

ESTUDO DA RADIOSSENSIBILIDADE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO RELACIONADA AO GENE TP53: IMPACTO DO TEMPO DE SEGUIMENTO CLÍNICO

Lara da Silva Cavalcante¹, Maria Clara Duarte e Paula¹, Juliana Castro Dourado Pinezi^{1*}, Francisco de Assis Freire Dourado², Renata de Bastos Ascenço Soares¹, Heloisa de Andrade Carvalho³

¹ Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina e Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

² Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge, Goiânia, Goiás, Brasil

³ Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês, Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina dos Estados Unidos, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

*Autor correspondente: Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina e Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO, Câmpus I, Área 4, Av. Universitária nº 1.440, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, CEP 74605-010

Telefone: (+55) 62 3946-1486

Endereço de e-mail: dourado.pinezi@uol.com.br

Resumo:

INTRODUÇÃO: Após a radioterapia para câncer do colo do útero, o risco de complicações retais diminui após os primeiros dois anos de seguimento para 0,6%/ano, enquanto o risco de complicações no trato urinário para sobreviventes continua em 0,3%/ano, com um risco atuarial de 20 anos de complicações graves de 14,4%.

MATERIAIS E MÉTODOS: Os autores analisaram retrospectivamente 50 pacientes submetidos à radioterapia pélvica para câncer do colo do útero entre 2000 e 2004 no Hospital Araújo Jorge, centro de referência em oncologia no Estado de Goiás, Brasil. Os dados clínicos foram coletados em dois momentos distintos de seguimento clínico e verificado se havia diferença entre os achados em relação aos efeitos colaterais.

RESULTADOS: Após reavaliação em maior tempo de seguimento, 9 dos 46 pacientes evoluíram no grau de intensidade da cistite actínica (19,6%) em relação ao primeiro seguimento, de modo que o percentual de pacientes com efeitos colaterais grau ≥ 2 subiu para 34%, com dois pacientes com grau 4 (4%) e um paciente que evoluiu para grau 5 (2%). Foram avaliados os genótipos do códon 72 do gene TP53 e foram encontradas variantes determinando três genótipos distintos na amostra de pacientes.

CONCLUSÃO: O tempo médio de seguimento pós-tratamento é fator decisivo na avaliação da radiosensibilidade das pacientes portadoras de câncer do colo do útero em estudos de radiogenômica.

Palavras-Chave: TP53; câncer cervical; efeitos colaterais; tempo de seguimento; radiosensibilidade; radiorresistência.

Introdução

O câncer de colo do útero é o terceiro tumor mais comum em mulheres brasileiras, com exceção do câncer de pele não melanoma, e sua incidência estimada foi de 16.710 casos novos em 2020 no Brasil, totalizando 7,5% dos tumores, com exceção do câncer de pele não melanoma (INCA, 2020).

Um dos principais tratamentos utilizados para o câncer do colo do útero é a radioterapia, no entanto, essa terapia tem o potencial de causar efeitos agudos e crônicos, o que pode resultar em sequelas graves (HALPERIN et al., 2019). Os efeitos agudos são aqueles que ocorrem durante os primeiros dias de tratamento até três meses após, os subagudos de três a seis meses e os efeitos crônicos ou tardios ocorrem após seis meses, anos ou mesmo décadas (HALPERIN et al., 2019). A estrutura organizacional e as capacidades de reparo celular influenciam significativamente a tolerância parcial ou total à irradiação do órgão, ou seja, diferentes órgãos reagem de forma diferente à radiação e podem estar mais sujeitos a efeitos tardios (tecidos de resposta tardia) ou agudos (tecidos de resposta precoce), dependendo da capacidade de reparo do tecido (HALPERIN et al., 2019). A incidência de sequelas tardias maiores da radioterapia para carcinomas de estágio I e IIA do colo do útero varia de 3% a 5% e para os estágios IIB e III entre 10% e 15%, sendo que a lesão do trato gastrointestinal geralmente aparece nos primeiros 2 anos após a radioterapia, enquanto as complicações do trato urinário são observadas com maior frequência 3 a 5 anos após o tratamento (HALPERIN et al., 2019). O risco de complicações retais diminuiu após os primeiros 2 anos de seguimento para 0,6%/ano, enquanto o risco de complicações maiores do trato urinário para os sobreviventes continuou em 0,3%/ano, com um risco atuarial de 20 anos de complicações maiores de 14,4% (HALPERIN et al., 2019).

Na radioterapia da região pélvica, recorrente na terapia do câncer cervical, os órgãos de risco são principalmente a bexiga, o reto e o intestino delgado, que podem causar efeitos colaterais como cistite actínica, retite actínica e enterite actínica. Os principais sintomas que também podem aparecer são hematuria, diarreia, dor retal e sangramento retal. Sobre isso, Halperin et al. (HALPERIN et al., 2019) elucidam que as sequelas tardias mais frequentes da radioterapia para os diversos estágios do câncer do colo do útero estão associadas ao trato gastrointestinal, mais especificamente, ao intestino delgado e reto, e ao trato urinário, mais especificamente, à bexiga. A posição anatômica do colo do útero e a menor dose de radioterapia tolerada da bexiga e do reto, quando comparadas à dose tolerada pelo útero, é uma possível explicação para a maior incidência de cistite e retite (MA et al., 2019). Assim, as sequelas mais frequentes em geral são: estenose retal, proctite, úlcera retal, obstrução e perfuração do intestino delgado, cistite crônica, úlcera vesical e incontinência. Em relação ao tempo de seguimento necessário para que sintomas como cistite e retite sejam diagnosticados, foram observadas concordâncias na literatura (HALPERIN et al., 2019, MA et al., 2019).

A incidência e a intensidade dos efeitos colaterais se manifestam de maneira particular em cada indivíduo, com tecidos cancerosos e normais se comportando como radiorresistentes ou radiosensíveis. Essa variação é geneticamente determinada, mas até o momento não há conhecimento suficiente para que todos os genes envolvidos na determinação da radiosensibilidade sejam identificados. Portanto, de acordo com Petera et al., prever a resposta dos tecidos tumorais à irradiação e radiosensibilidade ou prever a toxicidade tecidual saudável são importantes na radioterapia para o câncer cervical. Complementando este tópico, este estudo também descreve que "muitas moléculas envolvidas na proliferação celular, controle do ciclo celular, carcinogênese, reparação do DNA e apoptose foram avaliadas no papel de possíveis preditores de resposta radioterápica" (PETERA et al., 2011).

Um possível preditor da resposta à radioterapia é o gene TP53, cujas funções são a parada do ciclo celular, a ativação do reparo do DNA e a regulação da apoptose (BASU et al., 2010, SIONOV

et al., 1999, *apud* COELHO et al., 2018). O gene TP53, que está localizado no cromossomo 17 (17p13.1), pode codificar uma fosfoproteína de aminoácidos longos de 393 e atua como um gene supressor de tumor (NACCARATTI et al., 2012, GOLUBOVSKAYA et al., 2013 *apud* COELHO et al., 2018).

De acordo com Petera et al., a parada do G1 no ciclo celular é induzida pela p53 do tipo selvagem através da ativação da p21. Assim, a perda do ponto de verificação G1 dependente da proteína p53 selvagem (wtp53) em células tumorais pode estar associada a um aumento da radorresistência (BRISTOW et al., 1996 *apud* HAENSGEN et al., 2001). Além disso, Pillai et al. afirma que o acúmulo da proteína p53 é, portanto, muitas vezes considerado uma indicação da forma mutante que é incapaz de regular o ciclo celular e a apoptose. (SIDRANSKY et al., 1999) Assim, os autores consideram que é possível afirmar que existe uma correlação entre o mau prognóstico e o acúmulo de p53, detectado pela imunocitoquímica, em diferentes tipos de tumores (LOWE et al., 1994 *apud* PILLAI et al., 1999). Em contraste, embora a mutação TP53 seja a alteração genética mais comum no câncer, esse tipo de mutação raramente é detectado no câncer do colo do útero (CHANG et al., 1995 *apud* HARIMA et al., 2002). Outra dificuldade percebida no uso da p53 como possível preditor de resposta tecidual à radioterapia deve-se à sua meia-vida curta, normalmente indetectável pela imunocitoquímica em células normais (PILLAI et al., 1999).

Além das mutações do gene TP53, polimorfismos genéticos têm sido descritos como tendo um papel importante no desenvolvimento do câncer (CARDOSO et al., 2006, SOUSA et al., 2007 *apud* SOUSA et al., 2011) e numerosos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram identificados no gene TP53 (SOUSA et al., 2011). Em geral, variações polimórficas que resultam na substituição de uma única base e, conseqüentemente, geram alterações no códon, podem resultar em ganho ou perda da função proteica, ou não gerando nenhuma alteração (DOS SANTOS et al., 2016, DONEHOWER, 2005 *apud* COELHO et al., 2018). Sobre isso, um dos SNPs mais estudados está localizado no éxon 4 do gene TP53. Este SNP provoca uma substituição de aminoácidos da arginina (Arg) em Prolina (Pro) no códon p53 72 (MATLASHEWSKI et al., 1987, ARA et al., 1990 *apud* SOUSA et al., 2011).

Além disso, de acordo com Sousa et al. (SOUSA et al., 2011), este SNP está localizado no PRD da proteína e vários estudos confirmaram que ele pode interferir na estabilidade da proteína. Assim, Bojesen et al. afirmaram que o alelo Arg, em comparação com o alelo Pro, tem maior capacidade de induzir apoptose e, além disso, sobre a parada do ciclo celular no G1, o alelo Pro tem maior indução e melhor ativação do reparo do DNA dependente de TP53 do que o alelo Arg (BOJESSEN et al., 2008 *apud* Coelho e cols., 2018). No entanto, Liu e cols. (2016) e Piña Sánchez Et al., (2011 *apud* Coelho et al., 2018) que resultados contraditórios são apreciados em alguns estudos que avaliaram o papel preditivo desse polimorfismo no desfecho clínico do câncer do colo do útero. O polimorfismo Arg > Pro altera a suscetibilidade ao câncer do colo do útero de forma diferente, e isso depende de cada população, no entanto, ainda há uma falta de informações sobre a determinação do estado de sobrevida e desfecho da doença (BANSAL et al., 2016).

No entanto, como descrito por Petera et al., em estudos que tentam procurar moléculas candidatas que ajudem a prever a radiosensibilidade e a radorresistência, os achados insatisfatórios podem ser explicados pela complexidade da reação celular aos danos causados

pela radiação, pois o aumento da expressão de um gene na resposta a danos no DNA e na via de reparo é provavelmente insuficiente para explicar a resistência à radioterapia (PETERA et al., 2011). Então, isso provavelmente reflete uma compreensão insuficiente da biologia subjacente ao complexo processo de radiosensibilidade/radiorresistência (PETERA et al., 2011). Além disso, de acordo com essa insuficiência também ocorre porque a maioria dos estudos negligencia fatores como o tamanho do tumor, as diferentes técnicas utilizadas na radioterapia, a idade do paciente, entre outras variáveis. Assim, estudos internacionais bem delineados são necessários para a maturação da pesquisa genética sobre radiosensibilidade e radiorresistência ligada à prática clínica (PETERA et al., 2011).

No tratamento oncológico, a irradiação causa um dano ao DNA e isso ativa uma resposta celular que inclui a parada do ciclo para permitir o reparo do DNA, e se isso não for possível ocorre senescência ou apoptose (HOLLINGWORTH et al., 2015 apud COELHO et al., 2018). PETERA et al., descrevem que a detecção dos fatores preditivos para o controle tumoral e morbidade tardia pode ser utilizada para diminuir o risco de complicações do tratamento e individualizar a dose e a técnica de radioterapia para pacientes selecionados.

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos colaterais tardios em dois momentos de seguimento clínico para verificar o impacto do tempo de seguimento na classificação fenotípica da radiosensibilidade em um estudo genético.

Materiais e métodos

Os autores analisaram retrospectivamente 50 pacientes submetidas à radioterapia pélvica para câncer do colo do útero entre 2000 e 2004 no Hospital Araújo Jorge, centro de referência em oncologia no Estado de Goiás, Brasil. Os dados clínicos de incidência e intensidade dos efeitos colaterais tardios apresentados por essas pacientes em órgãos pélvicos foram coletados em dois períodos de seguimento distintos.

Foi feito ainda a investigação dos genótipos para identificar as variantes genéticas do códon 72 do gene TP53 dessas pacientes.

O projeto de pesquisa obteve aprovação ética prévia em dois momentos diferentes. Após aprovação ética e posterior coleta de dados clínicos.

Resultados

A média de idade das pacientes ao diagnóstico de câncer foi de 52,24 anos +/- 11,73 anos (variando de 29 a 79 anos). O tipo histológico de tumor foi adenocarcinoma em 4% e carcinoma escamoso em 96%. O estadiamento inicial dos pacientes foi: Ia (6%), Ib (48%), IIa (10%), IIb (24%), IIIb (10%) e IVa (2%). Houve predomínio de estadiamento menos avançado, pois o critério de inclusão para os pacientes foi a sobrevida livre de recidiva de pelo menos cinco anos, quando todos os 50 pacientes foram submetidos à cistoscopia no primeiro período de seguimento.

A radioterapia foi exclusiva em 38%, no pré-operatório em 42% e no pós-operatório em 20%, com 12% dos pacientes recebendo quimioterapia concomitante. Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à radioterapia externa e braquiterapia no período de maio de 2000 a julho de 2004. O tempo de seguimento na primeira avaliação foi de 91,48 +/- 10,76 meses (variando de 71,4 a 114,6) e o tempo de seguimento na segunda avaliação foi de 162,81 +/- 46,67 meses (variando de 81 a 237).

No momento da segunda avaliação realizada com nova consulta do prontuário, 4 pacientes (8%) haviam perdido o acompanhamento clínico, 4 pacientes (8%) evoluíram com recidiva loco-regional e 5 pacientes (10%) morreram com uma média de 167 meses de seguimento (mínimo de 81 meses e máximo de 230 meses), dos quais uma faleceu em decorrência da progressão do câncer do colo do útero (com 81 meses de seguimento) e uma de choque hemorrágico secundário à cistite actínica (com 211 meses de seguimento).

Após reavaliação em maior tempo de seguimento, 9 dos 46 pacientes evoluíram no grau de intensidade da cistite actínica (19,6%), de modo que o percentual de pacientes com efeitos colaterais grau ≥ 2 subiu para 34%, com dois pacientes com grau 4 (4%) e um paciente que evoluiu para grau 5 (2%).

Na primeira avaliação, 70% dos pacientes apresentaram, no máximo, sintomas urinários leves (grau 0 ou 1 do RTOG). Na segunda avaliação dos mesmos pacientes com seguimento mais longo, apenas 58% dos pacientes apresentaram, no máximo, sintomas urinários leves (grau 0 ou 1 do RTOG). Na primeira avaliação, apenas um paciente (2%) apresentou efeito colateral urinário crônico grave (grau 4 do RTOG), mas na segunda avaliação o percentual de pacientes com efeitos colaterais graves (grau 3, 4 ou 5 do RTOG) aumentou para 14%, com um dos pacientes evoluindo para óbito devido ao choque hipovolêmico causado por hematúria secundária à cistite actínica (por radiação).

Quanto ao genótipo do códon 72 do gene TP53, foram identificados 6 pacientes p53 ProPro (CC), 16 pacientes p53 ArgPro (GC) e 24 pacientes p53 ArgArg (GG).

Discussão

A incidência de efeitos colaterais tardios advindos do tratamento radioterápico é amplamente descrita na literatura e, com o intuito de avaliação prognóstica, diversos estudos se propõem a analisar a possível relação destes efeitos com o genótipo dos pacientes, o que evidenciaria fenótipos radiorresistentes ou radiosensíveis. Nesse contexto, estudos experimentais têm demonstrado que o gene p53 tem importância intrínseca para a radiosensibilidade, visto sua importância na via da apoptose celular induzida pela radiação durante o tratamento radioterápico. A hipótese é que o gene p53 está associado a radiosensibilidade devido à sua atuação na perda do checkpoint em G1 em células selvagens. (HAENSGEN et al., 2001).

Quanto a hipótese da influência dos polimorfismos no gene p53 diretamente na incidência dos efeitos colaterais, outros autores, como Ban sal A, explicitam em seus estudos a importância de pesquisas com grandes amostras para confirmar esta premissa, pois, em seu estudo, entendeu não ser possível determinar se o polimorfismo do códon 72 do p53 é um marcador independente na previsão do resultado clínico em pacientes com câncer cervical em estágio avançado. (BAN SAL et al., 2016)

Para ser possível fazer a associação estatística entre o genótipo e a incidência e gravidade dos efeitos colaterais, é fundamental a adequada classificação dos fenótipos dos pacientes em radiosensíveis, que são aqueles que evoluem com efeitos colaterais graves (maior ou igual a grau 2 do RTOG), ou radiorresistentes, são os que tem efeitos colaterais leves (igual ou menor que grau 1 do RTOG). Se o tempo de seguimento não for suficiente para que o paciente evolua com seu grau máximo de efeito colateral, poderá haver classificação equivocada de um paciente radiosensível como radiorresistente, o que prejudica sobremaneira qualquer análise estatística.

Em nosso estudo, após reavaliação em maior tempo de seguimento, 9 dos 46 pacientes evoluíram no grau de intensidade da cistite actínica (19,6%), que é o efeito colateral com o maior potencial para evoluir no decorrer do tempo. Numa amostra de 50 pacientes em que o genótipo do códon 72 do gene TP53 apresentou três categorias possíveis [pacientes p53 ProPro (CC), p53 ArgPro (GC) e p53 ArgArg (GG)], 19,6% de erro na classificação de uma paciente radiossensível como radiorresistente inviabiliza a adequada análise estatística sobre o impacto ou não o genótipo na incidência e gravidade dos efeitos colaterais. Isso se torna ainda mais preocupante visto que a ocorrência ou não de efeitos colaterais, mesmo que dependa do genótipo do gene TP53, também pode ter associação com genótipo de outros genes, além de outras variáveis como, por exemplo, cirurgia pélvica prévia, quimioterapia concomitante à radioterapia, técnica da radioterapia empregada (convencional, 3D ou radioterapia de intensidade modulada) e comorbidades.

No estudo de (WONG et al., 2003), a análise multivariada mostrou que a história de cirurgia pélvica foi o único prognóstico significativo na ocorrência de complicações gerais de toxicidade, e tal fato corrobora com o estudo de (MANSHA et al., 2020), no qual a cirurgia prévia foi um dos fatores que afetaram significativamente as toxicidades de grau 2 ou superior. Com relação tratamento radioterápico pós-operatório, vários fatores podem influenciar no desenvolvimento de efeitos colaterais de toxicidade tardia, como exemplo o tempo decorrido entre a cirurgia e a radioterapia, a ocorrência de fibrose pós-operatória (que diminuiu o suprimento sanguíneo para os tecidos) e a ausência do útero, nos casos de histerectomia, que impede dosimetria durante a braquiterapia (HSU et al., 2004).

Além da análise da progressão dos efeitos colaterais comparados ordem história de cirurgia pélvica, encontramos, também, correlações importantes quanto à quimioterapia concomitante e os efeitos tardios. Foi demonstrado que os grupos tratados com quimiorradioterapia apresentaram maior frequência de alterações gastrointestinais como proctite (4%) e cistite (2%) em relação ao grupo com tratamento cirúrgico, mesmo que o intervalo de tempo tenha sido de apenas 52 meses (MA et al., 2018). Outros autores confirmam esse resultado trazendo a informação de que a toxicidade da radiação para os tecidos normais é aumentada potencialmente quando esse tratamento é associado à quimioterapia devido a um efeito citotóxico aumentado, maximizando, portanto, os efeitos colaterais relacionados ao tratamento (HATA et al., 2015). Além da constatação do aumento de efeitos colaterais tardios nesse tipo de tratamento, os efeitos agudos também demonstraram a mesma relação em um dos estudos pesquisados. Pese et al., 2010 mostra que efeitos agudos, com destaque aos efeitos gastrointestinais e leucopenia, demonstraram aumento nos pacientes submetidos à essa terapia combinada.

Apesar das correlações positivas dentre quimioterapia e efeitos colaterais tardios, foram encontrados também resultados negativos para essa análise. Em um estudo com tempo de acompanhamento médio de 33,7 meses, foi demonstrado que o grupo tratado com quimioterapia desenvolveu significativamente menos efeitos colaterais tardios graves, como colite, proctite, cistite e dermatite, quando comparados ao grupo tratado com radiação apenas. (LI et al., 2016). Outro estudo com tempo de segmento de 26 meses percebeu que apesar de uma paciente desenvolver uma fístula retovaginal (grau 3-4), nenhum outro pacientes desenvolveu cistite, proctite ou enterite tardios, entendendo, então que a quimioterapia concomitante não agravou a toxicidade dos tecidos normais ao tratamento (MARUYAMA et al., 1994). No estudo de Kumar, nenhuma evidência de que a quimioterapia estivesse relacionada à efeitos tardios ou agudos da radioterapia foi encontrada.

Dentre os estudos analisados foi percebida também uma relação importante entre o tipo de radioterapia que as pacientes foram submetidas e os efeitos colaterais tardios provenientes. No Hospital Araújo Jorge, as pacientes estudadas nesse período foram submetidas ao tipo convencional de radioterapia, porém novas técnicas foram sendo desenvolvidas, dentre elas a radioterapia 3D e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), por exemplo. A IMRT é uma técnica mais avançada, possibilita melhor localização da dose, permitindo, então uma redução da dose e volume de irradiação para órgãos críticos, como o intestino, enquanto aumenta a dose no órgão alvo, nesse caso o útero (HATA et al., 2015). Dessa maneira, a IMRT tem sido descrita como um tratamento com menor toxicidade ao tecido saudável, ou seja, mais segura, causando menos efeitos colaterais quando usada para tratar câncer de colo de útero, principalmente em casos de metástases linfonodais para-aórticas (HATA et al., 2015). Um outro estudo confirma a superioridade do tratamento tipo IMRT ao perceber as taxas de toxicidades foram maiores no tratamento convencional quando comparadas às taxas de um tratamento com uso de IMRT com aplicador guiado por ressonância (KOH et al., 2017). Hsu et al., 2004 confirma que o tratamento com IMRT é promissor e está associada à menos efeitos gastrointestinais agudos que a radioterapia convencional.

Além da IMRT, outra técnica de radioterapia a ser utilizada é a de dosimetria 3D que melhora o conhecimento da distribuição de dose, permitindo dessa forma maior controle sobre a dose recebido tanto pelo volume alvo quanto pelo órgão em risco (LEVITCHAI et al., 2012). Essa percepção é comprovada pelo estudo de Noale et al., 2021, que acompanhou durante 2 anos os efeitos intestinais provenientes do tratamento de pacientes com câncer de próstata, irradiado na região pélvica, bem como as pacientes portadoras de câncer de colo de útero, e constatou que o uso das técnicas de radioterapia volumétrica com orientação por imagem, como na 3D, estão relacionadas a uma melhor tolerância à radioterapia em termos de efeitos colaterais intestinais (NOALE et al., 2021).

Conclusões

O tempo médio de seguimento pós-tratamento é fator decisivo na avaliação da radiosensibilidade das pacientes portadoras de câncer do colo do útero em estudos de radiogenômica. Na avaliação da radiosensibilidade de tecidos normais e dos possíveis genes a ela relacionados, incluindo o gene TP53 como candidato, a classificação correta dos efeitos colaterais do paciente submetido à radioterapia é essencial para que a análise estatística possa subsidiar a conclusão sobre qual o genótipo radiosensível. Após reavaliação em maior tempo de seguimento, 9 dos 46 pacientes evoluíram no grau de intensidade da cistite actínica (19,6%), que é o efeito colateral com o maior potencial para evoluir no decorrer do tempo. Numa amostra de 50 pacientes em que o genótipo do códon 72 do gene TP53 apresentou três categorias possíveis [pacientes p53 ProPro (CC), p53 ArgPro (GC) e p53 ArgArg (GG)], 19,6% de erro na classificação de uma paciente radiosensível como radiorresistente inviabiliza a adequada análise estatística sobre o impacto ou não o genótipo na incidência e gravidade dos efeitos colaterais.

Divulgações: Esta pesquisa recebeu recursos financeiros de agências públicas de fomento: FAPESP (08/02086-1) e FINEP (01.07.0536.00 FINEP, MCTi, Brasil). Nenhum dos autores tem qualquer conflito de interesses relacionado a esta publicação e à pesquisa realizada.

Referências:

Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária. Available at: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.

HALPERIN, Edward C. et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 7nd. ed. Philadelphia (EUA): Lippincott Williams and Wilkins Publishing; 2019.

Ma S, Zhang T, Jiang L, et al. Impact of bladder volume on treatment planning and clinical outcomes of radiotherapy for patients with cervical cancer. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:7171-7181.

Petera J, Sirak I, Beranek M, et al. Molecular predictive factors of outcome of radiotherapy in cervical cancer. *Neoplasma.* 2011;58(6):469-475.

Basu A and Krishnamurthy S: Cellular responses to Cisplatin-induced DNA damage. *J nucleic acids* 2010: 201367.

Sionov RV, Haupt Y. The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene.* 1999;18:6145-6157.

Coelho A, Nogueira A, Soares S, et al. TP53 Arg72Pro polymorphism is associated with increased overall survival but not response to therapy in Portuguese/Caucasian patients with advanced cervical cancer. *Oncol Lett.* 2018; 15:8165-8171.

Naccarati A, Polakova V, Pardini B, et al. Mutations and polymorphisms in TP53 gene--an overview on the role in colorectal cancer. *Mutagenesis.* 2012; 27:211-218.

Golubovskaya VM and Cance WG. Targeting the p53 pathway. *Surg Oncol Clin N Am* 22: 747-764.

Bristow RG, Benchimol S, Hill RP. The p53 gene as a modifier of intrinsic radiosensitivity: implications for radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1996; 40:197-223.

Haensgen G, Krause U, Becker A, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50:865-872.

Pillai MR, Jayaprakash PG, Nair MK. bcl-2 immunoreactivity but not p53 accumulation associated with tumour response to radiotherapy in cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999; 125:55-60.

Sidransky D, Hollstein M. Clinical implications of the p53 gene. *Annu Rev Med.* 1996; 47:285-301.

Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science.* 1994; 266:807-810.

Chang F, Syrjänen S, Syrjänen K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1009-1022.

Harima Y, Sawada S, Nagata K, Sougawa M, Ohnishi T. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:1345-1351.

Cardoso CS, Araújo HC, Cruz E, et al. Haemochromatosis gene (HFE) mutations in viral-associated neoplasia: Linkage to cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 341:232-238.

Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R. Is the p53 codon 72 polymorphism a key biomarker for cervical cancer development? A meta-analysis review within European populations. *Int J Mol Med*. 2007; 20:731-741.

Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R. Is there a biological plausibility for p53 codon 72 polymorphism influence on cervical cancer development?. *Acta Med Port*. 2011; 24:127-134.

Dos Santos HG, Nunez-Castilla J, Siltberg-Liberles J. Functional Diversification after Gene Duplication: Paralog Specific Regions of Structural Disorder and Phosphorylation in p53, p63, and p73. *PLoS One*. 2016; 11:e0151961.

Donehower LA. p53: guardian AND suppressor of longevity?. *Exp Gerontol*. 2005; 40:7-9.

Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford LV. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol*. 1987; 7:961-963.

Ara S, Lee PS, Hansen MF, Saya H. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene. *Nucleic Acids Res*. 1990; 18:4961.

Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle*. 2008; 7:158-163.

Liu JH, Xi P, Chai YL, et al. Association of DNA repair gene polymorphisms with response to cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma. *DNA Repair (Amst)*. 2016; 41:69-72.

Piña-Sánchez P, Hernández-Hernández DM, Taja-Chayeb L, et al. Polymorphism in exon 4 of TP53 gene associated to HPV 16 and 18 in Mexican women with cervical cancer. *Med Oncol*. 2011; 28:1507-1513.

Bansal A, Das P, Kannan S, Mahantshetty U, Mulherkar R. Effect of p53 codon 72 polymorphism on the survival outcome in advanced stage cervical cancer patients in India. *Indian J Med Res*. 2016; 144:359-365.

Hollingworth R, Grand RJ. Modulation of DNA damage and repair pathways by human tumour viruses [published correction appears in *Viruses*. 2015 Jun;7(6):3201-3]. *Viruses*. 2015; 7:2542-2591.

Bansal A, Das P, Kannan S, Mahantshetty U, Mulherkar R. Effect of p53 codon 72 polymorphism on the survival outcome in advanced stage cervical cancer patients in India. *Indian J Med Res*. 2016 Sep;144(3):359-365. doi: 10.4103/0971-5916.198685. PMID: 28139534; PMCID: PMC5320841.

Hsu WL, Shueng PW, Jen YM, et al. Long-term treatment results of invasive cervical cancer patients undergoing inadvertent hysterectomy followed by salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59:521-527.

Ma, Yaomei et al. "Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoradiation." *Molecular and clinical oncology* vol. 8,4 (2018): 617-622. doi:10.3892/mco.2018.1580

Wong FC, Tung SY, Leung TW, et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55:1254-1264.

Mansha MA, Sadaf T, Waheed A, Munawar A, Rashid A, Chaudry SJ. Long-Term Toxicity and Efficacy of Intensity-Modulated Radiation Therapy in Cervical Cancers: Experience of a Cancer Hospital in Pakistan. *JCO Glob Oncol.* 2020; 6:1639-1646.

Li L, Song X, Liu R, et al. Chemotherapy versus radiotherapy for FIGO stages IB1 and IIA1 cervical carcinoma patients with postoperative isolated deep stromal invasion: a retrospective study. *BMC Cancer* 2016; 16:403.

Li L, Kou X, Feng X, Zhang M, Chao H, Wang L. Postoperative external beam irradiation with and without brachytherapy in pelvic node-positive IB1-IIA2 cervical cancer patients: a retrospective clinical study. *Radiat Oncol.* 2015; 10:189.

Hata M, Miyagi E, Koike I, et al. Radiation Therapy for Para-Aortic Lymph Node Metastasis from Uterine Cervical Cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35:4849-4854.

Toita T, Moromizato H, Ogawa K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96:665-670.

Koh V, Choo BA, Lee KM, et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients. *Brachytherapy.* 2017; 16:126-132.

Pesee M, Krusun S, Padoongcharoen P. High dose rate cobalt-60 afterloading intracavitary therapy of uterine cervical carcinomas in Srinagarind hospital - analysis of complications. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11:491-494.

Maruyama, Y et al. "A feasibility study of ²⁵²Cf neutron brachytherapy, cisplatin + 5-FU chemo-adjuvant and accelerated hyperfractionated radiotherapy for advanced cervical cancer." *International journal of radiation oncology, biology, physics* vol. 29,3 (1994): 529-34. doi:10.1016/0360-3016(94)90450-2

Levitchi, Mihai et al. "Impact of dosimetric and clinical parameters on clinical side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate intracavitary brachytherapy." *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* vol. 103,3 (2012): 314-21. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.008

Noale, Marianna et al. "Impact of Gastrointestinal Side Effects on Patients' Reported Quality of Life Trajectories after Radiotherapy for Prostate Cancer: Data from the Prospective, Observational Pros-IT CNR Study." *Cancers* vol. 13,6 1479. 23 Mar. 2021, doi:10.3390/cancers13061479