

ANA FRANCISCA VAZ

**QUALIDADE DE VIDA E TOXICIDADE AGUDA DA RADIOTERAPIA
EM MULHERES COM CÂNCER GINECOLÓGICO:
UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

**Unicamp
2006**

ANA FRANCISCA VAZ

**QUALIDADE DE VIDA E TOXICIDADE AGUDA DA RADIOTERAPIA
EM MULHERES COM CÂNCER GINECOLÓGICO:
UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Ciências Biomédicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

**Unicamp
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
Unicamp**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

V477q Vaz, Ana Francisca
Qualidade de vida e toxicidade aguda da radioterapia em
mulheres com câncer ginecológico: um estudo de coorte
prospectivo / Ana Francisca Vaz. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colo uterino - câncer. 2. Endométrio. 3. Câncer -
radioterapia. 4. Questionário. 5. Qualidade de vida. I. Pinto-
Neto, Aarão Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Diagramação
ASSESSORIA TÉCNICA DO CAISM

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ANA FRANCISCA VAZ

Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 13/12/2006

Dedico este trabalho...

...Aos meus pais,
Joaquim Vaz e Rosa Maria,
pelo exemplo de amor à família,
pelo apoio e dedicação ao longo de minha vida.

...Ao meu marido
Flávio,
pelo incentivo e paciência nos momentos difíceis.

...A minha filha
Mitie,
pelo carinho e por tentar entender
os momentos em que estive ausente.

...Às minhas irmãs,
Maria e Laura,
que sempre acreditaram em mim.

Às mulheres
com câncer ginecológico que gentilmente
concordaram em participar do estudo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto-Neto pela paciência, apoio e incentivo nesses anos. Amigo e “Professor orientador” nos momentos de necessidade, e pelo exemplo de espírito científico.

Aos Professores-Doutores do programa de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia pela dedicação e incentivo durante o curso.

Ao amigo Délio Conde pela contribuição inestimável para este trabalho.

Ao Dr. Sérgio Esteves pelas orientações especializadas referentes à radioterapia.

À amiga Sumie por todos os anos de amizade e incentivo durante o período de realização deste estudo.

As enfermeiras Regina Grion e Édina Tavares pela amizade e colaboração que permitiu conciliar o trabalho e a realização deste estudo.

À Margarete Donadon, da secretaria de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia, pelo apoio e compreensão em todos os momentos.

Aos funcionários e amigos da radioterapia que contribuíram para realização deste estudo, em especial às técnicas de enfermagem Luzia, Alice Glória e Quézia.

Ao Daniel da secretaria da radioterapia pela colaboração em relação ao agendamento e na localização dos prontuários médicos.

À Vanda, bibliotecária, pela contribuição com os artigos.

Sumário

Resumo	vii
Summary	ix
1. Introdução	11
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo geral	20
2.2. Objetivos específicos	20
3. Publicação.....	21
4. Conclusões	49
5. Referências Bibliográficas.....	50
6. Bibliografia de Normatizações	56
7. Anexos	57
7.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
7.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados.....	59
7.3. Anexo 3 – Questionário WHOQOL-BREF	67
7.4. Anexo 4 – Escalas para Graduação da Toxicidade Aguda	70

Resumo

Objetivos: Investigar a incidência da toxicidade aguda da radioterapia, avaliar a qualidade de vida (QV) e identificar os preditores da QV em uma coorte de mulheres com câncer ginecológico. **Métodos:** Conduziu-se um estudo de coorte prospectivo em que foram incluídas 107 mulheres com câncer cervical ou endometrial e idade entre 18 e 75 anos. Foram inelegíveis mulheres com história de irradiação pélvica prévia. A radioterapia foi realizada no aparelho de megavoltagem acelerador linear 10 MV ou no aparelho de cobaltoterapia utilizando a técnica de quatro campos. Para pacientes com diâmetro pélvico antero-posterior menor que 17cm foi usada a técnica de campos paralelos e opostos (anterior e posterior). A dose total média em pelve foi de 44,9 Gy, em frações diárias 1,8-2,0 Gy, cinco vezes por semana. Pacientes em estágio IIB-IV receberam reforço de dose em parâmetros de 7,20-14,40 Gy e aquelas com comprometimento em linfonodos paraórticos e inguinais receberam dose de 25,20-45 Gy nessa região. Para a braquiterapia, foram realizadas de 4 a 5 inserções no aparelho de alta taxa de dose Nucletron-microselectron, com intervalo semanal entre as inserções e dose de 4-8 Gy. Dezenove pacientes foram tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante e 40 com cirurgia (Wertheim-Meigs, histerectomia total abdominal com

salpingooforectomia bilateral, histerectomia total abdominal+linfadenectomia, histerectomia) seguida de radioterapia. A toxicidade aguda foi avaliada de acordo com a escala *Common Toxicity Criteria and the Radiation Therapy Oncology Group Toxicity Criteria*. A QV foi mensurada através do questionário da *World Health Organization's Quality of Life instrument-abbreviated-version* (WHOQOL-BREF) em três períodos de tempo: antes e no final da radioterapia e na primeira visita clínica de seguimento trinta dias após a radioterapia. Os escores de QV foram avaliados através de ANOVA para medidas repetidas. A variação percentual dos escores de QV obtidos antes da radioterapia e na primeira visita clínica foi comparada com as variáveis de controle através do teste Wilcoxon. Utilizou-se a regressão linear múltipla para identificar os preditores da QV. **Resultados:** A mediana de idade das participantes foi de 60 anos. Oitenta e nove pacientes (83,2%) foram tratadas com teleterapia e braquiterapia, oito pacientes só com teleterapia e 10 só com braquiterapia. A incidência total de toxicidade aguda foi de 93,5% e as mais freqüentes foram gastrintestinal baixa (79,6%), geniturinária (74,5%) e gastrintestinal alta (70,4%). Noventa e cinco mulheres completaram as três avaliações de QV. Observou-se aumento significativo dos escores de QV nos domínios físico e psicológico e para a questão relacionada à saúde e à QV geral. Toxicidade gastrointestinal alta ($p=0,043$) e cirurgia prévia ($p=0,027$) afetaram negativamente a saúde, enquanto a melhora do sangramento vaginal ($p=0,047$) influenciou positivamente a saúde. **Conclusões:** Observou-se alta incidência de toxicidade aguda da radioterapia e melhora da QV das pacientes com câncer ginecológico após o tratamento. Mulheres com toxicidade gastrointestinal alta e antecedente de cirurgia são de risco para pior QV.

Summary

Objectives: To investigate the incidence of acute toxicity in radiotherapy, evaluate quality of life (QOL) and identify predicting factors of QOL in a cohort of women with gynecologic cancer. **Methods:** A prospective cohort study was conducted including 107 women with cervical or endometrial cancer and aged between 18 and 75 years. Women with a history of previous pelvic irradiation were ineligible. Radiotherapy was performed with a 10 MV linear accelerator or cobalt radiation therapy machine using the four-field technique. For patients with anteroposterior pelvic diameter below 17cm, the parallel and opposite field technique was used (anterior and posterior). Total mean pelvic dose was 44.9 Gy, in daily fractions of 1.8-2.0 Gy, five times a week. Patients in stage IIB-IV received a booster dose of 7.20-14.40 Gy in parametria and those with para-aortic and inguinal lymph node involvement received a 25.20-45 Gy dose to this area. For brachytherapy, 4 to 5 insertions in the Nucletron-microSelectron High Dose Rate device were performed, with weekly intervals between insertions and a 4-8 Gy dose. Nineteen patients were treated with radiotherapy and concomitant chemotherapy and 40 with surgery (Wertheim-Meigs, total abdominal hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy, total abdominal hysterectomy+lymphadenectomy, hysterectomy) followed by

radiotherapy. Acute toxicity was assessed according to the Common Toxicity Criteria and the Radiation Therapy Oncology Group Toxicity Criteria. QOL was measured with the World Health Organization's Quality of Life instrument-abbreviated-version (WHOQOL-BREF) in three points in time: before and at completion of radiotherapy and at the first follow-up clinical visit thirty days after radiotherapy. QOL scores were assessed by ANOVA for repeat measures. Percentage variation of QOL scores obtained before radiotherapy and in the first clinical visit was compared to control variables using Wilcoxon's test. Multiple linear regression analysis was used to identify predictors of QOL. **Results:** Median age of the participants was 60 years. Eighty-nine patients (83.2%) were treated with teletherapy and brachytherapy, eight patients only with teletherapy and 10 with only brachytherapy. Total incidence of acute toxicity was 93.5% and the most frequent toxicities were: lower gastrointestinal (79.6%), genitourinary (74.5%) and upper gastrointestinal (70.4%). Ninety-five women completed the three QOL assessments. A significant increase in QOL scores was observed in the physical and psychological domains, as well as in general health and overall QOL. Upper gastrointestinal toxicity ($p=0.043$) and previous surgery ($p=0.027$) negatively affected health, while improvement in vaginal bleeding ($p=0.047$) positively influenced health. **Conclusions:** A high incidence of acute toxicity of radiotherapy and improvement in the QOL of gynecologic cancer patients were observed after treatment. Women with upper gastrointestinal toxicity and a history of surgery are at risk for a worse QOL.

1. Introdução

No Brasil são esperados 22.910 casos novos de câncer uterino (colo e corpo) para o ano de 2006 (INCA, 2006) e, apesar da melhoria dos programas de rastreamento, uma proporção significativa de casos ainda é diagnosticada em estágio avançado. O câncer do corpo do útero mais freqüente é o do endométrio, sendo que mulheres pós-menopausadas compreendem aproximadamente 60% a 75% das que apresentam esta neoplasia (Halbe e Sakamoto, 2000). Em relação ao câncer do colo do útero, mais da metade dos novos casos são diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos de idade (Armstrong et al., 1992).

O câncer do colo do útero em estádios iniciais é tratado com radioterapia ou cirurgia (Hopkins e Morley, 1991). Nos estádios mais avançados a radioterapia é a principal modalidade de tratamento, normalmente utilizando radioterapia externa e braquiterapia (Montana et al., 1986). Nos últimos anos o tratamento de radioterapia associada à quimioterapia vem se tornando opção para a abordagem não cirúrgica desta doença (Rose et al., 1999). Para o câncer do endométrio em estádios iniciais o tratamento padronizado é histerectomia total abdominal e

salpingooforectomia bilateral, sendo que os casos de maior risco de recidiva são tratados com cirurgia e radioterapia complementar (Creutzberg et al., 2001).

Nos casos de câncer do colo uterino em estágio avançado, a radioterapia associada a esquemas de quimioterapia levou a aumento na taxa total de sobrevida e livre de doença em ensaios clínicos randomizados (Morris et al., 1999; Rose et al., 1999), e em tumores volumosos estágio IB (Keys et al., 1999). Entretanto Maduro et al. (2003) relataram aumento da toxicidade hematológica e gastrointestinal em pacientes tratadas com radioterapia associada à quimioterapia por câncer do colo do útero. No Brasil, o Sistema Nacional de Saúde prevê quimioterapia neoadjuvante/citorredutora para pacientes com carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo do útero em estádios III e IVA; dessa forma uma considerável proporção de mulheres são tratadas somente com radioterapia (Brasil, 1999).

Segundo Morris et al. (1999), pacientes tratadas com radioterapia e quimioterapia apresentaram maior toxicidade aguda moderada e severa do que aquelas tratadas somente com radioterapia. Os efeitos hematológicos foram geralmente moderados. Keys et al. (1999) observaram que 35% das pacientes com carcinoma do colo do útero estágio IB tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitante apresentaram efeitos adversos moderados e severos, contra apenas 13% daquelas tratadas somente com radioterapia. Os efeitos hematológicos foram os mais comuns, seguidos pelos efeitos gastrointestinais.

Entre os efeitos colaterais agudos, a toxicidade hematológica foi o mais freqüente resultado observado, em uma metanálise com pacientes com câncer do colo do útero estádios IB-IVA, sendo maior no grupo tratado com quimioterapia e radioterapia do que no grupo-controle (radioterapia com ou sem cirurgia). A toxicidade gastrointestinal (graus 3 e 4) foi maior no grupo tratado com quimioterapia e radioterapia do que no grupo-controle, 9% e 4%, respectivamente (Green et al., 2001).

Um número maior de pacientes tratadas com radioterapia por câncer do colo do útero e do endométrio apresenta toxicidade aguda leve (Pedersen et al., 1994; Jereczek-Fossa et al., 2003), enquanto um número menor apresenta toxicidade tardia, de média ou severa intensidade (Jereczek-Fossa et al., 1998).

Efeitos colaterais agudos e tardios foram definidos por diferentes autores referindo-se a diferentes períodos de tempo. Para Thomas et al. (1998), efeitos adversos agudos são os que ocorrem durante e até 90 dias após a radioterapia e os tardios 90 dias após. Para Tseng et al. (1997), efeitos adversos agudos ocorrem durante e até seis semanas após a radioterapia, e os tardios seis semanas após a radioterapia; e para Morris et al. (1999) agudos durante e até 60 dias após o tratamento e os tardios 60 dias após a radioterapia.

A toxicidade aguda induzida pela radioterapia pode incluir alterações gastrintestinais (diarréia, dor abdominal, náusea, vômito), geniturinárias (disúria, urgência urinária), cutâneas (eritema, descamação, edema), hematológica (anemia, leucopenia) e na função ovariana, entre outras (Maduro et al., 2003). De acordo com

Kilic et al. (2000), toxicidade aguda da radioterapia foi observada em 93% dos pacientes tratados com radioterapia pélvica por diferentes tipos de câncer, predominando a gastrointestinal. Em um estudo avaliando pacientes com câncer do endométrio tratadas cirurgicamente e com radioterapia, a incidência de toxicidade aguda foi de 84% (Jereczek-Fossa et al., 2003), sendo as mais freqüentes a gastrointestinal e a geniturinária. De acordo com os dados de Weeis et al. (1999), toxicidade aguda foi observada em 65,4% das pacientes com câncer do endométrio tratadas com cirurgia e teleterapia (gastrointestinal 50%, geniturinário 40%, pele 10%).

A toxicidade aguda da radioterapia foi observada em 77% das pacientes com carcinoma do colo do útero localmente avançado. Complicações aguda em retossigmóide, bexiga, pele e ginecológicas foram encontradas em 61%, 27%, 20% e 12% das pacientes, respectivamente (Pedersen et al., 1994). Em um estudo com pacientes com câncer de endométrio estágio I tratadas com radioterapia pós-operatória, 63% apresentaram efeitos colaterais agudos leves, sendo os mais freqüentes os sintomas gastrointestinais e urinários (Creutzberg et al., 2001).

Dependendo da localização e extensão da doença, a radioterapia pélvica é administrada localmente ou em grandes áreas, sendo altamente efetiva, mas resulta na perda da função ovariana (Bisharah e Tulandi, 2003). A transposição ovariana através da laparotomia ou laparoscopia é indicada para evitar a irradiação do ovário em pacientes jovens (Meirow e Nugent, 2001; Bisharah e

Tulandi, 2003), e em estádios iniciais do câncer cervical com tumor menor que 3cm (Morice et al., 2000).

A transposição ovariana preservou a função ovariana em apenas 50% de 28 pacientes tratadas com radioterapia pós-cirurgia por câncer cervical estágio I-IIA, e 14 pacientes referiram sintomas da menopausa, sendo tratadas com terapia de reposição hormonal (Feeney et al., 1995). Avaliando a função sexual e alterações na vagina em pacientes com câncer cervical após a radioterapia Jensen et al. (2003) observaram baixo ou falta de interesse sexual em 85%, diminuição de lubrificação vaginal, moderada à severa em 35%, dispareunia, média à severa em 55%. Quase um terço referiu estar insatisfeita com sua vida sexual.

A comparação da incidência de toxicidade aguda entre os estudos é dificultada por utilizarem diferentes métodos de avaliação, os estudos serem geralmente retrospectivos, não fornecerem informações precisas sobre a ocorrência da toxicidade leve, usarem diferentes escalas para classificar e graduar a toxicidade, não usarem escalas validadas ou não utilizarem escala, e por usarem diferentes protocolos e técnicas de radioterapia (Sismondi et al., 1989; Green et al., 2001; Maduro et al., 2003).

Uma das escalas mais comumente utilizadas para graduação da toxicidade da radioterapia é a *Toxicity Criteria of the Radiotherapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (Cox et al., 1995). Neste estudo as toxicidades agudas gastrointestinal alta e baixa, geniturinária, dermatológica e hematológica foram graduadas de

acordo com a escala RTOG/EORTC por ser a escala utilizada na instituição. A graduação dessa escala é de 0 a 4, onde 0 significa ausência de toxicidade, 1 toxicidade leve, 2 toxicidade moderada, 3 toxicidade intensa e 4 toxicidade severa. Como a escala RTOG/EORTC não avalia ondas de calor, esta toxicidade foi graduada de acordo com a escala Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (CTC) (Trotti et al., 2000). A graduação para ondas de calor é de 0 a 2, onde 0 significa ausência de toxicidade, 1 toxicidade leve e 2 toxicidade moderada.

Efeitos colaterais agudos da radioterapia geralmente são de curta duração e tratados com a administração de medicamentos, porém as complicações tardias podem levar a danos que podem ser difíceis de reverter, prejudicando a qualidade de vida (QV) permanentemente (Green et al., 2001). A avaliação da QV tem sido incluída como mais um fator para avaliação de resultados em muitos ensaios clínicos (Fayers et al., 1997). Apesar de amplamente utilizada, não há um consenso para definição do termo QV, já que inclui vários componentes, incluindo domínios físico, funcional, emocional, social e cognitivo (Rosenberg et al., 1995). A definição de QV é subjetiva porque engloba aspectos socioculturais da população estudada e a percepção individual do estado de saúde (Conde et al., 2005).

Alterações de humor (Lutgendorf et al., 2002), ideação suicida, depressão (Ell et al., 2005), sintomas menopausais e comprometimento do funcionamento sexual (Hawighorst-Knapstein et al., 2004; Frumovitz et al., 2005) foram reportadas entre mulheres com câncer ginecológico. Essas queixas podem contribuir para uma percepção negativa da QV. Dessa forma, a QV dessas

mulheres pode ser afetada tanto pelo diagnóstico quanto pela terapia antineoplásica (Greimel et al., 2002).

Estudos prévios descreveram a QV de mulheres com câncer ginecológico (Ell et al., 2005; Hawighorst-Knapstein et al., 2004, Lutgendorf et al., 2002, Greimel et al., 2002; Chan et al., 2001), sugerindo que a QV dessas mulheres sofre modificações ao longo do tempo (Lutgendorf et al., 2002; Hawighorst-Knapstein et al., 2004). Durante o tratamento ativo pode haver um comprometimento da QV, do humor (Lutgendorf et al., 2002; Bye et al., 1995; Caffo et al., 2003), que tende a melhorar com o passar dos anos (Lutgendorf et al., 2002; Hawighorst-Knapstein et al., 2004). Porém, podem persistir o comprometimento da imagem corporal (Hawighorst-Knapstein et al., 2004) e da sexualidade (Hawighorst-Knapstein et al., 2004; Frumovitz et al., 2005).

Em relação aos fatores que podem influenciar a QV de mulheres com câncer ginecológico, vale lembrar o papel da radioterapia, que pode induzir toxicidade aguda e tardia. Relatos prévios mostram uma diminuição do bem-estar e da QV e aumento de sintomas relacionados ao tratamento durante a radioterapia em pacientes com câncer ginecológico (Bye et al., 1995; Caffo et al., 2003; Ahlberg et al., 2005). Em um estudo prospectivo, Bye et al.(1995), observaram pior qualidade de vida em mulheres com sintomas gastrintestinais agudo durante a radioterapia. Dor e diarreia estavam associados à deterioração da QV em pacientes com câncer do colo do útero e do endométrio após tratamento de radioterapia (Bye et al, 2000). Avaliando predominantemente mulheres latinas de baixa renda

com câncer ginecológico ou de mama, Ell et al. (2005) observaram que a presença de dor estava associada à depressão e que mulheres com sintomas depressivos apresentavam maior comprometimento físico, funcional, social e emocional.

Melhora da QV foi relatada por Bye et al. (1995), após a radioterapia em pacientes com câncer de colo do útero, endométrio e ovário; por Chan et al. (2001) em mulheres com câncer ginecológico em diferentes estádios após diferentes modalidades de tratamento e por Greimel et al. (2002) em pacientes com câncer ginecológico ou de mama após a radioterapia.

Alguns dos possíveis preditores da QV geral de mulheres com câncer ginecológico incluem a QV relacionada à saúde (Chan et al., 2001), bem-estar (Eisemann e Lalos, 1999) *performance status* (Greimel et al., 2002; Huguenin et al., 1999) estresse pré-tratamento, problemas reprodutivos, dificuldade de adaptação ao diagnóstico (Wenzel et al., 2005) e gravidade da cirurgia (Greimel et al., 2002).

A escolha do questionário genérico para avaliação de qualidade de vida WHOQOL-ABREVIADO da Organização Mundial da Saúde ocorreu por se tratar de um instrumento padronizado e validado internacionalmente e traduzido e validado para a língua portuguesa do Brasil (Fleck et al., 2000), e por não haver conhecimento de qualquer instrumento específico para avaliação de qualidade de vida de pacientes com câncer ginecológico durante a radioterapia traduzido e validado para a língua portuguesa durante a realização do projeto deste estudo.

Considerando que os estudos sobre QV de mulheres com câncer ginecológico e toxicidade aguda da radioterapia foram conduzidos em países desenvolvidos com diferentes realidades socioculturais, que existem escassas informações provenientes de estudos longitudinais sobre esse tema e que não foi encontrado um único estudo nacional sobre o assunto, realizou-se esta pesquisa que teve como objetivos identificar a incidência da toxicidade aguda associada à radioterapia, avaliar prospectivamente a qualidade de vida e identificar seus preditores em uma coorte de mulheres com câncer ginecológico tratadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de março de 2005 a março de 2006.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Identificar a toxicidade aguda associada à radioterapia, avaliar prospectivamente a qualidade de vida e identificar os seus preditores em uma coorte de mulheres com câncer ginecológico tratadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar a incidência da toxicidade aguda (gastrintestinal, geniturinária, hematológica, dermatológica e ondas de calor) em mulheres portadoras de câncer do colo do útero ou do endométrio tratadas com radioterapia.
- Comparar a qualidade de vida dessas mulheres antes do início da radioterapia, no final da radioterapia e 30 dias após o término da radioterapia.
- Identificar os fatores associados à qualidade de vida dessas mulheres.

3. Publicação

Title: Quality of Life and Acute Toxicity of Radiotherapy in Women with Gynecologic Cancer: a Prospective Longitudinal Study

Corresponding Author: Dr. Aarão M Pinto-Neto

Authors: Ana F Vaz; Aarão M Pinto-Neto; Lúcia Costa-Paiva; Sirlei S Moraes; Sérgio B Esteves

Dear Dr. Pinto-Neto,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Gynecologic Oncology as an author:
<http://ees.elsevier.com/ygyno/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Meghan Riley
Gynecologic Oncology, Editorial-Production Office
Elsevier
525 B Street, Suite 1900
San Diego, CA 92101-4495
USA
Phone: (619) 699-6753
Fax: (619) 699-6859
E-mail: gyn@elsevier.com

Quality of Life and Acute Toxicity of Radiotherapy in Women with Gynecologic Cancer: a Prospective Longitudinal Study

Ana Francisca Vaz^a, Aarão Mendes Pinto-Neto^{a,*}, Délio Marques Conde^b,
Lúcia Costa-Paiva^a, Sirlei Siani Moraes^a, Sérgio Carlos Barros Esteves^a

^aDepartment of Gynecology and Obstetrics, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

^bDepartment of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brazil

*Corresponding author: Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Flemming, 101, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, 13081-970, Campinas, SP, Brazil.

Phone/Fax: +55 19 3521-9306; E-mail address: aaao@unicamp.br

Abstract

Objectives: To investigate the incidence of acute toxicity of radiotherapy, evaluate quality of life (QOL) and identify its predictors in a cohort of gynecologic cancer patients. **Methods:** A longitudinal prospective study was conducted including 107 women between the ages of 18 and 75 years with cervical or endometrial cancer. Women with a history of pelvic radiation were ineligible. Acute toxicity was evaluated according to the Common Toxicity Criteria and the Radiotherapy Oncology Group Toxicity Criteria. QOL was measured with World Health Organization's Quality of Life instrument-Abbreviated version (WHOQOL-BREF) in three points in time: before and at completion of radiotherapy and during the first follow-up clinical visit. QOL scores were assessed by ANOVA for repeat measures. Percentage variation of QOL scores from the time before radiotherapy to the first clinical visit was compared with control variables by the Wilcoxon test. Multiple linear regression analysis was used to identify predictors of QOL. **Results:** The median age of the participants was 60 years. Ninety-five women completed the three QOL assessments. The incidence of acute toxicity was 93.5% and the most common complaint was lower gastrointestinal (79.6%). A significant increase in QOL scores was observed in the physical and psychological domains, as well as general health and overall QOL. Upper gastrointestinal toxicity ($p=0.043$) and surgery ($p=0.027$) negatively affected general health, while improvement in vaginal bleeding ($p=0.047$) positively influenced general health. **Conclusions:** A high incidence of acute toxicity of radiotherapy was observed. At the completion of treatment, QOL improved in gynecologic cancer patients. Women with upper gastrointestinal toxicity and history of surgery are at risk for having a worse QOL.

Keywords: Acute toxicity; Gynecologic cancer; Quality of life; WHOQOL-BREF questionnaire; Radiotherapy

Introduction

Gynecologic cancer is one of the most common groups of malignancies among women. Cervical cancer is the second most common cancer among women worldwide, occurring more frequently in developing countries [PARKIN DM, 2005 1]. In Brazil, 22,910 new cases of uterine cancer (cervix and corpus) are expected for the year 2006 [INCA, 2006 2]. Despite improvement in screening programs, diagnosis is still made in an advanced stage in a significant number of cases.

Treatment for late-stage cancer usually requires a combination of multiple modalities such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. These therapies may produce side effects such as vaginal stenosis, changes in the bowels, bladder and ovarian function [MADURO JH, 2003 3]. Mood swings, sleep disturbances [LUTGENDORF SK, 2002 4], ideation of suicide [ELL K, 2005 5], menopausal symptoms and compromise of sexual functioning [HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6; FRUMOVITZ M, 2005 7] were reported among women with gynecologic cancer. These complaints may contribute towards a negative perception of quality of life (QOL). Thus, QOL in these women may be affected both by the diagnosis and anti-neoplasm therapy [GREIMEL E, 2002 8].

The study on QOL became an important parameter in the evaluation of new treatments [GREIMEL, 2002 8]. The definition of QOL is subjective because it encompasses the sociocultural aspects of the population studied and the individual's own perception of health status [CONDE DM, 2005 9]. Previous studies have described QOL in women with gynecologic cancer [LUTGENDORF SK, 2002 4; ELL K, 2005 5; HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6; GREIMEL E,

2002 8; CHAN YM, 2001 10], suggesting that with time QOL suffers modifications in these women [LUTGENDORF SK, 2002 4; HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6]. During active treatment QOL and mood may be impaired [LUTGENDORF SK, 2002 4; BYE A, 1995 11; CAFFO, 2003 12], which tend to improve over time [LUTGENDORF SK, 2002 4; HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6]. However, distortion of body image [HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6] and sexuality problems may persist [HAWIGHORST-KNAPSTEIN S, 2004 6; FRUMOVITZ M, 2005 7]. Some possible predictors of overall QOL in women treated for gynecologic cancer include health-related quality of life [CHAM YM, 2001 10], well-being [EISEMANN M, 1999 13] and pretreatment performance status [GREIMEL E, 2002 8; HUGUENIN P, 1999 14], cancer distress, reproductive concerns, maladaptive coping [WENZEL L, 2005 15] and severity of surgery [GREIMEL, 2002 8].

Regarding factors that may influence QOL in women with gynecologic cancer, it is worth bearing in mind the role of radiotherapy in the induction of acute and late toxicity. Acute side effects due to ionizing radiation may include anemia, leukopenia, changes in the skin, gastrointestinal and genitourinary tract, among others [MADURO JH, 2003 3]. Previous reports demonstrated a decline in overall well-being and QOL and increase in treatment-related symptoms during radiotherapy [BYE et al., 1995 11; CAFFO O, 2003 12; AHLBERG K et al., 2005 16].

Overall, studies on QOL in gynecology cancer patients were conducted in developed countries with different social cultural realities, which may influence the perception of QOL. In addition, there is a paucity of information on QOL and acute toxicity of radiotherapy in cervical or endometrial cancer patients gained from longitudinal studies. Given these various considerations, we conducted the

current study to investigate the incidence of acute toxicity of radiotherapy, to prospectively evaluate QOL, and identify its predictors in a cohort of women with gynecologic cancer.

Methods

Sample size

Sample size was calculated in at least 52 subjects, based on a previous study in which the frequency of acute toxicity of radiotherapy was 84% [Jereczek-Fossa et al., 2003 17]. Calculation of the confidence interval for the incidence of acute toxicity was 95%, assuming a significance level of 5%. Sample size was calculated for a sampling error of 10%. This error represents the incidence variation to be found and determines the expected interval to find the incidence [MEDRONHO RA, 2002 18].

Subjects

Between March 2005 and March 2006, a longitudinal prospective study was conducted in the Women's Hospital, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil. Participants of this study were selected among patients consecutively treated in this hospital. Included in the study were women with cervical or endometrial cancer, between the ages of 18 and 75 years, who had undergone the entire treatment in the institution. Women with a history of pelvic radiation were ineligible. Of the 111 women selected, four of them refused to participate in the study, allegedly due to a lack of time. Thus, 107 women were included.

Assessment before radiotherapy included interview, clinical evaluation and complete blood count. Participants were interviewed to investigate sociodemographic and clinical characteristics, e.g. age, race/ethnicity, level of education, marital status, monthly family income, employment status, and menopausal status. Before radiotherapy and in the first follow-up visit, complaints of vaginal bleeding and pain were investigated by using a checklist. Disease and treatment-related data were gathered from medical records: cancer site, surgery, chemotherapy, cancer stage according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). This study was approved by the Institutional Review Board and all women signed an informed consent form.

Radiotherapy Procedure

Radiotherapy was performed with photon beam energy in a 10 MV megavoltage linear accelerator and a cobalt radiation therapy machine, using the four-field technique. For patients with anteroposterior diameter smaller than 17 cm, a parallel opposite field technique (anterior and posterior) was used. The total mean pelvic dose was 44.9 Gy (19.8-50.4Gy)/11-28 fractions, with a boost dose of 7.20-14.40 Gy in the parametria for stage IIB-IV (55 patients), in daily fractions of 1.8-2.0Gy for five days a week. Five patients with involvement of the para-aortic lymph nodes and 12 with involvement of the inguinal lymph nodes received a dose of 25.20-45Gy to this region. For brachytherapy, 4-5 insertions were performed with a mean dose of 6.13 Gy (4-8Gy) in the nucletron-microselectron device with a radioactive iridium 192 source and weekly interval between insertions.

Evaluation of Acute Toxicity of Radiotherapy

On a weekly basis, one of the researchers prospectively assessed the incidence of acute toxicity of radiotherapy by performing a clinical evaluation and ordering a complete blood count. Acute toxicity was graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria-version 2 (NCI CTC) for hot flashes [TROTTI A, 2000 19] and the Radiotherapy Oncology Group (RTOG) Toxicity Criteria [COX JD, 1995 20] for upper and lower gastrointestinal, genitourinary, skin and hematologic toxicity. Women who had previously undergone radiotherapy, had changes in complete blood count (e.g. anemia or leukopenia), or any clinical complaint that might be mistaken for toxicity were excluded from the assessment of that type of toxicity incidence. However, these women were included in the investigation of other types of toxicity.

Quality of Life Assessment

To assess QOL a questionnaire of the World Health Organization's Quality of Life instrument-Abbreviated version was used (WHOQOL-BREF) [WHOQOL GROUP, 1998 21]. WHOQOL-BREF is a generic instrument for assessment of QOL, which has already been translated and validated to the Portuguese language in Brazil [FLECK et al., 2000 22]. It is a multidimensional questionnaire, composed of 26 items, with four domains: physical, psychological, social relationships and environment. There are also two questions for assessment of overall QOL and general health. Higher scores indicate a better QOL. QOL was assessed in the following three points in time (T): prior to the beginning of

radiotherapy (T1), at completion of radiotherapy (T2) and during the first clinical follow-up visit thirty days after completion of radiotherapy (T3).

Statistical analysis

Results were presented as medians, means and standard deviations (SD) or as absolute and relative frequencies, according to the type of variable. To calculate the incidence of acute toxicity of radiotherapy all women recruited for the study were included, because all underwent at least part of the radiotherapy program. For assessment of QOL, only women who completed all three evaluations were taken into consideration.

QOL was assessed with time using variance analysis for repeat measures (ANOVA). Bivariate analysis was performed, calculating the mean percentage variation of QOL scores between the time before radiotherapy (T1) and the first clinical follow-up visit (T3). This variation was compared among control variables using the Wilcoxon test, identifying the factors associated with QOL. For multiple analyses, scores were transformed into log10. Multiple linear regression analysis was used with a stepwise variable selection method for identification of QOL predictors, considering the domains and two questions from the WHOQOL-BREF questionnaire as dependent variables. For data analysis, the SAS program version 8.2 was used.

Results

The median age of the participants was 60 years (range 21-75 years). Four women died during radiation and two abandoned the treatment. However, these women had undergone radiotherapy apart from the program. After radiotherapy,

one woman died and five did not attend the first clinical follow-up visit. Deaths were related to progression of the disease. Thus, 95 women completed the three QOL assessments. Radiotherapy had a mean duration of 67 days. Treatment was not discontinued because of toxicity in any patient, but it was temporarily interrupted in 12 women (11.2%). Eighty-nine percent of the participants received medication and diet advice for the treatment of side effects of radiotherapy. Nineteen patients underwent radiotherapy and concurrent chemotherapy, 18 with 2-7 cycles of cisplatin and one with leukeran.

The characteristics of participants are shown in Table 1. It was observed that most patients were 60 years or younger (51.4%), had cervical cancer and advanced stage (III-IV) uterine cancer (63.5%). Most women were categorized as non-white (54.2%), reported a lower income (75.7%), low level of education (77.6%), were homemakers (58.8%) and were in the postmenopause (82.2%). Almost half of the participants referred living with a partner (50.5%). A smaller proportion of women had undergone surgery (37.4%) and chemotherapy (17.8%). Vaginal bleeding and pain were reported by 35.5% and 48.6% of women, respectively.

In Table 2 are the incidence and grade of acute toxicity of radiotherapy. Eighty-nine women (83.2%) underwent external radiotherapy and brachytherapy, eight underwent only external radiotherapy and 10 only brachytherapy. Some grade of acute radiotherapy reaction occurred in 100 women (93.5%). The most common toxicities occurred in the lower gastrointestinal tract in 79.6%, genitourinary tract in 74.5% and upper gastrointestinal tract in 70.4%. The least frequent toxicities were hot flashes and hematocrit changes in 23.5% and 20.5%, respectively. Almost all toxicities were grade 1 and 2 (96.3%). Four women (3.7%) had grade 3

toxicity; three of these had skin abnormalities and one had an altered hemoglobin level. No grade 4 toxicity was found.

Table 3 shows a global picture of QOL in different times, considering domains and questions regarding general health and overall QOL of the WHOQOL-BREF questionnaire. Prior to initiation of radiotherapy, the best QOL score was observed in the social relationship domain (77.0 ± 12.7), which was maintained in the following evaluations, while the lowest score was observed in questions relating to general health (58.7 ± 23.6) and environment domain (62.8 ± 11.1). At completion of radiotherapy, the lowest score was observed in the environment domain (64.7 ± 10.8). In the first clinical follow-up visit, general health had the highest increase in score (76.3 ± 20.1), although it remained below the average score for the social relationship domain (80.8 ± 12.7). Despite elevation of all QOL scores, ANOVA identified that these alterations were significant for the physical ($p=0.0052$) and psychological ($p<0.0001$) domains and for overall QOL ($p=0.0006$) and general health ($p<0.0001$).

In Table 4 are factors that presented a significant percentage variation in QOL scores, carrying out bivariate analysis. For the physical domain, a significant variation was identified for pain improvement ($p=0.012$), premenopausal status ($p=0.022$) and having a partner ($p=0.007$), while pain improvement was the only factor identified ($p=0.047$) for the social relationships domain. For environment domain, absence of upper gastrointestinal toxicity ($p=0.005$), pain improvement ($p=0.012$) and premenopausal status ($p=0.010$) had significant percentage increase. For general health, the factors identified were absence of upper gastrointestinal

toxicity ($p=0.023$), no surgery ($p=0.001$), stage III-IV ($p=0.006$), cervical cancer ($p=0.012$), improvement in vaginal bleeding ($p=0.001$) and premenopausal status ($p=0.030$). No factor was associated with an increase in the psychological domain and overall QOL scores.

Table 5 shows the results of multiple linear regression analysis for the question regarding general health. It was observed that upper gastrointestinal toxicity ($p=0.043$) and history of surgery ($p=0.027$) negatively affected QOL, while improvement in vaginal bleeding positively influenced QOL ($p=0.047$). A significant predictor was not identified for overall QOL, as well as the physical, psychological, social relationships and environment domains.

Discussion

In this prospective longitudinal study, the aims were to investigate the incidence of acute toxicity of radiotherapy, prospectively evaluate QOL and identify its predictors in a cohort of women with gynecologic cancer. Overall, a high incidence of toxicity during irradiation was observed, as well as improvement in QOL after therapy.

The high incidence of acute radiation-induced toxicity in the present cohort is consistent with that reported by other authors [Jereczek-Fossa BA, 2003 17; Kilic D, 2000 23]. However, Weiss et al. [24] in a retrospective study reported a 65.4% frequency of acute toxicity in women with gynecologic cancer, more commonly a low-grade toxicity. The occurrence of acute side effects described by those authors was elevated, although lower than that observed in the present cohort. A predominance of low-grade toxicity also occurred in the present study,

confirming previous findings [Kilic D, 2000 23; Creutzberg CL, 2001 25]. This possibly explains the fact that treatment discontinuation did not occur. Treatment was temporarily interrupted in only 11.2% of the participants.

The most common acute reactions occurred in the gastrointestinal and genitourinary tracts. These findings are consistent with previous studies describing that these toxicities were more frequent in women with gynecologic cancer undergoing radiotherapy [Caffo O, 2003 12; Huguenin P, 1999 14; Jereczek-Fossa BA, 2003 17; Weiss E, 1999 24; Creutzberg et al., 2001 25]. More recently, in a prospective study with uterine cancer patients using diary cards, Caffo et al. [2003 12] reported that gastrointestinal symptoms were the most common complaints. Gastrointestinal radiation-induced toxicity may include increased stool frequency, fecal fat excretion and decreased absorption of bile acid [Yeoh E, 1993 26]. The majority of these changes improve with time, but some may persist for the long term [Creutzberg CL, 2001 25]. Following gastrointestinal symptoms, genitourinary symptoms (dysuria, pollakiuria, urgency) were the most frequent complaints. In line with our results, other authors observed a similar picture [Jereczek-Fossa BA, 2003 17; Weiss E, 1999 24; Creutzberg CL, 2001 25].

In this case study, hematologic abnormalities were also elevated. This may have occurred because some patients had undergone radiotherapy with concurrent chemotherapy. Although chemotherapy increases hematologic toxicity, its concomitant use with radiation has shown a decrease in local and distal recurrence improving overall survival of women with cervical cancer [Morris M, 1999 27; Green JA, 2001 28].

Differences observed between our findings and those described in previous studies may be related to diverse factors, highlighting a retrospective design of several studies, differences in radiotherapy schedules and doses, use of different assessment criteria for acute toxicity and report of only severe acute morbidity. It is possible that the rate of mild treatment-related symptoms is underreported in studies, since these symptoms are subject to personal interpretation and interobserver variations [Creutzberg CL, 2001 25].

Despite the high incidence of acute toxicity, QOL improved on completion of radiotherapy. Baseline assessments showed that question on general health and environment domain had lower QOL scores. The question on general health assesses self-perception of health status. Our data suggest that before radiotherapy women expressed deeper dissatisfaction with their health. It is possible that the diagnosis of uterine cancer, information that radiotherapy is required, uncertainties and expectations about treatment outcomes and cancer-related symptoms negatively influence their perception of health.

In contrast to many QOL instruments, the WHOQOL-BREF questionnaire includes an environment domain, in which financial resources, transport, access to health services and new information are assessed, among other aspects. Therefore, the environment plays an important role in determining health status, limiting or facilitating access to these services [Naveet W, 2006 29]. It is worth mentioning that the institution conducting this study is a public health service, managing women of low income and little education. Therefore, the financial difficulties of the socially disadvantaged may delay access to health services and information about the disease. This fact may have negatively influenced QOL.

In this study, QOL improved over time with significant modifications in the physical and psychological domains, and in questions concerning general health and overall QOL. Consistent with our results, previous studies have reported improvement in the physical domain [Bye A., 1995 11; Greimel et al., 2002 8] and psychological aspects in women with gynecologic cancer after treatment [Bye et al., 1995 11; Chan et al., 2001 10]. Bye et al. [1995 11] reported worsening in physical functioning among gynecologic cancer patients during radiotherapy, occurring improvement in the follow-up period. However, the majority of those patients were hospitalized for treatment. In contrast, study participants were treated as outpatients, allowing them to do daily activities and reducing the repercussions of radiation on the physical domain. Another possible explanation for improvement in physical status is related to improvement in cancer-related symptoms after radiotherapy. This may reflect success in the treatment for local disease control. It is worth mentioning that during radiotherapy, these women received information about the disease, treatment and possible side effects. Improvement in psychological symptoms may reflect the multidisciplinary care offered to patients, highlighting psychological support. Knowledge of side effects, along with psychological support may lead to a positive perception of QOL, minimizing the impact of treatment. Other authors emphasized the importance of providing psychosocial support and information in the management of gynecologic cancer patients [Ell K, 2005 5; Chan YM, 2001 10; BYE A, 1995 11; Caffo O, 2003 12;].

Following increasing scores in the physical and psychological domains, there was an improvement in general health and overall QOL. These two questions evaluate the woman's subjective impression of her health and QOL. It

is possible that physical symptom relief, treatment outcome with a subjective perspective of a cure and support offered in the institution contributed towards a more positive evaluation of health status and QOL on completion of radiotherapy. Other authors described a positive correlation between QOL scales, indicating that improvement in a certain scale is followed by improvement in other scales and overall QOL [Chan YM, 2001 10].

Chan et al. [2001 10] conducted a prospective study among Chinese women with gynecologic cancer and a median age of 49.5 years. Applying a cancer-specific QOL instrument, these authors reported that improvements in different functional scales and symptom relief were followed by an improvement in QOL. In this case study, bivariate analysis indicated that relief of symptoms was also associated with a positive percentage variation in QOL scores. Pain relief was associated with significant percentage increase in QOL scores for the physical, social relationship and environment domains, while improvement in vaginal bleeding was related to increase in general health score. These data suggest an interrelationship between different factors that may influence QOL and its impact on subjective health evaluation. Confirming our findings, other authors identified an inverse correlation between symptoms and QOL [Eil K, 2005 5; Chan et al., 2001 10]. Eil et al. [2005 5] conducted a study to evaluate predominantly low-income Latin women with gynecologic or breast cancer. These authors demonstrated that pain was associated with depression. Furthermore, women with depressive symptoms were more likely to report poorer physical and functional status, as well as poorer social and emotional well-being. These

data indicate an interrelationship between physical and psychological symptoms and their possible repercussions on QOL.

In the present cohort, other factors showed a significant increase in QOL scores compared to initial assessment. The relationship of these factors with QOL has been underreported in previous studies. Baseline cervical cancer, advanced stage, and premenopausal status showed low scores. It is possible that before radiotherapy the impact of diagnosis and cancer-related symptoms was greater in these conditions. During follow-up, these factors were associated with a significant increase in QOL scores. Data suggests that a worse QOL is observed before the start of radiotherapy. Furthermore, the more symptomatic are gynecologic cancer patients, the more these women will benefit from treatment, as observed by both symptom relief and QOL improvement. Therefore, in longitudinal studies, we need to consider the health conditions in women prior to treatment [Greimel E, 2002 8]. Other authors have described some differences in QOL according to staging and cancer site that tended to disappear in the long term [Greimel E, 2002 8; Chan YM, 2001 10].

On multivariate analysis, predictors of improvement in QOL were absence of upper gastrointestinal toxicity, history of surgery and improvement in vaginal bleeding. Results of the analysis demonstrated the importance of symptoms in the perception of QOL, since these factors remained significant only regarding general health. Bye et al. [1995 11] in a prospective study described a worse QOL in women with acute gastrointestinal symptoms, confirming our findings. Morbidity that is associated with surgery may negatively influence QOL. Abdominal surgery may be perceived as a factor that negatively affects health because it can

determine physical limitations and psychological distress. Other authors reported an association between severity [Greimel E, 2002 8] or extent [Zhu L, 2005 30] of surgery and worse QOL. However, these findings need to be confirmed in prospective studies designed specifically to investigate such a relation.

For the interpretation of our data, it is worth keeping in mind several aspects. A generic QOL questionnaire was used. It may fail to assess specific domains that may affect QOL in women with gynecologic cancer, such as sexual functioning. However, this domain may also not be adequately measured by cancer-specific instruments [Jones GL, 2005 31]. Although the WHOQOL-BREF is a generic tool, it has permitted the identification of factors that negatively affect QOL in women with gynecologic cancer. To our knowledge, no site or cancer-specific tool have been translated and validated to the Portuguese language in Brazil, so its use has been precluded.

In the present study, we highlighted the use of a QOL questionnaire that was internationally standardized and validated, as well as a widely used toxicity criteria. Contrary to cross-sectional studies, a prospective longitudinal design permitted us to draw causal inferences. A longitudinal study allowed us to make a more accurate assessment of the incidence of acute toxicity that is usually underreported. The importance of investigating acute side effects of radiotherapy is based on several aspects. Knowledge of the frequency of these effects may offer patients more appropriate clinical care. As reported in the current study, acute toxicity may negatively affect QOL. It is worth remembering that acute side effects are one of the main risk factors for late complications [CREUTZBERG CL, 2001 25]. It is

possible that this was one of the first studies in Latin America to report the incidence of acute toxicity of radiotherapy and QOL in women with gynecologic cancer.

In conclusion, we believe that our results are of interest to health professionals involved in the management of gynecologic cancer patients. At completion of radiotherapy, these women showed an elevated incidence of acute toxicity of radiotherapy and improvement in QOL. QOL was significantly improved in patients who presented no upper gastrointestinal toxicity, reported improvement in vaginal bleeding and had not undergone surgery. Future research should use cancer or site-specific and generic questionnaires, as well as tools to evaluate other factors, e.g. performance status, sexuality, relationship between the couple and determine its impact on QOL in women with gynecologic cancer.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
2. Instituto Nacional de Câncer (National Institute of Cancer)-Brazil. Incidence of cancer in Brazil. Estimate for 2006. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Accessed Oct 10, 2006.
3. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6):471-88.
4. Lutgendorf SK, Anderson B, Ullrich P, Johnsen EL, Buller RE, Sood AK, et al. Quality of life and mood in women with gynecologic cancer: a one year prospective study. *Cancer* 2002; 94(1):131-40.
5. Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee PJ, Dwight-Johnson M, Lagomasino I, et al. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3052-60.
6. Hawighorst-Knapstein S, Fusschoeller C, Franz C, Trautmann K, Schmidt M, Pilch H, et al. The impact of treatment for genital cancer on quality of life and body image-results of a prospective longitudinal 10-year study. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2):398-403.
7. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7428-36.

8. Greimel E, Thiel I, Peintinger F, Cegnar I, Pongratz E. Prospective assessment of quality of life of female cancer patients. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1):140-7.
9. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Santos-Sa D, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Quality of life in Brazilian breast cancer survivors age 45-65 years: associated factors. *Breast J* 2005; 11(6):425-32.
10. Chan YM, Ngan HY, Li BY, Yip AM, Ng TY, Lee PW, et al. A longitudinal study on quality of life after gynecologic cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2001; 83(1):10-9.
11. Bye A, Ose T, Kaasa S. Quality of life during pelvic radiotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(2):147-52.
12. Caffo O, Amichetti M, Mussari S, Romano M, Maluta S, Tomio L, et al. Physical side effects and quality of life during postoperative radiotherapy for uterine cancer. Prospective evaluation by a diary card. *Gynecol Oncol* 2003; 88(3):270-6.
13. Eisemann M, Lalos A. Psychosocial determinants of well-being in gynecologic cancer patients. *Cancer Nurs* 1999; 22(4):303-6.
14. Huguenin P, Baumert B, Lutolf UM, Wight E, Glanzmann C. Curative radiotherapy in elderly patients with endometrial cancer. Patterns of relapse, toxicity and quality of life. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(7):309-14.
15. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):310-7.
16. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F. The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *Int J Nurs Stud* 2005; 42(4):377-86.

17. Jereczek-Fossa BA, Badzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases. *Radiother Oncol* 2003; 68(1):33-9.
18. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. IN: *Epidemiologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.
19. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common Toxicity Criteria: Version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):13-47.
20. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiotherapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31(5):1341-6.
21. WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998; 28(3):551-8.
22. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica* 2000; 34(2):178-83.
23. Kilic D, Egehan I, Ozenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(2):125-9.
24. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother Oncol* 1999; 53(1):37-44.

25. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5):1246-55.
26. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med* 1993; 95(4):397-406.
27. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1137-43.
28. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284):781-6.
29. Wig N, Lekshmi R, Pal H, Ahuja V, Mittal CM, Agarwal SK. The impact of HIV/AIDS on the quality of life: a cross sectional study in north India. *Indian J Med Sci* 2006; 60(1):3-12.
30. Zhu L, Le T, Popkin D, Olatunbosun O. Quality-of-life analysis in the management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5):1388-90.
31. Jones GL, Ledger W, Bonnett TJ, Radley S, Parkinson N, Kennedy SH. The impact of treatment for gynecological cancer on health-related quality of life (HRQoL): a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):26-42.

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of women with gynecologic cancer (N=107)

Characteristics	n (%)
Age (years)	
≤60	55 (51.4)
>60	52 (48.6)
Cancer site	
Cervix	68 (63.5)
Endometrium	39 (36.5)
FIGO Stage	
I	31 (29.0)
II	8 (7.5)
III	62 (57.9)
IV	6 (5.6)
Race/ethnicity	
White	49 (45.8)
Non-white	58 (54.2)
Education (years)	
≤4	83 (77.6)
>4	24 (22.4)
Marital status	
Without partner	53 (49.5)
With partner	54 (50.5)
Family income per month (US\$)	
≤484	81 (75.7)
>484	26 (24.3)
Employment status	
Employed	22 (20.6)
Unemployed	22 (20.6)
Homemaker	63 (58.8)
Menopausal status	
Premenopause	19 (17.8)
Postmenopause	88 (82.2)
Surgery	
Yes	40 (37.4)
No	67 (62.6)
Chemotherapy	
Yes	19 (17.8)
No	88 (82.2)
Vaginal bleeding	
Yes	38 (35.5)
No	69 (64.5)
Pain	
Yes	52 (48.6)
No	55 (51.4)

Table 2 – Incidence and grade of acute toxicity of radiotherapy in women with gynecologic cancer (N=107)

Acute Toxicity	Grade	ERT ^a	BRT ^a	ERT and BRT ^a	N _{toxicity} /N _{evaluated} ^b (%)
Lower gastrointestinal	1	(N=8) 3 (37.5%)	(N=9)* 2 (22.2%)	(N=86)* 20 (23.3%)	82/103 (79.6%)
	2	2 (25.0%)	0	55 (64.0%)	
Genitourinary	1	(N=7)* 1 (14.3%)	(N=8)* 1 (12.5%)	(N=83)* 22 (26.5%)	73/98 (74.5%)
	2	5 (71.4%)	2 (25.0%)	42 (50.6%)	
Upper gastrointestinal	1	(N=7)* 2 (28.6%)	(N=8)* 2 (25.0%)	(N=83)* 32 (38.6%)	69/98 (70.4%)
	2	3 (42.9%)	0	30 (36.1%)	
Skin	1	(N=8) 3 (37.5%)	(N=10) -	(N=89) 24 (27.0%)	37/107 (34.6%)
	2	1 (12.5%)	-	6 (6.7%)	
	3	1 (12.5%)	-	2 (2.2%)	
Hot flashes	1	(N=7)* 2 (28.6%)	(N=9)* 1 (11.1%)	(N=65)* 7 (10.8%)	19/81 (23.5%)
	2	0	1 (11.1%)	8 (12.3%)	
Leukocytes	1	(N=8) 0	(N=9)* 1 (11.1%)	(N=88)* 29 (33.0%)	42/105 (40.0%)
	2	0	0	12 (13.6%)	
Hemoglobin	1	(N=2)* 1 (50%)	(N=9)* 0	(N=71)* 19 (26.8%)	24/82 (29.3%)
	2	0	0	3 (4.2%)	
	3	0	0	1 (1.4%)	
Hematocrit	1	(N=7)* 1 (25.0%)	(N=9)* 0	(N=88)* 14 (18.7%)	18/88 (20.5%)
	2	1 (25.0%)	0	2 (2.7%)	

^aEight women underwent external radiotherapy (ERT), 10 brachytherapy (BRT) and 89 external radiotherapy and brachytherapy.

^bN_{toxicity}: number of women with toxicity; N_{evaluated}: number of women included in the investigation of toxicity rate.

*Number of women evaluated for each type of toxicity. Some women with symptoms or changes in complete blood count prior to treatment were excluded from the assessment of one type of toxicity, but were included in the assessment of other types.

Table 3 – Comparison of mean scores of quality of life in women with gynecologic cancer, before (T1), at completion of radiotherapy (T2) and in the first follow-up visit to the clinic (T3) (N=95)

WHOQOL-BREF	Mean (SD)			ANOVA ^a	p-value ^b		
	T1	T2	T3		T1vsT2	T1vsT3	T2vsT3
Physical	63.7 (17.7)	67.8 (13.7)	70.3 (15.6)	0.0052	0.0120	0.0002	NS
Psychological	65.8 (13.9)	70.8 (11.4)	70.4 (14.2)	<0.0001	0.0002	0.0004	NS
Social relationships	77.0 (12.7)	81.5 (11.9)	80.8 (12.7)	NS	NS	NS	NS
Environment	62.8 (11.1)	64.7 (10.8)	65.4 (11.7)	NS	NS	NS	NS
Overall quality of life	65.5 (17.2)	72.6 (13.7)	74.2 (16.5)	0.0006	<0.0016	0.0002	NS
General health	58.7 (23.6)	75.5 (14.6)	76.3 (20.1)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NS

^aFriedman ANOVA for repeat measurements. ^bWilcoxon Test for longitudinal samples.

NS: not significant.

Table 4 – Factors with significant percentage variation in quality of life scores in women with gynecologic cancer prior to radiotherapy (T1) and first clinical follow-up visit (T3). Bivariate Analysis (N=95)

Variables	T1 Mean (SD)	T3 Mean (SD)	% Variation Mean (SD)	p-value ^a
Physical				
Pain				
Improvement	59.1 (16.9)	88.5 (13.2)	49.7 (116.5)	0.012
Others ^b	65.2 (17.7)	73.9 (16.2)	13.4 (41.7)	
Menopausal status				
Postmenopause	64.3 (16.3)	72.4 (15.8)	12.7% (39.4)	0.022
Premenopause	57.0 (23.8)	97.4 (13.2)	71.0% (139.5)	
Marital status				
With Partner	61.5 (20.9)	83.6 (14.0)	35.9% (87.4)	0.007
Without Partner	64.4 (14.3)	68.6(17.1)	6.4% (33.6)	
Social relationships				
Pain				
Improvement	74.3 (12.7)	84.1 (13.6)	13.2% (21.5)	0.047
Others ^b	77.9 (12.6)	81.6 (12.4)	4.7% (18.6)	
Environment				
Upper Gastrointestinal Toxicity				
Yes	64.6 (8.5)	62.7 (12.2)	-2.8 (18.4)	0.005
No	62.8 (11.8)	68.2 (11.5)	8.7 (18.1)	
Pain				
Improvement	58.6 (11.4)	67.5 (12.3)	15.2 (20.1)	0.012
Others ^b	64.3 (10.7)	65.8 (11.6)	2.4 (16.9)	
Menopausal status				
Postmenopause	63.6 (10.7)	65.6 (12.0)	3.1 (16.9)	0.010
Premenopause	60.7 (11.9)	71.8 (10.1)	18.3 (21.4)	
General health				
Upper Gastrointestinal Toxicity				
Yes	64.7 (19.5)	75.4 (24.7)	16.7 (52.0)	0.023
No	54.7 (24.4)	90.6 (18)	65.6 (92.4)	
Surgery				
Yes	70.6 (17.8)	79.5 (21.2)	12.6 (42.4)	0.001
No	48.9 (23.6)	85.7 (19.5)	75.3 (93.5)	
FIGO Stage				
I-II	65.0 (23.2)	84.7 (21.3)	30.3 (75.9)	0.006
III-IV	52.2 (23.3)	85.8 (19.4)	64.2 (85.4)	
Cancer site				
Cervix	52.6 (24.1)	77.54 (19.53)	62.9 (84.9)	0.012
Endometrium	64.7 (22.0)	74.31 (21.12)	30.6 (76.9)	
Vaginal bleeding				
Improvement	45.2 (23.6)	84.2 (21.8)	86.2 (83.5)	0.001
Others ^b	65.2 (20.7)	87.4 (19.4)	34.1 (78.1)	
Menopausal status				
Postmenopause	59.7 (22.6)	84.0 (20.6)	40.8 (73.9)	0.030
Premenopause	44.7 (27.1)	89.5 (17.1)	100.0 (109.7)	

^aWilcoxon Test. ^bIncluded in this category were women who did not have this symptom before radiotherapy and those who reported no improvement in symptom during follow-up.

Table 5 – Significant predictors of quality of life in women with gynecologic cancer. Multivariate Analysis* (N=95)

Variables	Estimated Parameter	Standard error	p-value	R ²
Upper Gastrointestinal Toxicity (yes vs no)	-33.54	18.80	0.043	0.039
Surgery (yes vs no)	-46.85	20.73	0.027	0.146
Vaginal bleeding (improvement vs others)	26.73	21.40	0.047	0.016

Variables included in the analysis: Age, cancer site, cancer stage, race/ethnicity, education, marital status, family income, employment status, menopausal status, surgery, chemotherapy, vaginal bleeding, pain, upper and lower gastrointestinal toxicity, genitourinary, skin, hot flashes, leukocytes, hemoglobin, hematocrit.

*R²: 0.201; p<0.0004.

4. Conclusões

- A incidência de toxicidade aguda foi elevada, sendo as mais freqüentes as gastrointestinais e geniturinárias.
- A qualidade de vida melhorou no final do tratamento e após a radioterapia, sendo significativa para os domínios físico e psicológico e para as questões qualidade de vida e saúde.
- A melhora da qualidade de vida esteve associada à ausência de toxicidade gastrintestinal alta, melhora do sangramento vaginal e a não realização de tratamento cirúrgico.

5. Referências Bibliográficas

Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F. The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *Int J Nurs Stud* 2005; 42(Suppl 4):377-86.

Armstrong BK, Munoz N, Bosch FX. Epidemiology of cancer of the cervix. In: Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN. *Gynecol Oncol* 2nd ed. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone; 1992. p.11-29.

Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:367-70.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº296 de 15 de julho de 1999. Disponível em: <
<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port99/PT-%200296.html> >.
Acesso em 26 de outubro de 2006.

Bye A, Ose T, Kaasa S. Quality of life during pelvic radiotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(Suppl 2):147-52.

Bye A, Tropé C, Loge JH, Hjermland M, Hjermland SK. Health-related quality of life and occurrence of intestinal side effects after pelvic radiotherapy. *Acta Oncol* 2000; 39(Suppl 2):173-80.

Caffo O, Amichetti M, Mussari S, Romano M, Maluta S, Tomio L, et al. Physical side effects and quality of life during postoperative radiotherapy for uterine cancer. Prospective evaluation by a diary card. *Gynecol Oncol* 2003; 88(Suppl 3):270-6.

Chan YM, Ngan HY, Li BY, Yip AM, Ng TY, Lee PW, et al. A longitudinal study on quality of life after gynecologic cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2001; 83 (Suppl 1):10-9.

Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Santos-Sa D, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Quality of life in Brazilian breast cancer survivors age 45-65 years: associated factors. *Breast J* 2005; 11(Suppl 6):425-32.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31(Suppl 5):1341-46.

Creutzberg CL, Putten WLJV, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC. et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51(Suppl 5):1246-55.

Eisemann M, Lalos A. Psychosocial determinants of well-being in gynecologic cancer patients. *Cancer Nurs* 1999; 22(Suppl 4):303-6.

Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee PJ, Dwight-Johnson M, Lagomasino I, et al. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 13):3052-60.

Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machim D, Stephens R. Quality of Life Assessment in Clinical Trials-Guidelines and a Checklist for Protocol Writers: the U.K Medical Research Council Experience. *European Journal of Cancer* 1997; 33(1): 20-28.

Feeney DD, Moore DH, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. *Gynecol Oncol* 1995; 6:3-7.

Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica* 2000; 34(Supl 2):178-83.

Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23(Supl 30):7428-36.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood, M. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:781-6.

Greimel E, Thiel I, Peintinger F, Cegnar I, Pongratz E. Prospective assessment of quality of life of female cancer patients. *Gynecol Oncol* 2002; 85(Suppl 1):140-7.

Halbe HW, Sakamoto LC. Câncer do Corpo do Útero: Quadro Clínico, Diagnóstico e Estadiamento. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. 3a ed. Vol. 3. São Paulo: Editora Roca Ltda; 2000. p. 2222-6.

Hawighorst-Knapstein S, Fusshoeller C, Franz C, Trautmann K, Schmidt M, Pilch H, et al. The impact of treatment for genital cancer on quality of life and body image-results of a prospective longitudinal 10-year study. *Gynecol Oncol* 2004; 94(Suppl 2):398-403.

Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB Squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991; 68:272-7.

Huguenin P, Baumert B, Lutolf UM, Wight E, Glanzmann C. Curative radiotherapy in elderly patients with endometrial cancer. Patterns of relapse, toxicity and quality of life. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(Suppl 7):309-14.

Instituto Nacional de Câncer (National Institute of Cancer)-Brazil. Incidence of cancer in Brazil. Estimate for 2006. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>. Accessed Oct 10, 2006.

Jensen PT, Grenvold M, Klee CM, Thranov I, Petersen MAA, Machin D, et al. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 56(Suppl 4): 937-49.

Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Nowak R, Badzio A. Late complications after postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear-quadratic model. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998; 41:329-38.

Jereczek-Fossa BA, Badzio A, Jassem J. Factors determining acute normal tissue reactions during postoperative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases. *Radiother Oncol* 2003; 68(Suppl 1):33-9.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CLIII, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(Suppl 15):1154-61.

Kilic D, Egehan I, Ozenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(2):125-9.

Lutgendorf SK, Anderson B, Ullrich P, Johnsen EL, Buller RE, Sood AK, et al. Quality of life and mood in women with gynecologic cancer: a one year prospective study. *Cancer* 2002; 94(1):131-40.

Maduro JH, Pras E, Willemse PHB, Vries EGE. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:471-88.

Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Upd* 2001; 7(Suppl 6):535-43.

Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Mack Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III results of radiation therapy. *Cancer* 1986; 57:148-54.

Morice P, Juncker L, Rey N, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000; 74(Suppl 4):743-48.

Morris M, Eifel P, Jiandong L, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(Suppl 15):1137-43.

Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Oncology Biol Phys* 1994; 29(5):941-52.

Rose PT, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(Suppl 15):1144-53.

Rosenberg R. Health-related quality of life between naturalism and hermeneutics. *Soc. Sci.Med.*1995; 41(10):1411-15.

Sismondi P, Sinistrero G, Zola P, Volpe T, Ferraris R, Castelli GL, et al. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of a uniform classification. *Radioth Oncol* 1989; 14:9-17.

Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Balogh J, Fyles A, et al. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69:137-45.

Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common Toxicity Criteria: Version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):13-47.

Tseng C-J, Chang C-T, Lai C-H, Soong Y-K, Hong J-H, Tang SG, et al. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 66:52-8.

Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother Oncol* 1999; 53(Suppl 1):37-44.

Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005; 97(Suppl 2):310-7.

WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998; 28(Suppl 3):551-8.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Toxicidade aguda da radioterapia e qualidade de vida em mulheres com neoplasia genital

Eu, _____
RG nº _____, fui informada de que está sendo realizada uma pesquisa no CAISM – UNICAMP com mulheres portadoras de neoplasia do colo do útero ou do útero, que farão tratamento de radioterapia. O objetivo desta pesquisa é estudar os efeitos colaterais que podem ocorrer durante esse tratamento e avaliar a qualidade de vida dessas mulheres. Através desse conhecimento poderá ser dado um melhor atendimento médico a mulheres que farão tratamento radioterápico, e orientações adequadas em relação à possibilidade de ocorrência desses efeitos. Se eu concordar em participar da pesquisa irei responder um questionário agora e no final do tratamento, tendo a liberdade de deixar de responder as perguntas que não desejar. E que não serei submetida a nenhum exame ou procedimento adicional em virtude desta pesquisa.

Durante o tratamento terei consulta médica e de enfermagem semanal, para avaliação do tratamento e de possíveis efeitos colaterais, e a cada dez aplicações de radioterapia será colhido um exame de hemograma. Esses procedimentos fazem parte do tratamento, e eu, estando ou não participando da pesquisa eles serão realizados. E que as informações fornecidas por mim, observadas durante as consultas e as registradas no prontuário, serão utilizadas na pesquisa.

Um mês após o término do tratamento terei um retorno conforme rotina do serviço, o que não me causará gastos diferentes daqueles de todas as outras mulheres atendidas aqui. Terei acesso às informações que solicitar no início e durante o andamento da pesquisa, podendo entrar em contato com a pesquisadora principal Ana Francisca Vaz pelo telefone 37889362 ou pessoalmente diariamente na Seção de Radioterapia do CAISM. Poderei recusar-me a participar ou retirar-me da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo no meu tratamento. Também fui informada que o meu nome ou qualquer outro dado pelo qual eu possa ser identificada não serão divulgados, sendo do conhecimento apenas dos pesquisadores.

Se achar necessário eu poderei pedir esclarecimentos ou informações a respeito das questões éticas ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo telefone 37888936.

Declaro que estou ciente de todas as informações prestadas e que concordo em participar deste estudo.

Campinas, ____ de _____ de 2005.

Assinatura da participante

Assinatura da pesquisadora principal

7.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

Toxicidade aguda da radioterapia e Qualidade de Vida em mulheres com neoplasia genital

Grupo:|___| 1.Câncer do colo do útero 2.Câncer do endométrio

Nº no estudo |__|__|

Data 1ª consulta: ____/____/____

Identificação da participante (a ser destacada)

Nome: _____

HC: | | | | | - |

RT: ____ / ____

Data 1ª consulta: ____/____/____

Rua: _____

N⁰_____

Complemento: _____

Bairro: _____

Cidade: _____

Est.:_____

Tel.: (____)_____

Seção I - Características pessoais

1. 1 – Entrevistadora diga: “Gostaria de fazer algumas perguntas sobre a senhora”:

1.1a Qual a sua idade? _____ anos

1.1b Qual a sua data de nascimento? ____/____/____

1.2 Entre estas que eu vou ler, qual a senhora considera que é a sua cor ou raça:
branca, preta, parda, amarela ou indígena?

(1) Branca

(4) Amarela

(2) Preta

(5) Indígena

(3) Parda

(6) Outra. Qual? _____

1.3 Qual foi a última série completa que a senhora frequentou na escola?

1.4 Qual é a sua profissão? _____

1.5 Atualmente a senhora é solteira, casada, vive junto, separada ou viúva?

(1) Solteira

(4) Separada/ divorciada/ desquitada

(2) Casada

(5) Viúva

(3) Vive junto

1.6 A senhora apresenta algum desses sintomas?

(1) Dor

(5) Vômito

(2) Sangramento vaginal

(6) Diarréia

(3) Disúria

(7) Ondas de calor

(4) Náusea

(8) Nenhum

1.2 – “Agora vou fazer algumas perguntas sobre menstruação e atividade sexual”

1.7 A senhora ainda menstrua?

(1) Sim

(2) Não

(3) Não sabe referir devido a sangramento

1.8 Há quanto tempo foi a sua última menstruação? _____

_____|_____| Meses

_____|_____| Anos

1.9 A senhora já fez ou está fazendo TRH (terapia de reposição hormonal) ?

(1) Sim _____ (2) Não

1.10 A senhora já teve ou tem relações sexuais ?

(1) Sim (2) Nunca teve → terminar a entrevista

1.11 Nos últimos três meses a senhora teve relações sexuais com o parceiro (pela vagina)?

(1) Sim (2) Não → passe para 1.14

1.12 Quantas vezes por semana a senhora tem relações sexuais?

(1) Uma (2) Duas (3) Três (4) mais de três

1.13 A senhora tem apresentado algum desses sintomas quando tem relações sexuais?

(1) Sangramento (4) Falta de prazer
(2) Dispareunia (5) Outro: _____
(3) Secura vaginal
→ terminar a entrevista

1.14 Nos últimos três meses a senhora não teve atividade sexual por algum desses motivos?

(1) Não tem parceiro (3) Devido a sangramento vaginal
(2) Devido à cirurgia (4) Outro: _____

1.15 A senhora apresentava algum desses sintomas quando tinha relações sexuais?

(1) Sangramento (4) Falta de prazer
(2) Dispareunia (5) Outro: _____
(3) Secura vaginal

Gostaria de agradecer-lá pela atenção e pelo tempo dedicado a responder as perguntas.

Seção II – Estadiamento, modalidades de tratamento e toxicidade

Os dados desta seção serão coletados do prontuário da paciente após o tratamento.

2.0 Estadiamento: _____

2.1 Realizou cirurgia ?

(1) Sim (2) Não

2.2 Tipo de cirurgia: _____

2.3 Realizou quimioterapia ?

(1) Sim (2) Não

2.4 Tratamento radioterápico realizado:

(1) Teleterapia (2) Braquiterapia (3) Teleterapia e braquiterapia

2.5 Dose total do tratamento de radioterapia:

Teleterapia: _____ Braquiterapia: _____

2.6 Duração do tratamento:

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

2.7 Toxicidade gastrointestinal alta:

Graduação	1ª revisão	2ª revisão	3ª revisão	4ª revisão	5ª revisão	6ª revisão	1º retorno
	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							
Grau 3							
Grau 4							

2.8 Toxicidade gastrointestinal baixa

Graduação	1ª revisão	2ª revisão	3ª revisão	4ª revisão	5ª revisão	6ª revisão	1º retorno
	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							
Grau 3							
Grau 4							

2.9 Toxicidade geniturinária

Graduação	1ª revisão _/_/_	2ª revisão _/_/_	3ª revisão _/_/_	4ª revisão _/_/_	5ª revisão _/_/_	6ª revisão _/_/_	1º retorno _/_/_
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							
Grau 3							
Grau 4							

2.10 Toxicidade dermatológica

Graduação	1ª revisão _/_/_	2ª revisão _/_/_	3ª revisão _/_/_	4ª revisão _/_/_	5ª revisão _/_/_	6ª revisão _/_/_	1º retorno _/_/_
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							
Grau 3							
Grau 4							

2.11 Toxicidade ginecológica:

Ondas de calor:

Graduação	1ª revisão _/_/_	2ª revisão _/_/_	3ª revisão _/_/_	4ª revisão _/_/_	5ª revisão _/_/_	6ª revisão _/_/_	1º retorno _/_/_
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							

Dispareunia

Graduação	1ª revisão _/_/_	2ª revisão _/_/_	3ª revisão _/_/_	4ª revisão _/_/_	5ª revisão _/_/_	6ª revisão _/_/_	1º retorno _/_/_
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							
Grau 3							

Libido

Graduação	1ª revisão _/_/_/	2ª revisão _/_/_/	3ª revisão _/_/_/	4ª revisão _/_/_/	5ª revisão _/_/_/	6ª revisão _/_/_/	1º retorno _/_/_/
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							

Secura vaginal

Graduação	1ª revisão _/_/_/	2ª revisão _/_/_/	3ª revisão _/_/_/	4ª revisão _/_/_/	5ª revisão _/_/_/	6ª revisão _/_/_/	1º retorno _/_/_/
Grau 0							
Grau 1							
Grau 2							

2.12 Toxicidade hematológica:WBC

Graduação	1º exame _/_/_/	2º exame _/_/_/	3º exame _/_/_/	4º exame _/_/_/
Grau 0				
Grau 1				
Grau 2				
Grau 3				
Grau 4				

Hemoglobina

Graduação	1º exame _/_/_/	2º exame _/_/_/	3º exame _/_/_/	4º exame _/_/_/
Grau 0				
Grau 1				
Grau 2				
Grau 3				

Hematócrito

Graduação	1º exame _/_/_	2º exame _/_/_	3º exame _/_/_	4º exame _/_/_
Grau 0				
Grau 1				
Grau 2				
Grau 3				

Plaquetas

Graduação	1º exame _/_/_	2º exame _/_/_	3º exame _/_/_	4º exame _/_/_
Grau 0				
Grau 1				
Grau 2				
Grau 3				
Grau 4				

Neutrófilos

Graduação	1º exame _/_/_	2º exame _/_/_	3º exame _/_/_	4º exame _/_/_
Grau 0				
Grau 1				
Grau 2				
Grau 3				
Grau 4				

2.13 Que tipo de tratamento foi utilizado:

- | | |
|-------------------------|------------------|
| (1) Transusão de sangue | (4) Cirurgia |
| (2) Mediações | (5) Nenhum |
| (3) Internação | (6) Outro: _____ |

2.14 O tratamento foi interrompido devido à toxicidade aguda:

- (1) Sim (2) Não

2.15 Qual foi a toxicidade? (assinalar todas as que levaram a interrupção do tratamento).

- | | |
|---------------------|------------|
| (1) Gastrintestinal | Tempo_____ |
| (2) Geniturinária | Tempo_____ |
| (3) Hematológica | Tempo_____ |
| (4) Dermatológica | Tempo_____ |
| (5) Ginecológica | Tempo_____ |

2.16 No primeiro retorno a paciente apresentava alguns desses sintomas?

- | | |
|-------------------|--------------------|
| (1) Dor | (3) Ondas de calor |
| (2) Sangramento v | (4) Outro:_____ |

2.17.No primeiro retorno a paciente esta tendo atividade sexual?

- (1) Sim (2) Não

2.18.No primeiro retorno a paciente está fazendo TRH? :_____

7.3. Anexo 3 – Questionário WHOQOL-BREF

Versão em Português do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL – ABREVIADO) 1998.

Este questionário é sobre como a senhora se sente em relação a sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida nas duas ultimas semanas. Eu vou ler cada pergunta com suas respostas, senhora deverá escolher a resposta que lhe parecer mais adequada para o seu caso.

Q1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?

muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	2	3	4	5

Q2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
--------------------	--------------	------------------------------------	------------	------------------

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas duas ultimas semanas.

Q3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede de fazer o que você precisa?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q4 - Quanto você precisa de um tratamento médico para levar sua vida diária?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q5 - O quanto você aproveita a sua vida?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q6 - Em que medida você acha que sua vida tem sentido?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q7 - O quanto você consegue se concentrar?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q8 - Quão seguro você se sente em sua vida diária?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre o **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas duas ultimas semanas.

Q10 - Você tem energia suficiente para o seu dia a dia?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q11 - Você é capaz de aceitar sua aparência física?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q12- Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q13 - Quão disponível estão para você as informações que precisa no seu dia a dia?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q14 - Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

Q15 - Quão bem você é capaz de se locomover?

muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
1	2	3	4	5

Q16 - Quão satisfeito (a) você está com o seu sono?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q17 - Quão satisfeito (a) você está com a sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q18 - Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade para o trabalho?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q19 - Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q20 - Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas) ?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q21 - Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q22 - Quão satisfeito (a) você está com o apoio que recebe dos seus amigos?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q23 - Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q24 - Quão satisfeito (a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q25 - Quão satisfeito(a) você está com seu meio de transporte?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

A questão seguinte refere-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

Q26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos, tais como mau humor, desespero, ansiedade, e depressão?

nunca	algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
1	2	3	4	5

7.4. Anexo 4 – Escalas para Graduação da Toxicidade Aguda

Toxicidade Aguda da Radioterapia Baseada na Escala de Graduação da CTC

Toxicidade ginecológica	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau3	Grau 4
Ondas de calor	ausente	leve ou não mais que uma por dia	moderado e mais que uma por dia	–	–
Dispareunia	ausente	dor leve não interferindo na função	dor moderada interferindo na atividade sexual	dor severa impedindo a atividade sexual	–
Libido	normal	diminuição do interesse	Perda severa do interesse	–	–
Secura vaginal	ausente	leve	Requer tratamento, ou interfere na função sexual	–	–

Toxicidade Aguda da Radioterapia Baseada na Escala de Graduação da RTOG

Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Gastrintestinal baixo incluindo pélvis	Sem alterações	Aumento na Frequência ou característica do hábito intestinal, não requer medicação. Desconforto retal que não requer analgésico.	Diarréia que requer medicações. Dor retal ou abdominal que requer analgésico.	Diarréia que requer suporte parenteral. Grande quantidade de muco ou sangue, requer fralda. Distensão de alça intestinal (através de RX)	Obstrução aguda ou sub-aguda, fistula ou perfuração; Sangramento gastrintestinal que requer transfusão. Dor abdominal ou tenesmo (sondagem ou derivação para descompressão)
Gastrintestinal alto	Sem alterações	Anorexia com perda do peso $\leq$ do que 5%. Náusea que não requer antiemético. Desconforto abdominal que não requer medicação.	Anorexia com perda de peso $\leq$ a 15%. Náusea e ou vômito que requer antiemético. Dor abdominal que requer analgésico.	Anorexia com perda de peso $>$ que 15%, ou necessidade de sonda para alimentação. Náusea e / ou vômito que requer sonda ou suporte parenteral. Dor abdominal severa mesmo medicada. Hematemise ou melena. Distensão abdominal	Obstrução aguda ou sub-aguda de íleo, perfuração, sangramento gastrintestinal que requer transfusão. Dor abdominal que requer sonda para descompressão ou derivação intestinal.
Geniturinária	Sem alterações	Frequência urinária duas vezes maior que o hábito normal. Disúria ou urgência que não requer tratamento	Frequência urinária ou noctúria em intervalo maior que uma hora. Disúria espasmo vesical que requer anestésico local (pyridium).	Frequência com urgência e nictúria a cada hora ou menos / disúria, dor em pélvis, ou espasmo vesical que requer regular freqüente narcótico. Hematúria franca..	Hematúria que requer transfusão. Obstrução aguda de bexiga devido a coágulos. Ulceração ou necrose
Dermatológica	Sem alterações	Eritema folicular fraco ou apagado, epilação, descamação seca, diminuição da sudorese.	Eritema brando ou claro, descamação úmida em placas, edema moderado.	Descamação úmida confluyente, além das dobras da pele, edema em “casca de laranja”	Ulceração, Hemorragia, necrose.
Hematológica WBC(X1000)	≥ 4.0	3.0 - < 4.0	2.0 - <3.0	1.0 - <2.0	< 1.0
Plaquetas (X1000)	> 100	75 - < 100	50 - < 75	25 - <50	< 25 ou sangramento espontâneo
Neutrófilos	≥ 1.9	1.5 - < 1.9	1.0 - <1.5	0.5 - <1.0	< 0.5 ou sepsis
Hemoglobina (GM %)	> 11	11-9.5	9.5-7.5	< 7.5 – 5.0	–
Hematócrito (%)	≥ 32	28 - < 32	<28	Requer transfusão	–