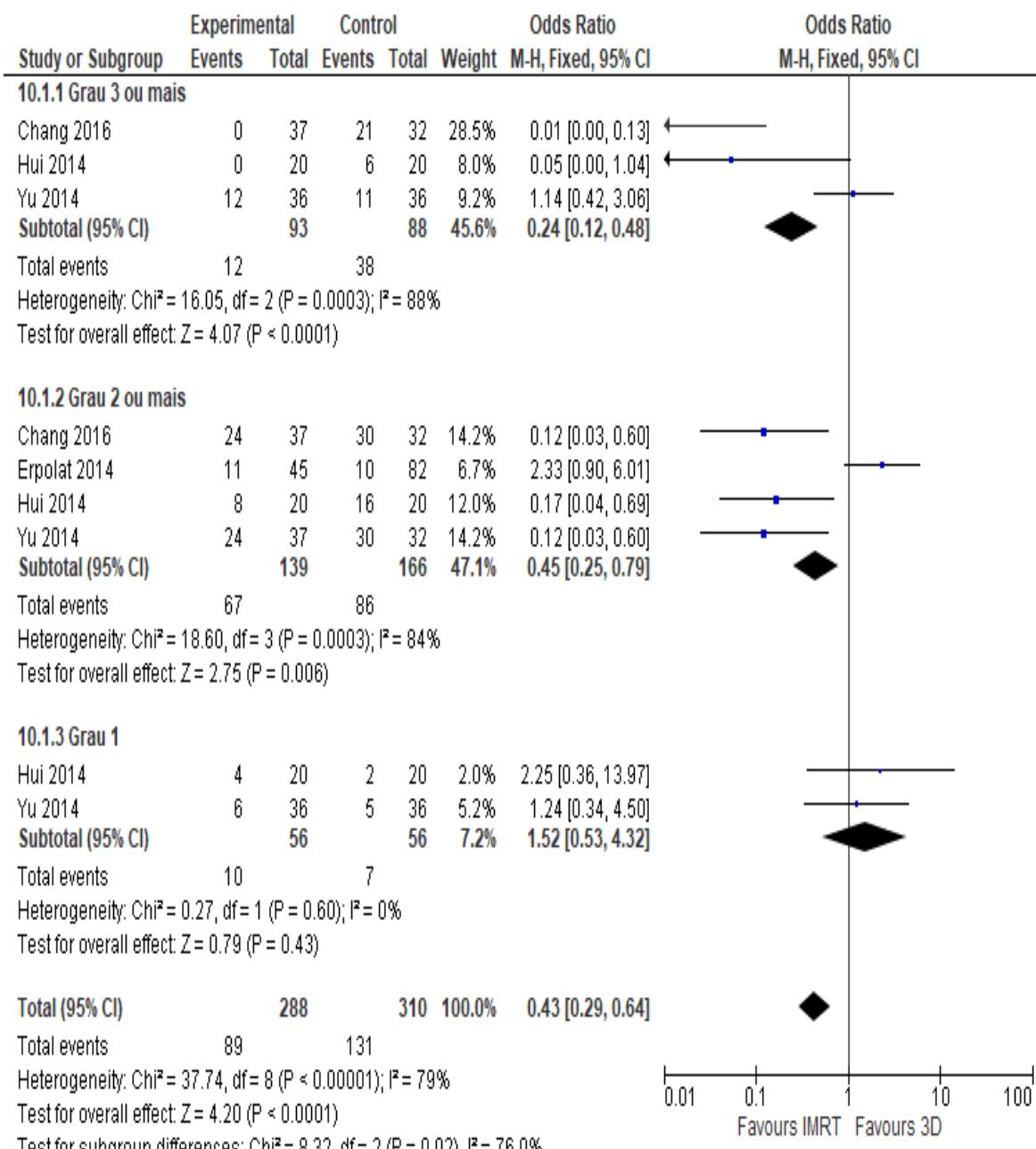
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 3:** Gráfico tipo forest plot dos diferentes graus de toxicidade aos leucócitos com tratamento radioterápico IMRT e 3D-CRT.



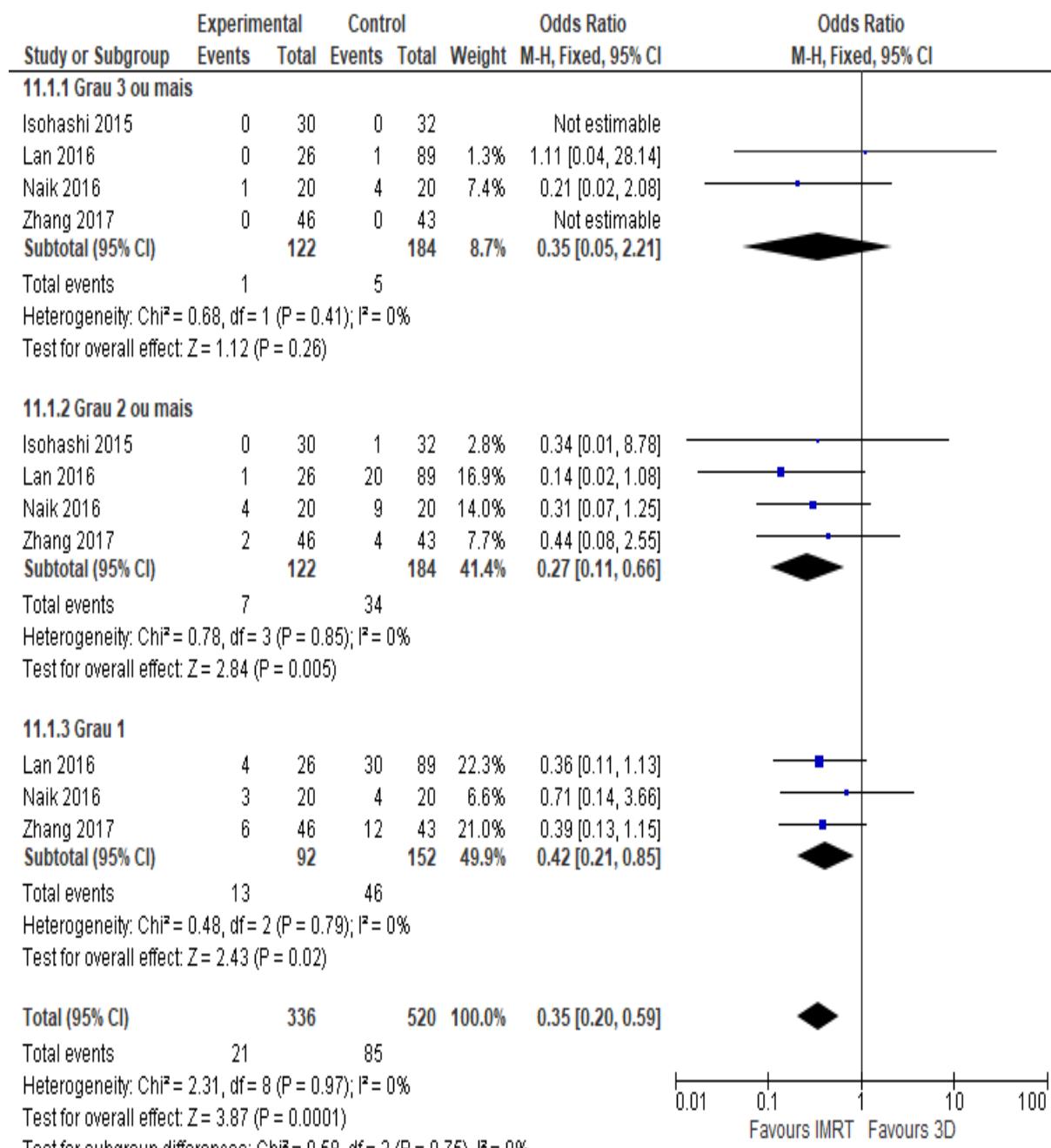
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 4:** Gráfico tipo forest plot dos diferentes graus de toxicidade aos neutrófilos com tratamento radioterápico IMRT e 3D-CRT.



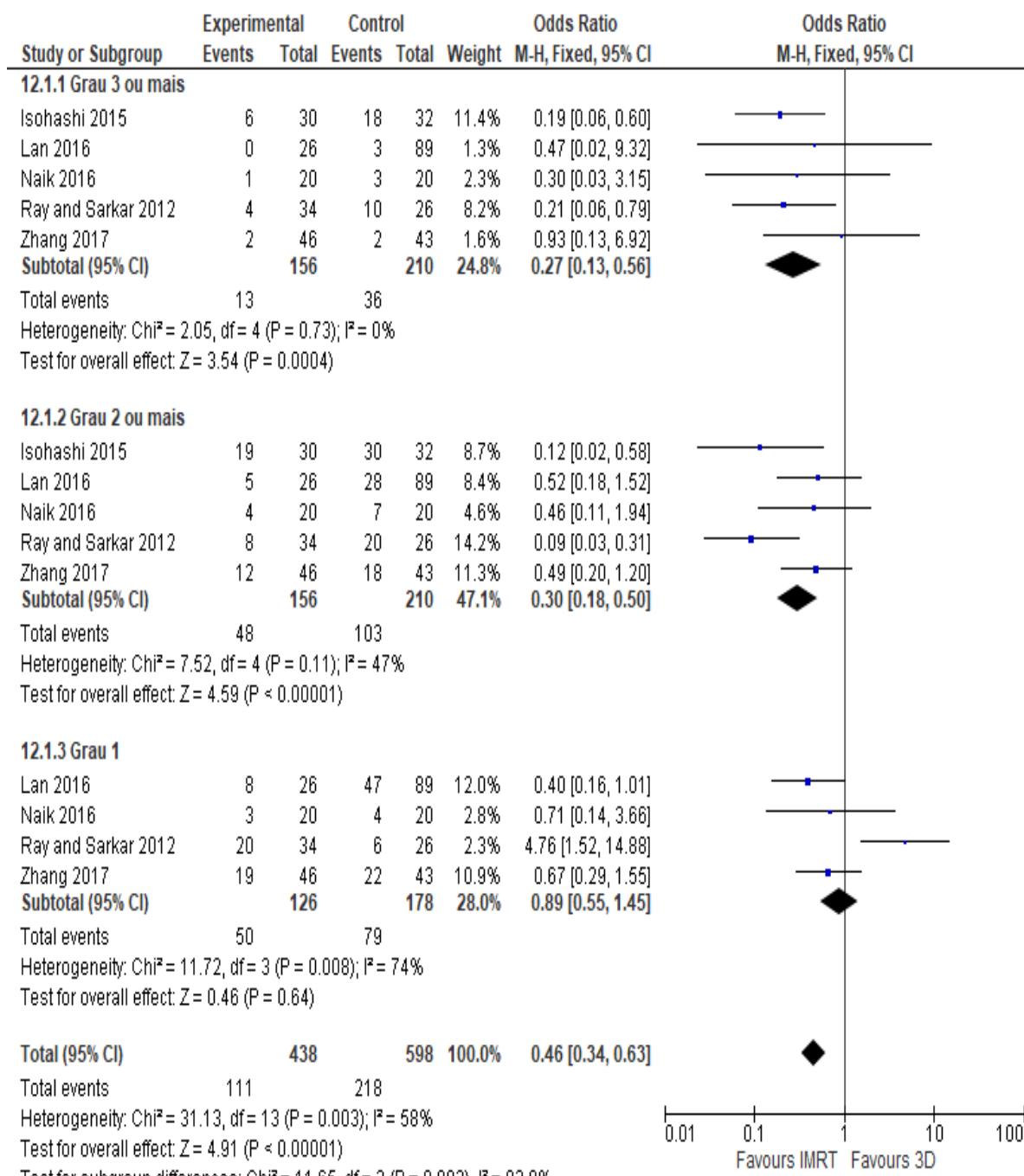
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 5:** Gráfico tipo forest plot dos diferentes graus de toxicidade genitourinária com tratamento radioterápico IMRT e 3D-CRT.



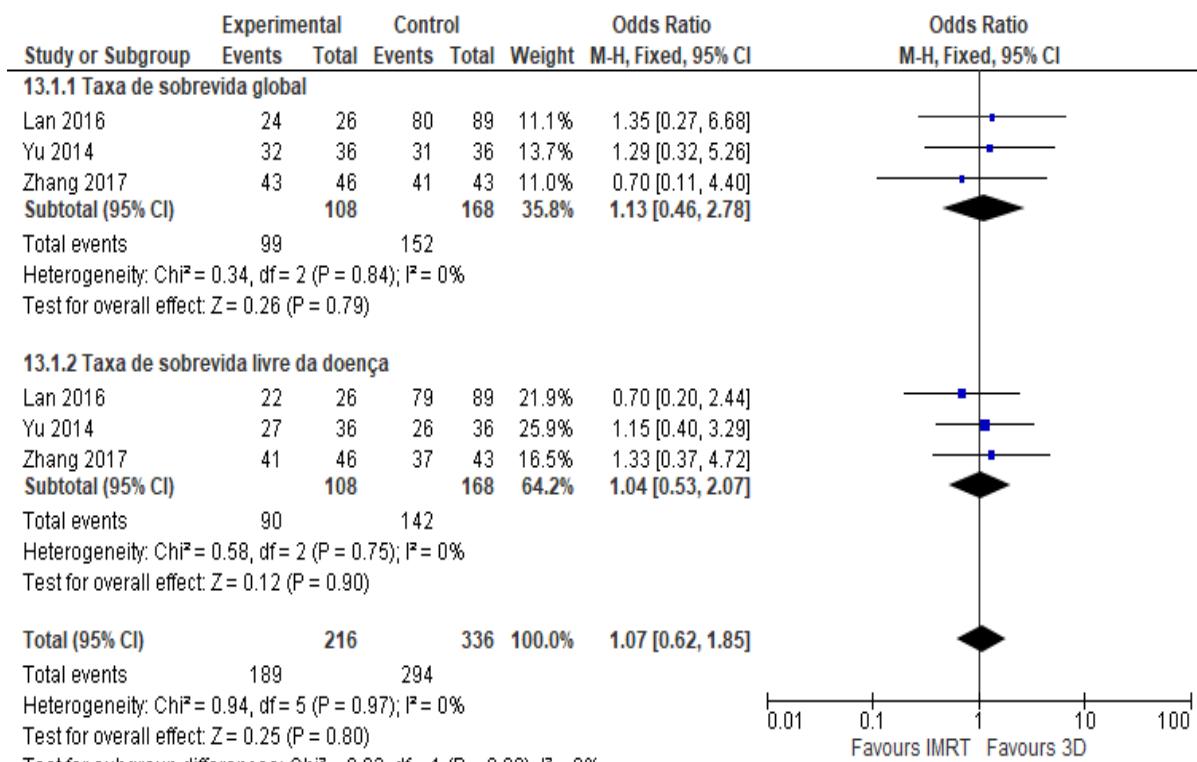
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 6:** Gráfico tipo forest plot dos diferentes graus de toxicidade gastrointestinal aguda com tratamento radioterápico IMRT e 3D-CRT.



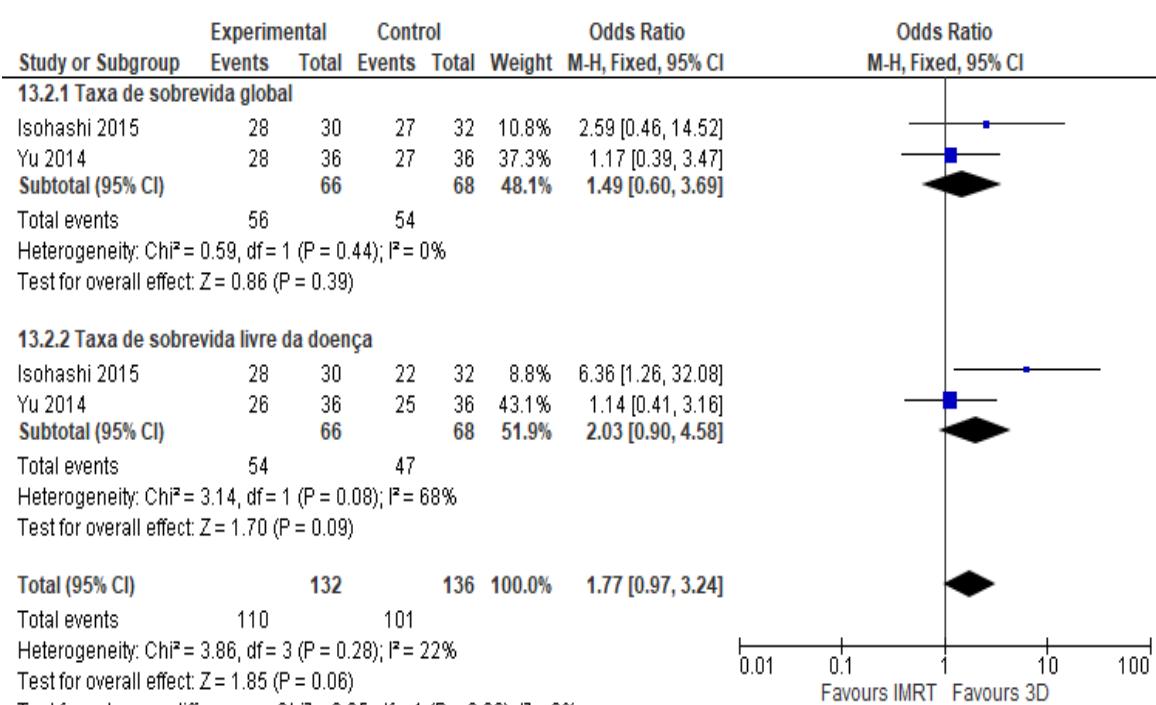
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 7:** Comparação entre IMRT e 3D-CRT para sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (DFS) em 2 anos.



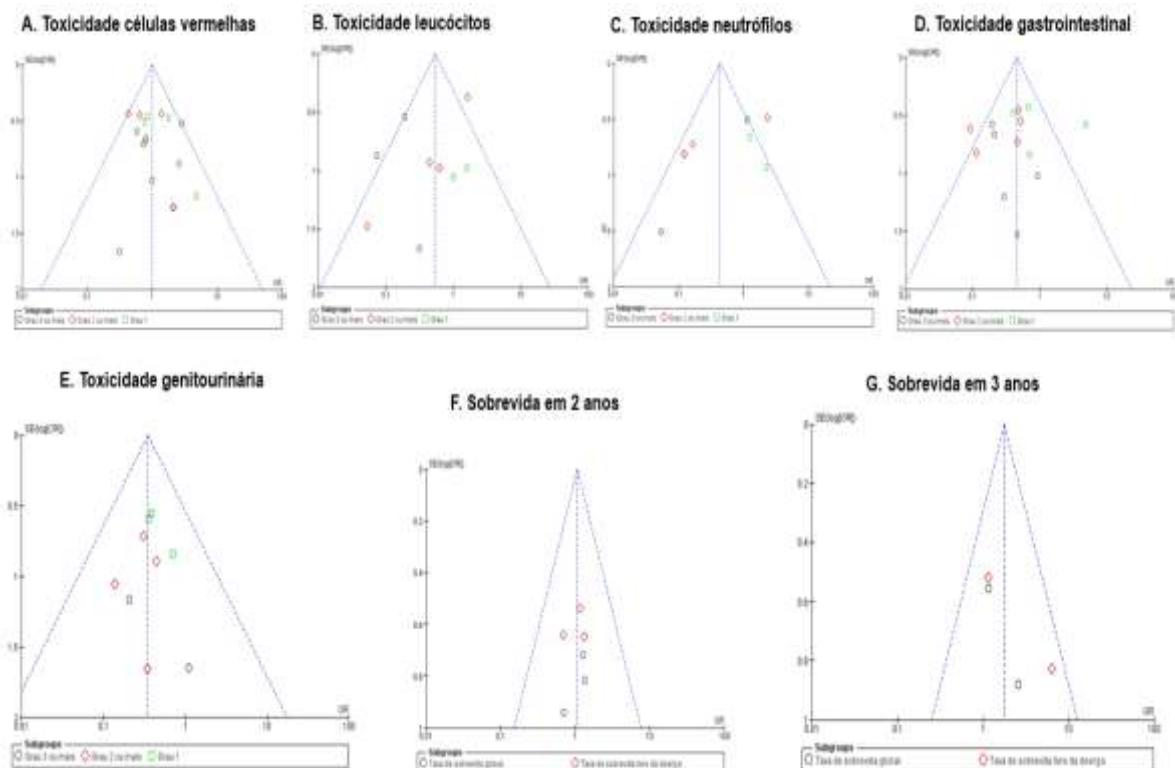
**Fonte:** Próprio autor.

**Figura 8:** Comparação entre IMRT e 3D-CRT para sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (DFS) em 3 anos.



**Fonte:** Próprio autor.

**Figure 9:** Investigação de possível viés de publicação a partir do gráfico de funil de toxicidade das células vermelhas (A), leucócitos (B), neutrófilo (C), gastrointestinal (D), genitourinária (E), sobrevida em 2 anos (F) e 3 anos (G).



**Fonte:** Próprio autor.

## DISCUSSÃO

A radioterapia pélvica desempenha um papel crítico no tratamento definitivo de pacientes com câncer cérvico-uterino. Com o rápido desenvolvimento da radioterapia, o IMRT se tornou amplamente usado no tratamento do câncer cervical e exibe uma vantagem dosimétrica porque pode fornecer uma maior dose de radiação ao tecido tumoral, enquanto restringe a exposição à dose de tecidos não cancerosos adjacentes. No entanto, devido à distribuição de dose altamente específica em IMRT, o tumor alvo pode ser perdido, especialmente em casos de câncer cervical (Zukauskaite, 2017). Assim, a presente revisão sistemática buscou identificar se a técnica de radioterapia IMRT reduz a toxicidade sistêmica e taxas de sobrevida em comparação com a técnica de radioterapia 3D.

Embora a radioterapia tenha eficácia curativa para câncer do colo do útero em termos de controle do crescimento tumoral, o acompanhamento das toxicidades agudas

e crônicas que afetam a qualidade de vida do paciente são preocupantes. As reações adversas agudas mais comuns dos pacientes à radioterapia são dor abdominal, vários graus de diarreia, hemorragia, obstrução intestinal, e granulocitopenia. Dentre as reações tardias pode-se citar diarreia intermitente; intolerância a certos alimentos; má absorção de vitaminas, lactose e ácidos biliares; e toxicidades graves, como obstrução e fistulas (Ray e Sarkar, 2013; Hashimoto et al, 2016).

A leucopenia e neutropenia são geralmente uma condição passageira causada por tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia (Lundgren, Cavalcanti, Sampaio, 2008). Os pacientes que receberam terapia IMRT exibiram menor toxicidade das células brancas e neutrófilos do que aqueles que receberam 3D, e não houve diferença entre as técnicas em relação a toxicidade a células vermelhas.

Os órgãos mais comumente afetados em pacientes submetidos à Radioterapia incluem o reto e colon sigmoide, a bexiga e o intestino delgado. A tolerância de um determinado órgão à radiação depende não apenas da dose administrada, mas também do volume do órgão irradiado (Salvajoli, Souhami, Faria, 2013).

A complicação gastrointestinal mais comum é a enterite, que se caracteriza por diarreia e cólicas abdominais, que ocorre em cerca de 70% das pacientes. Isto ocorre porque a radioterapia promove alterações na mucosa de revestimento interno do intestino e reto, que evoluí com inflamação, fibrose, atrofia, estenose, isquemia progressiva e até fistulas (Andreyev et al, 2012; Naik et al, 2016; Vieira et al, 2009). Já as complicações geniturinárias mais comuns são disúria e micção frequente, que ocorrem em cerca de 30% dos casos (Naik et al, 2016; Vieira et al, 2009).

Nessa metanálise, observou-se que houve menor toxicidade geniturinária e gastrointestinal aguda nos graus 2 e 3 no grupo submetido a radioterapia IMRT que no grupo submetido a radioterapia 3D. Em resumo, esses resultados indicam que a IMRT oferece benefícios consideráveis na proteção de órgãos e melhora a qualidade de vida dos pacientes com câncer cervical, minimizando os efeitos adversos.

A presente revisão sistemática identificou que a técnica de radioterapia IMRT reduz a toxicidade em células sanguíneas, no trato geniturinário e gastrointestinal em comparação com a técnica de radioterapia 3D. Mas, as técnicas não apresentam diferenças significativas no que diz respeito a taxa de sobrevida global e livre da doença por 2 ou 3 anos. Assim, nesta metanálise as duas técnicas mostraram-se semelhante

quanto ao tempo de sobrevida global e sobrevida livre da doença em 2 e 3 anos. Os dados são inconclusivos, visto que poucos estudos trataram sobre o tema. Desta forma, não representam os verdadeiros resultados clínicos para pacientes com câncer de colo do útero. Assim, estudos randomizados em larga escala são necessários para determinar se o IMRT oferece benefícios de sobrevivência dessas mulheres.

A heterogeneidade dos resultados encontrados é devida, em parte, às diferentes condições nas quais cada estudo foi desenvolvido, aos variados delineamentos que cada estudo utilizou e ao número de pacientes avaliados em cada ensaio. Mais ainda, a composição dos grupos em cada estudo e a forma de detecção não são estritamente as mesmas, embora suficientemente comparáveis.

Este estudo envolveu várias limitações. Foram incluídos ambos os estudos prospectivos e retrospectivos, que introduziram preocupações com viés de seleção. Além disso, a maioria os estudos incluídos foram baseados em uma amostra relativamente pequena tamanho. Entretanto, procurou-se minimizar o viés de linguagem, visto que não houve restrição na busca quanto ao idioma. Ensaios clínicos adicionais de alta qualidade são necessários para verificar a eficácia e os benefícios de IMRT para câncer do colo do útero e assim determinar uma evidência mais conclusiva sobre a efetividade da radioterapia IMRT sobre 3D.

## CONCLUSÃO

Esta metanálise determinou que a radioterapia em câncer cérvico-uterino do tipo IMRT não foi superior a modalidade 3D ao observar a taxa de sobrevida global e livre da doença. Entretanto, a radioterapia do tipo IMRT provocou menor chance de toxicidade gastrointestinal, genitourinária, de leucócitos e neutrófilos.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. H. R. B.; PEREIRA, Y. B. A. S. Radiotherapy: perception of women with cervical cancer. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, jul./ago. 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/18797785>. Acesso em: 3 ago. 2019.

ALMEIDA, M. S.; CHAMBER, M. M.; MELO, C. X. Causes of morphological changes in red blood cells that compromise the result of the clinical report. **Revista de Enfermagem da FACENE**, João Pessoa, v. 10, n. 1, p. 83-90, 2012. Disponível em:

<https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/405>. Acesso em: 27 set. 2019.

ALVES, R. et al. Quality of life in cancer patients in support homes. **Aletheia**, Canoas, n. 38-39, dez. 2012. Disponível em: [https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-03942012000200004&script=sci\\_abstract&tlang=em](https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-03942012000200004&script=sci_abstract&tlang=em). Acesso em: 6 set. 2019.

ANDREYEV, H. N. et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 61, p. 179–192, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22057051/>. Acesso em: 12 set. 2019.

CHANG, Y. et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844613/>. Acesso em: 29 ago. 2019.

ERPOLAT, O. P. et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multicenter study. **European Journal of Gynaecological Oncology**, n. 1, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24654465/>. Acesso em: 29 ago. 2019.

HUI, B. et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 24, n. 9, p. 1648–1652, nov. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275663/>. Acesso em: 11 set. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10527>. Acesso em: 9 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Tipos de câncer**. Rio de Janeiro, 2000. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10527>. Acesso em: 9 ago. 2019.

ISOHASHI, F. et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer. **Radiation Oncology**, v. 10, p. 180, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300325/>. Acesso em: 14 set. 2019.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721797>. Acesso em: 25 ago. 2019.

LAN, M. L. et al. Clinical outcomes and toxicity of postoperative intensity-modulated versus three-dimensional conformal radiation therapy in patients with cervical cancer. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923341/>. Acesso em: 24 ago. 2019.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1–34, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621070/>. Acesso em: 30 ago. 2019.

LUNDGREN, M. S. F. S.; CAVALCANTI, M. S. M.; SAMPAIO, D. A. Weekly evaluation of the effects of conventional radiotherapy by counting white blood cells and platelets. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 41, n. 1, jan./fev. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/zQBt4Mcn9BZLwNsVgW3yHky/>. Acesso em: 2 set. 2019.

MARRAZZO, L. et al. Real-time beam monitoring for error detection in IMRT planes and impact on dose-volume histograms. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 194, p. 243–254, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255923/>. Acesso em: 8 ago. 2019.

NAIK, A. et al. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma. **Cancer/Radiothérapie**, p. 370–376, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255923/>. Acesso em: 15 ago. 2019.

RAY, A.; SARKAR, B. Small bowel toxicity in pelvic radiotherapy for postoperative gynecological cancer. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 9, p. 280–284, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23279854/>. Acesso em: 13 set. 2019.

ROCHA, H. A. L. et al. Effectiveness of rapid response teams. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 366–375, set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328990/>. Acesso em: 14 ago. 2019.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. **Radioterapia em oncologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. Disponível em: [https://cdnv2.moovin.com.br/atheneu/imagens/files/manuais/1670\\_radioterapia-em-oncologia-3-edicao.pdf](https://cdnv2.moovin.com.br/atheneu/imagens/files/manuais/1670_radioterapia-em-oncologia-3-edicao.pdf). Acesso em: 14 ago. 2019.

THULER, L. C. S. Mortality from cervical cancer in Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 5, p. 216–218, maio 2008. Disponível em: <https://www.bdtd.uerj.br:8443/bitstream/1/4627/1/Carmen%20Justina%20Gamara-Tese.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2019.

VIEIRA, S. C. et al. Pelvic exenteration for recurrent post-radiotherapy cervical cancer. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, jan. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/ztYdYTXnw6ysQQHCHzdnLTS/>. Acesso em: 26 set. 2019.

YU, C. et al. A comparative study of intensity modulated radiotherapy and standard radiation field. **European Journal of Gynaecological Oncology**, v. 36, n. 3, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/ztYdYTXnw6ysQQHCHzdnLTS/>. Acesso em: 29 ago. 2019.

ZUKAUSKAITE, R. et al. Local recurrences after curative IMRT for HNSCC. **Radiotherapy and Oncology**, v. 126, p. 48–55, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248171/>. Acesso em: 1 set. 2019.