



**ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA**

**BRAQUITERAPIA COM ALTA TAXA DE DOSE E CISPLATINA  
CONCOMITANTE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA ESPINOCELULAR  
DO COLO DO ÚTERO ESTÁDIO IIIB: COMPARAÇÃO HISTÓRICA E ENSAIO  
CLÍNICO ALEATORIZADO**

***HIGH-DOSE RATE BRACHITHERAPY AND CONCOMITTANT CISPLATIN  
FOR THE TREATMENT OF STAGE IIIB CERVICAL CANCER: HISTORICAL  
COMPARISON AND AN ALEATORIZED, CONTROLLED TRIAL***

**CAMPINAS  
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

**ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA**

**BRAQUITERAPIA COM ALTA TAXA DE DOSE E CISPLATINA  
CONCOMITANTE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA ESPINOCELULAR  
DO COLO DO ÚTERO ESTÁDIO IIIB: COMPARAÇÃO HISTÓRICA E ENSAIO  
CLÍNICO ALEATORIZADO**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS OTAVIO ZANATTA SARIAN**

***HIGH-DOSE RATE BRACHITHERAPY AND CONCOMITTANT CISPLATIN  
FOR THE TREATMENT OF STAGE IIIB CERVICAL CANCER: HISTORICAL  
COMPARISON AND AN ALEATORIZED, CONTROLLED TRIAL***

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde,  
área de concentração em oncologia ginecológica e mamária.

Doctorate Thesis presented to the Medical Sciences Postgraduation  
Programme of the School of Medical Sciences of the University of  
Campinas to obtain the Ph.D grade in Health Sciences, specialization  
in breast and gynecologic oncology.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE  
DEFENDIDA PELO ALUNO ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA  
E ORIENTADA PELO Prof. Dr. LUIS OTAVIO ZANATTA SARIAN**

Assinatura do Orientador

---

**Campinas, 2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

OL4b            Oliveira, Antonio Carlos Zuliani de, 1973-  
                  Braquiterapia com alta taxa de dose e cisplatina concomitante  
                  no tratamento do carcinoma espinocelular do colo do útero estadio  
                  IIIB : comparação histórica e ensaio clínico aleatorizado / Antonio  
                  Carlos Zuliani de Oliveira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Luis Otavio Zanatta Sarian.  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Quimiorradioterapia.  
3. Braquiterapia. I. Sarian, Luis Otávio Zanatta, 1974-  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** High-dose rate brachithery and concomittant cislatin for the treatment of stage IIIB cervical cancer : historical comparison and an aleatorized, controlled trial.

**Palavras-chave em inglês:**

Uterine cervical neoplasms  
Chemoradiotherapy  
Brachytherapy

**Área de concentração:** Oncologia Ginecológica e Mamária

**Titulação:** Doutor em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Luis Otavio Zanatta Sarian [Orientador]  
Lúcia Helena Simões da Costa Paiva  
Sophie Françoise Mauricette Derchain  
Eduardo Weltman  
Francisco José Cândido dos Reis

**Data da defesa:** 24-04-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

**Diagramação e arte-final:** Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

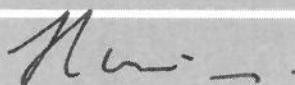
## BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. LUIS OTAVIO ZANATTA SARIAN

### Membros:

1. Luis Otavio Zanatta Sarian



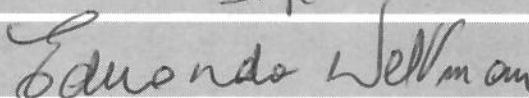
2. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva



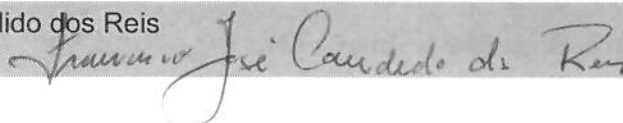
3. Sophie Françoise Mauricette Derchain



4. Eduardo Weltman



5. Francisco José Cândido dos Reis



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

Data: 24/04/2013

***Dedico este trabalho...***

***... Ao Grande Arquiteto do Universo,  
e sua obra justa e perfeita***

***...À minha amada esposa,  
Carolina,  
por estar sempre ao meu lado,  
apoando-me nos momentos difíceis.***

***...Às minhas filhas,  
Ana Clara e Camila,  
por iluminarem meus dias com seus sorrisos.***

***...Aos meus pais,  
Antonio Carlos e Lourdes,  
pelo incentivo e apoio.***

# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. Luís Otávio Zanatta Sarian , pela paciência, apoio e incentivo nesses anos.  
Amigo e “Professor orientador” nos momentos de necessidade.*

*Ao Prof. Dr. Sérgio Carlos Barros Esteves, pela minha formação como especialista e  
pelo exemplo e incentivo à produção científica.*

*À Profa. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa-Paiva, pelas suas valorosas orientações.*

*À Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelo exemplo e ensino da didática  
e incentivo à pesquisa.*

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

*Ao Prof. Dr. Júlio Cesar Teixeira pelos seus conselhos, sempre muito pertinentes.*

**Este estudo foi financiado:**

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Processos  
#308068/2008-4 e 307632/2011-3

*"Palavras do pregador, filho de Davi, rei em Jerusalém.  
Vaidade de vaidades, diz o pregador, vaidade de vaidades! Tudo é vaidade.  
Que proveito tem o homem, de todo o seu trabalho, que faz debaixo do sol?  
Uma geração vai, e outra geração vem; mas a terra para sempre permanece.  
Nasce o sol, e o sol se põe, e apressa-se e volta ao seu lugar de onde nasceu."*

---

Eclesiastes, Capítulo 1– versículos 1 a 5



# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....	ix
Resumo .....	x
Summary .....	xiii
1. Introdução .....	16
1.1. Sumário do conhecimento atual sobre as modalidades terapêuticas para o câncer de colo estádio clínico IIIB.....	16
1.2. Braquiterapia de alta versus baixa taxa de dose .....	17
1.3. Questões remanescentes sobre a utilização de quimioterapia e radioterapia concomitantemente para o tratamento de mulheres com doença estádio IIIB.....	23
1.4. Justificativa .....	28
2. Objetivos .....	29
2.1. Objetivo Geral.....	29
2.2. Objetivos Específicos .....	29
3. Publicações.....	30
3.1. Artigo 1 .....	31
3.2. Artigo 2 .....	46
4. Discussão.....	68
5. Conclusões.....	74
6. Referências Bibliográficas.....	75
7. Anexos .....	84
7.1. Anexo 1 – Considerações radiobiológicas .....	84
7.2. Anexo 2 – Instrumento para coleta de dados .....	87
7.3. Anexo 3 – Carta de aprovação do projeto CP – DTG/FCM/UNICAMP .....	88
7.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do projeto no CEP – FCM/UNICAMP .....	89
7.5. Anexo 5 – Toxicidade do Trato Geniturinário (61) .....	91
7.6. Anexo 6 – Toxicidade do Trato Gastrointestinal (61).....	92
7.7. Anexo 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	93

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

- BATD** – Braquiterapia de alta taxa de dose
- BATD-QT** – Braquiterapia de alta taxa de dose concomitante à quimioterapia com cisplatina
- BBTD** – Braquiterapia de baixa taxa de dose
- CAISM** – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CHT** – *High dose rate brachytherapy with concomitant cisplatin chemotherapy*
- FIGO** – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- GOG** – *Gynecologic Oncology Group*
- Gy** – Gray (medida de radiação absorvida, unidade do Sistema Internacional)
- HDR** – *High dose rate brachytherapy* (Braquiterapia de alta taxa de dose)
- ICRU** – *International Commission on Radiation Units and Measurements*
- LDR** – *Low dose rate brachytherapy* (Braquiterapia de baixa taxa de dose)
- MV** – Megavolt(s)
- RTOG** – *Radiation Therapy Oncology Group*
- SWOG** – *Southwest Oncology Group*
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas

# Resumo

---

**Introdução:** Ensaios clínicos das últimas duas décadas do século XX demonstraram a superioridade da radioterapia associada à quimioterapia na abordagem do carcinoma espinocelular do colo do útero (CEC). Contudo, tais estudos abordaram todos os estádios clínicos e para o subgrupo de mulheres com CEC estágio IIIB e os benefícios da quimioterapia não foram totalmente comprovados. **Objetivos:** Esta tese divide-se em dois estudos: 1) uma comparação histórica de sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida total (ST) e toxicidade de tratamento em mulheres com CEC IIIB submetidas à braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD) *versus* braquiterapia de alta taxa de dose exclusiva (BATD) *versus* braquiterapia de alta taxa de dose associada à quimioterapia (BATD-QT) e 2) um ensaio clínico aleatorizado comparando esses mesmos parâmetros em mulheres submetidas à BATD *versus* BATD-QT. **Métodos:** Na comparação histórica de tratamentos, foram levantados os dados de evolução de pacientes admitidas entre 1985 e 2005 no CAISM-UNICAMP e seguidas até 2007, totalizando 230 pacientes com CEC IIIB que receberam BBTD (42 pacientes), BATD (155 pacientes) ou BATD-QT (33 pacientes). As SLD e ST das mulheres nos três grupos foram comparadas usando curvas de sobrevida tipo Kaplan-Meier e

testes de *log-rank*. Já o ensaio clínico aleatorizado foi realizado entre setembro de 2003 e julho de 2010. Foram incluídas no estudo 147 mulheres com CEC IIIB. Após aceitarem participar e assinarem o termo de consentimento, as mulheres foram randomizadas para BATD ou BATD-QT através de planilha de aleatorização criada pelo programa SAS e trazida ao conhecimento de pacientes e médicos através de envelopes opacos. Todas as mulheres receberam teleterapia com dose de 45Gy para a região pélvica em 25 frações, 14,4Gy de reforço no(s) paramétrio(s) comprometido(s) e BATD em quatro frações semanais de 7Gy, prescritos no ponto A. O grupo BATD-QT recebeu cisplatina concomitante semanal ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) durante a teleterapia pélvica. O *follow-up* durou até janeiro de 2013, (72 pacientes do grupo com cisplatina e 75 no grupo-controle), com o seguimento médio de 54,9 meses (intervalo interquartil = 55,4 meses). Comparações de SLD e ST foram realizadas usando curvas de Kaplan-Meier, testes de *log-rank* e modelos multivariados de Riscos Proporcionais de Cox, os quais englobaram características clínicas das mulheres como variáveis de controle. **Resultados:** Na comparação histórica, a SLD média para o grupo BATD foi de 60%, para BBTD 45% e para BATD-QT foi de 65% ( $p = 0,02$ ). Já a ST foi de 65% para o grupo BATD, 49% para BBTD e a ST em dois anos para o grupo BATD-QT foi de 86% ( $p = 0,02$ ). A toxicidade retal de grau II foi de 7% para o grupo que recebeu BBTD, de 4% para BATD e 7% para o grupo BATD-QT, que teve um caso de toxicidade retal grau IV. No ensaio clínico aleatorizado, mulheres alocadas no grupo BATD-QT tiveram SLD significativamente melhor (RR = 0,52, 95% CI 0,28-0,98,  $p = 0,04$ ), porém não houve diferença em relação à ST (RR = 0,67, 95% CI 0,37-1,183,  $p = 0,16$ ). Mulheres com Karnofsky <90

tiveram uma SLD significativamente pior (RR = 2,52, 95% CI 1,23-4,78, p = 0,01). O mesmo ocorreu para as mulheres com invasão parametrial bilateral até a parede óssea (RR = 2,93, 95% CI 1,21-7,13, p = 0,02), e a hemoglobina média durante o tratamento <10mg/dL (RR = 2,22, 95% CI 1,01-4,93, p = 0,04). A ST também foi menor em mulheres com Karnofsky <90 (RR = 2,75, 95% CI 1,29-5,87, p <0,01), e hemoglobina média durante o tratamento <10mg/dL (RR = 2,82, 95% CI 1,27-6,29, p = 0,01). **Conclusões:** Na revisão da série histórica, as pacientes que receberam braquiterapia de alta taxa de dose tiveram melhores SLD e ST, e as taxas de toxicidade não foram diferentes entre os três grupos. O ensaio clínico, que é o único estudo controlado randomizado comparando a BATD-QT e BATD para CEC IIIB, sugere que há um pequeno, mas significativo, benefício na SLD com a adição de cisplatina à BATD, com uma toxicidade aceitável.

**Palavras-chave:** neoplasias do colo do útero, quimiorradioterapia, braquiterapia.

# Summary

---

**Introduction:** Clinical trials of the last two decades of the twentieth century demonstrated the superiority of radiotherapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the cervix (SCC). However, such studies have addressed all clinical stages and for the subgroup of women with stage IIIB SCC the benefits of chemotherapy have not been fully proven.

**Objectives:** This thesis is divided into two studies: 1) a historical comparison of disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and toxicity of treatment in women with SCC IIIB undergoing low-dose rate brachytherapy (LDR) brachytherapy versus high dose rate exclusive (HDR) brachytherapy versus high dose rate associated with chemotherapy (CHT) and 2) a randomized clinical trial comparing these parameters in women undergoing HDR versus CHT. **Methods:** In the historical comparison of treatments, data on the outcomes of patients admitted between 1985 and 2005 in CAISM-Unicamp and followed until 2007 were collected, totaling 230 patients with SCC stage IIIB who received either LDR (42 patients), HDR (155 patients) or CHT (33 patients). The DFS and OS of women in the three groups were compared using Kaplan-Meier survival curves and the "log-rank" test. The randomized clinical trial was conducted

between September 2003 and July 2010. A total of 147 with SCC stage IIIB were included. After accepting to participate and signing the consent form, women were randomized to HDR or CHT through a randomization spreadsheet created by SAS program and concealment allocation of patients through opaque envelopes. Patients of either the CHT or HDR groups received external-beam radiation (45 Gy) to the entire pelvic region in 25 fractions over a 5-week period. Compromised parametria were treated with 14.4 Gy boost. High-dose rate brachytherapy consisted of four weekly fractions of 7 Gy prescribed to point A. Patients in the CHT group also received concomitant weekly cisplatin (40mg/m<sup>2</sup>) during the pelvic external beam radiotherapy. The follow-up lasted until January 2013 (72 patients in the cisplatin group and 75 in the control group), with a mean follow-up of 54.9 months (interquartile range = 55.4 months). Comparisons of DFS and OS were performed using Kaplan-Meier log-rank tests and multivariate models of Cox proportional hazards model, which encompassed the clinical characteristics of women as control variables. **Results:** In the historical comparison, the DFS for the group HDR was 60% , 45% for LDR and 65% for CHT (p = 0.02). The OS was 65% for the HDR group, 49% for LDR and 86% for CHT (p = 0.02). The Grade II rectal toxicity was 7% for LDR, 4% in HDR patients and 7% in CHT group, which had a case of rectal toxicity grade IV. In the randomized clinical trial, women in the CHT group had significantly better DFS (RR = 0.52, 95% CI from 0.28 to 0.98, p = 0.04), but there was no difference in OS (RR = 0.67, 95% CI 0.37 to 1.183, p = 0.16). Women with Karnofsky <90 had a significantly worse DFS (RR = 2.52, 95% CI 1.23 to 4.78, p = 0.01). The same was true for women with bilateral parametrial invasion to the bone wall

(RR = 2.93, 95% CI 1.21 to 7.13, p = 0.02), and mean hemoglobin during treatment <10mg/dL (RR = 2.22, 95% CI 1.01 to 4.93, p = 0.04). The OS was also lower in women with Karnofsky <90 (RR = 2.75, 95% CI 1.29 to 5.87, p <0.01), and mean hemoglobin during treatment <10mg/dL (RR = 2, 82, 95% CI 1.27 to 6.29, p = 0.01). **Conclusions:** Patients who received HDR had better DFS and OS, and toxicity rates were not different among the three groups. The randomized trial, which is the only randomized controlled study comparing HDR and CHT for CEC IIIB, suggests that there is a small but significant DFS benefit with the addition of cisplatin to HDR, with acceptable toxicity.

**Keywords:** uterine cervical neoplasms, brachytherapy, chemoradiotherapy.



# 1. Introdução

---

## 1.1. Sumário do conhecimento atual sobre as modalidades terapêuticas para o câncer de colo estágio clínico IIIB

Radioterapia é o tratamento de câncer com radiações ionizantes e possui duas técnicas: a teleterapia, em que a origem do feixe encontra-se a distância da topografia de tratamento, e a braquiterapia, quando o aparato emissor de radiação é colocado diretamente em contato com o volume a ser tratado. Até há pouco tempo, a associação da teleterapia e braquiterapia era o tratamento de escolha para o câncer do colo do útero avançado, estágio IIIB (1). Desde 1999, vários estudos publicados demonstram benefício na associação com quimioterapia, principalmente em tumores de estádios iniciais, porém volumosos, o que foi confirmado por metanálises (2,3,4). Entretanto, os estudos que demonstraram os benefícios da associação entre químico e radioterapia abrangeram todos os estádios tumorais, e se para os subgrupos de mulheres com tumores menos avançados os benefícios da associação foram claros, o mesmo não ocorreu em relação àquelas com doença avançada. Seja em ensaios controlados aleatorizados ou metanálises, o benefício do tratamento combinado não foi totalmente comprovado em mulheres com câncer

do colo uterino estágio IIIB (2,3,4). Em uma metanálise de 18 ensaios, o benefício diminuiu de 10%, para os estádios IB-IIA, a 3%, para os estádios III-IV, e os intervalos de confiança das razões de risco não foram significativas para os estádios mais avançados (4). Estudos clínicos voltados essencialmente a esse grupo de mulheres tornaram-se necessários. Além das dúvidas sobre os benefícios da quimioterapia em mulheres com câncer do colo avançado (IIIB), também há questionamentos sobre a segurança e efetividade da modalidade de braquiterapia com alta taxa de dose neste grupo de mulheres (5,6). Essas duas questões foram abordadas no ensaio clínico aleatorizado de que trata esta tese de doutoramento.

## **1.2. Braquiterapia de alta versus baixa taxa de dose**

No tratamento do câncer do colo uterino, a braquiterapia envolve a colocação de fontes radioativas no trato genital feminino, através de aplicadores especiais. A primeira descrição de seu uso para tumores ginecológicos data de 1903, com a utilização de rádio (7). A braquiterapia tem sido reconhecida como um eficiente tratamento do câncer do colo uterino, pois possibilita altas doses de radiação diretamente no tumor, enquanto os órgãos vizinhos recebem quantidades menores de radiação. Há vários anos já foi descrita a relação diretamente proporcional entre a dose de radioterapia necessária e o volume tumoral, com objetivo de cura. Wharton (8) descreveu que para uma doença microscópica de um carcinoma espinocelular de cérvix é necessária uma dose terapêutica de 50 Gy, em 90% das vezes, tendo sucessivamente relatado o aumento da dose necessária à medida que havia um crescimento da neoplasia. Uma lesão de dois a quatro centímetros necessita de

70Gy para a dose de controle tumoral em 90% dos casos, e seria necessário de 80 a 100Gy para uma neoplasia de seis centímetros. Dessa forma, a braquiterapia desempenha um papel importante na cura de pacientes com tumores avançados do colo do útero, pois o uso exclusivo da teleterapia, juntamente da técnica convencional ou mesmo conformada tridimensional, não permite atingir tais doses, devido à tolerância dos órgãos próximos. Os aplicadores de braquiterapia também possibilitam uma melhor cobertura do volume a ser tratado, pois como estão alocados diretamente em contato com o colo do útero e propriamente fixados, há menor influência da movimentação fisiológica das estruturas a serem tratadas. No contexto da braquiterapia ginecológica, o ponto A é um ponto de tolerância de dose, desenvolvido pelo sistema histórico de braquiterapia de Manchester (9). Anatomicamente, o ponto A é definido como o que se situa a dois centímetros lateralmente ao centro do canal uterino, e dois centímetros craniais à membrana mucosa do fórnice lateral, no eixo do útero (10). O estudo de Lanciano et al. (11), que comparou a teleterapia exclusiva associada à braquiterapia, demonstrou um grande impacto na adição da braquiterapia. Em mulheres com estágio IIIB da doença, tratadas com essa associação, verificaram-se índices de controle local de 67% e sobrevida de 46% após quatro anos, enquanto que, naquelas submetidas apenas à teleterapia, mesmo tendo recebido doses maiores, esses índices foram somente de 45% e 19%, respectivamente.

Até a década de 1960, a braquiterapia, para todos os casos de câncer do colo do útero, era feita exclusivamente com baixa taxa de dose (LDRB), ou seja, com baixas doses em relação ao tempo de tratamento, por definição, de 0,4Gy a

2Gy por hora (10). A partir da década de 60, com o desenvolvimento de dispositivos de carregamento radioativo após a colocação dos aplicadores ginecológicos, controlados remotamente e usando fontes radioativas de alta atividade, a braquiterapia com alta taxa de dose (HDRB) teve início, com doses maiores em tempos menores de tratamento, ou seja, mais que 12Gy por hora (10).

O fracionamento é utilizado em radioterapia com grandes benefícios, como proporcionar o reparo ao tecido celular normal que sofreu dano subletal e aumentar a sensibilidade das células tumorais à radiação ionizante. Devido ao fracionamento, ocorrem fenômenos biológicos denominados os quatro R: reoxigenação, repopulação, reparação e redistribuição. Na reoxigenação há aumento da difusão do oxigênio entre as áreas tumorais hipóxicas durante os intervalos das frações, levando a maior morte celular nas frações subsequentes, pois o dano ao DNA só ocorre na presença de concentrações celulares adequadas. A repopulação ocorre quando, após a irradiação, os tecidos renovam-se através das células que estão em repouso, fora do ciclo celular e resistentes à radioterapia. Uma vez entrando no ciclo de divisão, essas células podem tornar-se sensíveis. Na reparação, as células são capazes de corrigir a maior parte dos danos causados pela radiação, caso tenham o tempo necessário para tal. Essa competência é diminuída nos tecidos neoplásicos, e, caso novo dano ao DNA ocorra antes do reparo ser concluído, o dano subletal torna-se letal. As fases G2 e M do ciclo celular são as mais sensíveis à radiação, ou seja, quando se irradia um grupo celular observa-se maior taxa de morte entre as células nessas fases. No intervalo entre as frações ocorre a

redistribuição das células no ciclo celular, passando das fases mais resistentes para as com maior sensibilidade; assim, na próxima aplicação, há aumento da morte celular tumoral, com incremento da razão terapêutica. Uma das definições da razão terapêutica seria a razão entre a dose aplicada às células normais e a dose aplicada às células tumorais, para um mesmo efeito biológico. O aumento dessa razão leva ao ganho terapêutico, ou seja, maximiza-se o controle tumoral e ao mesmo tempo minimizam-se as complicações aos tecidos normais de resposta tardia (Anexo I).

Dentre os principais fatores que justificam a mudança para a braquiterapia de alta taxa de dose estão a segurança, redução no período de hospitalização, estabilidade dos aplicadores, o que possibilita um grande aumento do número de mulheres tratadas, pois é um procedimento ambulatorial e rápido. A braquiterapia com baixa taxa de dose exige hospitalização, de cerca de dois dias, em decúbito dorsal horizontal ininterrupto, o que traz aumento do risco de eventos tromboembólicos, e enquanto a paciente recebe o tratamento, ocorre exposição de toda a equipe médica à radiação. Por sua vez, a braquiterapia com alta taxa de dose permite um tratamento em regime ambulatorial, com exposição apenas da paciente à radiação e, dependendo da atividade da fonte e da dose prescrita, a sessão pode durar apenas alguns minutos. Além disso, devido ao período reduzido de tratamento, ocorre a melhor fixação e estabilidade dos aplicadores, o que possibilita a distribuição mais uniforme de radiação ao tumor. Em relação às referências ósseas, um estudo que mediu a movimentação entre a sonda uterina e os ovoides vaginais para aplicadores de braquiterapia com alta taxa de dose, encontrou

variação média de dois milímetros. Séries semelhantes que avaliaram a movimentação para a LDRB descrevem variações médias de dois centímetros (12). Os aplicadores da braquiterapia de alta taxa de dose são presos à mesa ginecológica na qual a paciente encontra-se deitada, o que traz maior estabilidade em relação às estruturas anatômicas (13,14). Na LDRB, a paciente fica deitada em uma cama em leito de enfermaria, o que leva a maior mobilização dos aplicadores no longo período de tratamento.

As complicações decorrentes da braquiterapia devem-se ao efeito tóxico da radiação nas estruturas vizinhas normais e incluem manifestações urinárias, intestinais e vaginais. Podem variar de complicações leves a graves, como sangramento, ulceração ou estenose do reto, diarreia, obstrução intestinal, hematúria, fístula vaginal, entre outras complicações. A braquiterapia de alta taxa de dose tem toxicidade comparável à da braquiterapia de baixa taxa de dose em grande parte dos estudos (15,16,17), com apenas um apresentando pior toxicidade (18).

Clinicamente, no tratamento do câncer do colo uterino, a alta tem demonstrado ser tão eficiente quanto a baixa taxa de dose, não tendo sido encontrada diferença estatística significativa entre as duas modalidades de tratamento nos índices de sobrevida, controle local, recidiva e toxicidade (19, 20). Em uma série de 1022 pacientes portadoras de câncer do colo do útero, o índice de sobrevida em cinco anos, para o tratamento com HDRB, foi de 88,1% para o estágio IB; 76,9% para o estágio IIA; 67% para o IIB; 52,2% para o IIIB e 24,1% para o IVA. Relata-se que 13,3% das pacientes portadoras do estágio

IVB estavam vivas, após cinco anos (21). Nesse contexto, existem certos fatores fisiológicos que influenciam os índices de sobrevida, constituindo indicadores de mau prognóstico: baixos níveis de hemoglobina e de proteína sérica total, na época do tratamento (22). O aumento do tempo de radioterapia também é descrito como prejudicial ao resultado final do tratamento. Vários estudos demonstram uma diminuição do controle local de 0,7% a 1% por dia adicional de tratamento além de oito semanas (23).

Uma metanálise comparou as duas modalidades de tratamento intracavitário para portadoras de câncer de colo do útero localmente avançado. Analisando quatro estudos que incluíram 1265 mulheres, não foram encontradas diferenças em relação à sobrevida global, intervalo livre de doença, taxas de controle local, recidivas e metástases, para os estádios I, II e III. Também não houve diferença em relação à toxicidade, exceto no tocante a complicações do intestino delgado, maiores com a braquiterapia de alta taxa de dose (24).

No Brasil, desde 1991 a neoplasia do colo uterino vem sendo tratada com a braquiterapia de alta taxa de dose (25). Em 1996, a UNICAMP adquiriu o equipamento e, a partir dessa data, as pacientes portadoras de neoplasia do colo uterino, selecionadas para o tratamento radioterápico, são tratadas com esse método, bem como a grande maioria das pacientes tratadas no Brasil (26). Em outros países, também se notou grande aumento do uso da braquiterapia com alta taxa de dose, em detrimento da com baixa taxa de dose (15).

### **1.3. Questões remanescentes sobre a utilização de quimioterapia e radioterapia concomitantemente para o tratamento de mulheres com doença estágio IIIB**

Entre os princípios que justificam a associação de radioterapia e quimioterapia estão a redução das células neoplásicas, a possibilidade de superar a hipóxia dentro do tumor e a erradicação de doença microscópica a distância. Os estudos pioneiros que tentaram a associação de quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer do colo do útero utilizaram a quimioterapia neoadjuvante. A opção pela neoadjuvância ocorreu pelo princípio da diminuição da doença primária, podendo levar à redução da dose de radiação empregada no tratamento da doença e, assim, enviar uma dose menor para os órgãos de risco, ou seja, aqueles próximos do volume a ser tratado. Os trabalhos que investigaram essa associação mostraram que a quimioterapia neoadjuvante não trouxe os benefícios esperados (27, 28). Restava, naquele momento, ainda a dúvida se o tratamento concomitante -- aquele realizado no mesmo tempo que a radioterapia -- traria melhora.

A tentativa de associação do tratamento de radioterapia com quimioterapia vem de longa data (29). São estudos muito complexos, pois envolvem vários fatores. Há necessidade de trabalho conjunto de vários especialistas de muitas equipes, como oncologistas clínicos e radioterapeutas, visto que isso aumenta os riscos de violação do protocolo de pesquisa (30).

Em 1999, o Instituto Nacional do Câncer norte-americano (31) chamou a atenção para publicações, baseadas em ensaios clínicos randomizados, que mostram benefício com o tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia,



todos com o uso de cisplatina (32,33,34,35). Todos esses estudos realizaram a quimioterapia baseada em cisplatina, uma das drogas citotóxicas com maior efeito no carcinoma espinocelular do colo do útero. Essa droga possui sinergismo com a radioterapia, pois age na fase S da interfase do ciclo celular, que é resistente às radiações. Em células hipóxicas ou oxigenadas, a platina forma radicais livres que se ligam à molécula do DNA, inibindo o reparo dos danos subletais e potencialmente letais da radioterapia. (36,37,38). Embora os estudos citados apresentem diferenças em relação ao estágio da doença, à dose de radiação e utilizem diferentes doses, periodicidade e associação de drogas com a cisplatina, todos mostram benefícios com o tratamento combinado.

O estudo do SWOG 8695/ GOG 85 incluiu 388 pacientes portadoras de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso do colo do útero, estádios IIB, III e IVA, sendo que 60 delas tinham estágio IIIB. As mulheres foram randomizadas entre teleterapia e braquiterapia de baixa taxa de dose concomitantes à hidroxiureia e os mesmos tratamento de radioterapia concomitante à cisplatina e fluoracil. Os protocolos da radioterapia utilizada foram variáveis, de acordo com o estágio clínico. O intervalo de doença e a sobrevida global daquelas submetidas à cisplatina e fluoracil foram, respectivamente, de 57% e 47%. O grupo submetido à hidroxiureia teve intervalo de doença e sobrevida global de 47% e 43% ( $p=0,033$  e  $0,018$ ). O risco relativo de progressão e morte entre os grupos foi de 0,79. Importante notar que os intervalos de confiança foram de 90%, maiores que o usual, variando de 0,62 a 0,99. Possivelmente, com o uso de intervalos de confiança de 95%, a significância estatística não seria atingida (32).

O estudo RTOG 90-01 incluiu 401 pacientes, estádios IB e IIA com doença linfática confirmada ou tumor de cerca de dois dias, maior ou igual a 5cm, e estádios IIB a IVA sem envolvimento linfático. O braço que recebeu apenas radioterapia foi submetido a 45 Gy em pelve e cadeias paraórticas e 40Gy no ponto A. O braço de estudo recebeu cisplatina e fluoracil, além da radioterapia pélvica e braquiterapia. A sobrevida global em oito anos foi de 67% para o grupo que recebeu quimioterapia e de 41% para o grupo que recebeu radioterapia de campo estendido, e os intervalos livres de doença foram de 61% e 36 % em oito anos, respectivamente ( $p < 0,0001$  para ambos). O benefício para o tratamento combinado realmente é digno de nota, mas a análise dos subgrupos por estágio clínico não reflete esse grau de incremento para os estádios mais avançados. Enquanto a sobrevida global em cinco anos para os estádios I e II foi de 79% e 55% ( $p < 0,0001$ ), para os estádios III e IVA foi de 59% e 45%, sem atingir significância estatística ( $p = 0,07$ ) (39).

Chen et al. (40) elaboraram uma comparação histórica de tratamentos, que incluiu 171 pacientes, tratadas em épocas diferentes, com estádios IIB a III, quando todas receberam braquiterapia com alta taxa de dose. O grupo mais recente recebeu cisplatina semanal. A sobrevida global em quatro anos foi de 74% para o grupo que recebeu quimioterapia e 68% para o grupo que recebeu apenas radioterapia, sem diferença estatística ( $p = 0,6$ ). Não houve diferença nos índices de toxicidade (40). A atualização dessa casuística, com a inclusão de 332 doentes estádios IIB a III, mostrou o aumento da toxicidade em bexiga em um maior seguimento, para o tratamento combinado (41).

O estudo do Instituto Nacional do Câncer do Canadá recrutou 259 mulheres, todas com carcinoma espinocelular do colo do útero, estádios IB a IIA com tumor maior que cinco centímetros, estádios IIB a IVA ou confirmação histológica de doença linfática pélvica, independente do volume do tumor primário. Houve randomização, com o braço de estudo recebendo radioterapia pélvica, braquiterapia e cinco ciclos de cisplatina semanal. O braço de comparação recebeu apenas radioterapia externa e braquiterapia. Ocorreu variação no protocolo de braquiterapia, com o uso de HDRB, LDRB e até o uso da braquiterapia de média taxa de dose, técnica pouco usual. A sobrevida global em cinco anos foi de 66% e 58%, sem significância estatística ( $p=0,42$ ). Como esse estudo foi, entre todos, o que incluiu o maior número de doentes com estádios avançados, e um dos poucos que falhou em encontrar benefício na associação quimiorradioterapia, até hoje levanta a dúvida do benefício da associação para os estádios mais avançados (42).

Uma revisão sistemática sobre o tratamento combinado, que incluiu 24 estudos com 4.921 pacientes, relata que a análise exploratória dos ensaios controlados randomizados demonstra menor benefício e maior heterogeneidade nos estudos com maior número de pacientes com estádios avançados. Sugere cautela na extrapolação de resultados para os estádios mais avançados (3).

Até agora, a melhor evidência disponível comparando sobrevida livre de doença e sobrevida global das mulheres submetidas à terapia combinada e radioterapia isolada vem de uma metanálise de 18 ensaios. O estudo concluiu que a quimiorradioterapia pode beneficiar as mulheres com todas as fases do câncer cervical, embora a dimensão do benefício possa variar. Curiosamente, a análise de

subgrupos de pacientes teve que ser limitada a 13 ensaios, que foram capazes de fornecer dados. O benefício da terapia concomitante diminuiu de 10%, para as mulheres com estádios IB-IIA, para 3%, nas mulheres com câncer em estágio III-IVA. No subgrupo de mulheres com câncer em estágio III-IVA, os intervalos de confiança das taxas de risco comparando a sobrevivência livre de doença e global não foram significativas. Algo também digno de nota, a metanálise reconheceu que a toxicidade aguda grave relacionada com quimioterapia foi mensurada em apenas em alguns dos ensaios elegíveis (4).

Todos os estudos clínicos aleatorizados citados utilizam apenas a braquiterapia de baixa taxa de dose, não havendo, até hoje, um único ensaio clínico randomizado publicado que avalie a toxicidade com a associação de quimioterapia à braquiterapia de alta taxa de dose. Os estudos que fazem essa avaliação são descrições de casuística (40,41,43,44,45) ou ensaios controlados não randomizados (46,47), apresentando resultados divergentes entre si. Há ainda descrição de que a associação possa ter toxicidade aumentada (41) ou até mesmo proibitiva (5).

Não existe ensaio randomizado publicado que avalie a associação no estágio IIIB, com fracionamento habitual de radioterapia e utilizando HDRB. Todos os estudos desse tipo têm pacientes com vários estádios e o benefício para o IIIB ainda é discutível, além de poucos utilizarem a HDRB, e, quando o fazem, não são todas as pacientes que receberam o tratamento, criando um viés.

Como não há resposta para essas questões, este estudo pretende avaliar se o tratamento combinado com quimiorradioterapia e HDRB é a melhor terapêutica e com toxicidade aceitável, para as pacientes com câncer de colo IIIB.

#### **1.4. Justificativa**

Os resultados deste estudo poderão contribuir para a escolha do melhor tratamento para portadoras do câncer do colo do útero, estágio IIIB. Caso encontre-se benefício na adição de quimioterapia à radioterapia em pacientes portadoras de câncer do colo do útero estágio IIIB, essas mulheres poderão receber tratamento mais efetivo, com melhora da sobrevida. Se não houver benefício na associação de tratamentos nesses casos, essa comprovação poderá evitar um tratamento desnecessário e consequentes toxicidades adicionais.

De grande importância é a avaliação da toxicidade da associação da braquiterapia de alta taxa de dose com a quimioterapia. Caso a toxicidade seja comparável à do tratamento exclusivo, a adição de quimioterapia poderá ser feita sem restrições. Se a toxicidade mostrar-se elevada, haverá necessidade de seleção criteriosa das pacientes que receberão tal tratamento.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo Geral

Comparar a eficácia e toxicidade do tratamento radioterápico exclusivo e associado à quimioterapia em mulheres com carcinoma espinocelular do colo uterino, estágio IIIB.

### 2.2. Objetivos Específicos

- **Artigo 1:** Comparar historicamente a sobrevida e toxicidade no uso de braquiterapia de baixa taxa de dose e alta taxa de dose exclusivas, com a braquiterapia de alta taxa de dose associada à quimioterapia, em mulheres portadoras de carcinoma espinocelular do colo do útero estágio clínico IIIB.
- **Artigo 2:** Comparar o intervalo livre de doença, a sobrevida global e as complicações hematológicas, nos sistemas gastrointestinal e geniturinário de mulheres com carcinoma espinocelular do colo do útero estágio clínico IIIB submetidas à radioquimioterapia com braquiterapia de alta taxa de dose ou braquiterapia de alta taxa de dose exclusiva.

## 3. Publicações

---

Artigo 1 – **Brachytherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: survival and toxicity**

Artigo 2 – **Efficacy of concomitant cisplatin plus radiotherapy and high dose rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial**

### 3.1. Artigo 1



São Paulo, 10 de fevereiro de 2010

Dr. Antonio Zuliani

Prezado Colega,

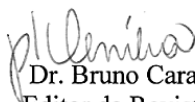
A Revista da Associação Médica Brasileira agradece a colaboração do Colega pela contribuição com o artigo “Brachytherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: survival and toxicity”, publicado na RAMB edição n.º 01/2010 – Volume 56, que certamente enriqueceu ainda mais nossa revista.

Segue em anexo um exemplar da referida edição.

Lembramos que seu artigo está disponível para impressão no site [www.ramb.org.br](http://www.ramb.org.br), link Edição Atual.

Esperamos continuar contando com sua valorosa colaboração.

Atenciosamente,

  
Dr. Bruno Caramelli  
Editor da Revista da  
Associação Médica Brasileira



Brachytherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix:  
survival and toxicity

Authors: Antonio Carlos Zuliani, M.D. <sup>1</sup>  
Maércio De Oliveira Cunha, M.D. <sup>1</sup>  
Sérgio C. B. Esteves, M.D., PhD <sup>2</sup>  
Júlio César Teixeira, M.D., PhD <sup>1</sup>

1. Campinas State University, Department of Obstetrics  
and Gynecology, Campinas, Sao Paulo, Brazil

2. Head of the Radiotherapy Section, Campinas  
State University, Campinas, Sao Paulo, Brazil

Correspondence to:

Antonio Carlos Zuliani

Radiotherapy, Campinas State University

Department of Obstetrics and Gynecology

Campinas, Sao Paulo, Brazil

e-mail: [aczo.rt@gmail.com](mailto:aczo.rt@gmail.com)

## **Abstract**

**Objective:** To compare survival and toxicity of three different treatments for stage IIIB cervix cancer: low-dose-rate (LDR), high-dose-rate (HDR) brachytherapy and association of HDR and chemotherapy. **Methods:** Between 1985 and 2005, 230 patients with FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix received 4-field pelvic teletherapy at doses between 40 and 50.4 Gy, with a different complementation in each group. The LDRB group, with 42 patients, received one or two insertions of LDR, with Cesium-137, in a total dose of 80 to 100Gy at point A. The HDR group, 155 patients, received HDR in 4 weekly 7 Gy fractions and 9 Gy to 14.4 Gy applied to the involved parametria. The CHT group, 33 patients, were given the same treatment as the HDR group and received 5 or 6 weekly cycles of cisplatin, 40 mg per m<sup>2</sup>. **Results:** The five-year progression-free survival (DFS) was 60% for the HDR group and 45% for the LDR group, and the two-year DFS for the CHT group was 65% (p = 0.02). The five-year Overall Survival (OS) was 65% for the HDR group and 49% for the LDR group. The two-year OS was 86% for the CHT group (p = 0.02). Rectum toxicity grade II was 7% for the LDR group, 4% for the HDR group and 7% for the CHT group that had one case of rectum toxicity grade IV. **Conclusions:** Patients that received HDR had better OS and DFS. The Chemotherapy-HDR association showed no benefit when compared to HDR only. Toxicity rates showed no difference between the three groups.

## Introduction

Carcinoma of the uterine cervix affects mainly women of low socioeconomic status and 80% of the cases occur in developing countries. Screening and vaccination are the best way to combat cervical cancer and the disease is prevented through tracking programs. However, incidence of advanced-stage tumors still remains very high in Brazil. Stage IIIB cervical cancer accounts for about 25% of cases diagnosed in our institution. In 2008, an estimated 21,560 of new cases of cervical cancer were diagnosed in Brazil (1). Lack of cervical cancer awareness among the population, late stage at diagnosis and lack of specialized treatment centers interfere with the probability of curing the disease. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), at stage IIIB the carcinoma has extended to the pelvic wall, hydronephrosis or a nonfunctioning kidney are found (2). Brachytherapy plays an important role in managing patients with advanced-stage tumors, improving the four-year survival rate to 46% for stage IIIB disease, compared to only 19% for tumors treated with external beam radiation alone (3). This form of therapy allows high doses of radiation to be beamed directly at the tumor, while neighboring tissues receive lower radiation doses. Teletherapy using high-energy photon beams, in the past was only associated with low-dose-rate brachytherapy (LDR). Now it is also performed with high-dose-rate brachytherapy (HDR) and more recently, combined with chemotherapy (4,5,6,7). Cervical cancer treatment for advanced-stage disease has undergone some changes in our institution since 1985. Accompanying changes in literature, we have made adjustments for the reality of our country. Until 1996, LDR was the brachytherapy used. With the introduction of high-

dose-rate brachytherapy, in May 1996, treatment became an outpatient procedure available to many more patients (8). Subsequently, our institution began to use chemotherapy plus concomitant radiotherapy to treat cervical cancer in 2003, supported by better results obtained from studies published in 1999 showing the benefits of combined therapy (9,10,11).

This study aims to compare survival and toxicity rates of LDR,HDR and HDR plus chemotherapy for stage IIIB cervix cancer. An important feature of this study is the reported toxicity of the HDR and cisplatin association.

### **Subjects and methods**

This is an historical comparison between treatment regimens.

Between 1985 and 2005, two hundred and thirty (230)patients suffering from FIGO stage IIIB squamous cell (epidermoid) carcinoma of the uterine cervix were treated in our institution, with three different techniques(1). All were included in this report, none had involvement of the lower third of the vagina, and their treatment results were retrospectively evaluated. All patients received 4-field pelvic teletherapy, at doses ranging between 40 and 50.4 Gy, with a different complementation in each group.

The LDR group, with 42 patients, mean age 54.3 years, treated between 1986 and 1996, received one or two insertions of LDR, with Cesium-137, reaching a total dose of 80 to 100Gy at point A and were followed for 5 years.

The HDR group, 155 patients, mean age 56.5 years, treated between 1996 and 2003 with HDR in 4 weekly 7-Gy fractions to point A, using the ICRU 38 criteria for evaluation of the organs at risk. They had dose complementation

ranging from 9Gy to 14.4 Gy applied to the involved parametria, and were also followed for 5 years.

The CHT group, 33 patients, mean age 54.8 years, treated between 2003 and 2005 with the same treatment given to the HDR group, received 5 or 6 weekly cycles of 40 mg of cisplatin per square meter of body surface area. These patients had a mean 2 year follow-up.

This study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the institution.

#### *Follow-up and statistical analysis*

After treatment, patients were reassessed every four months during the first two years, every six months until the fifth year, and annually thereafter, on the basis of clinical examination, cervical cytology, imaging and laboratory tests. They were followed-up for five years, and loss to follow-up was 6% (14 patients). Treatment toxicity was graded according to criteria of the Radiation Therapy Oncology Group RTOG (12). Overall survival (OS) was measured from onset of therapy to the date of death or most recent follow-up, progression free survival (DFS) was the period from time of biopsy to date of first documented evidence of disease-progression.

The Kaplan-Meier method was used to generate survival curves for comparison of treatment results. A log-rank test was used to analyze results. Patients without recurrent disease were excluded at their last follow-up visit or death. For all statistical tests,  $P < 0.05$  was considered significant. All statistical

analyses were performed using SPSS software (version 11.01.for Windows).  
Leadtoolsq 1991-2000 LEAD Technologies Inc.

## **Results**

Progression free survival (DFS) was higher for groups that underwent HDR. The five-year DFS was 60% (95% CI, 51.2-68%) for the HDR group and 62% (95% CI, 36.7-79.5%) in two-year for the CHT group, compared to a five-year DFS of 45% (95% CI, 28.9-59.4%) in the LDR group receiving low dose-rate-brachytherapy ( $p = 0.02$ ). There was no difference between the HDR and CHT groups (Figure 1). The same pattern was observed for overall survival (OS). The five-year OS 65% (95% CI, 52.2-73%) for the HDR group and the two-year OS was 86% (95% CI, 71.5-95.5%) for the CHT group, when compared to 49% (95% CI, 32.3-63.2%) for the LDR group ( $p= 0.02$ ). No difference was observed in survival rates between HDR and CHT groups in the period studied (Figure 2).

Rectum toxicity grade II occurred in 3 patients (7%) in the LDR group, 6 patients (4%) in the HDR group and 3 patients (7%) in the CHT group. In the study only one case of grade IV rectal toxicity was described in the CHT group.

## **Discussion**

The current study used a time-series design to evaluate therapeutic response. Women receiving HDR showed improved rates of local control and overall survival, when compared to those receiving LDR. In our institution, patients treated with LDR had been treated many years before, possibly

explaining the difference between HDR and LDR treatment. In the past, there was a longer delay in cancer diagnosis than nowadays and tumor volume was probably greater. Using an outpatient procedure such as HDR decreased treatment time and improved therapeutic response.

Cervical carcinoma has been treated with HDR in our institution since 1996. HDR proved to be as clinically effective as LDR in the management of cervical cancer. In rates of survival, relapse and complications, no statistically significant differences have been found between both treatment methods (2,3,4,14,15,16,17).

According to Arai et al., the five-year overall survival rate for women with epidermoid carcinoma of the uterine cervix treated with HDR was 88.1% for stage IB, 76.9% for stage II, 67% for stage IIB, 52.2% for stage IIIB, 24.1% for stage IVA and 13.3% for stage IVB of the disease (1). Ferrigno found poorer results for stage III disease treated with HDR, regarding overall and progression free survival. According to the authors, the reason for these results may be the low doses used in HDR (18).

Grades III and IV complication rates for all three treatment groups were equivalent to those found in literature.

In a study by Peiteret et al., acute major complications, requiring hospitalization were observed in 5.5% of women receiving HDR for cervical cancer. The 30-day mortality rate was 1.6%. Some identified risk factors, including advanced patient age and a low Karnofsky performance status, increased the chance of acute events occurring due to treatment (15). Another study described late complications requiring treatment in about 11% of women undergoing

HDRB. The most commonly affected site, was the rectum, followed by the urinary bladder (3).

Patients who suffered from stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix who were treated with HDRB had a better disease-free survival rate than those treated with the previously employed LDR therapy. While the HDR and CHT groups showed better results than the LDR group, all response rates are consistent with the literature. Since the LDR group had been treated many years before, we believe that these patients may have received a late diagnosis with worse clinical support, and thus worse results. Combined modality therapy (chemotherapy and radiation therapy) was performed in a small group of patients with only a short follow-up. Until now, the rates of overall survival and progression free survival have not shown any significant improvement in these patients.

Attempts to combine radiation therapy with chemotherapy originated many years ago (19). Several papers have demonstrated that neoadjuvant chemotherapy was of no benefit for patients (20,21).

In 1999, the North American National Cancer Institute called attention to publications of phase III studies, showing that patients treated with radiotherapy plus concomitant platinum based chemotherapy obtained greater benefits (22). While these studies described differences regarding stage of disease, dose of radiation, use of HDR or LDR, all benefited from the combined treatment. Other studies have questioned this association, demonstrating that combined treatment failed to provide any benefits for patients with advanced-stage tumors. However,



patients with early-stage cancer have benefited from concomitant treatment after surgery, (23,24) although more recent trials did not confirm these data(25).

In this study, patients that received HDR had better OS and DFS. The chemotherapy-HDR association showed no benefit when compared to HDR only, and toxicity rates showed no difference between the three groups. Randomized controlled trials are necessary to confirm these data (26), but the association of chemotherapy and HDR seems to be an acceptable treatment in these cases (27).

### **Conflict of interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### **References**

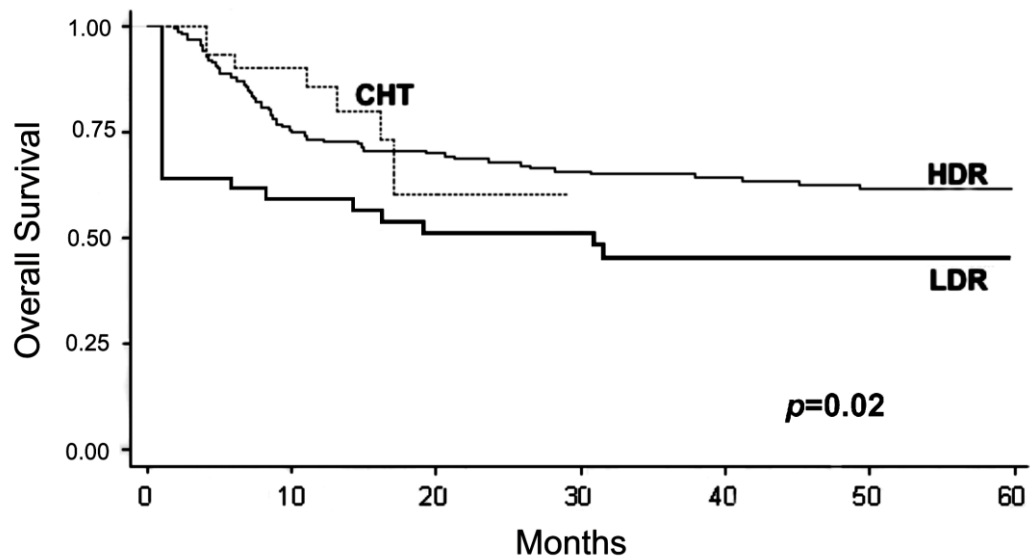
1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2007.
2. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1991; 20:95-100.
3. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, Inoue T, Miyata Y, Ikeda H, et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:351-6.

4. Teshima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. General figures of survival and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:1035-41.
5. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol.* 1998; 37:117-25.
6. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22:872-80.
7. Esteves SB, Oliveira AZ, Feijó LA. Braquiterapia de alta taxa de dose no Brasil. *Radiol Brás.* 2004;37:337-41.
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339- 48.
9. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-43.
10. 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;340:1144-53.

11. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.*2000;70:209-62.
12. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.
13. Aisen S, Carvalho HA, Chavantes MC, Esteves SC, Haddad CM, Permonian AC, et al. High dose rate brachytherapy. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.*1992;47:121-4.
14. Arai T, Nakano T, Morita S, Sakashita K, Nakamura YK, Fukuhisa K. High dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. *Cancer.* 1992; 69:175-80.
15. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell RJ. Perioperative morbidity and mortality of high-dose-rate gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1998;42:1025-31.
16. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1424-31.

17. Nakano T, Kato S, Cao J, Zhou J, Susworo R, Supriana N, et al. A regional cooperative clinical study of radiotherapy for cervical cancer in east and southeast Asian countries. *Radiother Oncol.* 2007;84:314-19.
18. Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1108-16.
19. Thomas G, Dembo A, Beale F, Bean H, Bush R, Herman J, et al. Concurrent radiation, mitomycin C and 5-fluorouracil in poor prognosis carcinoma of cervix: preliminary results of a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:1785-90.
20. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araújo CM, Pinto LH, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1991;9:970-7.
21. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol.* 1995;13:444-51.
22. National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement. Bethesda, MD, Unitevan Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2008;11(3):77-98.

23. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):966-72.
24. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2002; 20:966-72.
25. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18:1606-13.
26. Nagy V, Coza O, Ordeanu C, Trăilă A, Rancea A, Todor N, Ghilezan N. Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. *Strahlenther Onkol*. 2009 Mar;185(3):177-83.
27. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative study of LDR (Manchester system) and HDR image-guided conformal brachytherapy of cervical cancer: patterns of failure, late complications, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1529-35.



**Figure 1.** Overall survival, by treatment group, calculated by Kaplan-Meier method. HDR = high dose rate brachytherapy; LDR = low dose rate brachytherapy; CHT = chemotherapy + HDR.

### 3.2. Artigo 2

From: <jcomps@asco.org> Date: Mon, Mar 25, 2013 at 10:00 PM Subject: PLEASE APPROVE JCO Manuscript - JCO/2013/501205 To: Luis Sarian <sarian@terra.com.br>

MS TITLE: Efficacy of concomitant cisplatin plus radiotherapy and high dose rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial

-- PLEASE DO NOT REPLY DIRECTLY TO THIS EMAIL --

Dear Dr. Sarian:

**Your submission to Journal of Clinical Oncology is almost complete.**

The file(s) for your manuscript have been successfully converted to PDF format. You must now review and approve the converted manuscript.

Please click on the below link to access your manuscript in the "Approve a Converted Manuscript" queue, then click on the "Proof or Edit Submission" link:  
<http://submit.jco.org/tracking/a/a?t=ap&k=67239760a340879656>

If you have any problems please contact the editorial office at [jcomps@asco.org](mailto:jcomps@asco.org) or 703-797-1900.

Sincerely,

JCO Editorial Office

CS

Efficacy of concomitant cisplatin plus radiotherapy and high dose rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial

Authors: Antonio Carlos Zuliani de Oliveira, M.D, PhD<sup>1</sup>

Luis Otavio Sarian, M.D., PhD<sup>1</sup>

Sergio Carlos Barros Esteves<sup>2</sup>

Luiz Carlos Teixeira<sup>1</sup>

Júlio Cesar Teixeira<sup>1</sup>

Gustavo Antonio de Souza, M.D., PhD<sup>1</sup>

1. Campinas State University, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, Sao Paulo, Brazil
2. Campinas State University, Hospital Prof. Dr. J. A. Pinotti, Division of Oncology, Section of Radiation Therapy, Campinas, Sao Paulo, Brazil

Correspondence to:

Prof. Luis Otávio Sarian

Campinas State University

Department of Obstetrics and Gynecology

Campinas, Sao Paulo, Brazil

e-mail: [sarian@unicamp.br](mailto:sarian@unicamp.br)



## Abstract

**Background:** The best evidence for disease-free (DFS) and overall survival (OS) of women with stage IIIB cervical cancer undergoing chemoradiotherapy versus radiotherapy comes from a meta-analysis of 18 trials. The benefit decreased from 10% for stages IB-IIA to 3% for stage III-IVA, and the confidence intervals of the hazard ratios were not significant. This prospective study was specifically designed to investigate DFS and OS in these patients. **Materials/Methods:** This was a randomized, controlled clinical trial comparing the DFS and OS of women with stage IIIB squamous cervical cancer receiving either cisplatin plus radiotherapy (CHT) or radiotherapy alone (HDR). All patients received external-beam radiation (45 Gy) to the pelvic region in 25 fractions, 14.4 Gy boost to compromised parametria and high dose rate brachytherapy, four weekly fractions of 7Gy prescribed to point A. The CHT group had concomitant weekly cisplatin ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) during the pelvic teletherapy. Accrual lasted from September 2003 through July 2010. Follow-up lasted through January 2013, 147 patients were included (72 patients in CHT group and 75 in the HDR group) with a mean follow-up of 54.9 months (interquartile range = 55.4 months). **Results** Women with Karnofsky <90 had a significantly worse DFS (RR=2.52, 95% CI 1.23 to 4.78;  $p=0.01$ ). The same was true for women with bilateral wall invasion (RR=2.93, 95% CI 1.21 to 7.13;  $p=0.02$ ), and baseline Hb<10mg/dL (RR=2.22, 95% CI 1.01 to 4.93;  $p=0.04$ ). Women allocated to the CHT group had significantly better DFS (RR=0.52, 95% CI 0.28 to 0.98;  $p=0.04$ ). OS was also negatively associated with Karnofsky <90 (RR=2.75, 95% CI 1.29 to 5.87;  $p<0.01$ ), and baseline Hb<10mg/dL (RR=2.82, 95% CI 1.27 to 6.29;  $p=0.01$ ). The OS for the two groups were statistically similar (RR=0.67, 95% CI 0.37 to 1.183;  $p=0.16$ ). **Conclusions:** This is the only randomized controlled trial comparing radiotherapy plus HDRB with chemoradiotherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the

cervix. This study suggests a small, but significant benefit in the DFS with the addition of cisplatin, with acceptable toxicity.

**Keywords:** Uterine Cervical Neoplasms, brachytherapy, Chemoradiotherapy

## **Introduction**

After a latency of almost 50 years, the last decade of the 20<sup>th</sup> century witnessed a major improvement in the treatment of cervical cancer, since the benefits of concomitant chemo and radiotherapy over radiotherapy alone were then unequivocally demonstrated (Green 2012). Data from five well designed and properly performed phase III trials showed a 30-50% reduction in the risk of death in women receiving combined forms of treatment. These pioneer studies, however, while conducted in countries with low incidence of advanced and bulky disease, left unanswered the question as to whether the benefits of the combined modalities of treatment could be enjoyed by women with advanced locoregional disease (Whitney 1999; Morris 1999; Rose 1999; Keys 1999; Peters 2000).

The currently available data comparing treatment modalities are derived from studies that assessed patients with stage I to IVB disease (Morris 1999; Rose 1999; Stehman 2000; Toita 2005; Chung 2005; Chen 2006; Pötter 2006; Novetsky 2007; Mabuchi 2010). Because most studies were performed in geographic regions with low-incidence of advanced and bulky disease, the data available for treatment comparisons in patients with advanced disease is not as robust as that for patients with earlier stage disease. Up until now, the best evidence available comparing disease-free and overall survival of women undergoing combined versus stand-alone radiotherapy is summarized in a metanalysis of 18 trials (Cochrane 2012). This meta-analysis concluded that chemoradiotherapy may benefit women with all stages of cervical cancer, although the size of the benefit may

vary across staging strata. The benefit of chemoradiotherapy decreased from 10% for women with stages IB-IIA cervical cancer to 3% for women with stage III-IVA cancer. In the subset of women with stage III-IVA cancer, the confidence intervals of the hazard ratios comparing disease-free and overall survival were not significant. Also notably, the metanalysis recognized that serious acute toxicity related to chemotherapy were measured only in a few of the eligible trials. None of these trials answered the question as to whether concomitant cisplatin and high dose rate brachytherapy have comparable toxicity and results.

We designed a randomized controlled trial having as primary endpoints five year disease free and overall survivals of women with stage IIIB squamous cell cervical cancer receiving either radiotherapy alone or chemoradiotherapy, associated with high-dose rate brachytherapy. The final results of this trial are presented in this report.

## **Subjects and methods**

### *Study design*

This was a randomized, controlled clinical trial comparing, as primary endpoints, the disease-free and overall (disease-related) survival of women with stage IIIB squamous cervical cancer receiving either Cisplatin plus Radiotherapy (CHT) or radiotherapy alone (HDR). Patients and caregivers were not blinded to the treatment options.

### *Randomization procedures*

A randomization schedule was produced using the SAS statistical package, and concealment allocation using opaque envelopes was performed.

### *Selection of subjects*

This study was conducted in the radiotherapy clinics of the Women's Hospital, State University of Campinas, Brazil. All patients complying with the inclusion criteria (see below) and who accepted to sign the Informed Consent Form were invited to enroll. Accrual lasted from September 2003 through July 2010. Follow-up lasted through January 2013. The inclusion criteria comprised: i) squamous cell carcinoma of cervix, stage IIIB, as ascertained by an experienced gynecologist oncologist and a radiation oncologist (baseline workout consisted of a complete pelvic exam, cystoscopy, retosigmoidoscopy, chest X-Ray and pelvic and abdominal ultrasound); ii) creatinine clearance  $>50$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; iii) liver enzymes in the normal range; iv) Karnofsky's performance status  $>70\%$ ; v) baseline hemoglobin levels  $\geq 10$ mg/dl.

### *Obtainment of clinical and biological characteristics*

Baseline and follow-up data were recorded in specialized forms, designed for the study. After checking for the inclusion criteria, patients were approached by one of the investigators (ACZO) and invited to enroll. Those who accepted were interviewed, regarding key clinical and epidemiological features. Next, treatment was performed and treatment data were recorded. The follow-up visits were scheduled to 1 month after treatment, then every 4 months for the next 2 years, every six months for the next year and annually thereafter. Follow-up visits consisted essentially of the same procedures performed at the baseline visit, with the addition of cervical cytology and exclusion of routine cystoscopy and retosigmoidoscopy, unless otherwise indicated.

### *Description of treatment modalities*

Patients of either the CHT or HDR group received external-beam radiation (45 Gy) to the entire pelvic region in 25 fractions over a 5-week period. Compromised parametria were treated with 14.4 Gy boost. High-dose rate brachytherapy consisted of four weekly fractions of 7 Gy prescribed to point A. The overall treatment lasted a maximum of 8 weeks. Patients in the CHT group also received concomitant weekly cisplatin (40mg/m<sup>2</sup>) during the pelvic external beam radiotherapy.

### **Statistical analysis**

All statistical analyses were performed with the R Environment for Statistical Computing (R Project).  $P = 0.05$  was considered significant; confidence intervals (CI) were also set at 95%. Sample size calculations for the survival models were performed using the following parameters: 7 years accrual time, 5 years follow-up, difference of 10% in survival probabilities between groups, 80% power and 5% CI, resulting in an estimated sample size of 105 subjects with complete follow-up. This sample size does allow for subset survival analyses. We obtained 147 patients in follow-up (72 patients in the CHT group and 75 in the HDR group) and a mean follow-up period of 54.9 months (interquartile range = 55.4 months). Chi-squares and Fisher's exact test were used to assess the balance of clinical and epidemiological variables between the two study groups. Multivariate Cox Proportional hazards models were used to calculate the hazard ratios for overall survival (OS), defined as the time elapsed between the treatment start and disease-related death and disease-free survival (DFS), defined as the time elapsed between treatment start and the time of recurrence, in relation to the key clinical features of the women and the study group allocation. Finally, we produced univariate Kaplan–Meyer survival curves comparing the 5-year overall

and disease-free survival of the patients, according to their study group allocation. Differences in survival were assessed with the log-rank test.

## Results

Table I shows the features of stage IIIB cervical cancer patients treated under the CHT or HDR protocols. Univariate comparisons of these features show that the study groups were balanced with regards to patient age, Karnofsky status, laterality and extent of parametrial and vaginal invasion, baseline Hb concentration, tumor grade and initial response to treatment.

Table 2 shows the patient outcomes by the end of follow-up. Forty three (59.7%) of the women in the CHT group and 40 (53.3%) in the RT group were alive at that point. Only 4/43 and 3/40 women in the CHT and HDR groups, respectively, had detectable disease by the end of the follow-up. Twenty-nine (40.3%) and 35 (46.6%) women died in the CHT and HDR groups, respectively. The proportions of women who died of recurrent disease, the recurrence sites and the other causes of death did not differ between the study groups.

In Table 3, the toxicity was graded according to criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Cox et al., 1995). Events occurring in women of the CHT and HDR groups are outlined. Grade 1-2 acute toxicity was diagnosed in 27 (37.5%) of the women in the CHT group and 21 (28%) of those who received radiotherapy alone ( $p=0.29$ ). The organs affected (excluding hematological effects) did not differ significantly between groups ( $p=0.49$ ). Also, late toxicity events ( $p=0.29$ ) and organs affected ( $p=0.59$ ) were not significantly disproportionate between the study groups.

Table 4 shows the disease-free, disease-specific and overall survival profiles according to the clinical features of the women and study group allocation. Women with

baseline Karnofsky < 90% had a significantly worse disease-free survival (RR=2.52, 95%CI 1.23 to 4.78; p=0.01). The same was true for women with bilateral wall invasion (RR=2.93, 95%CI 1.21 to 7.13; p=0.02), and baseline Hb < 10mg/dL (RR=2.22, 95%CI 1.01 to 4.93; p=0.04). Women allocated to the CHT group had significantly better DFS (RR=0.52, 95%CI 0.28 to 0.98; p=0.04). The disease-specific survival was also negatively associated with the following patient characteristics: baseline Karnofsky < 90% (RR=2.45, 95%CI 1.26 to 4.77; p<0.01), and baseline Hb < 10mg/dL (RR=2.72, 95%CI 1.35 to 5.50; p<0.01). Patients allocated to the CHT group did not sport a significantly better disease-specific survival (RR=0.60, 95%CI 0.32 to 1.10; p=0.09) compared to women of the radiotherapy alone group. The overall survival was negatively associated with the following patient characteristics: baseline Karnofsky < 90% (RR=2.15, 95%CI 1.13 to 4.09; p=0.02), and baseline Hb < 10mg/dL (RR=2.60, 95%CI 1.31 to 5.17; p<0.01). Patients allocated to the CHT group did not sport a significantly better overall survival (RR=0.67, 95%CI 0.37 to 1.18; p=0.16) compared to women of the radiotherapy alone group.

Figure 1 shows Kaplan–Meyer disease-free (left) and overall survival (right), according to treatment options. Mean follow-up time was 55.9 months (interquartile range = 31.2 months; data not shown in figures). After 60 months of follow-up, ~40% of the women had had disease recurrence and ~35% died of disease. Women treated with CHT had significantly better disease-free (Log-Rank p=0.04) but not overall (Log-Rank p=0.16) survival compared to women treated with HDR.

## Discussion

The major studies questioning whether chemoradiotherapy is better than radiation alone for the treatment of cervical cancer showed an unequivocal superiority of the combined treatment, and current practice guidelines have already encompassed that knowledge (Whitney 1999, Morris 1999, Rose 1999, Keys 1999, Peters 2000, Stehman 2000). However, it has also been demonstrated that the superior results achieved with chemoradiation seem to dim as stage disease advances, i.e., for the subset of women with stage III cervical cancer onwards, the true advantages of the combined treatments, if existent, have not been unequivocally demonstrated. This knowledge gap led us to design the present trial which, to our knowledge, is the first randomized controlled trial specifically designed to address the outcomes of stage IIIB cervical cancer patients receiving CHT with high-dose rate *versus* radiotherapy alone. Our results demonstrate that a better disease-free survival can be expected for women receiving the combined treatment, but this benefit may not translate into a longer overall survival.

Chemoradiotherapy is thought to exert its beneficial effects by improving control of local disease. Lethality in stage IIIB patients is due to locally recurring disease in large proportion of the patients, but death due to distant metastases is not negligible (Toita 2008, Hareyana 2002; Nakano 2007). In our study, of the 64 women who died, 58 (90.6%) did so because of recurrent disease, and 32 women had distant metastases. A meta-analysis of 18 trials from 11 countries recently suggested that CHT may also have an effect on time to metastases, which may be interpreted as a beneficial systemic effect (Cochrane, 2012). It is worth noting, however, that this benefit has been demonstrated in trials encompassing a broad spectrum of disease stages, with relatively small subsets of women with stage IIIB disease (Green, 2012; Cochrane, 2012). In our study, the proportions of recurring patients in



the two study arms were statistically similar, and disease-specific survival was not related to the treatment regime. Although the incidence of distant metastasis in the CHT arm was numerically smaller than that in women treated with radiotherapy alone, this difference was not statistically significant nor has translated into an upfront OS benefit. We acknowledge, however, that sample size limitations of our study preclude the adequate analysis of the subset of women with distant metastases.

In addition to the sample size limitations in stage IIIB patient subsets in most studies comparing chemoradiation and radiation alone for the treatment of cervical cancer, many other technical dissimilarities between studies may hamper the upfront comparison of their results. Chemotherapy scheduling and type, radiotherapy dose, brachytherapy regimen (either high or low dose), and overall treatment duration vary widely among trials (Cochrane, 2012; Wang, 2012). We decided over the treatment modalities to be used in this study on the basis of literature available in 2002-2003, but current treatment options do not differ substantially from those available by the time the study was designed.

Our study treatment regimens were based on high-dose rate brachytherapy. Our worries concerning treatment choice have now been dissipated, since a recent meta-analysis compared high-dose rate and low-dose rate brachytherapy as treatment modalities for intra-cavity cancer patients with locally advanced cervical cancer. Analyzing four studies totaling 1265 women, there were no differences in overall survival, disease-free interval, local control rates, recurrence and metastasis, for stages I, II and III cervical cancer in patients receiving either high- or low-dose rate brachytherapy (Wang, 2012).

In our study, the toxicity profiles of the CHT and HDR protocols were comparable. All randomized clinical studies with solid evaluations of the treatment toxicity used low-dose rate brachytherapy, without a single randomized clinical trial published to date

assessing the toxicity associated with chemotherapy and high dose-rate brachytherapy. The studies that make this evaluation are restricted to case series (Chen et al., 2006; Ikushima et al., 2006, Chen et al., 2010; Tharavichitkul et al., 2012, Lee et al., 2012) or non-randomized controlled trials (Shakespeare et al., 2006; Toita et al. 2012), with divergent results. There is a description that the association may have increased toxicity (Chen et al. 2010) or even a prohibitive toxicity profile (Gondi et al. 2012), but these findings have not yet been replicated elsewhere. A recent metanalysis comparing low and high-dose rate brachytherapy showed that high-dose rate brachytherapy may have an acceptable toxicity profile, except in regards to complications of the small intestine (Wang, 2012).

In essence, our randomized controlled trial results suggest that chemoradiation may be of benefit to patients with stage IIIB cervical cancer in that this subset of women may enjoy better DFS if not treated with radiation alone. However, we were unable to detect a better OS associated with chemoradiation, confirming what other non-advanced-stage focused trials and meta-analysis have suggested (Toita 2005, Chung 2005, Chen 2006, Pötter 2006, Novetsky 2007, Mabuchi 2010, Cochrane 2012). Also importantly, the addition of chemotherapy has not increased significantly the toxicity of radiotherapy.

### **Conflict of interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## References

1. Green John A, Kirwan John J, Tierney Jayne, Vale Claire L, Symonds Paul R, Fresco Lydia L, Williams Chris, Collingwood Mandy. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library 2012, Issue 12, Art. No. CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub4
2. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339–48.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–43.
4. 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;340:1144–53.
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs III CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154–61.
6. Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13.

7. Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, et al: Uterine cervix; in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecology Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 841–918.
8. Toita T, Moromizato H, Ogawa K, Kakinohana Y, Maehama T, Kanazawa K, Murayama S: Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 665–670.
9. Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ, Hung CF, Horng CF, Soong T, Tsou MH: Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 126–135.
10. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, Yang SN, Lin FJ: Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: a control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1370–1377.
11. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtiry B, Sissolak G, Klos B, Rheinthaller A, Kirisits C, Knocke-Abulesz TH: 3D conformal HDR brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. *Radiother Oncol* 2006; 79: 80–86.
12. Novetsky AP, Einstein MH, Goldberg GL, Hailpern SM, Landau E, Fields AL, Mutyala S, Kalnicki S, Garg M: Efficacy and toxicity of concomitant cisplatin with external beam pelvic radiotherapy and two high-dose-rate brachytherapy insertions for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 635–640.

13. Mabuchi S, Ugaki H, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Yada-Hashimoto N, Takeda T, Yamamoto T, Yoshino K, Nakajima R, Kuragaki C, Morishige K, Enomoto T, Inoue T, Kimura T. Concurrent weekly nedaplatin, external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in patients with FIGO stage IIIb cervical cancer: a comparison with a cohort treated by radiotherapy alone. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):224-32.
14. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library* 2012, Issue 12, Art. No. CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.pub1
15. Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Akino Y, Mitsumori M, Teshima T: Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999–2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 788–794.
16. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, Koito K: High-dose rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002; 94: 117–124.
17. Nakano T, Kato S, Cao J, Zhou J, Susworo R, Supriana N, et al. A regional cooperative clinical study of radiotherapy for cervical cancer in east and southeast Asian countries. *Radiother Oncol.* 2007;84:314-19.
18. Wang XiaoHu, Liu Ruifeng, Ma Bin, Yang KeHu, Tian Jinhui, Jiang Lei, Bai Zheng Gang, Hao Xiang Yong, Wang Jun, Li Jun, Sun Shao Liang, Yin Hong. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library* 2012, Issue 12, Art. No. CD007563. DOI: 10.1002/14651858.CD007563.pub7

19. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, Yang SN, Lin FJ. Late toxicities in concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy plus weekly cisplatin for locally advanced cervical cancer: a historical cohort comparison against two previous different treatment schemes. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(5):504-9.
20. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, Yamashita K, Kawanaka T, Kishida Y, et al. Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin. *Radiat Med* 2006;24(2):115-21.
21. Tharavichitkul E, Klunkin P, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chakrabhandu S, Pukanhaphan N, Chitapanarux I, Galalae R. The effects of two HDR brachytherapy schedules in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: a study from Chiang Mai, Thailand. *J Radiat Res.* 2012;53(2):281-7.
22. Lee HJ, Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Han S, Choi EK. Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer. *Tumori.* 2012 Sep;98(5):615-21.
23. Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD, et al. Phase II study of the american brachytherapy society guidelines for the use of high-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma: is 45-50.4 Gy radiochemotherapy plus 31.8 Gy in six fractions high-dose rate tolerable? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):277-82.

24. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Oguchi M, Mikami M, Takizawa K; Cervical Cancer Vulva Cancer Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m<sup>2</sup> weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct;22(8):1420-6.
25. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Tannehill SP, Straub M, Bradley KA. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 15;84(4):973-82.
26. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.

**Table 1** –Key clinical features of the women in the two study groups

Characteristic	Study group allocation		p-value
	A - Radio+Chemotherapy	B - Radiotherapy	
	n (%)	n (%)	
Age			
≥45 years	47 (66)	55 (74)	0.37
<45 years	24 (34)	19 (26)	
Karnofsky			
≥90	54 (83)	52 (76)	0.46
<90	11 (17)	16 (24)	
Parametrial invasion			
Unilateral	4 ( 6)	12 (16)	0.07
Bilateral	68 (94)	61 (84)	
Parametria invaded to the pelvic wall			
No	27 (37)	28 (38)	0.94
Yes	45 (63)	45 (62)	
Vaginal invasion			
No/proximal	64 (90)	68 (93)	0.72
Distal	7 (10)	5 ( 7)	
Baseline Hb			
≥10mg/dL	59 (83)	65 (88)	0.56
<10mg/dL	12 (17)	9 (12)	
Tumor grade			
I-II	55 (77)	58 (79)	<b>0.93</b>
<b>III</b>	<b>16 (23)</b>	<b>15 (21)</b>	



**Table 2** –Status of the women by the end of the follow-up

	<b>CHT</b>		<b>RT</b>	
	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Alive	43	(59.7)	40	(53.3)
Alive without disease	39	(54)	37	(49.3)
Alive with disease	4	(5.5)	3	(4)
<i>Recurrence site</i>				
<i>Local</i>	3		2	
<i>Lymphatic</i>	1		1	
<i>Distant</i>	2		1	
Dead	29	(40.3)	35	(46.6)
Death due to recurrence	25	(34.7)	32	(42.6)
Type of recurrence in women who died of disease				
Local	16		18	
Limphatic	10		17	
Distant	15		17	
Other causes of death	4		3	
Death due to treatment toxicity	1		1	
Acute miocardial infarction	1		1	
Pneumonia	1		0	
Congestive cardiac failure	1		0	
Obstrutive pulmonary chronic disease	0		1	

**Table 3 - Comparison of acute and late toxicity events**

Characteristic	CHT		RT		<i>p</i> value*
	n	(%)	n	(%)	
Acute Toxicity					0.29
Absent	45	(62.5)	54	(72)	
Grades 1-2 <sup>+</sup>	27	(37.5)	21	(28)	
Acute Toxicity Organs					0.49*
Gastrointestinal	12	(30.8)	12	(42.9)	
Bladder	13	(33.3)	15	(53.6)	
Vagina	4	(10.3)	1	(3.6)	
Hematol	10	(25.6)	0	(0.0)	
Late Toxicity					0.29
Absent	44	(61.1)	48	(64.0)	
Grades 1-2	21	(29.2)	24	(32.0)	
Grades 3-4	7	(9.7)	3	(4.0)	
Late Toxicity Organs					0.59
Gastrointestinal	21	(58.3)	22	(68.8)	
Bladder	9	(25.0)	7	(21.9)	
Vagina	6	(16.7)	3	(9.4)	

\*Hematological toxicity was not considered in the statistical comparison  
Toxicity graded with the RTOG criteria (Cox et al., 1995)

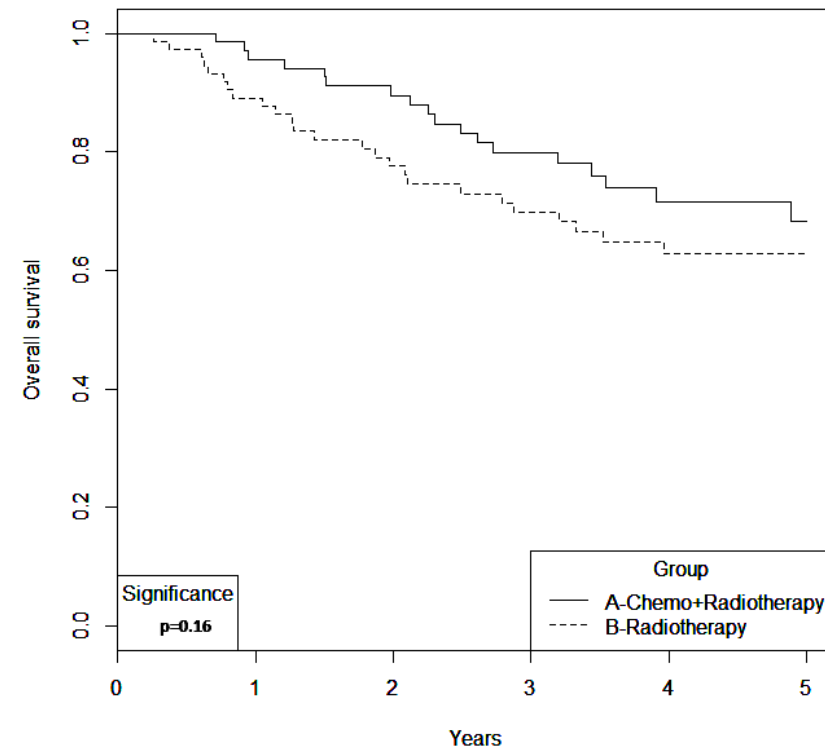
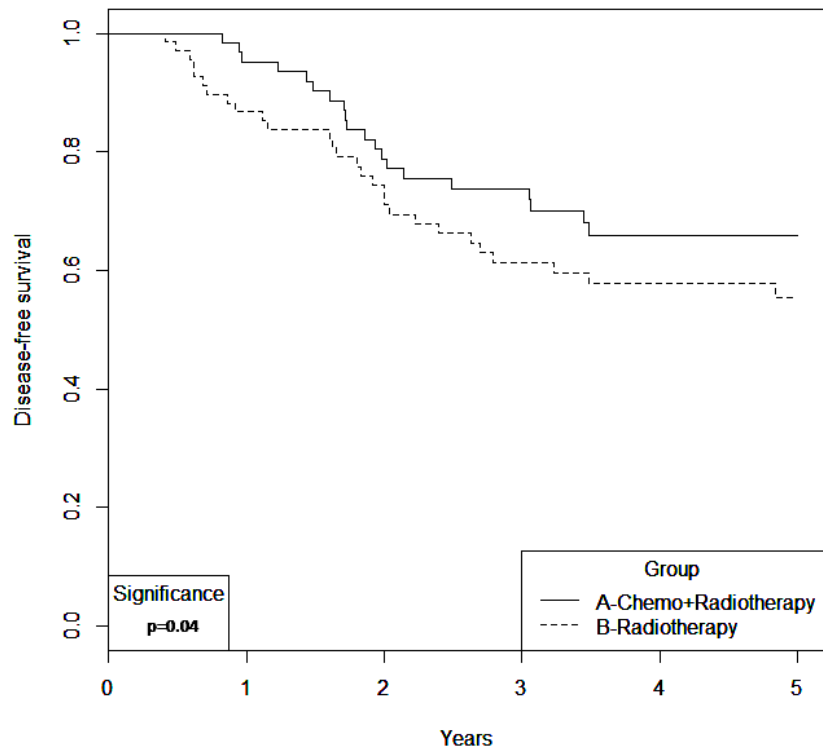
**Table 4**– Overall and disease-free survival as related to the key clinical features of the women and study group allocation

	<i>Disease-free survival*</i>		p-value	<i>Disease-specific survival**</i>		p-value	<i>Overall survival**</i>		p-value
	RR	(95%CI)		RR	(95%CI)		RR	(95%CI)	
Age									
≥45 years									
<45 years	1.29	(0.63 to 2.61)	0.48	1.19	(0.61 to 2.36)	0.49	1.01	(0.52 to 1.98)	0.96
Karnofsky									
≥90									
<90	2.52	(1.23 to 5.14)	0.01	2.45	(1.26 to 4.77)	<0.01	2.15	(1.13 to 4.09)	0.02
ParametrialInvasion									
Unilateral									
Bilateral	1.14	(0.27 to 4.78)	0.85	2.31	(0.47 to 11.32)	0.85	1.94	(0.52 to 7.20)	0.32
Parametrial Invasion to the pelvic wall									
Unilateral									
Bilateral	2.93	(1.21 to 7.13)	0.02	1.79	(0.80 to 4.00)	0.15	1.39	(0.69 to 2.82)	0.36
Vaginal invasion									
No/proximal									
Distal	1.14	(0.38 to 3.42)	0.81	1.51	(0.56 to 4.10)	0.41	1.50	(0.55 to 4.02)	0.42
Mean Hb levels during treatment**									
≥10mg/dL									
<10mg/dL	2.22	(1.01 to 4.93)	0.04	2.72	(1.35 to 5.50)	<0.01	2.60	(1.31 to 5.17)	<0.01
Tumor grade									
I-II									
III	0.61	(0.27 to 1.38)	0.23	1.04	(0.53 to 2.00)	0.89	1.17	(0.63 to 2.18)	0.62
Studygroupallocation									
RT									
CHT	0.52	(0.28 to 0.98)	0.04	0.60	(0.32 to 1.10)	0.09	0.67	(0.37 to 1.18)	0.16

\*Model includes only women that had complete response to treatment at first post-treatment medical evaluation. \*\*Only deaths related to cervical cancer were considered.

\*\*As assessed before concentrated red blood cells transfusion. Transfusions were prescribed, when indicated, before resuming the radiation therapy.

**Note:** Multivariate Cox-Proportional Hazards regressions were used.



**Figure 1.** Disease-free (left) and overall survival curves for women in the Radio+Chemotherapy and Radiotherapy treatment groups.

## 4. Discussão

---

No presente estudo, foi detectada a superioridade da braquiterapia com alta taxa de dose em relação à baixa taxa de dose em mulheres com câncer de colo estádio IIIB. Também detectamos que os perfis de toxicidade dos regimes de braquiterapia estudados convergiram. Este resultado favorável à braquiterapia com alta taxa de dose proporcionou segurança para prosseguir com o trial randomizado em que foi avaliado se a associação de quimioterapia à braquiterapia de alta taxa de dose resultava em benefício adicional a essas pacientes com câncer do colo avançado. Os achados deste estudo de que a associação da quimioterapia trouxe benefícios exclusivamente associados à sobrevida livre de doença e não à sobrevida global não foram surpresa, uma vez que, toda a literatura disponível até o momento, embora baseada em estudos não desenhados especificamente para esse tipo de pacientes, converge para o conceito de que os benefícios da quimioterapia associada à radioterapia se atenuam conforme o estádio da doença evolui.

No primeiro artigo apresentado nesta tese foi utilizado um desenho de séries temporais para avaliar a resposta terapêutica de diferentes regimes de tratamento, a braquiterapia de baixa taxa de dose, a braquiterapia de alta taxa de dose e a associação dessa última com a quimioterapia. As mulheres que receberam alta taxa apresentaram melhores taxas de controle local e sobrevida global, quando comparadas com aquelas que receberam baixa taxa. No Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM-UNICAMP, as pacientes tratadas com baixa taxa receberam tratamento há muitos anos, o que possivelmente explica a diferença entre os tratamentos. No passado, havia um atraso maior no diagnóstico do câncer do que atualmente, e os volumes tumorais foram provavelmente maiores. Utilizando um procedimento ambulatorial, como a alta taxa de dose, houve diminuição do tempo de tratamento e a resposta terapêutica foi melhorada.

O carcinoma do colo uterino tem sido tratado com braquiterapia de alta taxa nesta instituição desde 1996 e provou ser clinicamente tão eficaz quanto a técnica anterior no tratamento do câncer do colo do útero. Nas taxas de sobrevida e complicações, não houve diferenças estatisticamente significativas encontradas entre os dois métodos de tratamento (11,20,21,22,48,49,50).

De acordo com Arai et al (21)., a sobrevida global de cinco anos em mulheres com carcinoma epidermoide de colo uterino tratadas com alta taxa foi de 52,2% para o estágio IIIB (21). Ferrigno et al. (16) obtiveram piores resultados para o estágio III da doença tratado com braquiterapia de alta taxa, tanto para sobrevida global quanto a sobrevida livre de progressão. De acordo com os

autores, a razão para estes resultados podem ser as doses baixas utilizadas com a alta taxa (16).

As taxas de complicação Graus 3 e 4, para todos os três grupos de tratamento estudados nessa primeira publicação, foram equivalentes aos encontrados na literatura.

Em estudo de Petereit et al. (49), complicações agudas importantes, com necessidade de hospitalização, foram observadas em 5,5% das mulheres que receberam braquiterapia de alta taxa de dose para câncer de cérvix. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 1,6%. Alguns fatores de risco identificados, incluindo a idade avançada da paciente e um baixo *status* Karnofsky de desempenho, aumentaram a chance de eventos agudos devido ao tratamento (49). Outro estudo descreveu complicações tardias que necessitaram de tratamento em cerca de 11% das mulheres submetidas à alta taxa. O local mais afetado foi o reto, seguido da bexiga (48).

Pacientes que sofriam de carcinoma de células escamosas do colo do útero estágio IIIB, e foram tratadas com alta taxa, obtiveram melhores taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global do que aquelas tratadas com a terapia anteriormente empregada – a baixa taxa de dose. Enquanto aquelas submetidas à alta taxa apresentaram melhores resultados do que as que receberam baixa taxa, todos os índices de resposta foram consistentes com a literatura. Sabendo-se que as doentes que receberam baixa taxa haviam sido

tratadas há muitos anos, acreditamos que essas pacientes podem ter recebido um diagnóstico tardio com pior suporte clínico e, portanto, os resultados foram piores.

No primeiro artigo, as pacientes que receberam alta taxa de dose tiveram melhor sobrevida global e sobrevida livre de doença. A associação de quimioterapia e alta taxa não mostrou benefício em comparação com apenas alta taxa, e os índices de toxicidade não mostraram diferença entre os três grupos. Ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar estes dados (51), mas a associação de quimioterapia e braquiterapia de alta taxa parece ser um tratamento aceitável nestes casos (17).

Após a publicação do primeiro trabalho deste estudo, foi publicada uma metanálise analisando quatro estudos, totalizando 1.265 mulheres e não houve diferença nas sobrevidas global e livre de doença, taxas de controle local, recorrência e metástase, para as fases I, II e III de câncer de cérvix em pacientes que receberam ou braquiterapia de alta taxa de dose ou de baixa taxa (24).

Com relação ao tema abordado no segundo artigo, os principais estudos questionando se a quimiorradioterapia seria melhor do que a radioterapia isolada para o tratamento de câncer de colo mostraram uma superioridade inequívoca do tratamento combinado (32,33,34,35,52). No entanto, também tem sido demonstrado que os resultados superiores obtidos com associação parecem diminuir conforme avança o estágio da doença, ou seja, para mulheres com estágio III ou pior, as vantagens reais dos tratamentos combinados, se existentes, não foram demonstradas de forma inequívoca.



Os resultados deste estudo demonstram que uma melhor sobrevida livre de doença pode ser esperada para as mulheres que receberam o tratamento combinado, mas esse benefício pode não se traduzir em uma maior sobrevida global.

Acredita-se que para a quimiorradioterapia exercer seus efeitos benéficos, esta deverá melhorar o controle local da doença. Contudo, a letalidade em pacientes no estágio IIIB é geralmente decorrente da doença localmente recidivada, embora a morte devido a metástases a distância não seja desprezível (18,19,50). No presente estudo, quase a totalidade das mulheres morreram por causa da doença recorrente, ou metástases a distância. Uma metanálise recente de 18 ensaios em 11 países sugeriu que o tratamento combinado pode também ter um efeito sobre o tempo de sobrevida livre de metástases, o que pode ser interpretado como um efeito sistêmico benéfico (4). Neste estudo, a proporção de pacientes recorrentes nos dois braços do estudo foi estatisticamente semelhante, e a sobrevida doença-específica não esteve relacionada com o regime de tratamento. Embora a incidência de metástases a distância no braço que recebeu cisplatina tenha sido numericamente menor do que em mulheres tratadas com radioterapia isolada, essa diferença não foi estatisticamente significativa, nem se traduziu em um benefício de sobrevida global.

No presente estudo, os perfis de toxicidade do tratamento concomitante e da radioterapia exclusiva foram semelhantes. Todos os estudos clínicos randomizados com avaliações fidedignas da toxicidade do tratamento utilizaram braquiterapia de baixa taxa de dose; não há um único ensaio clínico

randomizado publicado até o momento que avalie a toxicidade da quimioterapia associada à braquiterapia de alta taxa de dose.

Este estudo abordou duas questões prementes e atuais na radioterapia clínica. Os resultados que obtivemos ajudam a preencher lacunas do conhecimento que têm implicações diretas nas condutas relacionadas ao tratamento do câncer do colo avançado. Embora estes achados corroborem a tese de que a quimioterapia associada à braquiterapia de alta taxa de dose pode não trazer um aumento significativo na sobrevida global dessas mulheres, as quais, pela característica da doença, já têm uma expectativa de sobrevida muito limitada, os ganhos de sobrevida livre de doença foram significativos. Essa diferença, aliada a um perfil de toxicidade semelhante nos dois grupos estudados, reforça a indicação do tratamento combinado, mesmo em mulheres com carcinoma epidermoide do colo uterino estágio IIIB.

## 5. Conclusões

---

- **Artigo 1:** As mulheres que receberam braquiterapia com alta taxa de dose tiveram melhores sobrevida livre de doença e sobrevida total. A associação de quimioterapia à braquiterapia não mostrou nenhum benefício quando comparada com braquiterapia exclusiva. As taxas de toxicidade não se mostraram diferentes entre os grupos.
  
- **Artigo 2:** A associação da quimioterapia à radioterapia foi benéfica em relação à sobrevida livre de doença das mulheres com câncer de colo estádio IIIB, mas a sobrevida global não foi afetada. A toxicidade do tratamento combinado não foi maior do que aquela decorrente da radioterapia exclusiva.

## 6. Referências Bibliográficas

---

1. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70:209-62.
2. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14(3):203-12.
3. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library* 2012, Issue 12, Art. No. CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub4
4. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library* 2012, Issue 12, Art. No. CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.pub1

5. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Tannehill SP et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):973-82.
6. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y et al. Cervical Cancer Vulva Cancer Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m<sup>2</sup> weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(8):1420-6.
7. Aronowitz JN, Aronowitz SV, Robison RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy.* 2007; 6 (4):293-7.
8. Wharton JT, Jones HW 3rd, Day TG Jr, Rutledge FN, Fletcher GH. Pre irradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1977r;49(3):333-8.
9. Paterson R. The treatment of malignant disease by radium and X-rays. London: Edward Arnold, 1948.
10. ICRU report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements;1985. p. 1–20.
11. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(1):95-100.

12. Thomadsen BR, Shahabi S, Stitt JA, Buchler DA, Fowler JF, Paliwal BR et al. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: II. Procedural and physical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(2):349-57.
13. Raghukumar P, Nair RR, Aprem AS, Bhasi S, Sisupal S et al. Design and development of an inflatable latex balloon to reduce rectal and bladder doses for patients undergoing high dose rate brachytherapy. *J Med Phys.* 2009;34(1):48-51.
14. Jain VS, Singh KK, Umberkar RB, Sarje MB, Jain SM. Significance of ovoid separation with various applications of high-dose-rate-intracavitary radiotherapy in carcinoma of uterine cervix: a study from rural centre of Maharashtra, India. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(2):210-4.
15. Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer in Japan, 2003-2005: changing trends in the pattern of care process. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1506-13.
16. Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1108-16.
17. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative study of LDR (Manchester system) and HDR image-guided conformal brachytherapy of cervical cancer: patterns of failure, late complications, and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1529-35.

18. Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Akino Y, Mitsumori M et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999–2001): patterns of care study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 788–94.
19. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer*. 2002. 1;94(1):117-24.
20. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1424-31.
21. Arai T, Nakano T, Morita S, Sakashita K, Nakamura YK, Fukuhisa K. High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. *Cancer*. 1992; 69(1):175-80.
22. Teshima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. General figures of survival and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(7):1035-41.
23. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(5):1275-88.
24. Wang XiaoHu, Liu Ruifeng, Ma Bin, Yang KeHu, Tian Jinhui, Jiang Lei et al.. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library 2012, Issue 12*, Art. No. CD007563. DOI: 10.1002/14651858.CD007563. pub7

25. Aisen S, Carvalho HA, Chavantes MC, Esteves SC, Haddad CM, Permonian AC et al. High dose rate brachytherapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1992; 47(3):121-4.
26. Esteves SCB, Oliveira ACZ, Feijó LFA. Braquiterapia de alta taxa de dose no Brasil. *Radiol Bras*. 2004; 37(5):337-41.
27. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1991;9(6):970-7.
28. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):444-51.
29. Thomas G, Dembo A, Beale F, Bean H, Bush R, Herman J et al. Concurrent radiation, mitomycin C and 5-fluorouracil in poor prognosis carcinoma of cervix: preliminary results of a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(9):1785-90.
30. Eifel PJ, Moughan J, Owen J, Katz A, Mahon I, Hanks GE. Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(2):351-8.
31. National Cancer Institute. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. Clinical announcement. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999.
32. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339-48.



33. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1137-43.
34. 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;340(15):1144-53.
35. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-61. Erratum in: *N Engl J Med.* 1999;341(9):708.
36. Double EB. Platinum-radiation interactions. *NCI Monogr.* 1988;(6):315-9.
37. Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol.* 1989; 16(4 Suppl 6):31-43.
38. Rotman MZ. Chemoradiation: a new initiative in cancer treatment. 1991 RSNA annual oration in radiation oncology. *Radiology.* 1992 ;184(2):319-27.
39. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872-80.
40. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC et al. Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: a control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1370-7.

41. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC et al. Late toxicities in concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy plus weekly cisplatin for locally advanced cervical cancer: a historical cohort comparison against two previous different treatment schemes. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(5):504-9.
42. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002; 20(4):966-72.
43. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, Yamashita K, Kawanaka T, Kishida Y et al. Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin. *Radiat Med.* 2006;24(2):115-21.
44. Tharavichitkul E, Klunkin P, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chakrabhandu S, Pukanhaphan N et al. The effects of two HDR brachytherapy schedules in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: a study from Chiang Mai, Thailand. *J Radiat Res.* 2012;53(2):281-7.
45. Lee HJ, Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Han S et al. Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy incorporating high-dose-rate brachytherapy to treat locally advanced cervical cancer. *Tumori.* 2012;98(5):615-21.
46. Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD et al. Phase II study of the american brachytherapy society guidelines for the use of high-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical carcinoma: is 45-50.4 Gy radiochemotherapy plus 31.8 Gy in six fractions high-dose rate tolerable? *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):277-82.

47. Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e49-56.
48. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, Inoue T, Miyata Y, Ikeda H et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(3):351-6.
49. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell RJ. Perioperative morbidity and mortality of high-dose-rate gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):1025-31.
50. Nakano T, Kato S, Cao J, Zhou J, Susworo R, Supriana N et al. A regional cooperative clinical study of radiotherapy for cervical cancer in east and southeast Asian countries. *Radiother Oncol.* 2007;84:314-19.
51. Nagy V, Coza O, Ordeanu C, Trăilă A, Rancea A, Todor N et al. Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(3):177-83.
52. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-13.
53. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol.* 1998;71(845):465-83.

54. Sood B, Garg M, Avadhani J, Gorla G, Malhotra H, Guha C et al. Predictive value of linear-quadratic model in the treatment of cervical cancer using high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1377-87.
55. Orton CG. What minimum number of fractions is required with high dose-rate remote afterloading? *Br J Radiol.* 1987; 60(711):300-2.
56. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62(740):679-94.
57. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21(6):1425-34.
58. Dale RG. The use of small fraction numbers in high dose-rate gynaecological afterloading: some radiobiological considerations. *Br J Radiol.* 1990;63(748):290-4.
59. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol.* 1998; 37(2):117-25.
60. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):47-52.
61. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.

# 7. Anexos

---

## 7.1. Anexo 1 – Considerações radiobiológicas

Como o tempo de tratamento na braquiterapia de alta taxa de dose é menor, doses equivalentes são biologicamente maiores; esse cálculo de equivalência de doses é feito através do modelo linear quadrático. A radiobiologia desenvolveu alguns modelos matemáticos que tentam prever a resposta dos tecidos às mudanças dos tratamentos, mas modelo linear quadrático é o modelo biológico da radioterapia mais refinado desenvolvido até hoje. Esse modelo permite a comparação entre as duas técnicas, através do cálculo da dose equivalente biológica (BED). Na braquiterapia com alta taxa de dose,  $BED = \text{dose fração} \times \text{número de frações} \times (1 + \text{dose fração} / \alpha/\beta) - (0,693 \times \text{tempo duração (T)} / \text{tempo potencial de duplicações celulares})$  (53,54). A razão  $\alpha/\beta$  é também chamada de fator de fracionamento, e indica a sensibilidade de um determinado tumor ou órgão a mudanças na dose por fração ou na taxa de dose (55). Os parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  são, respectivamente, os coeficientes de sensibilidade linear e quadrático na equação, representando a morte celular por efeito único ( $\alpha$ ) e a morte celular por acúmulo de danos ( $\beta$ ) da curva de sobrevivência celular. Se a

dose por fração ou a taxa de dose são diminuídos, os tecidos com baixo  $\alpha/\beta$  serão poupados, em relação àqueles com alto  $\alpha/\beta$ . Como a maioria dos tecidos normais de resposta tardia tem  $\alpha/\beta$  menor que a maioria dos tumores, a modulação do fracionamento ou da taxa de dose tem um papel importante no cálculo do ganho terapêutico. O valor do  $\alpha/\beta$  para os tumores costuma ser entre 10 e 30 Gy (56), enquanto nos tecidos normais de resposta tardia é em torno de 3Gy. A capacidade de reparo é inversamente proporcional ao  $\alpha/\beta$ , assim os tumores têm uma capacidade menor de reparo que os tecidos normais, enquanto os tecidos neoplásicos têm uma menor sensibilidade às mudanças na taxa de dose. Outro parâmetro tecidual importante é a constante de tempo de reparo subletal, inversamente proporcional à meia-vida de reparo ao dano subletal, e é uma medida da razão de reparo, denominada  $\mu$  (53). Essa constante não é tão bem documentada quanto o  $\alpha/\beta$ , e admite-se o valor de 1,4 hora<sup>-1</sup> para os tumores e 0,46 hora<sup>-1</sup> para os tecidos normais (57). As razões  $\alpha/\beta$  e as constantes de reparo são os parâmetros que mais influenciam a resposta dos tecidos ao se alterar a taxa de dose. A baixa taxa de dose implica numa baixa densidade de ionização dos alvos críticos, e possibilita uma maior oportunidade às células que receberam dano subletal se recuperem durante o período de irradiação. Com taxas de dose maiores, a maior densidade de ionização resulta em maior conversão do dano subletal em dano letal.

Para a BBTD,  $BED = Dose (1 + (2 \times Dose)/(\alpha/\beta \times \mu) \times (1 - e^{-\mu T}/\mu T)) - (0,693 \times \text{tempo duração (T)} / \text{tempo potencial de duplicações celulares})$ .

A aplicação desses conceitos levou ao fracionamento da BATD a 4 ou 5 aplicações (58), com doses por fração até 7Gy. Orton (59) descreveu a casuística de 17 mil mulheres com câncer de colo tratadas com BATD nem 56 centros, e comparou-as com controles históricos das mesmas instituições, tratadas com BBTD. Concluiu que doses por fração menores que 7Gy no ponto A trouxeram menor toxicidade, e calculou que a redução da dose total da alta taxa em relação à da baixa taxa de dose foi reduzida, em média, num fator de 0,54 (59). Uma atualização de protocolo, publicada recentemente pela Sociedade Americana de Braquiterapia, sugere 4 a 6 sessões de BATD, com doses por fração variando de 5 a 7 Gy (60).

## 7.2. Anexo 2 – Instrumento para coleta de dados

Número do Caso:  HC:  -  Iniciais: \_\_\_\_\_

GRUPO: A (RXT+ QTX)  B (RXT)  1. Início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2. Término: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. Idade na 1ª consulta RXT:  anos

4. Grau histológico: |1|1 |2|2 |3|3 |4|DA

5. Karnofsky: |1|70 |2|80 |3|90 |4|DA

6. Paramétrios : |1|bilateral |2| só um lado

7. Invasão parede : |1|bilateral |2|só um lado

8. Vagina: |1|livre ou terço superior |2|terço médio |3| terço inferior

9. HB: ,  10. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 11. HB: ,  12. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

13. HB: ,  14. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 15. HB ,  16. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

17. HB: ,  18. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 19. HB: ,  20. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

21. Avaliação clínica ao término do tratamento: |1|RC |2|RP |3|DE |4|DP |5|DA

22. Toxicidade ao término do tratamento: |1| Sim. Vá para 23 |2| Não. Vá para 27

23. Trato genital: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4 24. Trato urinário: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4

25. Trato intestinal: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4 26. Hematológica: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4

27. Recidiva local |1| Sim |2| Não.

28. Rec linfática |1| Sim |2| Não.

29. Rec sistêmica ou à distância |1| Sim |2| Não

30. Data recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

31. Local recidiva \_\_\_\_\_

32. Toxicidade no seguimento. |1| Sim. Vá para 33 |2| Não. Vá para 36

33. Trato genital: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4 34. Trato urinário: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4

35. Trato intestinal: |0|0 |1|1 |2|2 |3|3 |4|4

36. Óbito ? |1| Sim. Vá para 37

|2| Não. Vá para 40

37. Data óbito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

38. Óbito por câncer? |1| Sim. |2| Não. Vá para 39

39. Causa morte: \_\_\_\_\_

40. Data último seguimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



### 7.3. Anexo 3 – Carta de aprovação do projeto CP – DTG/FCM/UNICAMP



Campinas, 8 de abril de 2003

O protocolo de pesquisa "RADIOTERAPIA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO TUMOR DO COLO UTERINO: ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO" dos pesquisadores Antonio Carlos Z de Oliveira, Sérgio Carlos Barros Esteves e Luiz Carlos Teixeira foi *aprovado* pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/UNICAMP e encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa-FCM-UNICAMP.

Atenciosamente,

**Profa. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva**  
*Presidente da Comissão de Pesquisa*  
*Departamento de Tocoginecologia - DTG/FCM/UNICAMP*

---

Comissão de Pesquisa-FCM-DTG-UNICAMP  
Rua Alexander Flemming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz – Campinas/SP  
Fones: (019) 3788-9402/3788-9403

## 7.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do projeto no CEP – FCM/UNICAMP



CEP, 16/09/03  
(Grupo I)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_19) 3788-8936  
FAX (0\_19) 3788-8925  
🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)  
✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**PARECER PROJETO:** Nº 238/2003

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “RADIOTERAPIA ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO TUMOR DO COLO UTERINO: ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO”**  
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Antonio Carlos Zuliani de Oliveira  
INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP  
APRESENTAÇÃO AO CEP: 02/06/2003  
**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/03/04 e 16/09/04**

### **II - OBJETIVOS**

Comparar duas técnicas de tratamento, analisando a taxa de controle local, a sobrevida e a toxicidade ao tratar tumores de colo uterino.

### **III - SUMÁRIO**

Estudo clínico prospectivo randomizado. Serão analisados 200 pacientes divididos em 2 grupos de 100: Grupo A – Radioterapia exclusiva e Grupo B – Radioterapia associada à quimioterapia. A randomização será feita de acordo com a geração, por computador (SAS), de uma sequência de números de 1 a 200 aleatoriamente.

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELADORES**

O projeto apresenta-se bem estruturado, o Termo de Consentimento está adequado.  
O pesquisador acatou as sugestões dos relatores e efetuou algumas correções, podendo ser considerado aprovado.

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de setembro de 2003.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## 7.5. Anexo 5 – Toxicidade do Trato Geniturinário (61)

Geniturinária Crônica	Geniturinária Aguda	Toxicidade
Atrofia epitelial leve; telangectasias menores, hematúria microscópica.	Frequencia urinária duas vezes maior que o hábito normal. Disúria ou urgência que não requer tratamento.	Grau 1
Frequencia moderada; telangectasias generalizadas, Hematúria macroscópica intermitente.	Frequencia urinária ou noctúria em intervalo maior que uma hora. Disúria, espasmo vesical que requer anestésico local (pyridium).	Grau 2
Aumento severo da micção, disúria, telangectasias severas, hematúria frequente, redução da capacidade da bexiga < 150 ml.	Frequencia com urgência e noctúria a cada hora ou menos/ disúria , dor em pélvis, ou espasmo vesical que requer regular frequente narcótico. Hematúria franca.	Grau 3
Necrose, bexiga contraída com capacidade < 100 ml, Cistite hemorrágica severa.	Hematúria que requer transfusão. Obstrução aguda de bexiga devido a coágulos. Ulceração ou necrose.	Grau 4
Morte relacionada a efeitos da radiação.	Morte relacionada a efeitos da radiação.	Grau 5

**7.6. Anexo 6 – Toxicidade do Trato Gastrointestinal (61)**

Gastrointestinal Crônica	Gastrointestinal Aguda	Toxicidade
Diarréia leve, movimentos intestinais perceptíveis por até 5 vezes ao dia, leve sangramento retal.	Aumento na Frequencia ou característica do hábito intestinal, não requer medicação. Desconforto retal que não requer analgésico.	Grau 1
Diarréia moderada, acompanhada de cólicas, movimentos intestinais perceptíveis por mais que 5 vezes ao dia, muco retal excessivo ou sangramento intermitente.	Diarréia que requer medicações. Dor retal ou abdominal que requer analgésico.	Grau 2
Obstrução ou sangramento que necessitem cirurgia.	Diarréia que requer suporte parenteral. Grande quantidade de muco ou sangue, requer fralda. Distensão de alça intestinal (através de RX).	Grau 3
Necrose, perfuração, fistula.	Obstrução aguda ou sub-aguda, fistula ou perfuração; Sangramento gastrintestinal que requer transfusão. Dor abdominal ou tenesmo (sondagem ou derivação para descompressão).	Grau 4
Morte relacionada a efeitos da radiação.	Morte relacionada a efeitos da radiação.	Grau 5

## 7.7. Anexo 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Projeto:** Radioterapia associada à quimioterapia no tratamento do tumor do colo uterino: Estudo prospectivo e randomizado

**Responsáveis pela pesquisa:** Dr. Sérgio Carlos Barros Esteves, Dr. Luiz Carlos Teixeira, Antonio Carlos Zuliani de Oliveira.

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos  
CPF \_\_\_\_\_, registro hospitalar: \_\_\_\_\_, residente à  
rua \_\_\_\_\_, sou portadora de  
câncer do colo uterino e serei tratada no CAISM, sob a responsabilidade do Dr. Sérgio Carlos Barros Esteves, Dr. Luiz Carlos Teixeira, Antonio Carlos Zuliani de Oliveira.

Estou ciente que serei submetida a um estudo dividido em dois grupos: o primeiro grupo será submetido a radioterapia exclusiva e o segundo a radioterapia e quimioterapia associadas. A escolha sobre qual grupo pertencerei obedece a padrões estatísticos e aleatórios, ou seja, eu não poderei decidir qual tratamento desejo receber.

Antes do início da radioterapia, vários exames serão realizados a fim de saber se a doença atingiu outras regiões além do colo uterino. Os exames são: exame de sangue, radiografia do tórax, urografia, ultrassonografia do abdômen e pelve, cistoscopia (exame da bexiga) e retossigmoidoscopia (exame do intestino).

A radioterapia é realizada diariamente, dura 15 minutos, sendo uma primeira fase com radioterapia externa em 25 aplicações. A sensação é de estar fazendo Raio X da bacia, só que é tratamento. Dependendo do grupo ao qual pertencerei, poderei receber, além da radioterapia, quimioterapia uma vez por semana. Os efeitos esperados nesta fase serão: perda do apetite, sonolência, cólicas abdominais, aumento do número de evacuações (diarreia), aumento dos gases abdominais, náuseas, ardor ao urinar e aumento do ritmo urinário (urina mais vezes ao dia).

Na segunda fase da radioterapia, serão realizadas quatro aplicações de braquiterapia, onde se colocam aplicadores dentro do útero para que o tratamento seja realizado de forma mais localizada. Esta fase é mais desconfortável que a primeira, pois ao colocar o aparelho dentro do útero pode haver dor. Se a dor for muito forte, poderei receber

anestesia. Dura ao redor de 50 minutos e é realizado uma ou duas vezes por semana. Quando se retira o aparelho pode ocorrer sangramento em pequena quantidade.

Durante o tratamento, que deve durar ao redor de dois meses, a cada 10 dias é realizado um exame de sangue para controle. Podem aparecer manchas escuras na pele (equimoses) devido às punções. Elas podem ser tratadas com compressas de água quente, bem como tratadas pelo médico, se necessário.

Este tratamento pode determinar a cura, dependendo do estágio em que se encontra a doença. Doenças iniciais têm maior chance de cura do que as doenças em fases mais avançadas.

Tenho toda liberdade para qualquer pergunta a qualquer momento do tratamento, bem como a desistência de participar do projeto, sem nenhum prejuízo em meu atendimento. Fui informada que será mantido o sigilo de todas as informações colhidas, zelando pela minha privacidade.

Fui esclarecida de todos os tratamentos, bem como os riscos de complicações e estou de acordo em ser tratada neste programa no CAISM.

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3788-8936.

---

Sra. ....  
Paciente  
...../...../2003

---

Sérgio Carlos de Barros Esteves  
Médico radioterapeuta  
(019) 3788-9362  
...../...../2003

---

Antonio Carlos Zuliani de Oliveira  
Médico radioterapeuta  
(019) 3788-9362  
...../...../2003

---

Luiz Carlos Teixeira  
Médico Oncologista Clínico  
(019) 3788-9318  
...../...../2003