

RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA COM BRAQUITERAPIA DE ALTA TAXA DE DOSE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E. C. IIB

ANÁLISE HISTOLÓGICA

Preoperative radiotherapy with high dose rate brachytherapy in the treatment of stage IIB cancer of the uterine cervix. Analysis of histological specimens

ROBSON FERRIGNO¹ RODRIGO HANRIOT² LUIZ MAURO P. SOUZA² IDA B. BRANDANI²
PAULO E. R. S. NOVAES¹ JOÃO VICTOR SALVAJOLI¹ ANTONIO CÁSSIO A. PELLIZZON¹
MARIA APARECIDA CONTE MAIA¹ RICARDO CÉSAR FOGAROLI¹ NIVALDO TRIPE¹
FRANCISCO R. G. COELHO³ RICARDO CHAZAN BREITBARG³ FAUZER SIMÃO ABRÃO³

De fevereiro de 1993 a outubro de 1995, 30 pacientes portadoras de câncer de colo do útero estágio IIB foram tratadas com radioterapia pré-operatória. Todas receberam radioterapia externa na pelve com dose de 45 Gy em 25 frações diárias de 1,8 Gy. A braquiterapia de alta taxa de dose foi realizada durante o curso da radioterapia externa com dose de 2,4 Gy no ponto A em duas frações semanais de 6,0 Gy. Quatro a 6 semanas após o término da radioterapia, as pacientes foram submetidas a cirurgia. A peça cirúrgica foi histologicamente analisada com atenção para a presença de tumor residual no colo do útero e comprometimento linfonodal.

A análise histológica mostrou que 17 (56,7%) pacientes não apresentavam tumor residual no colo do útero e 13 (43,3%) a apresentavam. A amostragem de linfonodos não mostrou comprometimento em 28 (93,3%) das pacientes. Todas pacientes com linfonodos positivos também apresentaram doença residual no colo uterino. Com seguimento variando de 12 a 44 meses (média de 28 meses), 27 (90%) das pacientes estão vivas e sem evidência de doença. Das 17 pacientes sem tumor residual, 16 (94,1%) estão vivas e sem evidência de doença e das 13 com tumor residual, 11 (84,6%) estão vivas e sem evidência de doença. Recidiva local ocorreu em duas pacientes com tumor residual e em uma sem evidência de tumor residual.

O esquema de radioterapia utilizado demonstrou uma taxa razoável de remissão histológica do tumor. O tempo de seguimento de algumas pacientes é ainda curto para se concluir a respeito da sobrevida das pacientes.

Unitermos: Câncer uterino, radioterapia pré-operatória, braquiterapia de alta taxa de dose.

Keywords: Cervix cancer, preoperative radiotherapy, high dose rate brachytherapy.

Trabalho realizado no Depto de Radioterapia da Fundação Antonio Prudente - Hospital A. C. Camargo.
Apresentado no Fifth Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society na Pennsylvania, Estados Unidos, de 4 a 8 de setembro de 1995.

1 - Médicos Titulares do Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

2 - Médicos Residentes do Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

3 - Médicos Titulares do Depto de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo.

Endereço para correspondência: Dr. Robson Ferrigno - Hospital A. C. Camargo - Depto de Radioterapia - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - Tel. (011) 242-5104 - Fax: (011) 242-5088 - São Paulo - SP.

Introdução

É consenso na literatura que o tratamento padrão das pacientes portadoras de câncer do colo do útero estágio IIB é a radioterapia exclusiva. Modalidades de tratamento combinado envolvendo cirurgia e radioterapia são objeto de estudos de poucas instituições. O benefício da radioterapia pré-operatória no tratamento do câncer do colo do útero estádios I e II é controverso segundo algumas séries da literatura (1, 4, 12, 15, 17, 18, 19). Apesar disso, o Hospital A. C. Camargo, através da integração multidisciplinar dos Departamentos de Ginecologia e Radioterapia, iniciou um estudo piloto com radioterapia pré-operatória no tratamento de pacientes portadoras de câncer de colo do útero estágio IIB com os objetivos de verificar se há algum impacto na sobrevida das mesmas e obter uma idéia de efetividade de dose de radiação sobre a doença com a técnica utilizada.

Até setembro de 1992 todas pacientes portadoras de câncer de colo do útero estágio IIB eram tratadas com radioterapia externa na pelve seguida de uma inserção de braquiterapia

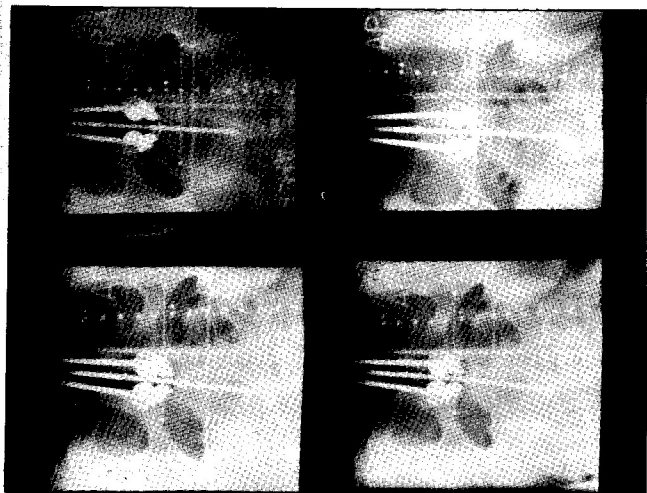


Figura 1 - Raio X ântero-posterior de uma inserção intracavitária de alta taxa de dose com ovóides de Fletcher, sonda intra-uterina de 30 graus e afastador de reto. A dose foi prescrita no ponto A.

pia intracavitária de baixa taxa de dose. Com o advento da unidade de braquiterapia de alta taxa de dose a partir de então, o componente da braquiterapia foi substituído por duas inserções de braquiterapia de alta taxa de dose, em intervalo semanal, durante o curso da radioterapia externa. A braquiterapia passou então a ser realizada de forma ambulatorial. Este artigo reporta os resultados de um estudo retrospectivo a respeito da análise histológica da peça cirúrgica das pacientes tratadas com radioterapia externa concomitante a braquiterapia de alta taxa de dose, seguida de cirurgia.

Materiais e métodos

De fevereiro de 1993 a outubro de 1995, 30 pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino, comprovadas por biópsia e estadiadas como IIB, foram tratadas com radioterapia pré-operatória. Todas foram submetidas a radioterapia externa com aceleradora linear de 4 MeV em toda pelve, limites clássicos, com dose de 45 Gy, fracionada em 25 aplicações diárias de 1,8 Gy, 5 vezes por semana. A braquiterapia de alta taxa de dose foi realizada através de uma unidade Micro Selectron, que trabalha com uma fonte de Irídio-192 com atividade inicial de 10 Ci. As inserções intracavitárias foram realizadas com os colpostatos de Fletcher em associação com sonda intra-uterina (figura 1). A dose de braquiterapia foi prescrita no ponto A, definida pelo sistema de Manchester, como 2 cm acima do fórnix vaginal e 2 cm lateral a linha média. Todas pacientes receberam dose de 12 Gy

Tabela 1 - Achado histológico das 30 pacientes com câncer de colo do útero estágio IIB tratadas com radioterapia externa com alta taxa de dose.

	Com tumor residual	Sem tumor residual
Total	17/30 (56,7%)	13/30 (43,3%)
Linfonodos -	17/30 (56,7%)	11/30 (36,7%)
Linfonodos +	0/30 (0%)	2/30 (6,7%)

no ponto A, em duas aplicações semanais de 6 Gy durante o curso da radioterapia externa. Quatro a 6 semanas após o término da radioterapia, as pacientes foram submetidas a cirurgia de histerectomia total, salpingooforectomia bilateral e amostragem de linfonodos pélvicos, conhecida como técnica de Piver nível II. A peça cirúrgica foi histologicamente avaliada com atenção para a presença de doença residual no colo do útero e comprometimento dos linfonodos retirados.

Resultados

A análise deste estudo foi realizada em outubro de 1996. A análise histológica das peças cirúrgicas demonstrou que 17 (56,7%) das pacientes não apresentavam tumor residual no colo uterino e 13 (43,3%) apresentavam doença microscópica residual. Os linfonodos estavam negativos em 28 (93,3%) das pacientes e positivos em duas (6,7%). Todas pacientes com linfonodos positivos também apresentaram doença residual no colo uterino (tabela 1). Com tempo de seguimento que variou de 12 a 48 meses (média de 28 meses), 27 (90%) das pacientes estão vivas e sem evidência de doença, duas (6,6%) morreram devido a progressão de doença recidivada localmente e uma (3,3%) está viva com recidiva local. Das 17 pacientes que não apresentaram tumor residual no colo uterino pela análise histológica, 16 (94,1%) estão vivas e sem evidência de doença. Das 13 pacientes que apresentaram tumor residual, 11 (84,6%) estão vivas e sem evidência de doença. Das 3 pacientes que apresentaram recidiva local, duas tinham

Tabela 2 - Situação das pacientes de acordo com a presença de tumor residual na peça cirúrgica.

	SED	Recidiva local	MOCA	MD
Peça +	11/13 (84,6%)	2/13 (15,4%)	2/13 (15,4%)	0
Peça -	16/17 (94,1%)	1/17 (5,9%)	0/17 (0%)	0
Total	17/30 (90%)	3/30 (10%)	2/30 (6,6%)	0

SED = Vivas e sem evidência de doença

MOCA = Morte por câncer

MD = Metástase à distância

doença residual na peça cirúrgica e uma não a apresentava. A tabela 2 mostra a situação das pacientes de acordo com os achados histológicos.

Discussão

O tratamento padrão para o carcinoma do colo do útero estágio IIB é a radioterapia exclusiva, através da associação de radioterapia externa e complementação de dose com braquiterapia intracavitária. Pela literatura, os resultados de sobrevida das pacientes com esta forma de tratamento varia de 60% a 70% em 5 anos (3, 7, 14, 16). As informações disponíveis na literatura médica sobre radioterapia pré-operatória no tratamento do câncer do colo do útero estágio II é escassa (1, 2, 4, 11, 12, 18, 19, 20). *Santoni* e cols. (18) publicaram os resultados de 77 pacientes portadoras de câncer de colo do útero estágio IIB tratadas com radioterapia pré-operatória. A sobrevida global em 5 anos foi de 77%. De acordo com o comprometimento linfonodal, a sobrevida global das pacientes com linfonodos positivos e negativos foi de 62% e 86% respectivamente. Outras séries mostraram sobrevida de pacientes portadoras de câncer de colo uterino estágio II que variou de 40% a 70% em 5 anos (4, 12, 15, 19). A presença de tumor residual no colo uterino e o envolvimento linfonodal influenciaram nos resultados, sendo fatores prognósticos comprovados.

A radioterapia pré-operatória tem sido mais frequentemente utilizada em pacientes portadoras de câncer de colo uterino estágio IB volumoso ou nos chamados colo em barril (barrel shaped tumors). No entanto, séries recentes da literatura têm falhado em demonstrar resultados superiores com radioterapia pré-operatória nessas situações em comparação com doses mais altas de radioterapia exclusiva (13, 15, 17). Além disso, alguns estudos têm demonstrado risco maior de complicações em pacientes tratadas com combinação de radioterapia e cirurgia (5, 6, 11). Alguns autores reportam relação entre os resultados da radioterapia pré-operatória com a análise histológica da peça cirúrgica e a dose de irradiação empregada (4, 6, 8, 9, 12, 15, 19). *Maruyama* e cols. (9) publicaram uma série de 134 pacientes com câncer de colo uterino estágio IB volumoso tratadas com radioterapia externa com dose de 45 Gy na pelve e uma inserção de braquiterapia intracavitária de baixa taxa de dose seguida de cirurgia 4 a 6 semanas após. A sobrevida em 5 anos das pacientes que não apresentaram tumor residual na peça cirúrgica foi de 92% e nas que apresentaram tumor residual de 71%. As falhas de tratamento também foram analisadas de acordo com os achados histológicos. Pacientes sem tumor residual na peça falharam mais frequentemente por metástase à distância, enquanto que as que apresentaram tumor residual falharam com mais frequência localmente. *Decker* e cols. (4) trataram 38 pacientes estágio I e 45 estágio II com radioterapia pré-operatória.

As sobrevidas em 5 anos das pacientes com tumor residual ausente e com tumor residual presente foram 90,9% e 62,5% respectivamente.

Pacientes portadoras de câncer do colo do útero estádios I e II, com tumor localmente volumoso, histologia tipo adenocarcinoma, sarcomas, pacientes que respondem pouco a radioterapia e aquelas que não possuem condições anatômicas de serem submetidas a braquiterapia têm sido consideradas como candidatas a cirurgia após a radioterapia. *Monk* e cols. (11) publicaram um estudo de 20 pacientes com pelo menos uma dessas características tratadas com radioterapia pré-operatória. Os autores concluíram que a histerectomia radical após a radioterapia causou mais complicações para as pacientes, porém foi efetiva no tratamento das mesmas. A morbidade do tratamento foi menor nas pacientes tratadas previamente à cirurgia apenas com braquiterapia ou apenas com radioterapia externa na pelve.

A maior contribuição do presente estudo é estabelecer uma idéia de efetividade de dose com braquiterapia de alta taxa de dose utilizada para complementar a dose de radioterapia externa na pelve, no tratamento do câncer do colo do útero. Os resultados mostram que 56,7% das pacientes tratadas com radioterapia externa na pelve com dose de 45 Gy concomitante com duas inserções semanais de braquiterapia de alta taxa de dose com dose de 6 Gy no ponto A por aplicação (total = 12 Gy), não apresentaram tumor residual no colo uterino. O esquema de radioterapia exclusiva utilizada na instituição incluiu a mesma dose de radioterapia externa concomitante com 4 inserções semanais de braquiterapia de alta taxa de dose com dose de 6 Gy no ponto A por aplicação (total = 24 Gy), seguida de complementação de paramétrios com dose de 10 Gy, através de um bloco central de 4 cm de largura. Esta técnica de radioterapia provavelmente leva a um índice maior de remissão histológica completa do tumor do que a técnica utilizada para radioterapia pré-operatória. *Mayer* e cols. (10) compararam a análise histológica das pacientes portadoras de câncer de colo do útero estágio IB tratadas com braquiterapia de baixa taxa de dose e de alta taxa de dose pré-operatórias. A irradiação pélvica não foi empregada. A dose no ponto A foi de 23,5 Gy em uma inserção nas 194 pacientes tratadas com braquiterapia de baixa taxa de dose e de 11 Gy nas 161 pacientes tratadas com uma inserção de braquiterapia de alta taxa de dose. A análise histológica não demonstrou tumor residual em 37% das pacientes tratadas com braquiterapia de baixa taxa de dose e em 41% das pacientes tratadas com braquiterapia de alta taxa de dose.

Conclusões

A análise histológica da peça cirúrgica das pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estágio IIB, submeti-

das a radioterapia pré-operatória através da combinação de radioterapia externa com dose de 45 Gy na pelve concomitante a braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose com dose de 12 Gy no ponto A, fracionada em duas aplicações semanais de 6 Gy, demonstrou um índice razoável de remissão histológica completa do tumor. A radioterapia externa na pelve com dose de 45 Gy concomitante a braquiterapia de alta taxa de dose com dose de 24 Gy no ponto A, fracionada em 4 inserções semanais de 6 Gy, esquema preconizado para o tra-

tamento com radioterapia exclusiva, provavelmente leva a um índice maior de remissão histológica do tumor.

O tempo de seguimento das pacientes ainda é curto para avaliarmos se houve benefício na sobrevida das mesmas com esta forma de tratamento. Estudos prospectivos e aleatorizados para comparar a eficiência da radioterapia pré-operatória com a radioterapia exclusiva são necessários para obtermos conclusões mais concretas sobre essas modalidades de tratamento no carcinoma de colo uterino estágio IIB.

Summary

From February 1993 to October 1995, 30 patients with stage IIB cervical cancer were treated by preoperative radiotherapy. All patients received external radiotherapy (EBRT) to the whole pelvis with total dose of 45 Gy in 25 fractions of 1,8 Gy. The HDR brachytherapy dose of 12 Gy was delivered to point A, defined by the Manchester system, fractionated in 2 weekly insertions of 6 Gy during the course of EBRT. Four to 6 weeks after the end of radiotherapy they underwent surgery. The surgical specimens were histologically analysed with attention to residual disease in the cervix and lymph nodes status.

Histological analysis showed that 17 (56,7%) patients had no residual tumor in the cervix and 13 (43,3%) had microscopic residual tumor. Lymph nodes were negative in 28 (93,3%) patients and positive in 2 (6,7%). All positive lymph nodes patients also had microscopic residual tumor in the cervix. With follow up ranging from 12 to 44 months (medium of 28 months), 27 (90%) patients are alive with no evidence of disease. Of the 17 patients with no residual tumor, 16 (94,1%) are alive with no evidence of disease and of the 13 patients with positive specimens, 11 (84,6%) are alive with no evidence of disease. Local recurrence occurred in 2 patients with residual tumor and in one with no residual tumor.

The treatment realized showed a reasonable complete histological remission rate of the uterine specimens. The time of follow-up of some patients is still short to conclude about the impact on survival of the patients treated with this preoperative radiotherapy technique.

Referências bibliográficas

- 1 - ANTONADOU, D. & THROUVALAS, N. - Evaluation of preoperative versus post-operative combined RT in early carcinoma of the uterine cervix. In: International Congress of Radiation Oncology, Kyoto, pg. 416; (Abstracts); 1993.
- 2 - BURCH, J. C.; CHALFANT, R. L. - Preoperative radium irradiation and radical hysterectomy in the treatment of cancer the cervix. Am J Obstet Gynecol., 106:1054-64, 1970.
- 3 - COIA, L. et al. - The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Radiother Oncol., 25:273-9, 1992.
- 4 - DECKER, D. G. et al. - Sequential radiation and operation in carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol., 33:174-83, 1978.
- 5 - GERDIN, E.; CNATTINGIUS, S.; JOHNSON, P. - Complications after radiotherapy and radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand., 74:554-61, 1995.
- 6 - LATINI, P. - Preoperative radiotherapy and surgery or radiotherapy alone in the treatment of stage IB cervix carcinoma. Cervix Lower Female Genital Tract, 8:123-9, 1990.
- 7 - MARCIAL, V. A.; AMATO, D.; MARKS, R. D. - Split-course versus continuous pelvis irradiation in carcinoma of the uterine cervix. A retrospective randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 9:431-6, 1983.
- 8 - MARUYAMA, Y. et al. - Predictive value of specimen histology after preoperative radiotherapy in the treatment of bulky/barrel carcinoma of the cervix. Am J Clin Oncol., 15(2):150-6, 1992.
- 9 - MARUYAMA, Y. et al. - Dose-response and failure pattern for bulky or barrel-shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. Cancer 63(1):70-6, 1989.
- 10 - MAYER, A. et al. - Preoperative low-dose-rate versus high-dose-rate brachytherapy in stage IB cervix cancer. An efficacy study. Strahlenther Onkol., 169(12):716-20, 1993.
- 11 - MONKS, B. J. et al. - Radical hysterectomy after pelvic irradiation in patients with high risk cervical cancer or uterine sarcoma: morbidity and outcome. Eur J Gynaecol Oncol., 14(6):506-11, 1993.
- 12 - PARKER, R. T. et al. - Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with and without preoperative radiotherapy for cervical cancer. Am J Obstet Gynecol., 99:933-43, 1967.
- 13 - PEREZ, C. A. - Radiation therapy in the management of cancer of the cervix. Oncology (Huntingt) 7(3):61-76, 1993.
- 14 - PEREZ, C. A.; BREAU, S.; MADOC-JONES, H. - Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: I. Analysis of tumor recurrence. Cancer 51:1393-402, 1983.
- 15 - PEREZ, C. A. et al. - Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. Gynecol Oncol., 27:129-40, 1987.
- 16 - PEREZ, C. A.; MARVIN CAMEL, H.; KUSKE, R. R. - Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience. Gynecol Oncol., 23:127-40, 1986.
- 17 - POKA, R. et al. - Analysis of survival in stage IB and IIA cervical cancer treated with or without preoperative local radiotherapy. Eur J Gynaecol Oncol., 16(3):208-11, 1995.
- 18 - SANTONI, A. et al. - Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Analysis of treatment results in 273 stage IIB and IIIB cases. Cervix Lower Female Genital Tract, 8(1):169-76, 1990.
- 19 - SWEENEY, W. J.; DOUGLAS, R. G. - Treatment of carcinoma of the cervix with combined radiation and extensive surgery. Am J Obstet Gynecol., 84:981-91, 1962.
- 20 - VOLTERRANI, F. - Radiotherapy of invasive cervical cancer: general remarks: cervix. Lower Female Genital Tract, 8(1):21-9, 1990.