

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**Influência da hidronefrose e da função renal na sobrevida global em
pacientes com câncer de colo uterino avançado recém-diagnosticado**

Fernanda Bronzon Damian

Porto Alegre, 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Damian, Fernanda Bronzon
Influência da hidronefrose e da função renal na
sobrevida global em pacientes com câncer de colo
uterino avançado recém-diagnosticado / Fernanda
Bronzon Damian. -- 2021.
69 f.
Orientadora: Mirela Foresti Jimenez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. carcinoma de colo uterino. 2. hidronefrose. 3.
função renal. 4. sobrevivida. I. Jimenez, Mirela
Foresti, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**Influência da hidronefrose e da função renal na sobrevida global em
pacientes com câncer de colo uterino avançado recém-diagnosticado**

Fernanda Bronzon Damian

Orientadora: Profa. Dra. Mirela Foresti
Jimenez

Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção do
título de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade
de Medicina, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul Porto Alegre, 2021

CAAE: 19389119.8.0000.5530

Porto Alegre, 2021

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota”.

Theodore Roosevelt

Dedicatória

Aos meus pais, Luis Antônio e Maria Madalena, pelo exemplo de amor à família e por tudo que sou hoje.

Ao meu irmão, Juliano, pelo exemplo de profissional e caráter e por sempre acreditar no meu potencial.

A minha cunhada, Alessandra e aos meus sobrinhos Lucas e Lorenzo, por serem pessoas tão especiais e importantes na minha vida.

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Dr^a. Mirela Foresti Jiménez, por acreditar no meu projeto e por estar sempre disponível para me ajudar.

Aos meus colegas Fernando Kude de Almeida e Fernando Schmidt Fernandes por me ajudarem a trilhar este caminho.

Ao meu colega Vicente Sperb Antonello pelo incentivo.

Aos meus colegas de trabalho pelo apoio e companheirismo.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, por me proporcionar crescimento pessoal e profissional através de seus ensinamentos.

A todas as pacientes da oncologia do Hospital Fêmeina, que mesmo sem saberem, são responsáveis pelo meu interesse em oncologia.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO DA LITERATURA	19
1. Estratégias para localizar e selecionar informações	19
2. MAPA CONCEITUAL	21
3. ESTADIAMENTO AJCC E FIGO 2018:	22
4. HIDRONEFROSE NO CÂNCER DE COLO UTERINO	28
5. MANEJO DA HIDRONEFROSE	30
6.1 TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO LOCALMENTE AVANÇADO	32
6.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO METASTÁTICO (IVB)	33
7. JUSTIFICATIVA	35
8. OBJETIVOS	36
8.1 Objetivos principais	36
8.2 Objetivos secundários	36
9. HIPÓTESES	37
9.1. Hipótese Nula	37
9.2. Hipótese Alternativa	37
10. REFERÊNCIAS	38
11. ARTIGO EM INGLÊS	42
Declaration of Competing Interest	57
Credit authorship contribution statement	60
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
13. PERSPECTIVAS	63
ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	64
ANEXO B – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA	67

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cr	Creatina
DM	Diabetes Mellitus
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EUA	Estados Unidos da América
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HFE	Hospital Fêmeina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papillomavirus Humano
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IRC	Insuficiência Renal Crônica

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mOS	<i>median Overall Survival</i>
NA	Não se aplica
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NPC	Nefrostomia Percutânea
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPGGO	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde em Ginecologia e Obstetrícia
PubMed	<i>Public/Publisher</i> MEDLINE
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
RM	Ressonância Magnética
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SGm	Sobrevida Global mediana
TC	Tomografia Computadorizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VDRL	Estudo Laboratorial de Doenças Venéreas

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 - Kaplan-Meier estimate of Overall Survival according to the hydronephrosis group.....	56
Figure 2 - Kaplan-Meier estimates of Overall Survival by hydronephrosis relief	57

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Sample Characterization.....	52
Table 2 – Univariate Analyses	54
Table 3 - Multivariate Analyses	55

RESUMO

Introdução: Neoplasia de colo uterino é 4^o neoplasia mais comum em mulheres e a 4^o causa mais frequente de morte por câncer em mulheres. Hidronefrose (HN) é uma complicação frequente em pacientes com câncer de colo uterino, tendo impacto negativo na sobrevida. Poucos estudos avaliaram a influência da HN e da função renal na sobrevida global (SG) de pacientes com diagnóstico recente desse câncer. **Objetivo:** Avaliar o impacto da HN e da função renal em pacientes com carcinoma de colo uterino recém-diagnosticadas. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino IIIB a IVB que foram diagnosticadas e/ou tratadas no Serviço de Oncologia do Hospital Fêmeina, Porto Alegre – Brasil, no período de 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018. A SG foi calculada através do método de Kaplan-Meier. Análise univariada e multivariada através do modelo de regressão da Cox foi utilizada para identificação de fatores prognósticos para SG e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Foram analisadas 285 mulheres recém-diagnosticadas com câncer de colo uterino avançado e sem tratamento prévio. Cento e oito pacientes (38%) foram diagnosticadas com HN antes ou durante o primeiro tratamento oncológico, 49 (17,2%) realizaram desobstrução do trato urinário e 17 necessitaram de hemodiálise de urgência devido à uremia. A sobrevida global mediana (SGm) foi de 46,9 meses em pacientes sem HN, 19,2 meses em pacientes com HN unilateral e 10,0 meses em pacientes com HN bilateral ($p = 0,0001$ entre o grupo sem HN versus HN uni ou bilateral). Pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 60 mL/min/1.73m², antes ou durante o primeiro tratamento para o câncer tiveram SGm de 46,9

meses, 23,5 meses e 11,1 meses em pacientes sem HN, HN unilateral e HN bilateral, respectivamente ($p=0.002$ entre pacientes sem HN versus HN bilateral), enquanto as pacientes com $TFG < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ tiveram sobrevida de 23,4 meses, 19,2 meses e 10 meses em pacientes sem HN, HN unilateral e HN bilateral, respectivamente ($p=0.003$ entre pacientes sem HN versus HN bilateral). Mulheres com HN que foram submetidas a desobstrução urinária tiveram SGM de 11,2 meses enquanto as pacientes que não realizaram desobstrução tiveram sobrevida de 15,6 meses ($p=0,2$). Em análise multivariada, a modalidade de tratamento oncológico recebido, estágio clínico da FIGO e presença de HN foram fatores prognósticos de sobrevida, porém TFG não foi associado à piora da sobrevida quando ajustado para esses fatores. **Conclusão:** HN está associada a piora da sobrevida em pacientes com câncer de colo uterino avançado mesmo após ajuste para estadiamento da FIGO e tratamento oncológico. Pacientes que realizaram desobstrução urinária não apresentaram pior sobrevida do que pacientes que não realizaram desobstrução.

Palavras chaves: carcinoma de colo uterino, hidronefrose, função renal, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the 4th most common neoplasm in women and the 4th most frequent cause of cancer death in women. Hydronephrosis (HN) is a frequent complication in patients with cervical cancer, having a negative impact on survival. Few studies have evaluated the influence of HN and renal function on the overall survival (OS) of patients with a recent diagnosis of this cancer. **Objectives:** To assess the impact of HN and renal function in patients with newly diagnosed cervical carcinoma. **Methods:** Retrospective cohort study of patients diagnosed with cervical cancer IIB to IVB who were diagnosed and/or treated at the Oncology Service of Hospital Fêmina, Porto Alegre - Brazil, from January 1, 2014 to December 31, 2018. OS was calculated using Kaplan-Meier method. A univariate and multivariate Cox regression model was used to identify prognostic factors for OS and The p-values less than 0.05 were considered statistically significant. **Results:** A total of 285 women with advanced cervical cancer, newly diagnosed and without previous treatment, were analyzed. One hundred and eight patients (38%) were diagnosed with HN before or during the first cancer treatment, 49 (17.2%) women underwent ureteral obstruction relief and 17 required urgent hemodialysis due to uremia. Median overall survival (mOS) was 46.9 months for patients without HN, 19.2 months for patients with unilateral HN, and 10.0 months for patients with bilateral HN ($p=0.0001$ between the group without HN versus HN uni or bilateral). Patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, before or during the first cancer treatment had a mOS of 46.9 months, 23.5 months and 11.1 months for patients without HN, HN unilateral and bilateral HN, respectively ($p=0.002$ between patients without HN

versus bilateral HN) while patients with $eGFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ had survival of 23.4 months, 19.2 months and 10 months for patients without HN, unilateral HN and bilateral HN, respectively ($p=0.003$ among patients without HN versus bilateral HN). Women with HN who underwent ureteral obstruction relief had 11.2 months of mOS, while patients who did not undergo urinary diversion had a survival of 15.6 months ($p=0.2$). In multivariate analysis, the modality of cancer treatment received, clinical stage of FIGO, and presence of HN were prognostic factors for survival, but eGFR was not associated with worsening survival when adjusted for these factors. **Conclusion:** HN seems to have a negative effect on survival of patients with cervical cancer even after adjustment for FIGO stage and cancer treatment. The mOS does not appear to be worse in patients with HN who needed urinary diversion compared to those who did not.

Key words: cervical cancer, hydronephrosis, renal function, survival.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a sétima neoplasia mais comum no mundo sendo a quarta mais comum no sexo feminino e a quarta neoplasia que mais mata mulheres, segundo dados do GLOBOCAN (1). Sua incidência é maior em países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) baixo ou intermediário e à mortalidade é inversamente proporcional ao IDH (2). Aproximadamente 90% das mortes por câncer de colo uterino em 2015 ocorreram em países de baixo e intermediário IDH (2).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a idade média do diagnóstico é 47 anos, sendo metade dos casos diagnosticados antes dos 35 anos (2). No Brasil, a idade média do diagnóstico é 48,7 anos, sendo que 60,1% são diagnosticadas com doença localmente avançada ou metastática (3). Fatores como imunodeficiência, tabagismo, infecção por alguns subtipos de Papilomavírus Humano (HPV), uso de contraceptivo oral, comportamento sexual e infecção por *Chlamydia trachomatis* aumentam o risco de persistência da infecção por HPV e conseqüentemente o risco de câncer de colo uterino (2,4).

O desenvolvimento do câncer de colo uterino está associado à persistência da infecção pelo HPV no colo uterino, presente em quase 100% dos casos. Os subtipos de HPV 16 e 18 são responsáveis por mais de 70% dos casos de câncer de colo uterino no mundo, enquanto os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58 são responsáveis por 19% (2,4). Mais de 90% das infecções novas por HPV regridem em um período de 6 a 18 meses. A infecção persistente pelo HPV pode levar ao surgimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e ao

câncer de colo uterino (2,4). A evolução entre aquisição do HPV até o surgimento de uma neoplasia invasora de colo uterino pode demorar de 10 a 20 anos para ocorrer (5) e entre as pacientes com NIC 3, 32% progredem para câncer em 30 anos, se não tratadas (6), o que justifica a estratégia de rastreamento através do exame citológico cervical (2,7).

Existem duas estratégias complementares que podem ser usadas para controle do câncer de colo uterino, uma é através da prevenção primária com o uso da vacina do HPV e outra é através do rastreamento de lesões pré-malignas (2,8). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o rastreamento deva ocorrer em mulheres entre 30 a 49 anos através da inspeção visual com ácido acético em países com baixos recursos, papanicolau (exame citopatológico) a cada 3 a 5 anos ou teste de HPV a cada 5 anos (8). No Brasil, conforme diretriz do Ministério da Saúde, o exame citopatológico deve ser realizado em mulheres de 25 a 64 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos normais, a cada três anos (9).

No momento, existem três vacinas do HPV aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), que são: Gardasil® (vacina tetravalente que inclui os subtipos 6,11,16 e 18 do HPV); Cervarix® (vacina bivalente que inclui os subtipos 16 e 18 do HPV) e Gardasil 9® (vacina 9-valente que inclui os subtipos de HPV 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). A vacina do HPV diminui a incidência de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 e 3 e adenocarcinoma *in situ* de colo uterino (10,11). O acompanhamento em longo prazo será necessário para avaliar o impacto na incidência do câncer de colo uterino (10,11).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que a vacina do HPV seja administrada em meninas de 9 a 14 anos e em meninos de 11 a 14 anos. Em 2021 foi ampliada a indicação para mulheres com até 45 anos que apresentem imunossupressão (12). O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece gratuitamente as duas doses. O maior benefício da vacina ocorre em pacientes que ainda não iniciaram a vida sexual (10).

Segundo dados americanos, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino restrito ao útero é de 92%, enquanto para pacientes com doença regional é de 58,2% e para doença sistêmica é de apenas 17,6% (13). Nos EUA 44% dos casos são diagnosticados em estágio inicial, percentual muito semelhante ao do Brasil, que é de 39,9% (2,3).

A gravidade e elevada letalidade desta doença nos estágios avançados justifica plenamente os esforços que são realizados em nível global para se buscar a prevenção da infecção pelo HPV ou pelo menos a detecção das lesões precursoras da doença (2). Ainda assim, os avanços têm sido desiguais em diferentes partes do mundo, e o câncer de colo uterino ainda é uma causa de morte importante no Brasil e em outros países em desenvolvimento. Disto decorre a necessidade de um melhor entendimento das formas mais avançadas desta neoplasia e de suas complicações, bem como de tratamentos mais eficazes (2,4).

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar informações

A busca de referências bibliográficas foi realizada nos bancos de dados MEDLINE (site PubMed), LILACS e SciELO. Foram selecionados estudos publicados em português e inglês, sem restrição de data de publicação, com as seguintes palavras chaves presentes no título ou resumo: 1) *cervical cancer*, 2) *cervix cancer*, 3) *hydronephrosis* e 4) *renal function*, conforme a tabela abaixo:

Em relação ao termo *cervical cancer* foram encontrados 113.014 artigos no PubMed, 5.108 no LILACS e 1888 no SciELO. Usando o termo "*cervix cancer*" foram encontrados 88.204 artigos no PubMed, 3.775 no LILACS e 681 no SciELO. A palavra "*hydronephrosis*" foi identificada em 17.215 artigos no PubMed, 356 no LILACS e 206 no SciELO. Com a expressão "*renal function*" foram encontrados 598.868 artigos no PubMed, 2.370 no LILACS e 1268 no SciELO.

Cruzando as palavras-chave "*cervical cancer*" e "*hydronephrosis*", foram identificados 259 artigos no PubMed, 1 no LILACS e 2 no SciELO. Quando usado "*cervical cancer*" e "*hydronephrosis*" e "*renal function*" foram encontrados 18 artigos no PubMed e nenhum artigo no LILACS e SciELO.

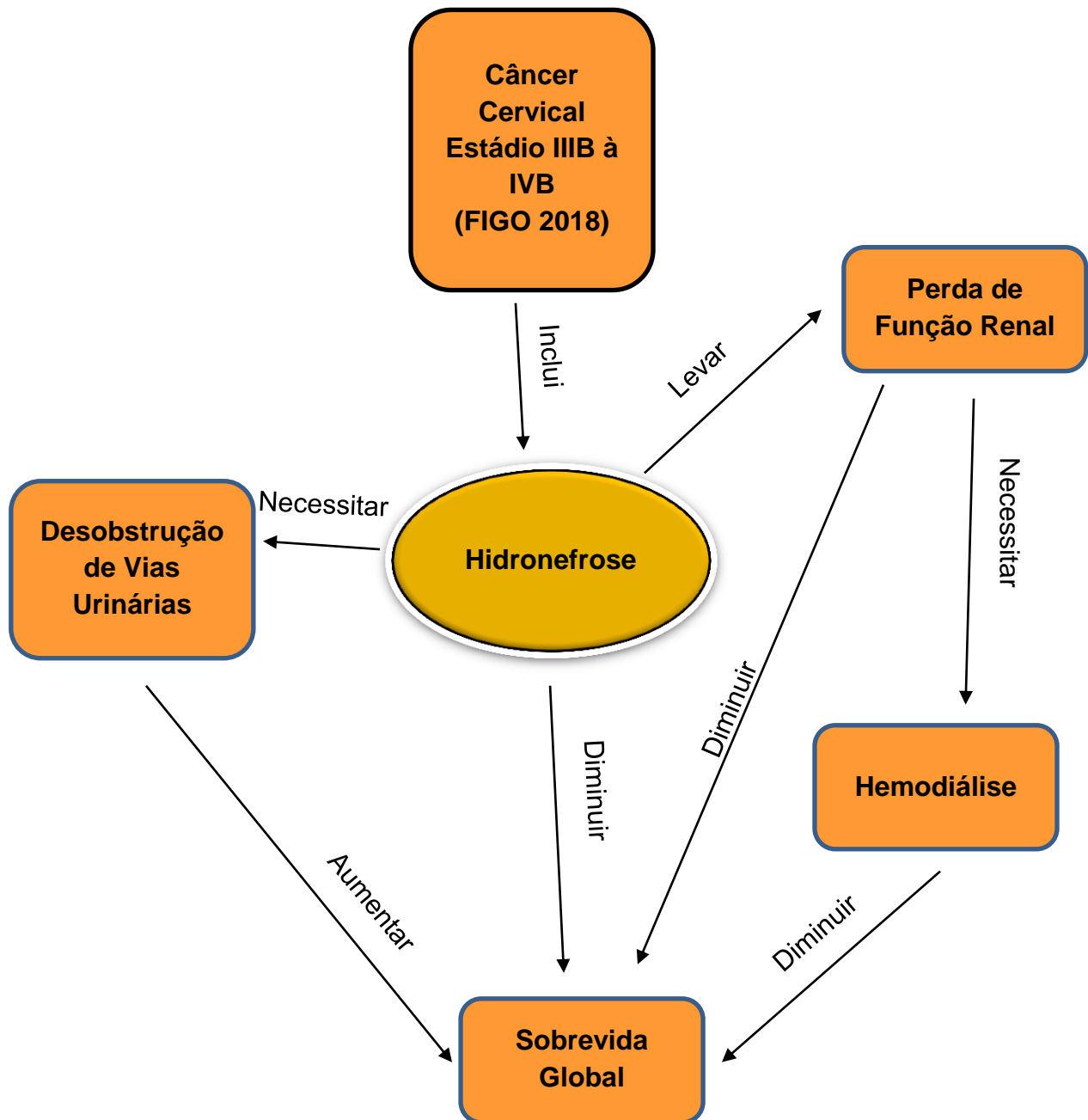
A tabela 1 sumariza as estratégias de buscas das referências bibliográficas no PubMed, LILACS e SciELO.

Tabela 1: Estratégias de buscas de referências bibliográficas.

	PubMed	LILACS	SciELO
<i>cervical cancer</i>	113.014	5.108	1888
<i>cervix cancer</i>	88.204	3.775	681
<i>hydronephrosis</i>	17.215	356	206
<i>renal function</i>	598.868	2.370	1268
<i>cervical cancer and hydronephrosis</i>	259	1	2
<i>cervix cancer and hydronephrosis</i>	232	0	0
<i>cervical cancer and hydronephrosis and renal function</i>	18	0	0
<i>cervix cancer and hydronephrosis and renal function</i>	15	0	0

Fontes: PubMed, LILACs e SciELO

2. MAPA CONCEITUAL



3. ESTADIAMENTO AJCC E FIGO 2018:

O estadiamento de tumores sólidos tem como objetivo classificar as neoplasias em grupos de mesmo prognóstico, sendo um elemento importante na determinação do melhor tratamento. Há diversos sistemas de estadiamento, sendo os mais utilizados para neoplasias ginecológicas o TNM 8º edição da *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* e *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018* (14,15). Os dois sistemas usam o tamanho tumoral e sua extensão (T), presença de comprometimento de linfonodos regionais (N), e a presença ou não de doença sistêmica (M) para a sua classificação. Os grupos são classificados em números Romanos de I a IV baseado na severidade da doença. Para cada T, N e M o uso de números arábicos e de letras denotam aumento da extensão da neoplasia. O estágio I geralmente denota tumores pequenos ou, até mesmo microscópicos, limitados ao órgão de origem, enquanto o estágio IV são tumores grandes com invasão de órgãos adjacentes ou até mesmo neoplasias que já se espalharam para outros órgãos. Os estádios II e III ficam intermediários aos estádios I e IV. O sistema TNM usa avaliação clínica, achados em exames de imagem e exames anatomopatológicos para sua classificação (14).

A classificação FIGO de 2009, para câncer de colo uterino, era baseada no exame físico e em exames complementares como cistoscopia, retossigmoidoscopia e urografia excretora, não sendo usado o resultado de exames de imagem nem de anatomopatológicos (16). Em 2018, essa classificação foi revisada e modificada, sendo incorporado o resultado dos exames de imagem e anatomopatológico na avaliação do estadiamento

(15,17). Com essas alterações, a classificação FIGO 2018 ficou mais alinhada à classificação do sistema TNM da AJCC e mais fidedigna. Abaixo se encontram as classificações conforme o TNM 8º edição e FIGO 2018.

TNM 8º edição:

T – Tumor primário

Tx - Tumor primário não pode ser acessado

T0 - Sem evidência de tumor primário

Tis - Carcinoma in situ

T1a - Carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm e a extensão ≤ 7 mm;

T1a1 - invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm

T1a2 - invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm

T1b - lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que T1a

T1b1 - lesão clínica ≤ 4 cm na maior dimensão

T1b2 - lesão clínica > 4 cm na maior dimensão

T2 - tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina

T2a - sem invasão de paramétrios

T2a1 - lesão clínica ≤ 4 cm

T2a2 - lesão clínica > 4 cm

T2b - com invasão óbvia de paramétrios

T2b - com invasão óbvia de paramétrios

T3 - tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante

T3a - envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica

T3b - extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante

T4 - extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado como T4

T4a - invasão da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado como T4

T4b - extensão para além da pelve verdadeira

N – Linfonodos

Nx linfonodos regionais não acessados

N0 sem metástase para linfonodos regionais

N1 metástases para linfonodos regionais

M – Metástase à distância

M0 sem metástase à distância

M1 metástase à distância (incluindo implantes peritoneais; linfonodos supraclaviculares, mediastinais ou paraaórticos; e pulmão, fígado ou osso)

Agrupamento TNM

I		N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b T1-3	N0-1 N1	M0 M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	T1-4	N0-1	M1

FIGO 2018

Estádio I: Neoplasia confinada ao colo uterino

IA: Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscópico, invasão profunda máxima de $\leq 5\text{mm}$

IA1: invasão estromal $\leq 3\text{mm}$

IA2: invasão estromal $> 3\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$

IB: Carcinoma invasivo com $> 5\text{mm}$ e confinado ao colo uterino

IB1: invasão estromal $> 5\text{ mm}$ e $\leq 2\text{cm}$ na maior dimensão

IB2: invasão estromal $> 2\text{ cm}$ e $\leq 4\text{ cm}$ na maior dimensão

IB3: invasão estromal $> 4\text{cm}$ na maior dimensão

Estádio II: Neoplasia invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina.

IIA: envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem acometimento de paramétrios.

IIA1: carcinoma invasivo com $\leq 4\text{cm}$ na maior dimensão

IIA2: carcinoma invasivo com $> 4\text{cm}$ na maior dimensão

IIB: invasão de paramétrio

Estádio III: tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante

IIIA: envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica

IIIB: extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante

IIIC: envolvimento de linfonodos pélvicos ou para-aórticos, independente do tamanho tumoral e extensão tumoral

IIIC1: apenas metástase em linfonodo pélvico

IIIC2: metástase em linfonodo para-aórtico

Estádio IV: extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado como IV

IVA: extensão para órgãos adjacentes

IVB: extensão para órgãos à distância

4. HIDRONEFROSE NO CÂNCER DE COLO UTERINO

Hidronefrose é a dilatação do rim causado pelo acúmulo de urina em decorrência a algum fator obstrutivo do trato urinário. Devido à proximidade anatômica, tumores no colo uterino podem invadir e comprimir os ureteres, levando à hidronefrose (18,19). Dependendo do grau de obstrução do sistema urinário, da duração da obstrução e se unilateral ou bilateral, pode ocorrer perda de função renal que se não tratada pode evoluir para uremia e óbito. No câncer de colo uterino, a obstrução de vias urinárias ocorre devido a vários fatores, entre eles: presença de linfonodomegalias, massa tumoral no colo uterino, fibrose secundária ao tratamento com radioterapia, entre outros (18). Pacientes que apresentam hidronefrose e perda de função renal podem ter impacto direto no seu tratamento curativo, visto que a quimioterapia padrão é contraindicada em pacientes com função renal diminuída (18).

Poucos estudos avaliaram o impacto da hidronefrose em paciente com diagnóstico recente de câncer de colo uterino assim como sua presença durante a evolução da doença. Patel et al. avaliou retrospectivamente 272 pacientes com câncer de colo uterino, sendo que 23% apresentaram hidronefrose ao longo de sua doença. Nesse estudo, foi identificado que hidronefrose estava associada com aumento de morbidade e tendência à piora na sobrevida (18). O estudo de Rose et al. incluiu 539 pacientes com câncer de colo uterino estágio IIIB que participaram de 4 estudos prospectivos. Hidronefrose foi identificado em 238 (44,2%) pacientes ao diagnóstico do câncer e todas as pacientes apresentaram creatinina < 2,0 mg/dl. Neste estudo, a presença de hidronefrose foi considerada um fator prognóstico

significante, mas não independente de piora na sobrevida global, enquanto desobstrução do trato urinário foi associada à melhora na sobrevida (20).

O estudo de Laila Nuramna et al. avaliou retrospectivamente 102 pacientes com câncer de colo uterino IIIB com disfunção renal e 204 mulheres com câncer de colo uterino sem disfunção renal. Foi identificado que mulheres com disfunção renal apresentam pior prognóstico, recebem menos tratamento com quimiorradioterapia, têm internações mais prolongadas e pior sobrevida quando comparado a pacientes com função renal normal (21). Mais de 95% das pacientes com disfunção renal apresentavam hidronefrose, enquanto apenas 13,3% das pacientes com função renal normal apresentavam hidronefrose (21).

5. MANEJO DA HIDRONEFROSE

O manejo da hidronefrose deve ser realizado precocemente com intuito de evitar dano renal irreversível. Os procedimentos utilizados para desobstrução do trato urinário incluem a nefrostomia percutânea (NPC) ou cirúrgica, cateterismo ureteral retrógrado endoscópico (duplo J) ou, em casos mais leves, apenas observação (19,22–24).

A NPC é um procedimento realizado com anestesia local em que é passado um cateter através da pele até o rim. Tem como inconveniente a presença de uma bolsa permanente e risco aumentado de infecção renal. O duplo J é realizado com anestesia geral e consiste na passagem de um cateter pela bexiga até o rim através de um procedimento endoscópico. Comparado com a NPC, o duplo J tem uma taxa maior de falha devido à compressão extrínseca do tumor (24).

Em pacientes com câncer e hidronefrose o racional para a descompressão do trato urinário é manter a função renal adequada para permitir que os pacientes recebam o tratamento oncológico indicado (tanto curativo quanto paliativo). Entretanto, em casos de pacientes com câncer avançado e sem perspectiva de tratamento oncológico, não realizar nenhum procedimento desobstrutivo pode ser a estratégia mais adequada (24). Saber quando indicar ou não tratamento desobstrutivo pode ser um desafio.

Quando a hidronefrose é grave e mantida por tempo prolongado, o dano renal pode ser irreversível sendo necessário, em alguns casos, tratamento dialítico. Sempre que possível, deve ser tentado desobstrução das vias

urinárias através de duplo J, por ser menos invasivo, porém, na impossibilidade desse tratamento, a desobstrução através da NPC deve ser realizada (24).

6.1 TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO LOCALMENTE AVANÇADO

O tratamento padrão para o câncer de colo uterino IIIB a IVA é a associação de radioterapia externa concomitante com cisplatina 40mg/m² semanal por 5 a 6 ciclos seguido de braquiterapia (2,7). A combinação desses tratamentos visa à cura dos pacientes e está associada à redução da recidiva local e a distância e ao aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global (2,7). Uma metanálise da Cochrane de 2010, que incluiu 13 ensaios clínicos randomizados, demonstrou aumento na sobrevida global em 5 anos de 6% a favor do tratamento combinado de quimioterapia concomitante à radioterapia quando comparado à radioterapia isolada (HR: 0,81; p<0,001) (25).

O estudo de Dueñas-González et al. comparou tratamento com cisplatina e gencitabina semanal concomitante com radioterapia externa seguido de braquiterapia e 2 ciclos adjuvantes de cisplatina mais gencitabina comparado com cisplatina semanal concomitante com radioterapia seguido de braquiterapia. Nesse estudo foi demonstrado aumento significativo na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global a favor do tratamento combinado de gencitabina mais cisplatina, porém devido à elevada toxicidade (toxicidade grau 3 e 4 de 86,5% comparado com 46,3%), esse tratamento foi abandonado (26).

Braquiterapia, no câncer de colo uterino, é um tratamento radioterápico realizado por via intravaginal que permite que sejam administradas altas doses de radiação no colo uterino com pouco comprometimento de tecidos adjacentes. Esse tratamento geralmente é empregado após o término do

tratamento combinado de quimiorradioterapia e está associado a aumento absoluto de 12% (46,2% para 58,2%) na sobrevida global quando comparado à radioterapia isolada (2,27–29).

Cisplatina é um tratamento antineoplásico da família das platinas usado no tratamento de várias neoplasias. É excretada pelos rins e pode se acumular nos túbulos proximais dos néfrons causando nefrotoxicidade. Seu uso é normalmente limitado a pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular $> 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (30,31). Nefrotoxicidade ocorre em um terço dos pacientes tratados com cisplatina sendo mais comum nas primeiras semanas de tratamento. A toxicidade renal é manifestada pelo aumento da creatinina e da ureia e por distúrbio eletrolítico. Insuficiência renal permanente e progressiva pode ocorrer com o uso sucessivo da medicação (30,31).

Em pacientes que apresentam perda de função renal ou fatores proibitivos ao uso de cisplatina, pode ser considerado tratamento combinado de gencitabina ou carboplatina semanal concomitante à radioterapia, conforme pequenos estudos de fase 2 (32,33). Até o momento, não há nenhum estudo de fase 3 que demonstre o mesmo benefício da combinação de cisplatina com radioterapia.

6.2 TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO METASTÁTICO (IVB)

Pacientes com doença metastática ou doença recidivada inoperável devem ser tratadas com quimioterapia baseada em platina com ou sem inibidores da angiogênese (bevacizumab) (2). Historicamente, a cisplatina tem sido considerada o quimioterápico mais ativo no câncer de colo uterino e, até o momento, só a combinação de cisplatina com topotecan demonstrou

superioridade, em relação à sobrevida global, quando comparada à cisplatina isolada (34).

O estudo GOG 204 comparou quatro esquemas de combinação de quimioterapia baseado em cisplatina para câncer de colo uterino metastático ou recorrente, que são: 1) paclitaxel + cisplatina, 2) vinorelbina + cisplatina, 3) gencitabina + cisplatina e 4) topotecano + cisplatina. Esse estudo foi terminado precocemente após análise interina demonstrar futilidade. Nenhuma combinação de tratamento quimioterápico foi superior entre eles em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta, apesar de haver uma tendência a favor do esquema paclitaxel + cisplatina (35).

A inclusão do bevacizumab ao esquema de quimioterapia baseado em platina ocorreu após estudo de fase 3 demonstrar aumento absoluto de 3,7 meses na sobrevida global (17,0 meses versus 13,3 meses; HR: 0,71; $P=0,004$) e aumento absoluto na taxa de resposta de 12% (48% vs. 36%, $P=0,008$) quando comparado ao mesmo esquema de quimioterapia sem bevacizumabe (36).

Cisplatina é a platina de escolha para pacientes que nunca receberam quimioterapia para câncer de colo uterino, entretanto, a carboplatina (platina menos tóxica), é uma opção para mulheres que já receberam essa medicação previamente. Esse dado é baseado em estudo clínico randomizado que comparou a combinação de paclitaxel e cisplatina com paclitaxel mais carboplatina em mulheres com câncer de colo uterino metastático ou recorrente (37).

7. JUSTIFICATIVA

Apesar do câncer de colo uterino ser uma neoplasia comum e hidronefrose ser uma complicação frequente em casos avançados, poucos estudos já foram realizados para avaliar o impacto da hidronefrose e da função renal em pacientes com câncer de colo uterino recém-diagnosticado.

Hidronefrose pode estar presente tanto ao diagnóstico quanto durante a evolução da doença. Sua presença pode estar associada à insuficiência renal pós-renal com necessidade de manejo imediato, sob o risco de morte devido à falência renal aguda, ou dano renal crônico com evolução para insuficiência renal crônica. O tratamento com intenção curativa pode ser afetado em pacientes com hidronefrose, visto que esses pacientes podem apresentar também perda de função renal, fator impeditivo ao uso de cisplatina devido a sua sabida nefrotoxicidade.

A frequência dessas complicações e as consequências negativas sobre o curso da doença justificam o seu estudo na presente dissertação. Este estudo tem como objetivo mostrar o impacto da hidronefrose e da função renal em pacientes com diagnóstico recente de carcinoma de colo uterino IIIB a IVB e avaliar o benefício da desobstrução urinária nessas pacientes.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivos principais

O presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar a sobrevida global das pacientes com câncer de colo uterino avançado, recém-diagnosticado que apresentam ou não hidronefrose ao diagnóstico da neoplasia e avaliar o impacto da função renal na sobrevida global desses pacientes.

8.2 Objetivos secundários

- Avaliar a incidência de hidronefrose em pacientes com diagnóstico recente de câncer de colo uterino avançado.
- Avaliar e comparar a sobrevida global entre pacientes sem hidronefrose com pacientes com hidronefrose desobstruída e não desobstruída.
- Avaliar e comparar a sobrevida global em pacientes com hidronefrose bilateral versus pacientes com hidronefrose unilateral.

9. HIPÓTESES

9.1. Hipótese Nula

Presença de hidronefrose e função renal alterada não são fatores de pior prognóstico em pacientes com carcinoma do colo uterino avançado recém-diagnosticado.

9.2. Hipótese Alternativa

Presença de hidronefrose e função renal alterada são fatores de pior prognóstico em pacientes com carcinoma do colo uterino avançado recém-diagnosticado.

10. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):169–82.
3. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1617–30.
4. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017 Jul 1;123(13):2404–12.
5. Bharti AC, Singh T, Bhat A, Pande D, Jadli M. Therapeutic strategies for human papillomavirus infection and associated cancers. *Front Biosci Elite Ed*. 2018 Jan 1;10:15–73.
6. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):425–34.
7. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018 Oct;143:22–36.
8. World Health Organization, editor. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013. 40 p.
9. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.
10. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 09;5:CD009069.
11. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2020 22;395(10224):575–90.
12. Ministerio da Saúde. Saúde amplia vacinação contra HPV para mulheres imunossuprimidas com até 45 anos [Internet]. 2021 Mar 17; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contrahpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>
13. SEER. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>

14. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others]; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
15. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2019 Apr;145(1):129–35.
16. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):107–8.
17. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [*Int J Gynecol Obstet* 145(2019) 129–135]. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Nov;147(2):279–80.
18. Patel K, Foster NR, Kumar A, Grudem M, Longenbach S, Bakkum-Gamez J, et al. Hydronephrosis in patients with cervical cancer: an assessment of morbidity and survival. *Support Care Cancer*. 2015 May;23(5):1303–9.
19. Mishra K, Desai A, Patel S, Mankad M, Dave K. Role of percutaneous nephrostomy in advanced cervical carcinoma with obstructive uropathy: a case series. *Indian J Palliat Care*. 2009 Jan;15(1):37–40.
20. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):270–5.
21. Kartiwa Hadi Nuryanto LN. IIIB-Plus: A New Classification Recommended for Stage IIIB Cervical Cancer Patients with Renal Impairment. *J Nat Sci Biol Med*. 2019;10:113–7.
22. Pergialiotis V, Bellos I, Thomakos N, Haidopoulos D, Perrea DN, Kontzoglou K, et al. Survival outcomes of patients with cervical cancer and accompanying hydronephrosis: A systematic review of the literature. *Oncol Rev*. 2019 Jan 14;13(1):387.
23. Lapitan MCM, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical cancer and obstructive uropathy: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Aug;37(8):1061–70.
24. Allen DJ, Longhorn SE, Philp T, Smith RD, Choong S. Percutaneous urinary drainage and ureteric stenting in malignant disease. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2010 Nov;22(9):733–9.

25. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD008285.
26. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1678–85.
27. Zuliani AC, Esteves SCB, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):542–7.
28. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF, Owen J, Hanks GE. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1994 Jun;53(3):294–300.
29. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Sep 1;87(1):111–9.
30. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2017;22(5):609–19.
31. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*. 2015 Sep 17;237(3):219–27.
32. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, leumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001 Jun;81(3):404–7.
33. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *The Oncologist*. 2013;18(7):843–9.
34. Brave M, Dagher R, Farrell A, Abraham S, Ramchandani R, Gobburu J, et al. Topotecan in combination with cisplatin for the treatment of stage IVB, recurrent, or persistent cervical cancer. *Oncol Williston Park N*. 2006 Oct;20(11):1401–4, 1410; discussion 1410–1, 1415–6.
35. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic

- Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4649–55.
36. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734–43.
 37. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2129–35.

11. ARTIGO EM INGLÊS

Influence of hydronephrosis and renal function on overall survival in patients with newly diagnosed advanced cervical cancer

Authors:

Fernanda Bronzon Damian^{a,d}: fernandadamian@yahoo.com.br

Fernando Kude de Almeida^a: fernandokude@gmail.com

Fernando Schmidt Fernandes^b: fscfernandes@hcpa.edu.br

Mirela Foresti Jimenez^{c,d}: mirela.foresti@gmail.com

^a Department of Oncology, Hospital Fêmima, Brazil

^b Hospital de Clínica de Porto Alegre, Brazil

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Fêmima, Brazil

^d Postgraduate Program in Health Science: Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Fernanda Bronzon Damian: fernandadamian@yahoo.com.br

Telefone: +55 051 33145200

Address: Rua Mostardeiro, 17 – Bairro Rio Branco - Porto Alegre, Brazil.

ZIP code: 90430-000

Influence of hydronephrosis and renal function on overall survival in patients with newly diagnosed advanced cervical cancer

Abstract:

Objectives: To assess the impact of hydronephrosis and renal function in newly diagnosed advanced cervical cancer patients.

Methods: A retrospective cohort study of newly diagnosed cervical cancer stage IIIB to IVB was conducted in a tertiary hospital in Brazil. Data from clinical records between 2014 and 2018 were reviewed.

Results: A total of 285 women with advanced cervical cancer and no previous cancer treatment were included. 108 (38%) patients were diagnosed with hydronephrosis (HN) before or during the first treatment, 49 (17.2%) patients underwent ureteral obstruction relief, and emergency hemodialysis was performed in 17 (5.9%) patients due to uremia. The median overall survival (mOS) was 46.9 months for non-HN, 19.2 months for unilateral-HN, and 10.0 months for bilateral-HN (non-HN vs HN-groups, $p=0.0001$). Patients with $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, before or during the first cancer treatment, had mOS of 46.9, 23.5 and 11.1 months for non-HN, unilateral-HN and bilateral-HN, respectively (non-HN vs bilateral-HN, $p=0.002$). Patients with $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ had mOS 23.4, 19.2, and 10.0 months for non-HN, unilateral-HN and bilateral-HN, respectively (non-HN vs bilateral-HN, $p=0.003$). In the HN group, mOS was 11.2 months among those who underwent urinary diversion and 15.6 months among those who did not; $p=0.2$. On multivariate analysis, cancer treatment, FIGO stage, and HN were prognostic factors for mOS;

however $eGFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ does not appear to be associated with worse survival by itself ($p=0.7$).

Conclusion: HN seems to have a negative effect on survival of patients with cervical cancer even after adjustment for FIGO stage and cancer treatment. The mOS does not appear to be worse in patients with HN who needed urinary diversion compared to those who did not.

Introduction:

Cervical cancer is the 4th most common cancer in women and the 9th most frequent cause of cancer death worldwide (1). In Brazil, cervical cancer is the third most common malignancy in women and the fourth cause of cancer death in this group (2). Around the world an increased incidence and mortality by this disease is found in low and middle income country when compared to more developed countries; in some of these countries it is still the most common cause of cancer death in women, affecting disproportionately underserved and resource poor populations (3).

Hydronephrosis is a frequent complication of cervical cancer and is associated with a poorer prognosis (4–6). Its incidence in advanced cervical cancer ranges from 17% to 48.9% at diagnosis (7,8) and if not treated it can cause renal dysfunction and death. Patients with renal impairment may have restrictions to receive cisplatin during chemoradiation and are at increased risk of toxicities and treatment complications when compared to patients with normal renal function (9–11).

The aim of our study was to determine the impact of hydronephrosis and renal dysfunction on the survival of patients with newly diagnosed stage IIIB to IVB cervical cancer in a tertiary care hospital in Brazil dedicated to breast and gynecologic oncology.

Methods and Materials

We retrospectively reviewed all medical charts of patients that were diagnosed with cervical cancer at Hospital F mina, Porto Alegre, Brazil (tertiary care hospital specialized in gynecological and breast cancer) from January 2014 to December 2018. Patients included should have cervical cancer confirmed by biopsy and stage IIIB to IVB by FIGO classification. Patients who did not have available medical records were excluded. All patients were staged according to the FIGO 2018 staging for cervical cancer. Baseline information about disease stage, age at cancer diagnosis (years), height (cm), weight (Kg), performance status (PS), cancer histology, pelvic sidewall involvement, pelvic lymph nodes, renal function at diagnosis of cancer and before cancer treatment, cancer treatment modalities and treatment performed for ureteral obstruction relief (if any) were obtained from electronic medical records. Presence of HN, whether unilateral or bilateral, was assessed by intravenous pyelography (IP), ultrasound (US), computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). All women that presented HN before or during the first cancer treatment were included in the HN group. From those patients with HN we calculated the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the Cockcroft-Gault Equation at diagnosis, before and after urinary diversion. For patients still alive, the date of the last medical visit was used to calculate overall survival.

Data analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.0 computer software. Overall survival (OS) was calculated using Kaplan-Meier method from the date of the biopsy to death from any cause. Log-rank test was used to compare the differences in survival between non-HN, unilateral-HN and bilateral-HN patients and between patients with and without renal dysfunction according to the estimated eGFR (eGFR below 60mL/min/1.73m² was considered altered). Fisher's exact tests were used to evaluate the association between HN groups and baseline traits. Chi-square tests were used to assess relationships between categorical variables. The Wilcoxon signed rank test was used to compare continuous variables between two level categorical variables. A univariate and multivariate Cox regression model was used to identify prognostic factors for OS. Multivariate analysis was also performed at stage IIIB. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated by Cox proportional hazard regression analysis. The p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

The study was conducted in accordance with applicable regulatory requirements and was approved by the Ethics Committee of Hospital Nossa Senhora da Conceição/Hospital Fêmeina under the number 19389119.8.0000.5530. The application of the consent form was waived.

Results

A total of 285 patients were included. Only one patient could not be evaluated in regard to the presence of HN for not having been submitted to any modality of urinary tract imaging. The mean age at diagnosis was 49.3 years

(range 22.9 - 92.4 years). One hundred and eight patients (38%) were diagnosed with HN before or during the initial treatment for cervical cancer, 57 (52.8%) unilateral-HN and 51 (47.2%) bilateral-HN. Squamous cell carcinoma (SCC) was the most frequent histology in all groups, present in 90.1% of cases. Bilateral pelvic sidewall involvement was more frequent in patients with bilateral-HN than unilateral-HN or non-HN ($p=0.0001$). Pelvic positive nodal involvement was identified in 123 (43.3%) subjects, 87 (30.6%) patients had no lymph node assessed and 74 (26%) were negative. The majority of patients were diagnosed with stage III: 137 (48.2%) stage IIIB, 81 (28.5%) stage IIIC, 26 (9.2%) stage IVA and 40 (14.1%) stage IVB. The median eGFR at initial diagnosis of cervical cancer was 107.2, 84.6, and 37.6 mL/min/1.73m² for women without HN, unilateral-HN and bilateral-HN, respectively (non-HN vs unilateral-HN, $p=0.015$; non-HN vs bilateral-HN, $p=0.0001$; unilateral-HN vs bilateral-HN, $p=0.001$). The eGFR could not be calculated in nine patients because there was no weight or height available in the chart.

Treatment with concurrent chemoradiation (CCRT) was performed in 228 patients (80.3%), radiation therapy (RT) alone in 32 (11.3%), chemotherapy alone in 12 (4.2%), brachytherapy in 162 (54.8%) and best supportive care (BSC) in 12 (4.2%). Only 5 women did not receive cisplatin in the CCRT (2 received carboplatin and 3 gemcitabine). These 5 patients that received CCRT without cisplatin had eGFR < 30mL/min/1.73m², and all showed improvement in renal function after the end of cancer treatment [3 underwent percutaneous nephrostomy (PCN)]. The baseline patient characteristics and treatment, according to HN status, are seen in **Table 1**.

On univariate Cox regression analysis, presence of pelvic lymph node, HN at diagnosis, FIGO stage IVA or IVB, cancer treatment (no CCRT), eGFR < 60mL/min/1.73m² prior to cancer treatment were all associated with worse OS (p=0.0001) (**Table 2**). On multivariate analysis adjusted for cancer treatment, FIGO stage and eGFR, women with HN had a 50% increased risk of death compared with women without HN [hazard ratio (HR), 1.50; p=0.042] (**Table 3**). When only patients with stage IIIB were evaluated, only cancer treatment (not having undergone CCRT) was associated with worse survival (HR: 4.46; p=0.001). Presence or absence of pelvic lymph node disease was omitted from multivariate analysis because of a large number (30.9%) of missing data.

Among the 108 patients with HN, there was no statistically significant difference between HN relieved and HN not relieved groups in relation to age, race, histology, pelvic wall involvement, pelvic node, FIGO and PS. Estimated GFR \geq 60ml/min/1.73m² at diagnosis of cervical cancer and prior to cancer treatment were significantly more frequent in HN not relieved group than in the HN relieved group (78.6% vs 41.7%; p=0.0001 and 69.8% vs 45.7%; p=0.032, respectively). Forty-nine patients (45.4%) received renal obstruction relief treatment: 14/49 (28.6%) unilateral PCN, 29/49 (59.2%) bilateral PCN, and 7/49 (14.3%) double J stent (one patient underwent unilateral PCN and unilateral double J implant). The median eGFR from patients submitted to urinary diversion treatment increased from 10.6 to 59.7mL/min/1.73m² after the procedure (p=0.0001). Emergent hemodialysis was necessary in 17 (15.7%) patients (15 underwent urinary diversion and 2 did not). All women in the hemodialysis group that received obstruction relief treatment improved their renal function. The median eGFR before hemodialysis was 6.47mL/min/1.73m²

(17 patients) and improved to 47.4mL/min/1.73m² after renal obstruction relief (15/17) (p=0.004). In total, 9/49 (18.4%) women that received urinary diversion were alive in the last assessment, and three of those had received dialysis.

The mOS was 46.9 months for patients without HN, 19.2 months for unilateral-HN and 10.0 months for bilateral-HN (non-HN vs HN groups; p=0.0001; unilateral-HN vs bilateral-HN; p=0.094) (**fig.1**). Median OS was 11.2 months for HN with relief and 15.6 months for HN without relief; p=0.2 (**fig.2**). Among patients with HN, the mOS was 10.0 months for the dialysis group and 14.6 months for the non-dialysis group; p=0.47. Patients with eGFR \geq 60mL/min/1.73m², before or during the first cancer treatment, had mOS of 46.9, 23.5, and 11.1 months for non-HN, unilateral-HN and bilateral-HN, respectively (p=0.002 between non-HN and bilateral-HN; there was no statistically significant difference in the other comparisons) and the mOS for patients with eGFR $<$ 60mL/min/1.73m² was 23.4, 19.2, and 10.0 months for non-HN, unilateral-HN and bilateral-HN, respectively (p=0.003 between non-HN and bilateral-HN; there was no statistically significant difference in the other comparisons).

Discussion

To our knowledge, this is one of the largest cohorts of patients with HN secondary to cervical cancer in the literature so far. Our findings corroborate what has been previously published in other studies that demonstrated a worse overall survival for patients with urinary obstruction (4,7,12–14). The prevalence of hydronephrosis in our study was 38%, very similar to that described in the literature (4,6).

Like in Goklu MR et al. (15), our study showed that patients with HN have worse mOS than patients without HN, but there was no statistically difference whether HN was unilateral or bilateral. Also we have observed that patients with HN had the same mOS regardless of having been submitted to urinary diversion or not, which may be explained by baseline differences between the groups and a poor prognosis overall in this population. Nonetheless, this procedure should always be performed when required, as it may allow treatment with concurrent cisplatin plus radiotherapy, a cornerstone of improving overall survival in locally advanced disease, and to avoid serious complications from kidney failure, including death.

Other publications such Rose et al.(4) reported that patients with stage IIIB and hydronephrosis at diagnosis present worse survival and that hydronephrosis relief is correlated with outcome improvement. Different from our study, they included only patients with creatinine less than 2.0mg/dl and all patients received radiotherapy with or without chemotherapy. In our study, in multivariate analysis at stage IIIB, it was identified that not undergoing treatment with CCRT has a negative impact on OS, but the presence of HN and renal function does not. Patients with locally advanced cervical cancer with suspected or confirmed HN should always have renal function assessed and monitored and be referred for a diverting procedure urgently when required. We have to acknowledge that in most instances the procedure (either PCN or duple J) was performed in a timely fashion.

Our study has some limitations, the first of them being its retrospective design. Second, the sample size limited the possibility of analyzing the different

disease stages separately. Third, we did not evaluate the RT technique and the total dose received. The prevalence of more advanced stages in patients with HN may be an explanation for the worse survival in this group regardless of renal function and of having been submitted to urinary diversion or not. Finally, it represents a cohort from a single institution and it is representative mostly of the population treated at this center.

Cervical cancer is still an important health issue in developing nations and a major cause of cancer related death in some parts of the world. The grim outcome of locally advanced disease stresses the importance of screening practices to enable treatment before the disease progresses to more advanced stages. As such cases are still an important health problem, physicians treating patients with cervical cancer should be able to recognize and properly treat the complications of the disease in the later stages. Hydronephrosis, as we could show, is one of the most frequent and most serious of these complications; it is of surmount importance to detect and treat it when necessary without further delay.

Conclusion:

HN seems to have a negative effect on survival of patients with cervical cancer even after adjustment for FIGO stage and cancer treatment. Every effort should be made to improve renal function in patients with HN as this will allow women to receive cancer standard treatment.

Table 1 - Sample Characterization

	Non- Hydronephrosis (N=176) no.(%)	Unilateral Hydronephrosis (N=57) no.(%)	Bilateral Hydronephrosis (N=51) no(%)	p- value
Mean age (range) - Yr	48.4 (25.0 - 92.4)	50.1 (23.5- 79.7)	51.5 (22.9 - 88.3)	0.35
Race *				0.97
White	145 (82.4)	48 (84.2)	42 (82.4)	
Black	21 (11.9)	7 (12.3)	7 (13.7)	
Other	10 (5.7)	2 (3.5)	2 (3.9)	
Histology *				0.97
Adenocarcinoma	10 (5.7)	2 (3.5)	2 (3.9)	
Squamous	158 (89.8)	52 (91.2)	46 (90.2)	
Other	8 (4.5)	3 (5.3)	3 (5.9)	
Pelvic wall involvement *				0.0001
None	42 (23.9)	18 (31.6)	9 (17.6)	
Unilateral	66 (37.5)	13 (22.8)	3 (5.9)	
Bilateral	62 (35.2)	23 (40.4)	36 (70.6)	
Yes (without specification)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	
Not done	4 (2,3)	3 (5.3)	2 (3.9)	
Pelvic node status *				0.48
Negative	51 (29)	11 (19.3)	12 (23.5)	
Positive	70 (39.8)	29 (50.9)	24 (47.1)	
Not done	55 (31.3)	17 (29.8)	15 (29.4)	
FIGO 2018 *				0.0001
IIIB	97 (55.1)	23 (40.4)	17 (33.3)	
IIIC	59 (33.5)	12 (21.1)	10 (19.6)	
IVA	6 (3.4)	8 (14.0)	12 (23.5)	
IVB	14 (8.0)	14 (24.6)	12 (23.5)	

Performance status*				0.0001
0	73 (41.5)	11 (19.3)	7 (13.7)	
1	92 (52.3)	35 (61.4)	30 (58.8)	
2	9 (5.1)	8 (14.0)	10 (19.6)	
3	1 (0.6)	3 (5.3)	4 (7.8)	
4	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
eGFR group at diagnosis *[¶]				
> 60mL/min/1.73m²	158 (92.4)	44 (80.0)	20 (40.8)	0.0001
30-60mL/min/1.73m²	12 (7.0)	11 (20.0)	10 (20.4)	
< 30mL/min/1.73m²	1 (0.6)	0 (0.0)	19 (38.8)	
Cancer treatment				
CCRT	160 (90.9)	41 (71.9)	27 (54.0)	0.0001
RT^{&}	9 (5.1)	7 (12.3)	15 (30.0)	0.0001
Brachytherapy	122 (69.3)	23 (40.3)	17 (33.3)	0.0001
Palliative Chemotherapy	5 (2.8)	3 (5.3)	4 (8.0)	0.44
BSC	2 (1.1)	6 (10.5)	4 (8.0)	0.009

* Fisher's exact test was used for statistical significance.

[¶] 9 women did not have eGFR calculated because they had no available weight and/ or height in the medical record.

[&] 1 patient, in the radiotherapy group, did not have hydronephrosis status evaluated.

Table 2– Univariate Analyses

	Univariate analyses Hazard ratio (95% CI)	p Value
Pelvic node status (negative vs positive)	2.52 (1.60 - 3.96)	0.0001
Hydronephrosis at diagnostic (absent vs present)	2.38 (1.75 – 3.25)	0.0001
FIGO 2018 (IIIB vs IIIC)	1.22 (0.83 – 1.82)	0.31
(IIIB vs IVA)	2.71 (1.66 – 4.44)	0.0001
(IIIB vs IVB)	3.88 (2.55 – 5.91)	0.0001
Cancer Treatment CCRT vs RT	3.85 (2.56 – 5.80)	0.0001
CCRT vs Others*	9.09 (5.68 – 14.55)	0.0001
Hydronephrosis relief (No vs Yes)	1.30 (0.83 - 2.02)	0.24
eGFR prior cancer treatment (≥ 60 vs < 60 ml/min/1.73m ²)	2.10 (1.46 - 3.01)	0.0001

* Chemotherapy alone and best supportive care
Logistic regression model to predict OS

Table 3 - Multivariate Analyses

	Multivariate analyses	p Value
	Hazard ratio (95%CI)	
FIGO 2018		
(IIIB vs IIIC)	1.42 (0.95 – 2.15)	0.091
(IIIB vs IVA)	2.10 (1.14 – 3.86)	0.016
(IIIB vs IVB)	2.43 (1.45 – 4.09)	0.001
Hydronephrosis at diagnostic (absent vs present)	1.50 (1.01 – 2.23)	0.042
Cancer Treatment		
CCRT vs RT	4.32 (2.48 – 7.55)	0.0001
CCRT vs Others*	4.55 (2.10 – 9.96)	0.0001
eGFR prior cancer treatment (>=60 vs <60ml/min/1.73m²)	0.91 (0.56 - 1.51)	0.73

* Chemotherapy alone and best supportive care

Logistic regression model to predict OS

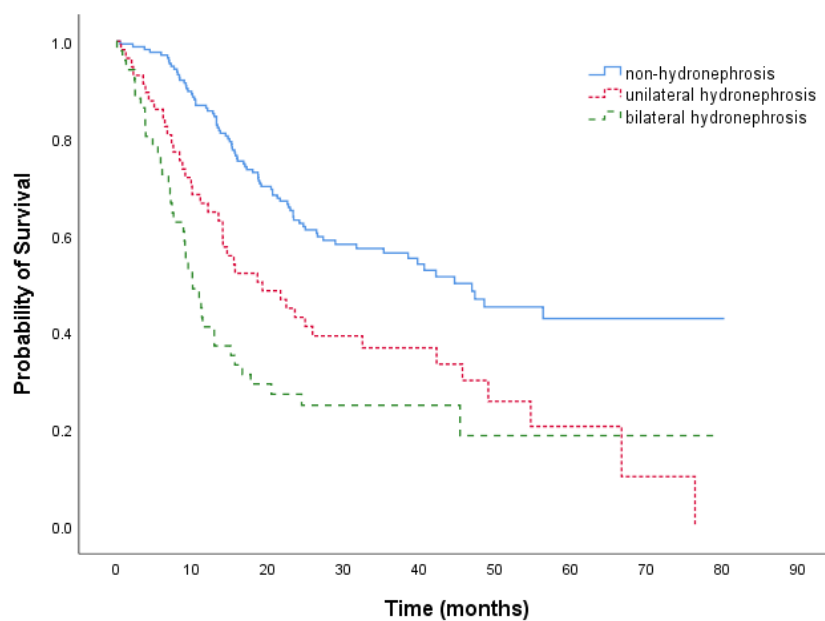
Figure 1

Figure 1 - Kaplan-Meier estimate of Overall Survival according to the hydronephrosis group.

The mOS for patients without HN, unilateral-HN and bilateral-HN was 46.9, 19.2 and 10.0 months, respectively; (non-HN vs HN groups; $p=0.0001$; unilateral-HN vs bilateral-HN; $p=0.094$).

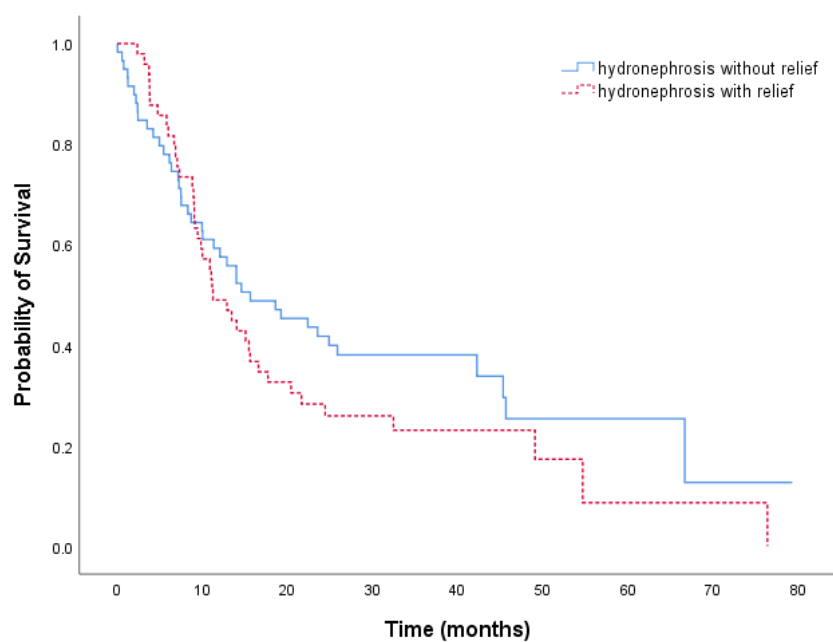
Figure 2

Figure 2 - Kaplan-Meier estimates of Overall Survival by hydronephrosis relief

The mOS among patients with hydronephrosis with and without relief was 11.2 months and 15.6 months, respectively, $p=0.24$.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
 3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191–203.
 4. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):270–5.
 5. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 1;43(4):763–75.
 6. Chao KS, Leung WM, Grigsby PW, Mutch DG, Herzog T, Perez CA. The clinical implications of hydronephrosis and the level of ureteral obstruction in stage IIIB cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Mar 15;40(5):1095–100.
 7. Pradhan TS, Duan H, Katsoulakis E, Salame G, Lee Y-C, Abulafia O. Hydronephrosis as a prognostic indicator of survival in advanced cervix

- cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2011 Aug;21(6):1091–6.
8. Maguire PJ, Sobota A, Mulholland D, Ryan JM, Gleeson N. Incidence, management, and sequelae of ureteric obstruction in women with cervical cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2020 Feb;28(2):725–30.
 9. Kartiwa Hadi Nuryanto LN. IIB-Plus: A New Classification Recommended for Stage IIB Cervical Cancer Patients with Renal Impairment. *J Nat Sci Biol Med.* 2019;10:113–7.
 10. Horan G, McArdle O, Martin J, Collins CD, Faul C. Pelvic radiotherapy in patients with hydronephrosis in stage IIB cancer of the cervix: renal effects and the optimal timing for urinary diversion? *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):441–4.
 11. Rose PG, 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 Apr 15;340(15):1144–53.
 12. Mishra K, Desai A, Patel S, Mankad M, Dave K. Role of percutaneous nephrostomy in advanced cervical carcinoma with obstructive uropathy: a case series. *Indian J Palliat Care.* 2009 Jan;15(1):37–40.
 13. Pergialiotis V, Bellos I, Thomakos N, Haidopoulos D, Perrea DN, Kontzoglou K, et al. Survival outcomes of patients with cervical cancer and accompanying hydronephrosis: A systematic review of the literature. *Oncol Rev.* 2019 Jan 14;13(1):387.

14. Van Aardt MC, van Aardt J, Mouton A. Impact of percutaneous nephrostomy in South African women with advanced cervical cancer and obstructive uropathy. *South Afr J Gynaecol Oncol*. 2017 Jan 2;9(1):6–10.
15. Goklu MR, Seckin KD, Togrul C, Goklu Y, Tahaoglu AE, Oz M, et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(10):4219–22.

Credit authorship contribution statement

Fernanda B. Damian: Data collection, Formal analysis, Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing - original draft.

Fernando Kude de Almeida: Conceptualization, Writing - Original Draft

Fernando Schmidt Fernandes: Writing - Original Draft

Mirela Foresti Jimenez: Supervision, Writing - Original Draft

All authors reviewed the final version.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados no nosso estudo confirmam que a presença de hidronefrose no diagnóstico do câncer de colo uterino está associada a uma piora na sobrevida global das pacientes. Esta associação é mantida independentemente do estadiamento da doença. Pacientes com hidronefrose e função renal alterada têm pior prognóstico do que aquelas com hidronefrose e função renal normal. Uma função renal baixa foi por si só um fator prognóstico negativo nesta população, mas esta associação não se mostrou significativa após ajuste para outros fatores.

Baseado em estudos prévios, todos os esforços devem ser realizados para permitir que as pacientes consigam concluir o tratamento com intenção curativa que consiste em radioterapia externa concomitante com cisplatina e seguida por braquiterapia. Com isso, é imprescindível manter a função renal adequada para permitir que seja realizada quimioterapia com cisplatina sem intercorrências adicionais. Complicações renais podem levar a atrasos e reduções de dose durante o tratamento com repercussão negativa sobre as chances de cura das pacientes e aumentar o risco de internações, hemodiálise e morte.

Nosso estudo possui algumas limitações. Incluímos uma população heterogênea, desde pacientes com doença potencialmente curativa como pacientes com doença metastática e incurável. Nem todos os pacientes fizeram exames de tomografia e/ou ressonância magnética, o que pode ter subestimado o estadiamento de algumas pacientes. A dose de radioterapia, assim como, a dose de quimioterapia não foram avaliados, o que também pode ter influenciado na sobrevida dessas pacientes. A natureza retrospectiva do

estudo limita a possibilidade de se estabelecer conclusões a respeito da causalidade das associações encontradas. Finalmente, por se tratar de um estudo realizado em um único centro, os achados não são obrigatoriamente extrapoláveis para populações diversas da encontrada neste local.

13. PERSPECTIVAS

Novos estudos avaliando a função renal e hidronefrose em pacientes com diagnóstico recente de câncer de colo uterino localmente avançado e metastático são necessários para proporcionar melhor conhecimento sobre o impacto que eles têm nessa neoplasia.

Até o momento, não há estudos avaliando quando indicar tratamento de desobstrução do trato urinário em pacientes com câncer ginecológico, sendo que a conduta acaba estando na dependência do médico assistente e do acesso a tratamento desobstrutivo. Será que todas as pacientes que apresentam hidronefrose ao diagnóstico do câncer, mas taxa de filtração glomerular > 60 ml/min necessitam de tratamento desobstrutivo? Ou será que com o tratamento oncológico será suficiente para melhora da função renal?

São necessários estudos que avaliem a qualidade de vida das pacientes submetidas a nefrostomia percutânea e a implante de duplo J. Embora sejam procedimentos relativamente simples, têm riscos associados, desconforto, sintomas irritativos e necessidade de treinamento para o auto cuidado.

ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Questionário Mestrado

Nº de identificação: _____

Data de nascimento: __/__/____

Data da 1º consulta na oncologia __/__/____

Raça: () Branca () Negra () Parda () Indígena () Amarela () NA

Cidade de residência: _____

Status reprodutivo: () pré-menopáusica () menopáusica () NA

Patologias prévias: () Não () Sim

() HAS () DM () IRC () outras

HIV () Sim () Não () NA VDRL () Sim () Não () NA

HCV () Sim () Não () NA HBV () Sim () Não () NA

Data da biópsia: __/__/____

Histologia: () Adenocarcinoma () escamoso () adenoescamoso

() outros: _____

Exame ginecológico

Tamanho do tumor: _____cm () NA

Grau Histológico: _____ () NA

Invasão linfo-vascular: () sim () não () NA

Invasão de paramétrio: () sim à () unilateral () bilateral () não () NA

Invasão da parede pélvica: () sim à () unilateral () bilateral () não () NA

Altura: _____ cm Peso: _____ Kg

Exames de estadiamento:

() RM () TC () ecografia () urografia excretora () cistoscopia

() Retossigmoidoscopia () nenhum () outro: _____

TNM:

T () T0 () T1 () T2 () T3 () T4 () Desconhecido

N () NX () N0 () N1 () Desconhecido

M () M0 () M1 () Desconhecido

Estádio ao diagnóstico – FIGO 2018

() IIIB () IIIC () IVA () IVB

Hidronefrose: () Unilateral () Bilateral () NA () Não

() Pré-tratamento (antes da QT e/ou RDT)

() Concomitante ao tratamento

() Após-término de tratamento

Diagnóstico da hidronefrose

() Ecografia () TC () RM () Urografia

Manejo da Hidronefrose

() Duplo J () Unilateral () Bilateral

() Nefrostomia () Unilateral () Bilateral

() Diálise () Temporária () Definitiva

() Observação

Data do procedimento: __/__/____

Função renal

Cr ao dx de câncer: _____ TFG: _____ Data: __/__/____

Cr pós-desobstrução: _____ TFG: _____ Data: __/__/__

Cr pré-tratamento: _____ TFG: _____ Data: __/__/__

Tratamento oncológico

() Quimioterapia concomitante com a RDT DI: __/__/__ DT: __/__/__

() RDT isolada DI: __/__/__ DT: __/__/__

() Quimioterapia isolada DI: __/__/__ DT: __/__/__

() Braquiterapia DI: __/__/__ DT: __/__/__

() Tratamento paliativo DI: __/__/__ DT: __/__/__

Seguimento

Óbito: () Sim () Não Data: __/__/__

Causa do óbito () Ca de colo () outro: _____

Data do último contato: __/__/__

Perda de seguimento () Sim () Não

ANEXO B – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da hidronefrose em pacientes com carcinoma cervical estágio IIIB

Pesquisador: Fernanda Bronzon Damian

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19389119.8.0000.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.669.158

Apresentação do Projeto:

A neoplasia de colo uterino é a terceira neoplasia mais comum em mulheres no Brasil e a quarta no mundo com estimativa de 16.370 casos novos no biênio 2018-2019 representando 8,1% de todos os cânceres em mulheres. Sua maior incidência se dá em mulheres entre 45 a 49 anos de idade em países em desenvolvimento. O estadiamento do câncer de colo uterino pode ser realizado pela classificação TNM da AJCC ou pela FIGO e leva em consideração a presença invasão estromal, doença microscópica ou macroscópica, tamanho da lesão, invasão de paramétrios, parede pélvica ou órgãos adjacentes, comprometimento linfonodal ou doença a distância. O estágio IIIB caracteriza-se pela presença de metástases em linfonodos regionais ou pela presença de invasão da parede pélvica, hidronefrose ou exclusão renal. Poucos estudos avaliaram o impacto da hidronefrose e do seu tratamento em pacientes com câncer de colo uterino IIIB.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos principais

Avaliar e comparar a sobrevida global das pacientes com câncer de colo uterino IIIB que apresentam ou não hidronefrose;

Avaliar e comparar a sobrevida global das pacientes com hidronefrose que realizaram ou não tratamento desobstrutivo.

Objetivos secundários

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 3.539.947

Avaliar a incidência de hidronefrose em pacientes com diagnóstico recente de câncer de colo uterino IIIB;
Avaliar e comparar as complicações secundárias à quimioterapia e radioterapia em pacientes sem hidronefrose e com hidronefrose desobstruída ou não desobstruída.

Avaliar e comparar a sobrevida global em pacientes com hidronefrose bilateral versus pacientes com hidronefrose unilateral.

Avaliar e comparar a sobrevida global de pacientes com estadio IIIB por hidronefrose por metástase linfonodal ou por invasão de parede pélvica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores citam que não haverá riscos para os participantes por se tratar de um estudo observacional, para além da possível, mas remota, perda de confidencialidade dos dados;

Existe a citação de não haver benefício para os participantes da pesquisa como segue: "Não há benefício para os participantes, mas poderá haver benefício científico a partir dos dados obtidos".

Além disto, baseado nos dados que iremos analisar, será possível avaliar o benefício de nefrostomia no paciente com hidronefrose relacionada à neoplasia de colo uterino. Não pode-se descartar também a possibilidade de, após avaliação dos dados, identificar benefício da nefrostomia precoce nestas pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide parecer 3.539.947

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide parecer 3.539.947

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pendências resolvidas

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1282465.pdf	25/10/2019 13:48:12		Aceito

Endereço: Francisco Trin, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.300-300
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 3.693-158

Declaração de Pesquisadores	Hidronefrose_alteracoes_destacadas.docx	25/10/2019 13:47:15	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Hidronefrose_atualizado.docx	11/10/2019 15:45:10	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Projeto_Hidronefrose_Resposta_parecer_3539947.pdf	01/10/2019 17:11:03	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Projeto_Hidronefrose_Resposta_parecer_3539947.docx	01/10/2019 17:10:57	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Hidronefrose_cronograma_atualizado.docx	20/08/2019 16:51:07	Raira Mesquita Maschmann	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Integrantes_completo_2.pdf	20/08/2019 15:43:35	Raira Mesquita Maschmann	Aceito
Outros	CV_Raira_Maschmann.pdf	18/08/2019 16:12:06	Raira Mesquita Maschmann	Aceito
Outros	CV_Fernanda_Damian.pdf	18/08/2019 16:11:56	Raira Mesquita Maschmann	Aceito
Outros	CV_Mirela_Jimenez.pdf	18/08/2019 16:11:43	Raira Mesquita Maschmann	Aceito
Outros	CV_pesquisadoras_estudo_hidronefrose.docx	09/04/2019 16:34:44	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_relatorio.pdf	04/02/2019 16:49:10	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia.pdf	04/02/2019 16:49:00	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.docx	18/01/2019 14:23:17	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	18/01/2019 14:22:28	Fernanda Bronzon Damian	Aceito
Folha de Rosto	Scan_20190118_135340.pdf	18/01/2019 13:58:26	Fernanda Bronzon Damian	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Processo: 2.689.158

PORTO ALEGRE, 29 de Outubro de 2019

Assinado por:
Daniel Demétrio Faustino da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Francisco Thiel, 325 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br