

Anemia como fator preditivo negativo de resposta ao tratamento do câncer de colo uterino

Anemia as a negative predictive factor for response to treatment of cervical cancer

DOI:10.34117/bjdv7n12-047

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 03/12/2021

Luciano de Souza Viana

Coordenador Médico da Unidade de Oncologia do Hospital Márcio Cunha, Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço.
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Av. José Júlio da Costa, 2835, Ideal – Ipatinga, MG, CEP: 35162-189
E-mail: lsviana1@yahoo.com.br

Harley Francisco de Oliveira

Professor da Universidade de São Paulo (USP). Residência Médica em Radioterapia pelo Instituto Nacional de Câncer.
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP).
Av. José Júlio da Costa, 2835, Ideal – Ipatinga, MG, CEP: 35162-189
E-mail: harley@fmrp.usp.br

Henrique Hott Fernandes

Radioterapeuta pelo Hospital Márcio Cunha.
Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Av. José Júlio da Costa, 2835, Ideal – Ipatinga, MG, CEP: 35162-189
E-mail: henriquehott@gmail.com

Isabela de Sousa Martins

Graduanda em Medicina pela UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço.
Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Rua Francisco Alfeu de Oliveira, 25, Centro - Iapu, Minas Gerais, CEP: 35190-000
E-mail: isabelassmartins@outlook.com

Larissa de Araújo Franco

Graduanda em Medicina pela UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço.
Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Rua Avenida Governador José de Magalhães Pinto, 1262, Giovanini – Coronel Fabriciano, Minas Gerais, CEP: 35170-069
E-mail: larissadaf@gmail.com

Lígia Machea Duarte

Graduanda em Medicina pela UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço.
Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO).
Rua Visconde de Mauá, 302, Cidade Nobre – Ipatinga, Minas Gerais, CEP: 35162391.
E-mail: ligia.machea@gmail.com

Natália Quintão Barros

Graduanda em Medicina pela UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço.
Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Avenida Atlântica, 1982, Morada do Vale – Coronel Fabriciano, Minas Gerais, CEP:
35171-198.
E-mail: nataliaquintao1997@gmail.com

RESUMO

Introdução: No Brasil, o câncer cervical (CC) é o terceiro tumor maligno mais frequente nas mulheres e a quarta causa de morte por câncer entre a população feminina, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). O agrupamento TNM, o tipo e grau histológico, a invasão linfocelular e/ou perineural são fatores prognósticos independentes, assim como a anemia. **Objetivos:** O presente estudo analisou o risco de óbito no primeiro ano de seguimento oncológico após término da radioterapia, conforme nível de hemoglobina (HB) pré tratamento (<10g/dl vs ≥10g/dl). **Método:** Estudo tipo coorte retrospectiva que incluiu pacientes com diagnóstico de CC, admitidas e tratadas em centro especializado de oncologia de Ipatinga - MG, Brasil no período de 2014 a 2017. **Resultados:** Pacientes com HB ≥ 10g/dl no pós tratamento apresentaram menor chance de evoluir para o óbito com relação às pacientes com HB < 10g/dl. 66,1% dos pacientes com HB ≥ 10g/dl no baseline foram classificados como livre da doença após término da radioterapia. O valor da HB após término da radioterapia também foi preditivo de resposta à radioterapia. **Conclusão:** A presença de HB < 10g/dl após término do tratamento correlacionou-se negativamente com tipo de resposta e risco de óbito.

Palavras-chave: Câncer de colo do útero, Baixa hemoglobina, Prognóstico, Radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, CC is the third most frequent malignant tumor in women and the fourth cause of death from cancer among the female population, according to the National Cancer Institute (INCA). TNM grouping, histological type and grade, lymphovascular and/or perineural invasion are independent prognostic factors, as well as anemia. **Objectives:** The present study analyzed the risk of death in the first year of cancer follow-up after radiotherapy completion, according to pre treatment hemoglobin (HB) level (<10g/dl vs ≥10g/dl). **Method:** Retrospective cohort study that included patients diagnosed with CC, admitted and treated at a specialized oncology center in Ipatinga - MG, Brazil from 2014 to 2017. **Results:** Eighty two patients were included for analysis. 51 of those patients were aged <60 years (62,1%), 48,7% were stage III or IV and 24 presented HB<10g/dl (29,2%). 66.1% of patients with HB ≥ 10g / dl without baseline were classified as disease free after termination of radiotherapy. Anemia grade >2 (HB<10g/dl) noticed during the next 3 months after radiotherapy was related to high risk of cancer related-death (OR: 7,734; IC 95%: 3,072 a 19,470; p < 0,001). **Conclusion:** Anemia at baseline and after radiotherapy were related to low response rates and the presence of HB <10g/dl after the end of treatment has correlated with high risk of cancer related-death.

Keywords: Cervical cancer, Low hemoglobin, Prognosis, Radiotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, tornando-o também uma importante barreira para o aumento da expectativa de vida. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos de idade em 112 de 183 países e ocupa o terceiro ou quarto lugar em outros 23 países (WHO, 2018). A crescente proeminência do câncer como principal causa de morte reflete, em parte, declínios marcantes nas taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral e doença coronariana, em relação ao câncer, em muitos países (SUNG, Hyuna et al., 2021).

No entanto, foram observadas diferenças nos padrões de diagnósticos de câncer. Os países com índice de desenvolvimento humano (IDH) variável têm perfis diferentes nos tipos de câncer comuns. As taxas de incidência padronizadas para alguns dos principais tipos de câncer são 200% a 300% mais altas em economias em transição do que em economias sem transição. Sendo que, o câncer cervical ocorre com muito mais frequência em mulheres que vivem em áreas de baixo IDH (CAO, Wei et al., 2021).

De acordo com a OMS em 2020, cerca de 604.000 mulheres foram diagnosticadas com câncer cervical em todo o mundo e cerca de 342.000 mulheres morreram da doença. O câncer cervical é o câncer mais comumente diagnosticado em 23 países e é a principal causa de morte por câncer em 36 países. Sendo que, a grande maioria desses países está localizado na região da África Subsaariana, Melanésia, América do Sul e Sudeste Asiático (WHO, 2021).

De modo geral, a incidência e mortalidade por câncer está crescendo rapidamente em todo o mundo. As razões são complexas, mas refletem tanto acerca do envelhecimento e o crescimento populacional, bem como as mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco para o câncer, vários dos quais estão associados ao desenvolvimento socioeconômico (SUNG, Hyuna et al., 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2021) são esperados no Brasil, cerca de 17 mil novos casos de câncer de colo de útero em 2021. Sua incidência se dá entre 45 e 50 anos, sendo menos comum em mulheres antes da terceira década de vida e a mortalidade aumenta a partir dos 40 anos. Sendo o colo do útero a terceira localização primária de incidência e a quarta de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, excluindo-se tumores de pele não melanoma.

Existem dois tipos principais de neoplasias cervicais malignas: o adenocarcinoma, correspondente a 10% dos casos, que afeta o epitélio glandular e o carcinoma

epidermóide, ou de células escamosas, sendo este o mais incidente correspondendo a cerca de 90% dos casos. Ambos são causados por uma infecção persistente por tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (INCA, 2021).

Atualmente a vacinação contra o papiloma vírus humano (HPV) implantada em 2014 pelo Ministério da Saúde para meninas de 9 até 13 anos, tornou-se importante fator de prevenção e redução da incidência de casos de colo uterino. Em 2017, meninos de 11 a 14 anos também foram contemplados com a vacina, e estende-se para meninas até 14 anos, protegendo contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Em março de 2021, aprovou-se a vacinação para mulheres até 45 anos HIV positivo ou com AIDS, transplantadas e oncológicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, linfomas, pulmão, próstata e de colo de útero, a baixa de hemoglobina (HB) atua como fator prognóstico para o aumento das taxas de mortalidade. Sua relação pode estar associada a maior chance de metástase a distância em pacientes anêmicos, devido a hipóxia celular que predispõe ao crescimento tumoral. (SHIN, N. et al, 2014) (YANAZUME, S. et al, 2018). A oferta reduzida de oxigênio propicia alterações no comportamento biológico da célula, formação de angiogênese e formação de radicais livres, favorecendo maior malignidade do tumor e resistência ao tratamento. De acordo com estudos clínicos e experimentais, a hipóxia no tumor pode reduzir sua sensibilidade à radiação ionizante podendo estimular seu crescimento. (KOULIS, T. A, 2017). Uma das formas de corrigir a baixa HB é por meio da transfusão sanguínea (TS).

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o fator preditivo de resposta ao tratamento radioterápico e o risco de óbito durante seguimento oncológico, conforme nível de hemoglobina ($HB < 10g/dl$ vs $HB \geq 10g/dl$) pré e pós tratamento em pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo tipo coorte retrospectiva que incluiu 82 pacientes com diagnóstico de CC admitidas e tratadas em centro especializado de oncologia localizado na cidade de Ipatinga, no Estado de Minas Gerais, Brasil.

Foram avaliados os prontuários de todas as mulheres admitidas no Departamento de Radioterapia com diagnóstico de câncer de colo de útero, no período de 2014 a 2017. Das 420 pacientes avaliadas, apenas 82 atendiam os critérios de elegibilidade do presente estudo, sendo 338 excluídas, conforme motivos descritos no Gráfico 1.

Gráfico 1: Pacientes excluídas do estudo



As variáveis coletadas foram: transfusão sanguínea (TS), data de nascimento, óbito, níveis de hemoglobina pré-tratamento (até 3 meses antes do tratamento) durante o tratamento e pós-tratamento (até 3 meses após o tratamento) com radioterapia e livre de doença. Os dados foram registrados em planilha no software Microsoft Excel, tratados e analisados através do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences - Inc., Chicago, IL, USA), versão 15.0. Os resultados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas. Para a análise estatística descritiva foram utilizadas médias, medianas e desvio padrão para variáveis quantitativas e porcentagens para variáveis qualitativas. Para a análise estatística inferencial foram utilizados testes não paramétricos de associação para variáveis categóricas, com um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância 0,05. As análises univariadas utilizaram os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher quando as suposições do Qui-quadrado não foram satisfatórias e a análise de sobrevida realizada utilizou a metodologia de Kaplan-Meier e teste de Log-rank.

A revisão bibliográfica da literatura foi realizada utilizando bases de dados científicas como PubMed, Scielo, Google Acadêmico no decorrer da presente pesquisa. Deu-se preferência a periódicos científicos com registro ISSN e bons indicadores bibliométricos. É protocolo do HMC COR, transfundir, quando necessário, casos de hemoglobina <10g/dl. As palavras chave utilizadas envolveram câncer de colo do útero, baixa hemoglobina, prognóstico e radioterapia.

3 RESULTADOS

A Tabela 1 detalha as características clínicas e oncológicas das 82 pacientes incluídas neste estudo. 52 pacientes (62,2%) com idade < 60 anos, 40 pacientes (48,7%) possuíam doença avançada (estadiamento FIGO III ou IV). A histologia mais frequentemente observada foi o carcinoma de células escamosas, em 63 casos (76,8%). HB <10g/dl foram observadas em 20 (24,4%) e 24 (29,3%) pacientes, pré e pós tratamento, respectivamente. Vinte pacientes possuíam registro de hemotransusão (24,3%). Apenas 14 pacientes com HB < 10g/dl pré radioterapia apresentavam registro de hemotransusão no prontuário digital (77,8%) e seis pacientes com HB \geq 10g/dl pré radioterapia possuíam registro de hemotransusão durante o tratamento radioterápico (14,6%). 47 pacientes (57,3%) apresentaram resposta completa após término do tratamento e 62 mulheres estavam vivas no último registro de prontuário (75,6%).

Tabela 1: Características das 82 pacientes incluídas no estudo.

Covariável	Categoria	N	%
Idade (anos)	<60	51	62,2
	\geq 60	31	37,8
Estadiamento FIGO	I	11	13,4
	II	28	34,1
	III	32	39
	IV	8	9,8
	Indeterminado	3	3,7
Grau histológico	I	9	11
	II	37	45,1
	III	32	39
	Indeterminado	4	4,9
Tipo histológico	CEC	63	76,8
	Adenocarcinoma	16	19,5
	Carcinoma SOE	2	2,4
	Melanoma	1	1,2
Tipo de rastreamento ^a	Regularmente	23	28
	Não regular	1	1,2
	Sem rastreamento	20	24,4
	Não informado	38	46,3
Menopausa	Sim	51	62,1
	Não	24	29,2
	Não informado	7	8,5
Passado de histerectomia	Não	43	52,4
	Sim	24	29,3
	Desconhecido	15	18,3
HB pré-tratamento (g/dl)	< 10	20	24,4
	\geq 10	62	75,6
HB pós-tratamento (g/dl)	< 10	24	29,3
	\geq 10	58	70,7
Transusão [†]	Não	39	47,5
	Sim	20	24,3
	Desconhecido	23	28
Efetividade transfusional ^b	Aumentou	29	35,3
	Não aumentou	53	64,6

Resposta ao tratamento ^c	Livre de doença	47	57,3
	Não livre de doença	32	39
	Desconhecido	3	3,7
Óbito	Não	62	75,6
	Sim	20	24,3

Legenda:

a Tipo de Rastreamento: Considerando regularmente Papanicolau realizado uma vez ao ano.

b Efetividade transfusional: aumentou = aumento de um grau da anemia pelo CTCAE com HB \geq 10g/dl após hemotransfusão. Inalterado = ausência de modificação do nível de HB após transfusão. Piora = redução de um grau da anemia conforme critérios do CTCAE4.0.

c Resposta pós tratamento - Livre de doença: melhor resposta após término do tratamento no primeiro ano de seguimento.

Nas pacientes estudadas, 14 com HB < 10g/dl pré radioterapia apresentavam registro de hemotransfusão no prontuário digital (77,8%) e seis pacientes com HB \geq 10g/dl pré radioterapia possuíam registro de hemotransfusão de hemácias durante o tratamento radioterápico (14,6%).

Pacientes com HB <10g/dl pré tratamento radioterápico apresentaram maior chance de evoluir para o óbito quando comparado com o grupo com HB \geq 10g/dl, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (35% versus 21%, respectivamente; p = 0,337). Entretanto, pacientes com HB \geq 10g/dl no pós tratamento apresentaram menor chance de evoluir para o óbito com relação às pacientes com HB < 10g/dl (13,8% versus 50%; p<0,001). A Tabela 2 evidencia também associação estatisticamente significativa com o desfecho óbito para as variáveis transfusão (sim versus não) e tipo de resposta após término do tratamento (ausência de doença residual versus presença de doença residual).

Tabela 2 - Análise estatística univariada conforme desfecho óbito

Covariável	Categoria	Total	Óbito				p*
			Não		Sim		
			N	%	N	%	
Idade (anos)	<60	51	38	74,5	13	25,5	0,766
	\geq 60	31	24	77,4	7	22,6	
Estadiamento FIGO	I + II	10+28	32	54,23	6	31,57	0,085
	III +IV	32+8	27	45,77	13	68,43	
Grau histológico	I	9	8	88,9	1	11,1	0,418
	II	37	29	78,4	8	21,6	
	III	32	22	68,8	10	31,2	
Tipo histológico	CEC	63	48	76,2	15	23,8	0,388
	Adenocarcinoma	16	12	75	4	25	
	Carcinoma SOE	2	2	100	0	0	
	Melanoma	1	0	0	1	100	
Tipo de rastreamento ^a	Regularmente	23	16	69,6	7	30,4	0,607
	Não regular	1	1	100	0	0	
	Sem rastreamento	20	14	70	6	30	
Menopausa	Sim	51	38	74,5	13	25,5	0,960
	Não	24	18	75	6	25	

Passado de histerectomia	Sim	24	18	75	6	25	1,000
	Não	43	32	74,4	11	25,6	
HB pré-tratamento (g/dl)	<10	20	13	65	7	35	0,337
	≥ 10	62	49	79	13	21	
HB pós-tratamento (g/dl)	<10	24	12	50	12	50	0,001
	≥ 10	58	50	86,2	8	13,8	
Transfusão	Sim	20	10	50	10	50	0,016
	Não	39	33	84,6	6	15,4	
Efetividade transfusional ^b	Aumento	17	15	88,2	2	11,8	0,376
	Inalterado	28	21	75,0	7	25,0	
	Piora	37	26	70,3	11	29,7	
Resposta ao tratamento ^c	Livre de doença	47	45	95,7	2	4,3	<0,001
	Não livre de doença	32	14	43,8	18	56,2	

Legenda:

* Chi-square ou Teste Exato de Fisher

a Tipo de Rastreamento: Considerando regularmente Papanicolau realizado uma vez ao ano.

b Efetividade transfusional: aumentou = aumento de um grau da anemia pelo CTCAE com HB ≥ 10g/dl após hemotransfusão. Inalterado = ausência de modificação do nível de HB após transfusão. Piora = redução de um grau da anemia conforme critérios do CTCAE4.0.

c Resposta pós tratamento - Livre de doença: melhor resposta após término do tratamento no primeiro ano de seguimento.

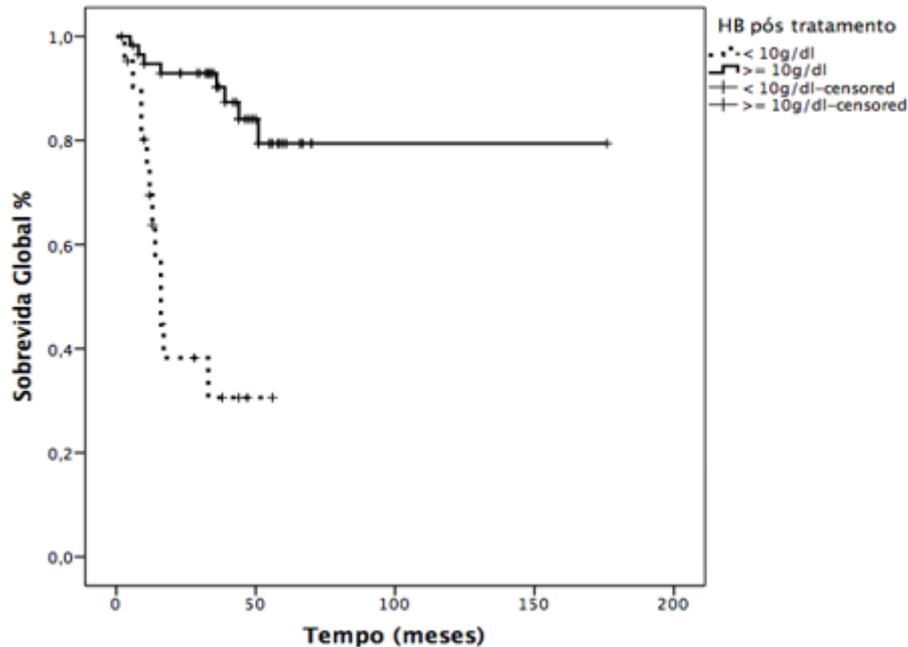
A tabela 3 mostra que 66,1% dos pacientes com HB ≥ 10g/dl no baseline foram classificados como livre da doença após término da radioterapia, valor estatisticamente superior aos 40% observados no grupo com HB < 10g/dl (p = 0,040). O valor da HB após término da radioterapia também foi preditivo de resposta à radioterapia (73,2% de remissão completa no grupo com HB ≥ 10g/dl, versus 26,1% no grupo com HB <10g/dl, p < 0,001).

Tabela 3 – Resposta tumoral após radioterapia conforme valor de HB no baseline e após término do tratamento.

		Resposta após radioterapia			p-value
		Presença de doença residual	Ausência de doença	Total N(%)	
		N(%)	N(%)		
HB pré- tratamento	< 10g/dl	12 (60,0)	8 (40,0)	20 (100)	0,040
	≥ 10g/dl	20 (33,9)	39 (66,1)	59 (100,0)	
	Total	32 (40,5)	47 (59,5)	79 (100,0)	
HB pós-tratamento	< 10g/dl	17 (73,9)	6 (26,1)	23 (100,0)	<0,001
	≥10g/dl	15 (26,8)	41 (73,2)	56 (100,0)	
	Total	32 (40,5)	47 (59,5)	79 (100,0)	

A Figura 1 mostra as diferenças das curvas de sobrevida conforme nível de HB no pós tratamento. As pacientes com câncer de colo uterino submetidas a radioterapia que evoluíram com HB < 10g/dl no pós tratamento têm 7,734 vezes mais chance de ir a óbito quando comparada com pacientes com HB ≥ 10g/dl (OR: 7,734; IC 95%: 3,072 a 19,470; p < 0,001).

FIGURA 1. Curva de Kaplan-Meier para probabilidade de sobrevida global conforme nível de HB após término do tratamento radioterápico (\geq ou $<$ 10g/dl) em pacientes com câncer de colo uterino.



4 DISCUSSÃO

O presente estudo observou que os níveis de HB pré e pós tratamento radioterápico foram preditivos para resposta ao tratamento e o nível de HB pós radioterapia também correlacionou com o risco de óbito. Estes achados estão de acordo com a literatura e corroboram com a importância da monitorização durante o tratamento das causas e intervenções para otimização terapêutica.

Diante deste cenário, a pesquisa mostrou que a necessidade de transfusão estaria indicada a fim de se manter a hemoglobina acima de 10g/dl. Estudos mostram que o alvo da transfusão é um valor de HB que se pretende atingir após a transfusão de hemácias. Tradicionalmente, a regra “10/30” era seguida para transfusão de hemácias, segundo a qual um nível de HB de 10 g/dl e hematócrito de 30% era recomendado em pacientes cirúrgicos. Com o passar dos anos, o valor de corte para a transfusão tornou-se mais conservador. Diante disso, cabe questionar os valores de corte usados para aqueles que devem ou não receber uma transfusão sanguínea. (YADDANAPUDI,S; YADDANAPUDI, L.N., 2014).

Achados na literatura mostram que no tratamento com radioterapia a hemoglobina é o segundo fator prognóstico mais importante de sobrevivência, perdendo apenas para estadiamento FIGO. Sendo assim, a anemia não se classifica como prognóstico de impacto independente mas representa uma relação importante com o prognóstico quando associado a outros fatores. Por exemplo, a hipóxia tumoral, presente

em diversas pacientes anêmicas com CC, aumenta a taxa de falha nos pacientes anêmicos em tratamento. Isso porque a hipóxia é conhecida por mediar mudanças moleculares relacionadas ao processo celular que pode resultar em aumento da agressividade tumoral através de mudanças genômicas, aumentando a angiogênese tumoral e a resistência à radioterapia. Dessa forma, a correção da anemia mostrou-se relevante nesse estudo (VIAS, P. et al, 2019).

O mesmo estudo apontou resultados de pacientes com $HB > 11\text{g/dl}$ com melhor resposta clínica comparado àqueles que apresentavam anemia em um seguimento de 5 meses pós tratamento. Pacientes com $HB > 12\text{g/dl}$ tiveram sobrevida melhor e maior que aqueles com $HB < 12\text{g/dl}$. O número de pacientes com anemia aumentou depois do tratamento com radioterapia. Sendo assim, concluiu-se que a mudança nos níveis de HB foi o fator mais relevante para o prognóstico de sobrevida e controle local da doença (VIAS, P. et al, 2019).

Outro achado na literatura também relaciona a anemia com a sobrevida das pacientes, mas além do estadiamento, coloca o tamanho do tumor como fator importante para prognóstico, porém conclui igualmente não ter ligação independente para um desfecho ruim. Além disso, afirma que baixos índices de hemoglobina aumentam a hipóxia no câncer cervical, relacionado à oxigenação do tumor concluindo que a normalização dos níveis de HB por transfusão antes de iniciar o tratamento, ou mesmo durante, pode, certamente, ajudar no desfecho desses pacientes (GILLIAN, T. et al, 2008).

Ademais, a transfusão tem como principais objetivos o aumento da capacidade de oxigênio do sangue através da oferta de glóbulos vermelhos e restauração do volume de sangue para manutenção de uma boa perfusão tecidual. Para casos mais complexos, pode servir para repor plaquetas, restaurar fatores de coagulação e outras proteínas plasmáticas. Sendo assim, a transfusão de sangue e produtos devem ser realizadas apenas para tratar uma condição que levaria a morbidez ou mortalidade significativa que não pode ser evitada ou gerida de forma eficaz por outros meios (WHO, 2020).

A hipóxia tumoral é uma possível explicação radiobiológica para a piora do prognóstico em pacientes anêmicas, incluindo aquelas com câncer cervical. A hipóxia é conhecida por mediar as alterações moleculares relacionadas aos processos celulares que podem resultar em aumento da agressividade espontânea por meio da seleção clonal e alterações genômicas, aumento da angiogênese tumoral e resistência relativa do tumor à terapia. (KRYSTYNA S., ANDRZEJ B. & JACEK J., 2006). De acordo com alguns autores, a falha do tratamento induzido por hipóxia no carcinoma de células escamosas

avançado do colo do útero é causada principalmente por resistência à radiação induzida por hipóxia, em vez de metástases induzidas por hipóxia (Rofstad EK, et al., 2000). (BISHOP, A. J., et al., 2015).

Alguns autores mostraram que a mudança do nível de HB durante a radioterapia foi o fator prognóstico independente para controle locorregional e sobrevida global para pacientes com câncer cervical (DUNST J, et al., 2003) [MARANGA IO, et al., 2013].

Em um estudo de 605 pacientes com câncer cervical em estágio IB-IVA tratados com radioterapia definitiva (dose total ≥ 35 Gy, com ou sem quimioterapia concomitante) demonstrou na análise univariada probabilidades de sobrevida significativamente melhores, sobrevida livre de doença e controle locorregional para pacientes com HB basal ≥ 12 g / dl em comparação com aqueles com níveis de HB mais baixos. Os autores observaram um pior prognóstico para pacientes com um alto nível inicial de HB no baseline que evoluiu com queda durante a RT. (GROGAN M., et al., 1999).

Os resultados do único estudo randomizado abordando o benefício da suplementação de sangue em pacientes com câncer cervical foram inconclusivos. Entretanto, foi observado melhor controle tumoral na pelve e um ganho de taxa de sobrevida livre de doença. (FYLES A.W., et al., 2000).

Estudo recentemente publicado mostrou que níveis de HB permanecem um fator prognóstico para o colo do útero do carcinoma. Os autores sugerem que novos estudos são necessários para avaliar o efeito da HB nos desfechos de sobrevida, além do impacto do uso de eritropoietina e transfusões de sangue como terapia de apoio para otimização da terapia radioterápica para pacientes com câncer de colo do útero. (VIAS, P. et al, 2019).

Apesar das conhecidas limitações deste estudo (caráter retrospectivo, estudo de centro único e possuir pequeno número amostral) os resultados apresentados corroboram com os dados da literatura e reforçam a necessidade de monitorização dos níveis de hemoglobina pré e durante o tratamento de radioterapia para melhor controle oncológico das pacientes com câncer de colo uterino.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de HB < 10 g/dl no baseline de pacientes com câncer de colo uterino foi fator preditivo negativo de resposta à radioterapia, mas não modificou o risco de óbito. A presença de HB < 10 g/dl após término do tratamento correlacionou-se negativamente com tipo de resposta e com o risco de óbito. Estes achados estão de acordo com a literatura

e corroboram com a importância da monitorização durante o tratamento das causas e intervenções para otimização terapêutica. Esses resultados fomentam estudos e condutas futuras na monitorização, de forma mais frequente, da taxa de hemoglobina em pacientes com câncer cervical.

REFERÊNCIAS

BISHOP, A. J., et al. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: Has the impact of anemia been overstated? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2015. 91(1), 196-205.

CAO, Wei et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, v. 134, n. 7, p. 783, 2021.

DUNST J, et al. Anemia in cervical cancers; impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 778–87.

FYLES A.W., et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervical cancer: A review. *Radiother Oncol* 2000; 57: 13–9.

GILLIAN, Thomas; ALI,Shamshad; HOEBERS, J P, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):317-325. doi:10.1016/j.ygyno.2007.10.011.

GROGAN M. et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528–36.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer: câncer do colo uterino. 2021.

KRYSTYNA S., ANDRZEJ B. & JACEK J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy, *Acta Oncologica*, 2006. 45:6, 695-701.

KOULIS, A. T. et al. Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017. 12: 51-56.

MARANGA IO, et al. Analysis of Factors Contributing to the Low Survival of Cervical Cancer Patients Undergoing Radiotherapy in Kenya. *PLoS ONE* 2013. 8(10): e78411.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde amplia vacinação contra HPV para mulheres imunossuprimidas com até 45 anos. 2021 . Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contrahpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>>. Acesso em: 23 de setembro, 2021.

ROFSTAD EK, et al. Hypoxia-induced treatment failure in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix is primarily due to hypoxia-induced radiation resistance rather than hypoxia-induced metastases. *Br J Cancer* 2000; 83: 354–9.

SHIN, N. et al. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2014. 1: 28-36.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

VIAS, P. et al. A prospective study comparing hemoglobin levels and response in patients of locally advanced carcinoma cervix receiving accelerated chemoradiation versus conventional chemoradiation. *Journal of radiation and cancer research*. 2019. 3 (10): 135-140.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Clinical Transfusion Practice Guidelines for Medical Interns*. 2 ed. Bangladesh: World Health Organization; 2020. 42p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*. 2 ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 97p

YADDANAPUDI, S; YADDANAPUDI, LN. Indications for blood and blood product transfusion. *Indian J Anaesth*. 2014. 58 (5): 538-542.

YANAZUME, S. et al. Tumor bleeding requiring intervention and the correlation with anemia in uterine cervical cancer for definitive radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2018. 48: 892-899.