

**AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DAS PACIENTES
PORTADORAS DE CÂNCER DO COLO UTERINO IIB
TRATADAS COM RADIOTERAPIA EXCLUSIVA E
RADIOQUIMIOTERAPIA**

CONCEIÇÃO APARECIDA MACHADO DE SOUZA CAMPOS

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da
Fundação Antônio Prudente em Parceria com
Escola Cearense de Oncologia, para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. João Victor Salvajoli

Co-Orientador: Dr. Marcelo Gurgel Carlos da Silva

Fortaleza

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Campos, Conceição Aparecida Machado de Souza

Avaliação da sobrevida das pacientes portadoras de câncer do colo uterino IIIb tratadas com radioterapia exclusiva e radioquimioterapia /
Conceição Aparecida Machado de Souza Campos – São Paulo, 2011.

70p.

Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Escola Cearense de Oncologia

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: João Victor Salvajoli

Descritores: 1. NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO. 2. RADIOTERAPIA. 3. BRAQUITERAPIA. 4. CISPLATINA. 5. SOBREVIDA.

DEDICATÓRIA

A Deus, autor da minha fé e inspiração que me permitiu até aqui chegar.

À Mariza e Osvaldo (*in memoriam*), mãe e tio que sempre me apoiaram incondicionalmente.

À minha amada família: Paulo, Nathan e Paulo Filho, pela compreensão e apoio nos momentos de afastamento.

AGRADECIMENTOS

Às Dras. Miren Maite Uribe e Márcia Dallyane Sant'Anna C. Freitas, pela amizade, carinho e presteza no atendimento às minhas incessantes solicitações.

Ao estatístico, José Gomes Bezerra Filho, que me ajudou na análise e respondeu a todos os pedidos durante todo o longo percurso de conclusão desta pesquisa.

Aos estudantes, José Alberto Alves Oliveira e Francisco Júlio Muniz Neto, pelo auxílio na pesquisa.

Ao meu orientador, Dr. João Victor Salvajoli e, ao co-orientador, Dr. Marcelo Gurgel, por terem acreditado na minha capacidade. Também um especial agradecimento aos Drs. Salim Aisen e Paulo Eduardo Novaes por terem trilhado este assunto anteriormente.

À equipe da radioterapia do Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, pela sua compreensão e apoio.

Ao Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, em cuja instituição aprimorei os conhecimentos em braquiterapia de alta taxa de dose e que me acolheu para fazer parte desta instituição de referência no tratamento do câncer na região Nordeste.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Às pacientes, que se submeteram ao tratamento, sem as quais não seriam possíveis os resultados encontrados.

RESUMO

Campos CAMS. **Avaliação da sobrevida das pacientes portadoras de câncer de colo uterino IIIB tratadas com radioterapia exclusiva e radioquimioterapia.** Fortaleza; 2012. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Escola Cearense de Oncologia]

Introdução: O câncer avançado do colo uterino é um importante problema de Saúde Pública mundial. O tratamento inclui obrigatoriamente a radioterapia. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida das pacientes portadoras de câncer de colo uterino localmente avançado e identificar os fatores prognósticos relacionados à paciente e ao tratamento, para o controle local e sobrevida. **Metodologia:** Uma coorte retrospectiva foi realizada com 493 pacientes estágio IIIB, sendo que 232 pacientes receberam a radioterapia externa pélvica (RTE), 59,4 Gy e 24 Gy com braquiterapia de alta taxa de dose (HDR), sem quimioterapia (grupo 1); 164 pacientes receberam 54 Gy RTE e 30 Gy de HDR (grupo 2); e, 97 pacientes receberam 54 Gy RTE, 30 Gy de HDR e cisplatina 40mg/m² EV semanal (grupo 3), de janeiro de 1996 a junho de 2004, no Hospital Haroldo Juaçaba. O tempo médio de “follow-up” foi de 50 meses. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para o cálculo de sobrevida. A regressão de *Cox* foi utilizada na avaliação multivariada e o nível de significância aceito foi de $p \leq 0,05$. **Resultados:** O controle local global foi 41,2% e a sobrevida global 35% em 5 anos. O controle local foi 38,4% para o grupo 1; 39,6% para o grupo 2 e 50,5% para o grupo 3 ($p = 0,11$). A sobrevida mediana global para o grupo 1 foi de 35%; o grupo 2, 30% e, o grupo, 44% ($p = 0,67$). Tanto o controle local quanto a sobrevida global foram afetados pela idade, pelo acometimento parametrial e pela semana de realização da braquiterapia de alta taxa de dose ($p < 0,05$). **Conclusão:** O início da braquiterapia de alta taxa de dose posterior à quinta semana da radioterapia externa tem influência negativa na sobrevida (*Hazard Ratio* = 1,33 IC 95% 1,02-1,70). Os resultados foram de não inferioridade da radioterapia exclusiva.

SUMMARY

Campos CAMS. [Evaluation of the overall survival rates in locally advanced cervix cancer patients treated with radiotherapy alone and chemoradiation]. Fortaleza; 2012. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Escola Cearense de Oncologia]

Introduction: Locally advanced cervical cancer is a major worldwide health problem. The treatment might include radiotherapy. **Objectives:** Evaluate the overall survival rates in locally advanced cervix cancer patients and determine the clinical and treatment prognostic factors for local control and overall survival rates. **Methods:** A retrospective cohort study was carried out with 493 patients stage IIIB, 232 patients received external pelvic radiotherapy (RT) 59.4 Gy and 24 Gy high dose rate brachytherapy (HDR), without chemotherapy (group 1), 164 patients received 54 Gy RT and 30 Gy of HDR without chemotherapy (group 2) and 97 patients received 54 Gy RT, 30 Gy of HDR and weekly cisplatin 40mg/m² IV (group 3), from January 1996 to June 2004 in Hospital Haroldo Juacaba. The mean follow-up time was 50 months. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival curves. The Cox regression was used to evaluate multivariate analysis and *P* values $\leq 0,05$ were considered significant. **Results:** The overall local control rate was 41.2% and the overall 5-year survival rate was 35%. Local control rates were 38.4% for group 1, 39.6% for group 2 and 50.5% for group 3 (*p* = 0.11). The overall median survival rate for group 1 was 35%, group 2 was 30% and group 3 was 44% (*p* = 0.67). Both local control and overall survival rates were affected by age, parametrial involvement and the timing of brachytherapy (*p*<0.05). **Conclusion:** Performing the high dose rate brachytherapy insertion after the 5th treatment week negatively influences overall survival rates (hazard ratio = 1.33 95% CI 1.02-1.70). The results showed no inferiority of the radiotherapy alone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Limites topográficos convencionais na radioterapia utilizando-se a técnica dos quatro campos.....	20
Figura 2	Aparelho de braquiterapia de alta taxa de dose MicroSelectron HDR/Nucletron.....	20
Figura 3	Aplicador em anel de braquiterapia ginecológica de alta taxa de dose	21
Figura 4	Pontos de referência da bexiga e do reto segundo o <i>ICRU</i> - 38.....	23
Figura 5	Resumo gráfico do tratamento realizado.....	26
Figura 6	Curva de sobrevida, em 5 anos, dos três grupos de tratamento.....	35
Figura 7	Curva de sobrevida, segundo a faixa etária.....	38
Figura 8	Curva de sobrevida, em função do acometimento parametrial.....	39
Figura 9	Curva de sobrevida, em função da invasão vaginal inferior.....	38
Figura 10	Curva de sobrevida, em função do tempo total de tratamento.....	41
Figura 11	Curva de sobrevida, em função da semana de realização de braquiterapia de alta taxa de dose.....	42
Figura 12	Curva de sobrevida, segundo os ciclos de quimioterapia.....	43

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Estadiamento do câncer de colo uterino da <i>FIGO</i>	3
Tabela 1	Distribuição das pacientes por faixa etária.....	26
Tabela 2	Características clínicas da população estudada.....	28
Tabela 3	Distribuição dos grupos, quanto à duração da radioterapia.....	29
Tabela 4	Distribuição dos grupos, segundo a semana de realização da braquiterapia de alta taxa de dose.....	30
Tabela 5	Características técnicas do tratamento de radioterapia.....	31
Tabela 6	Controle local em 5 anos, de acordo com os grupos de tratamento.....	34
Tabela 7	Fatores clínicos e técnicos relacionados ao controle local.....	37
Tabela 8	Resultados da Regressão de Cox aplicados aos dados de sobrevida.....	44

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Geral.....	15
2.2	Secundário.....	15
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	16
3.1	Casuística	16
3.2	Crítérios de elegibilidade	16
3.3	Estadiamento.....	18
3.4	Método	18
3.4.1	Radioterapia externa	19
3.4.2	Braquiterapia de alta taxa de dose.....	20
3.4.3	Complemento parametrial.....	23
3.4.4	Quimioterapia.....	24
3.5	Características da população.....	26
3.6	Características do tratamento	28
3.7	Metodologia estatística	31
4	RESULTADOS	34
4.1	Controle local e sobrevida.....	34
4.2	Fatores clínicos e técnicos relacionados ao controle local.....	36
4.3	Fatores clínicos e técnicos relacionados à sobrevida.....	37
4.3.1	Idade e faixa etária	37
4.3.2	Paramétrio	39
4.3.3	Vagina inferior	40
4.3.4	Duração do tratamento	41
4.3.5	Semana de realização da braquiterapia	42
4.3.6	Ciclos de quimioterapia	43

4.4	Análise multivariada	44
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	60
7	REFERÊNCIAS	61

ANEXOS

Anexo 1 Modelo da ficha de coleta de dados

Anexo 2 Autorizações do CEP

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o segundo tipo de câncer mais freqüente entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano, no mundo, sendo o responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos, quando comparada aos países desenvolvidos (Ministério da Saúde 2009).

Com exceção do câncer de pele, é o câncer que apresenta maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente (Ministério da Saúde 2009).

Nos países em desenvolvimento, os casos são diagnosticados em estádios avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é menor, quando comparada aos países desenvolvidos, cerca de 40% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49% (Ministério da Saúde 2009).

No Brasil, é a segunda neoplasia mais freqüente na mulher, precedida somente pelo câncer de mama. O Instituto Nacional do Câncer-INCA estimou, para 2010, uma ocorrência de 18.430 casos novos, com uma taxa bruta de 18,47/100.000 mulheres. Em 2012, a estimativa é de 17.540 casos novos, com uma taxa bruta de 17/100.000 mulheres (Ministério da Saúde 2011a).

Na região Nordeste, a patologia ocupa a segunda posição em freqüência (18/100.000) e, no estado do Ceará, a estimativa para 2010 foi de 860 novos casos, 260 somente na capital (Ministério da Saúde 2009). Em 2012, estima-se 850 novos casos, 250 somente na capital (Ministério da Saúde 2011a).

Pelo exposto, o câncer do colo uterino trata-se de um importante problema de Saúde Pública. Um programa de rastreamento de qualidade, na faixa etária de 25 a 65 anos, o tratamento de lesões precursoras, e a incorporação da vacina contra o Papiloma Vírus Humano (HPV) - condição necessária para o desenvolvimento da lesão intra-epitelial de alto grau e do câncer invasivo do colo uterino, na conformidade do Programa Nacional de Imunizações para mulheres de 10 a 19 anos, são medidas que podem contribuir para a redução na mortalidade por esse tipo de câncer (Ministério da Saúde 2009).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), estabelece um estadiamento para o câncer de colo uterino, considerando os estádios IB e IIA, tradicionalmente, como iniciais, os quais podem ser tratados por cirurgia ou radioterapia com alto grau de sucesso, em ambas as modalidades, enquanto os estádios IIB a IV, avançados, têm prognóstico desfavorável (PECORELLI 2009). Atualmente, muitos oncologistas incluem os estádios IB2 e IIA2 na categoria de doença avançada (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2012).

O estadiamento da *FIGO* sofre críticas por ser baseado na avaliação clínica, colposcopia e exames radiológicos, desconsiderando exames como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, bem como desconsidera a subdivisão dos estádios II e III, em função do comprometimento uni ou bilateral dos paramétrios (BARILLOT et al. 1997). A revisão de 2009 já incorporou a subdivisão do estadio II, de acordo com o tamanho tumoral, única mudança desde a última revisão de 2000 por HACKER et al.

O Quadro a seguir, apresenta o estadiamento da *FIGO*.

Quadro 1 - Estadiamento do câncer de colo uterino da *FIGO*

Estádio I	Carcinoma confinado ao útero (a extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo, diagnosticado somente por microscopia. Todas as lesões macroscopicamente visíveis – mesmo com invasão superficial – são estadiadas como sendo IB
IA1	Invasão estromal até 3 mm, em profundidade, e até 7 mm, em extensão horizontal
IA2	Invasão estromal > 3 mm até 5 mm, em profundidade, e com extensão até 7 mm
IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo ou lesão microscópica > IA2
IB1	Lesão clinicamente visível, até 4 cm, em sua maior dimensão
IB2	Lesão clinicamente visível > 4 cm, em sua maior dimensão
Estádio II	Carcinoma invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
IIA	Sem invasão parametrial
IIA1	Lesão clinicamente visível, até 4 cm, em sua maior dimensão
IIA2	Lesão clinicamente visível > 4 cm, em sua maior dimensão
IIB	Com invasão parametrial
Estádio III	Tumor atinge a parede pélvica e/ou o terço inferior da vagina e/ou hidronefrose ou rim não-funcionante
IIIA	Tumor invade o terço inferior da vagina, sem atingir à parede pélvica
IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não-funcionante
Estádio IV	O tumor se estende além da pelve verdadeira ou invade a mucosa da bexiga ou reto (comprovado com diagnóstico histopatológico)
IVA	Infiltração da mucosa do reto ou bexiga, ou além da pelve verdadeira
IVB	Metástase à distância

Fonte: PECORELLI (2009)

O tratamento do câncer avançado do colo uterino inclui, obrigatoriamente, a radioterapia externa e a braquiterapia para que sejam alcançadas, no volume tumoral e áreas de risco, doses com potencial curativo, e menor dose nos tecidos normais circunvizinhos limitantes (BOROWSKY et al. 2005; WANG et al. 2010). A radioterapia externa pélvica diária, com dose total de 45 a 50 Gy, com fótons de alta energia, com ou sem *boost* parametrial de 10 a 15 Gy, tem recomendação nacional e internacional (SBRT 2011; NCCN 2012). O tratamento tridimensional está recomendado para garantir uma otimização da dose no volume tumoral, limitando-a no reto e na bexiga (LONG 2003). As modernas técnicas de radioterapia conformada com intensidade modulada (*IMRT*), minimizam as doses recebidas nos órgãos normais pélvicos adjacentes, especialmente quando a radioterapia está indicada no pós-operatório, mas não devem substituir a braquiterapia (NCCN 2012).

A braquiterapia de alta taxa de dose (*HDR*) é uma modalidade de radioterapia, em que uma única fonte de *Iridium192* de alta taxa de dose realiza o tratamento interno (próximo do tumor), com a ajuda do planejamento computadorizado, de forma remota, em diversos sítios. Face às vantagens da realização do tratamento ambulatorial, tais como: menor desconforto para as pacientes, menor custo, menor exposição dos profissionais e, maior rapidez dos tratamentos, esta modalidade têm substituído os tratamentos de baixa taxa de dose, no Brasil, desde a década de 1990 (NOVAES 2001; HOSKIN e BOWNES 2006). Vários estudos comprovam a eficácia e a equivalência nas taxas de complicações, quando comparadas à braquiterapia de alta taxa de dose com a braquiterapia de baixa taxa de dose, principalmente em estudos retrospectivos, ao longo de três décadas de experiência na área (VIANI et al. 2009; WANG et al. 2010).

Ainda não há consenso sobre a melhor metodologia, no que se refere ao fracionamento e início da braquiterapia, embora algumas diretrizes já tenham sido recomendadas pela Sociedade Americana de Braquiterapia (NAG et al. 2000). As diretrizes sugeridas no NCCN (2012) citam a dose de 30 Gy em 5 inserções semanais de braquiterapia de alta taxa de dose, no ponto A, podendo a dose alcançada, neste ponto, ser superior a 85 Gy, nos casos avançados.

Desde 1999, o Instituto Nacional do Câncer Americano (NCI) lançou um alerta clínico, baseado em cinco estudos randomizados prospectivos com radioquimioterapia *versus* radioterapia exclusiva, onde a adição de quimioterapia resultou em um risco relativo de morte de 0,54 contra 0,74, para o tratamento exclusivo. Quatro dos cinco trabalhos incluíram pacientes com doença localmente avançada – IIB a IVA (BOROWSKY et al. 2005). Diversos esquemas de quimioterapia foram testados, mas, a cisplatina 40 mg/m², intravenosa, semanal, durante a radioterapia, por seis semanas, coloca-se como o esquema mais utilizado pela sua aparente equivalência terapêutica, menor toxicidade e facilidade na administração, como demonstrado pelo protocolo do Grupo de Oncologia Ginecológica - GOG 120 (LONG 2003; MONK et al. 2007).

Um recente trabalho poderá modificar o tratamento-padrão acima mencionado. DUEÑAS-GONZÁLES et al. (2011), com um importante estudo apresentado na ASCO 2009, estabeleceram um novo padrão. Nele, 515 pacientes portadoras de carcinoma de colo de útero em estádios IIB a IVA sem evidência de envolvimento de linfonodo para-aórtico foram randomizadas para cisplatina com gencitabina semanais por 6 semanas concomitante à radioterapia externa seguida de braquiterapia e seguida de 2 ciclos adicionais adjuvantes de cisplatina mais

gencitabina (braço A) ou para cisplatina semanal durante a radioterapia externa por 6 semanas seguida de braquiterapia (braço B). O braço A foi superior ao braço B em relação à sobrevida livre de progressão em 3 anos (74,4 *versus* 65%, HR = 0,68, IC de 95%: 0,49-0,95, $p = 0,023$), tempo para progressão (HR = 0,53, IC de 95%: 0,37-0,77, $p = 0,001$) e sobrevida global (HR = 0,68, IC de 95%: 0,49-0,95, $p = 0,022$). O impacto ocorreu principalmente na redução de recidiva à distância (8,1 *versus* 16,4%, HR = 0,45, IC de 95%: 0,26-0,78, $p = 0,005$). Houve um importante aumento na toxicidade e quase 83% das pacientes no braço com as duas drogas apresentaram pelo menos um episódio de toxicidade de grau 3 ou 4 em comparação a 42,3% das pacientes tratadas com monoterapia ($p < 0,001$). Além disso, no braço A, houve necessidade de descontinuidade do tratamento em 18 pacientes com ocorrência de dois óbitos relacionados ao tratamento, ao passo que no braço B ocorreu a necessidade de descontinuidade em somente 1 paciente e nenhum óbito. Os benefícios alcançados superam a toxicidade. No entanto, a combinação de dois agentes quimioterápicos à RT deve ser reservada a pacientes selecionadas (BUZAID e MALUF 2011).

A cisplatina atua primariamente como um radiosensibilizante e um sensibilizante de células hipóxicas. Sua classificação como agente antineoplásico ciclo-celular não específico permite a alquilação mais comum nas fases G1 e S do ciclo celular, apresentando bloqueio em G2. Sua ação ocorre através de ligações cruzadas com o DNA sendo as mais citotóxicas, as ligações interfilamentares que requerem complexos mecanismos de reparação. O principal sítio de ligação é o N7 da guanosina, embora também ocorra ligação covalente com a adenosina e a citosina (ALMEIDA et al. 2005). A atuação da cisplatina como sensibilizante tumoral no

tratamento combinado com radioterapia ocorre nas fases celulares mais resistentes à radioterapia. Existe ainda o benefício adicional de controlar as micrometástases (GREEN et al. 2001b).

Outros agentes quimioterápicos têm sido utilizados em estudos randomizados. O papel do 5-fluouracil foi avaliado por THOMAS (2006) com um benefício na sobrevida, para as pacientes estádios IB2 - IIB e no GOG, com 5-fluouracil contínuo versus cisplatina que terminou precocemente, por não mostrar superioridade do 5-fluouracil. O esquema de mitomicina C com 5-fluouracil (5-FU) foi avaliado por LORVIDHAYA et al. (2000), que observaram melhora do controle local e sobrevida, no esquema concomitante e, a mitomicina C (12mg/m² na primeira e quinta semana), se mostra como uma opção nas pacientes com contra-indicação a cisplatina (DUNST e HAENSGEN 2001) mas, na América, foi abandonada por aumentar em três vezes as complicações intestinais tardias. A carboplatina é menos nefrotóxica, neurotóxica e emetogênica que a cisplatina. Todavia, não se pode afirmar, que os esquemas contendo carboplatina sejam tão efetivos quanto àqueles contendo a cisplatina. O paclitaxel arrasta a célula para as fases G2 e M e deve ser administrado antes da radioterapia. A tirapazamina é um agente seletivamente ativado em tecidos hipóxicos. O topotecan mostra efeitos de radiosensibilidade e será estudado pelo GOG. A vinorelbina em combinação com a cisplatina é ativa na doença avançada e recorrente (ROSE 2006).

Não há esquema-padrão para pacientes que apresentam contra-indicação à cisplatina. Algumas evidências sugerem que a carboplatina seja discretamente inferior à cisplatina. Nos casos em que exista contra-indicação à administração de cisplatina, a conduta deve ser individualizada (BUZAID e MALUF 2011).

Poucos avanços no tratamento do colo uterino ocorreram nas últimas três décadas (BOROWSKY et al. 2005). A adição de quimioterapia baseada em cisplatina, concomitante à radioterapia (LONG 2003; AL-MANSOUR e VERSCHAEGEN 2010), assim como o incremento na dose de braquiterapia de alta taxa de dose (NAG et al. 2000), são recursos para aumentar o controle local e a sobrevida no câncer de colo uterino IIIB.

Não existem estudos que comprovem uma melhora de controle local, sobrevida global ou sobrevida livre de metástase com o uso de quimioterapia neoadjuvante. Mesmo com o uso de quimioterapia baseada em cisplatina o benefício global não foi significativo (*Hazard Ratio* = 1,02) (GLYNNE-JONES e HOSKIN 2007).

A falha pélvica é o principal padrão de recidiva e a principal causa de morte (MONK et al. 2007). O tempo médio de duplicação celular, para o câncer do colo uterino, é de 4 a 4,5 dias. Após uma quimioterapia efetiva, o tumor diminui, mas pode ser repopulado com células tumorais resistentes à terapia convencional, devido à cinética celular alterada (AL-MANSOUR e VERSCHAEGEN 2010; COOKE et al. 2011).

Vários fatores prognósticos estão relacionados com o resultado da radioterapia. O estadiamento é o parâmetro mais importante na sobrevida e no controle local (BARILLOT et al. 1997).

O tamanho tumoral é um fator prognóstico importante, mas a sua caracterização fica comprometida na avaliação do exame físico, principalmente nos estádios mais avançados (BARILLOT et al. 1997). Os exames de imagem mais modernos, como a ressonância nuclear magnética, agregam melhor determinação do

tamanho, como da taxa de regressão tumoral, ao longo do tratamento, especialmente nas lesões avançadas do colo uterino (MAYR et al. 1997). Infelizmente, o acesso a exames de imagem, para esse fim, ainda é uma realidade distante nos países, em desenvolvimento.

A idade, como fator prognóstico, é controversa na literatura. BARILLOT et al. (1997) demonstraram um pior prognóstico para as pacientes com idade superior a setenta anos, com sobrevida específica de 5 anos de 31%, quando comparadas com pacientes com idade inferior a 70 anos ($p = 0,01$) de 47%. SAIBISHKUMAR et al. (2006) demonstraram que as pacientes com idade inferior a cinquenta anos apresentavam menor resposta à radioterapia, sendo este último um fator prognóstico para o controle local, em 5 anos.

FYLES et al. (1995) relataram o efeito adverso da hemotransusão no controle local e sobrevida na análise multivariada ($p = 0,039$, RR = 1.29 IC 1.01-1.64). NOVAES (2001) demonstrou em um estudo desenvolvido exclusivamente, com 148 pacientes estadio III tratadas com radioterapia exclusiva e braquiterapia de alta taxa de dose, o efeito adverso, estatisticamente significativo, da anemia na sobrevida. Tenta-se para o fato de que a ocorrência de anemia, durante o tratamento, reduz a sobrevida, o controle pélvico e a sobrevida livre de metástase (LONG 2003; PARKER et al. 2009).

A presença de linfonodos pélvicos e hidronefrose também conferem um pior prognóstico (TEH et al. 2010; AL-MANSOUR e VERSCHAEGEN 2010).

A incidência de acometimento linfonodal para-aórtico pode chegar a 22%, no carcinoma de colo uterino avançado (MALFETANO et al. 1993). Há uma chance de, aproximadamente, 24% de resultados falso-negativos nos estudos radiológicos, para

determinação do envolvimento para-aórtico. Existe um interesse no uso da 18-fluorodeoxiglicose no exame da tomografia por emissão de pósitron (*FDG-PET/CT*), para o estadiamento, avaliação de resposta à terapia e seguimento das pacientes. Como a linfadenectomia para o estadiamento cirúrgico melhora a sobrevida, a utilização da pesquisa de linfonodo sentinela poderá se mostrar útil, muito embora, não tenha sido, ainda, adequadamente avaliada no estágio avançado (LONG 2003; AL-MANSOUR e VERSCHAEGEN 2010). A utilização do PET/CT em pacientes com exame de tomografia pélvica negativa e estadiamento avançado pode melhorar o planejamento do tratamento. Os autores relatam uma sensibilidade de 86% para metástases em linfonodos pélvicos e para-aórticos em comparação com 57% de sensibilidade da tomografia computadorizada (MAGNÉ et al. 2008).

O grau da extensão parametrial influencia o controle local. AISEM (2003) reportou 63,3% de controle local no envolvimento unilateral, em comparação com 36,7% no envolvimento bilateral ($p < 0,01$). A infiltração vaginal inferior confere, geralmente, um atraso na realização da braquiterapia de alta taxa de dose, além de ser um fator de pior prognóstico, quando presente (KAZUMOTO et al. 2007).

Os recentes avanços na obtenção de marcadores tumorais e de angiogênese através de imunohistoquímica, e medidas da oxigenação na microvasculatura tumoral, como demonstrados em alguns estudos, apontam novas direções no tratamento do câncer do colo uterino. Os tumores avançados apresentam hipóxia e maiores concentrações do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), e do fator de crescimento da célula endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), em comparação com lesões iniciais (LONG 2003). O estudo da heterogeneidade genética intratumoral, durante o tratamento, como pesquisado por COOKE et al. (2011) abre

novas perspectivas sobre a falha pélvica, e a doença persistente, devido à subpopulações celulares selecionadas por mudanças dinâmicas, durante o tratamento após a quinta semana de radioquimioterapia adquirir 3q e perder 11q, como eventos iniciais, na progressão tumoral.

Os trabalhos na literatura demonstram uma relação entre o controle local e a dose da radioterapia, especialmente os que envolvem tratamento de lesões avançadas e os que utilizam braquiterapia de baixa taxa de dose (PEREZ et al. 1983, citado por ROMAN et al. 1997). Essa relação continua atual, conforme verificado nas recomendações da Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS), quanto à orientação de dose total equivalente à baixa taxa de dose de 85-90 Gy, não recomendando doses acima de 7,5 Gy por fração de braquiterapia de alta taxa de dose (NAG et al. 2000). KIDD e GRIGSBY (2008) retomam a questão da relação dose-resposta da radioterapia sob a luz do *FDG-PET/CT*, considerando que a heterogeneidade intratumoral adiciona uma informação além do volume tumoral, em que uma alta heterogeneidade no tumor cervical necessitaria de uma terapia mais agressiva.

A maioria dos trabalhos indica a importância do tempo total da radioterapia no controle local (MONK et al. 2007). GIRINSKY et al. (1993) reportam um decréscimo de 1%, por dia, no controle local e na sobrevida global quando o tratamento excedeu 52 dias. FERRIGNO et al. (2001) encontraram como único fator adverso com significância estatística, tanto para a sobrevida como para o controle local, o tempo superior a 50 dias. Para alguns autores, o tempo total de tratamento superior a 55 dias, no estágio III, foi de significância estatística para a recorrência local (BARILLOT et al. 1997; MAYER et al. 2004).

O câncer de colo uterino avançado é um problema de Saúde Pública por se tratar do segundo tipo de câncer, em incidência, na mulher brasileira (Ministério da Saúde 2009); 80% dos novos casos diagnosticados bem como as mortes, pela doença, ocorrem em países em desenvolvimento (AL-MANSOUR e VERSCHAEGEN 2010).

Críticas, no entanto, têm sido realizadas sobre as tecnologias disponíveis para pacientes em países desenvolvidos, em comparação com as dos subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, provocando uma reflexão acerca da sua adição, para um incremento real na sobrevida (THOMAS 2006; DATTA e AGRAWAL 2006).

Nem todos os estudos, porém, conseguem reproduzir uma vantagem na sobrevida, na mesma magnitude dos estudos americanos, servindo de exemplo (WANG et al. 2011), como o Instituto Nacional do Câncer Canadense - *NCIC* (PEARCEY et al. 2002) onde 253 pacientes estádios IB a IVA foram randomizadas para submeterem-se à radioterapia exclusiva ou radioterapia e CDDP 40 mg/m² semanal. Não houve efeito demonstrável na adição da quimioterapia na sobrevida em 5 anos (58% vs 62%, $p = 0,42$). Os autores sugerem que os resultados de não superioridade sejam devidos a média de duração do tratamento de 49 e 51 dias.

Embora a braquiterapia de alta taxa de dose tenha sido iniciada em 1990 no Brasil, poucos estudos avaliam a influência da seqüência da radioterapia externa e da braquiterapia de alta taxa de dose no controle local e sobrevida das pacientes com câncer avançado do colo uterino.

Devido à alta incidência do câncer do colo uterino, na região Nordeste, estudos que procurem uma melhor definição na seqüência da radioterapia são de

capital importância, para orientação de estratégias nas rotinas de tratamento em centros oncológicos, tanto nacionais, quanto internacionais.

O Instituto do Câncer do Ceará é uma instituição filantrópica de referência no tratamento oncológico nas regiões Norte e Nordeste do País. A fundação da entidade data de 25 de novembro de 1944, enquanto que o Hospital do Câncer do Ceará foi construído e inaugurado 55 anos após sua criação, ou seja, em 25 de novembro de 1999. Exatamente doze anos depois, ele tomou o nome de Hospital Haroldo Juaçaba, em homenagem ao seu fundador isso, em 25 de novembro de 2011. Atualmente, a instituição disponibiliza 144 leitos e oferece os serviços de radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, iodoterapia, cirurgia, internação hospitalar, atendimento domiciliar, além de realizar exames clínicos laboratoriais e de anatomia patológica, bem como de imagem, colocando, ainda, à disposição dos clientes, serviços de apoio de fisioterapia, nutrição, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia e assistência social. O hospital possui uma rede de voluntários, ligados à Rede Feminina, criada em 1954, uma Escola Cearense de Oncologia, implantada em 2005, e um programa de Residência Médica, em funcionamento desde 2002. Nestes 67 anos de existência, a instituição tem incorporado novas tecnologias, primando sempre pela excelência, pelo que obteve o nível I de acreditação da ONA, reconhecido em 2010. Por se tratar de uma entidade filantrópica, de direito privado, os atendimentos, no Hospital são preferencialmente direcionados aos pacientes/SUS, não obstante a clientela total absorver, também, usuários de planos de saúde e particulares.

O Instituto do Câncer do Ceará foi pioneiro na braquiterapia de alta taxa de dose, na região Nordeste, iniciando essa modalidade de tratamento em 15 de

dezembro de 1995. Em 2011, mais de 17.000 inserções de braquiterapia de alta taxa de dose, foram contabilizadas nesses 16 anos de funcionamento, sendo a quase totalidade (90%) aplicada aos casos ginecológicos.

Com uma média de 346 mulheres matriculadas, por ano, com diagnóstico de câncer do colo uterino, 294 tratamentos pélvicos externos e 200 infusões de quimioterapia, a patologia é a segunda mais tratada na instituição.

O Ministério da Saúde informa que de janeiro de 2008 a outubro de 2011, foram realizados 1984 planejamentos de braquiterapia de alta taxa de dose no estado do Ceará, com média mensal de 43 planejamentos. Neste mesmo período, foram realizadas 1.460 quimioterapias para câncer avançado do colo uterino, com média mensal de 32 tratamentos/ano, representando um gasto com quimioterapia de R\$ 834.390,00 no período de quatro anos - R\$18.189,00/mês (Ministério da Saúde 2011b).

O presente estudo torna-se, pois, relevante, tanto pelo número de pacientes estudadas, quanto por analisar a dose e a semana de realização de dois diferentes fracionamentos de braquiterapia de alta taxa de dose na sobrevida assim como se a adição de quimioterapia traz as vantagens de melhor sobrevida, controle local e menor metástase à distância, como sugerido pelos trabalhos do NCI (WANG et al. 2011) em uma amostra de pacientes da região Nordeste, onde há alta incidência de câncer de colo uterino (Ministério da Saúde 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a sobrevida, em 5 anos, das pacientes portadoras de câncer do colo uterino IIIB, submetidas à radioterapia exclusiva, com dois diferentes fracionamentos de braquiterapia de alta taxa de dose (24 e 30 Gy) e radioquimioterapia.

2.2 SECUNDÁRIO

Avaliar os fatores prognósticos relacionados às características clínicas das pacientes, tais como: a idade, o tamanho tumoral, o acometimento parametrial, o acometimento de vagina inferior, a anemia, a hidronefrose, entre outros e, características do tratamento como a dose total, o tempo total de tratamento, a semana da realização de braquiterapia de alta taxa de dose, a suspensão de radioterapia, o número de ciclos de quimioterapia, a suspensão de quimioterapia, entre outros, que possam estar implicados na sobrevida e no controle local das pacientes portadoras de câncer do colo uterino IIIB.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Trata-se o presente estudo de uma coorte histórica, em que os prontuários de 669 pacientes diagnosticadas com câncer do colo uterino, em estádios avançados III tratadas no Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, de janeiro de 1996 a junho de 2004 foram revisados, dos quais 493 (73,7%) preencheram os critérios de elegibilidade descritos no próximo item. Duzentos e trinta e duas pacientes pertenceram ao grupo estudado na dissertação de Mestrado, tendo as mesmas, recebido radioterapia exclusiva de janeiro de 1996 a junho de 1998; cento e sessenta e quatro pacientes receberam radioterapia exclusiva de agosto 1998 a dezembro 2002; e noventa e sete pacientes foram tratadas com radioquimioterapia, de janeiro 2001 a junho de 2004.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionadas as pacientes exclusivamente tratadas na instituição, com diagnóstico histopatológico confirmado sem revisão do material histopatológico, isso por se tratarem de pacientes diagnosticadas em serviços diversos da rede primária ou secundária de Saúde do Estado do Ceará e dos demais estados da região nordeste (Rio Grande do Norte e Maranhão), sem a disponibilização das lâminas. Os exames complementares (urografia excretora, cistoscopia e retossigmoidoscopia) realizados,

eventualmente, pelas pacientes, pelo mesmo motivo explanado anteriormente, não foram revisados.

Foram excluídas as pacientes portadoras de outros cânceres primários, inclusive pele, que não haviam completado a radioterapia pélvica mínima (45 Gy) proposta, ou que tinham sido submetidas, previamente, a essa modalidade terapêutica no Hospital Haroldo Juaçaba, em outro período, ou em outro serviço de radioterapia. Foram excluídas, ainda, as pacientes que realizaram braquiterapia com dose diferente de 24 Gy em 4 frações semanais ou 30 Gy em 4 frações semanais. Também foram excluídas as pacientes que receberam quimioterapia ou cirurgia no momento da primeira consulta na radioterapia.

Das cento e setenta e seis pacientes (26,3%) excluídas, sessenta e oito pacientes (38,6%) pertenciam ao grupo estudado na dissertação de Mestrado, sendo sua exclusão atribuída ao fato de não se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos (30 pacientes não completaram o tratamento proposto, 5 eram portadoras de segundos primários, 3 apresentavam carcinoma mamário, 1 tinha carcinoma pulmonar, e uma também acusava carcinoma do cólon, 3 haviam realizado radioterapia pélvica em outra instituição, 9 tinham sido submetidas à quimioterapia, 15 pertenciam ao estágio IIB, realizando tratamento pré-operatório, e 13 haviam recebido cinco inserções de braquiterapia de alta taxa de dose, por sugestão do médico radio-oncologista.

Foram excluídas da segunda amostra cento e oito pacientes (61,4%) tendo como razão principal, para tanto, a dose de braquiterapia diferente de 30 Gy e o tratamento pélvico menor que 45 Gy.

Foram analisadas, portanto, 493 pacientes portadoras de câncer de colo uterino estágio IIIB.

3.3 ESTADIAMENTO

Todas as pacientes foram avaliadas, em consulta, pelo radio-oncologista, cumprindo ao mesmo proceder ao exame físico geral e ginecológico especular e toque bimanual, incluindo exame retal, sem anestesia, para a realização do estadiamento clínico, bem assim fazer conferência dos exames complementares de hemograma completo e bioquímico, raios-X de tórax, urografia excretora, cistoscopia e retossigmoidoscopia, realizados no caso de a paciente apresentar sintomas urinários e/ou intestinais. Quando essas pacientes não portavam os exames, o relatório médico do serviço de origem era levado consideração, uma vez que a disponibilização dos mesmos, para a revisão, não era possível, na instituição, naqueles períodos.

3.4 MÉTODO

Todas as pacientes receberam radioterapia, com ou sem quimioterapia. A radioterapia foi realizada com tratamento externo pélvico, braquiterapia intra-uterina de alta taxa de dose, e complementação de dose bilateralmente nos paramétrios.

3.4.1 Radioterapia Externa

Todos os tratamentos externos pélvicos foram realizados com feixe de fótons de megavoltagem, no acelerador de 10MV (Mevatron - Siemens).

Os campos de irradiação foram definidos através de simulação, com uso de raios-X do tipo convencional 110kV(Arco C – CGR), em sala radiologicamente adaptada para a realização de radiografias diagnósticas, utilizando-se referências anatômicas e grade radiopaca de magnificação. Todos os campos eram verificados com portal-film no aparelho de tratamento.

Os limites dos campos eram definidos em função da extensão tumoral e infiltração vaginal verificadas na avaliação clínica da consulta médica. Em geral, as referências anatômicas, para a definição dos campos na incidência antero-posterior eram: a margem superior, entre L5 e S1, e a margem inferior no bordo dos forames obturadores, ou 1,5 cm abaixo da infiltração tumoral, quando presente. As margens laterais incluíram 2 cm da porção medial dos ilíacos. Não havia emprego de blocos de colimação. Na incidência lateral, o limite posterior era a transição entre S2 e S3 e o limite anterior no meio da sínfise púbica. Os limites, superior e inferior, eram semelhantes aos limites da incidência antero-posterior. Também não havia emprego de blocos de colimação. A Figura 1 demonstra os limites topográficos anteriormente mencionados.

Todos os campos foram calculados, manualmente, no plano central da pelve da paciente, em um arranjo de quatro campos ortogonais, e eram tratados diariamente. O tratamento padrão foi de 45 a 50,4 (IIIB) Gy, em 25 a 28 frações diárias de 1,8 Gy, cinco dias semanais.

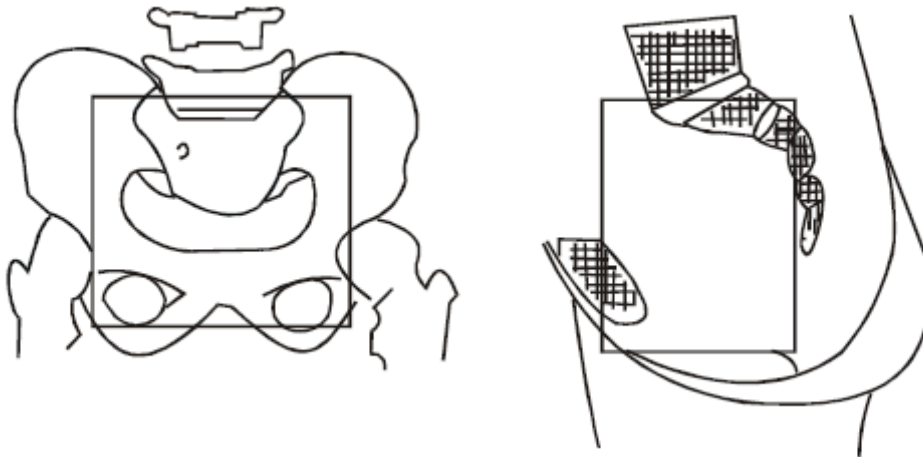


Figura 1 – Limites topográficos convencionais na radioterapia utilizando-se a técnica dos quatro campos.

3.4.2 Braquiterapia de Alta Taxa de Dose

A braquiterapia de alta taxa de dose foi realizada com uma única microfonte móvel de Ir 192, com atividade nominal de 10 Curie, do MicroSelectron HDR/Nucletron (Figura 2), controlada por computador, e operada, remotamente.

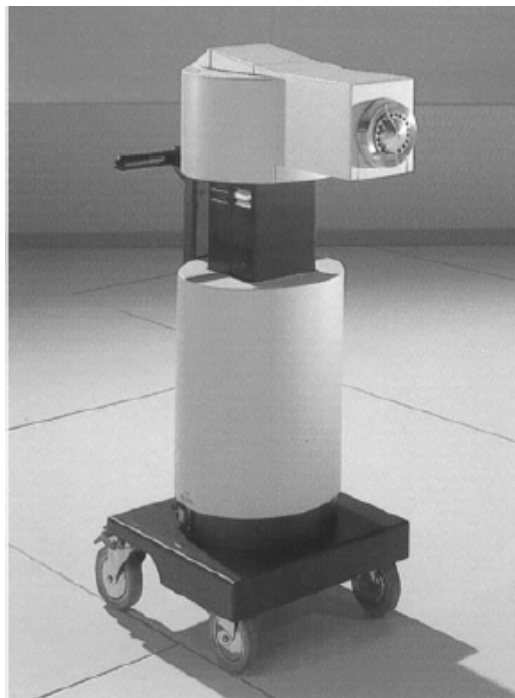


Figura 2 – Aparelho de braquiterapia de alta taxa de dose MicroSelectron HDR/Nucletron.

À cada inserção ambulatorial semanal, a paciente ingeriu analgésico fraco não esteroideal, 15 minutos antes da realização do procedimento. A anestesia com sedação foi raramente utilizada, com aplicação apenas nos casos em que o uso do analgésico era insuficiente para permitir a realização do procedimento, com conforto para a paciente. Os aplicadores eram escolhidos de acordo com a extensão tumoral e anatomia da paciente para acomodar os de maior diâmetro. Preferencialmente, foi utilizado o aplicador em anel, fixo, garantindo uma fixação espacial do conjunto da sonda intrauterina, do anel vaginal e do afastador retal, sem tamponamento adicional (Figura 3). Em casos de estenose vaginal e/ou infiltração vaginal inferior, para uma melhor cobertura da distribuição da dose de radioterapia, o aplicador em cilindro era escolhido.



Figura 3 – Aplicador em anel de braquiterapia ginecológica de alta taxa de dose.

À cada inserção, eram realizadas radiografias ortogonais na posição do tratamento, e reconstrução computadorizada do aplicador, com registro da prescrição da dose no ponto A e B e a dose dos tecidos normais em reto e bexiga.

A braquiterapia era realizada a partir da segunda semana do início da radioterapia externa, concomitante à mesma, com inserção semanal, totalizando 4

inserções. No dia de realização da braquiterapia de alta taxa de dose, não era realizada a aplicação de radioterapia externa. Em alguns casos, por pouca regressão tumoral que permitisse a inserção dos aplicadores de braquiterapia de alta taxa de dose, o tratamento pélvico era continuado até completar a dose total e, só então, a paciente era encaminhada à primeira inserção de braquiterapia de alta taxa de dose semanal, também totalizando 4 inserções.

A prescrição da dose foi feita nos pontos A e B de Manchester, em que o primeiro (A) se considera um ponto geométrico para limitação da dose, no procedimento, equivalendo, anatomicamente, ao cruzamento dos vasos uterinos com o ureter. Ele dista 2 cm acima e 2 cm de cada lado (direito e esquerdo), em relação ao orifício externo do colo. O ponto B se localiza 3 cm lateralmente ao ponto A de cada lado.

Os pontos de referência de reto e bexiga seguiram as normas do *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU-38 Report 38), de 1985, conforme demonstra a representação artística da radiografia lateral, na Figura 4, situando-se o ponto da bexiga na metade inferior do balão da sonda de Folley, insuflado com 7 ml de contraste radiopaco, e na radiografia antero-posterior, no centro do balonete. O ponto do reto fica a 5 mm do marcador radiopaco do reto, na radiografia lateral, e no eixo da sonda uterina, sobre o marcador radiopaco do reto, na visão antero-posterior.

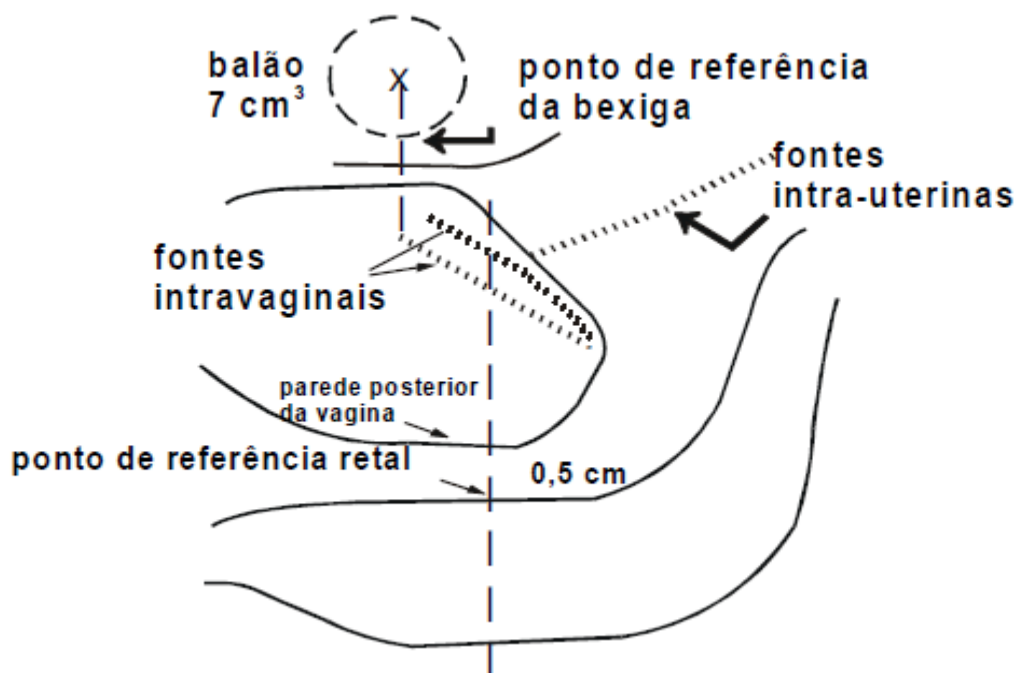


Figura 4 – Pontos de referência da bexiga e do reto segundo o ICRU-38.

As doses limites de reto e bexiga se mantiveram, idealmente, até 75% da dose prescrita no ponto A.

A dose prescrita no ponto A de Manchester foi 6 e 7,5 Gy, por inserção semanal, totalizando 24 e 30 Gy, no ponto A. O cálculo da dose foi realizado no sistema de planejamento computadorizado Plato (Nucletron) em cada inserção.

À cada semana essa rotina era repetida, a fim de garantir, à cada inserção, a documentação da posição dos aplicadores e o cálculo referente à mesma.

3.4.3 Complemento Parametrial

O tratamento pélvico direcionado aos paramétrios bilateralmente (correspondendo ao ponto B) necessitou de replanejamento do tratamento com campos paralelos e opostos antero-posteriores, distando 2 cm do centro do campo original de cada lado, e mantendo os demais limites: superior e inferior. O espaço de

4 cm entre os campos é semelhante à técnica de bloqueio central do campo, com o objetivo de proteger os tecidos que receberam braquiterapia.

A dose prescrita no plano central dos campos foi de 9 a 14,4 Gy, calculada manualmente, com conferência por portal-film no aparelho de tratamento.

Idealmente, o tempo total para completar o tratamento proposto sem interrupções, foi de 45 dias. Quaisquer razões para o prolongamento do tratamento por motivos técnicos como defeito no aparelho de tratamento, feriados, entre outros ou clínicos como reações adversas aos tratamentos, abandono, etc, foram avaliadas como suspensão temporária ou permanente de tratamento, sendo contabilizado o tempo total do mesmo para a análise. As pacientes foram seguidas no departamento de radioterapia, após o término do tratamento, a cada 3 meses, nos dois primeiros anos, com exame pélvico e citologia (eventual), sendo que, a partir do terceiro ano de seguimento, a consulta era anual.

3.4.4 Quimioterapia

A quimioterapia era realizada em nível ambulatorial e semanal, durante o período da radioterapia externa. A droga utilizada foi a cisplatina na dose de até 40 mg/m², mas, eventualmente, foi feito o uso da carboplatina, 75 mg/m², nos casos de pacientes portadoras de cardiopatias, passado de acidente vascular cerebral, risco de trombose ou função renal com clearance de creatinina <50 mL/minuto, com aplicação intravenosa, diluída em uma hora. Esta foi utilizada na AUC (área sob concentração) igual ou superior a 2mg/mL. A apresentação é o frasco ampola de 50, 150 e 450 mg diluída na concentração de 1 mg/mL de soro fisiológico 0,9% ou glicosado 5%.

No esquema mais usual, utilizou-se a cisplatina semanal cuja apresentação é o frasco-ampola de 10, 50 e 100 mg, na dose de 40 mg/m² diluída em 500 mL de soro fisiológico 0,9%, intravenosa infundida em uma hora. Uma pré-hidratação venosa com soro fisiológico 0,9% 1.000mL com uma ampola de sulfato de magnésio e uma ampola de cloreto de potássio sempre precedia a cisplatina e, em associação com a quimioterapia, 100 mL de manitol 20% intravenoso era realizado.

Todas as pacientes foram avaliadas em consulta médica pelo oncologista clínico, com vistas ao preparo da história clínica, exame físico e pesagem.

A cada novo ciclo semanal, a paciente realizava novo hemograma e era reavaliada em consulta médica para a análise dos sintomas do ciclo anterior, e admissão da possibilidade de realizar o tratamento naquela semana. A taxa de neutrófilos abaixo de 1.500 células e plaquetas inferior a 100.000 células, foram os valores mais frequentes de suspensão de quimioterapia. Não há menção, nos prontuários avaliados, da escala de complicações usada, bem como do(s) parâmetro(s) para redução de dose em função do clearance de creatinina. Foram avaliados o número de ciclos realizados, suspensões e complicações relatadas (gastrointestinal, hematológica ou outras).

O nível de hemoglobina abaixo de 10 mg/dL foi considerado como anemia tanto no diagnóstico quanto ao longo de todo o tratamento e, independentemente da presença de sintomas, todos os casos desse agravo foram corrigidos, antes e durante o tratamento. A hemotransfusão com concentrado de hemácias era a correção realizada segundo o critério médico e o nível da hemoglobina. As informações registradas em prontuário foram reportadas na análise.

Quando do término dos ciclos de quimioterapia, as consultas de seguimento foram realizadas na radioterapia.

A Figura 5 abaixo resume o tratamento realizado.

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
RT	xxxxx	xxxxx	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx	xxxx
HDR			B	B	B	B	
CDDP	#	#	#	#	#	#	

Figura 5 – Resumo gráfico do tratamento realizado.

3.5 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

A análise incluiu 493 pacientes portadoras de câncer de colo uterino IIIB.

A idade mediana das pacientes foi de 53 anos, variando de 23 a 87 anos. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para a demonstração da curva normal da distribuição da idade.

A Tabela 1 mostra a distribuição da população, segundo a faixa etária.

Tabela 1 - Distribuição das pacientes, por faixa etária

<i>Faixa (anos)</i>	<i>Número de pacientes</i>	Percentual (%)
< 35	29	5,9
35 - 55	249	50,5
56 - 75	195	39,6
>75	20	4
Total	493	100

O tamanho tumoral foi indeterminado, na maioria dos casos (77,3%). Quando do seu registro, após o exame pélvico, 102 pacientes apresentavam tumor acima de 4 centímetros (20,7%). O acometimento parametrial foi bilateral, na quase totalidade dos casos (93,9%) ocorrendo em 263 pacientes.

A infiltração vaginal inferior foi infreqüente (16,1%) ocorrendo em 79 casos.

A histopatologia mais comum foi o carcinoma epidermóide, sem o registro da diferenciação celular.

O nível de hemoglobina foi informado em 135 casos (27,4%), sendo a anemia (hemoglobina abaixo de 10 mg/dL) freqüente em 17,6% das pacientes, mediana de 9 mg/dL. Cento e vinte e seis pacientes (48,3%) não tiveram informação de seu *status* de hemoglobina no prontuário.

A informação sobre hidronefrose foi pouco relatada nos prontuários, inviabilizando sua análise neste estudo.

A Tabela 2 sintetiza as características clínicas da população estudada.

Tabela 2 - Características clínicas da população estudada

Parâmetro	Valores	Frequência	(%)
Idade	<35 anos	29	5,9
	35-55 anos	249	50,5
	56-75 anos	195	39,6
	>75 anos	20	4
Estadiamento	IIIB	493	100
Paramétrios	Unilateral	29	5,9
	Bilateral	446	93,9
	Não informado	1	0,2
Infiltração Vaginal inferior	Presente	79	16
	Ausente	411	83,4
	Não informado	3	0,6
Anemia	Presente	46	17,6
	Ausente	89	34,1
	Não informado	126	48,3
Total		493	100

3.6 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

Participaram desta análise quatrocentos e noventa e três (493) pacientes, divididas em 3 grupos: o primeiro, constituído por 232 incluídas na dissertação de Mestrado (47%), que receberam radioterapia externa 59,4 Gy e 24 Gy de braquiterapia de alta taxa de dose, exclusivamente; o segundo, representado por 164 (33%), que receberam radioterapia externa 54 Gy e 30Gy de braquiterapia de alta taxa de dose exclusivamente; e, o terceiro, composto por 97 pacientes (20%) que receberam radioterapia externa 54 Gy, 30Gy de braquiterapia de alta taxa de dose e quimioterapia semanal, baseada em cisplatina.

A duração média da radioterapia foi de 61 dias, variando de 39 a 210 dias. A duração mediana foi de 57 dias.

A Tabela 3 mostra a distribuição dos grupos, quanto à duração da radioterapia.

Tabela 3 - Distribuição dos grupos, segundo a duração da radioterapia

<i>Grupo</i>	<i>< 50 dias</i>	<i>>50dias</i>	<i>Total</i>
59,4 Gy + 24 Gy	26 (11,2%) (coluna 26%)	206 (88,8%) (coluna 52,4%)	232
54 Gy + 30 Gy	46 (28%) (coluna 46%)	118 (72%) (coluna 30%)	164
54 Gy + 30 Gy + CDDP	28 (28,9%) (coluna 28%)	69 (71,1%) (coluna 17,6%)	97
Total	100 (20,3%)	393 (79,7%)	493 (100%)

A grande maioria das pacientes, ou seja 393 pacientes (79,7%) realizou a radioterapia em um tempo superior a 50 dias, especialmente o grupo que recebeu 59,4 Gy e 24 Gy por se tratar de um tratamento com maior número de aplicações.

A quase totalidade das pacientes realizou a radioterapia externa, sem suspensão (86,2%). A suspensão ocorreu no grupo da radioquimioterapia, sendo a causa mais comum da medida suspensiva a relacionada à clínica, por reações adversas aos tratamentos.

O tempo mediano para a realização da braquiterapia de alta taxa de dose foi de 5 semanas, contado do início da radioterapia externa, não tendo a quase totalidade dos procedimentos de braquiterapia (94,1%) manifestado a necessidade de suspensão.

A Tabela 4, a seguir, apresenta a distribuição dos grupos, segundo a semana de realização da braquiterapia de alta taxa de dose.

Tabela 4 - Distribuição dos grupos, segundo a semana de realização da braquiterapia de alta taxa de dose.

<i>Grupo</i>	<i>< 5 semanas</i>	<i>>5 semanas</i>	<i>Total</i>
59,4 Gy + 24 Gy	81 (34,9%) (coluna 51,2%)	151 (65,1%) (coluna 45,1%)	232
54 Gy + 30 Gy	54 (32,9%) (coluna 34,2%)	110 (67,1%) (coluna 32,8%)	164
54 Gy + 30 Gy + CDDP	23 (23,7%) (coluna 14,6%)	74 (76,3%) (coluna 22,1%)	97
Total	158 (32%)	335 (68%)	493 (100%)

O tempo mediano para a realização de braquiterapia de alta taxa de dose, no grupo que recebeu quimioterapia, foi de 6 semanas.

Nesse grupo, a quase totalidade (94,8%) das pacientes recebeu cisplatino (CDDP) na dose de 40 mg/m² (78,1%) em 6 e 7 ciclos (27,1% e 14,6%, respectivamente). Quarenta e duas pacientes desse grupo (43,3%) receberam de dois a 5 ciclos de quimioterapia, sendo as reações adversas mais frequentes informadas as gastrintestinais (27,8%). Quarenta e sete pacientes (48,5%) não apresentaram motivos de suspensão de quimioterapia.

O tratamento de resgate de escolha foi a quimioterapia em 91,6% dos casos.

Tabela 5 - Características técnicas do tratamento

Parâmetro	Valores	Frequência	(%)
Tratamento	59,4 Gy + 24 Gy	232	47
	54 Gy + 30 Gy	164	33
	54 Gy + 30 Gy + CDDP	97	20
Dose pélvica	54 Gy	237	48,1
	59,4 Gy	221	44,8
	Outra	35	7,1
Duração Radioterapia	< 50 dias	100	20,3
	50+ dias	393	79,7
Suspensão Radioterapia	Presente	67	13,6
	Ausente	425	86,2
	Não informado	1	0,2
Braquiterapia de Alta Taxa de Dose (HDR)	<5 semanas	158	32
	5+ semanas	335	68
Suspensão HDR	Presente	27	5,5
	Ausente	464	94,1
	Não informado	2	0,4
Quimioterapia	CDDP	92	94,8
	CBDP	5	5,2
Ciclos quimioterapia	<6 ciclos	42	43,3
	6+ ciclos	55	56,7
Suspensão quimioterapia	Presente	49	50,5
	Ausente	47	48,5
	Não informado	1	1
Total		493	100

3.7 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A sobrevida, em 5 anos, para o câncer de colo uterino IIIB, tratado com radioterapia é 35-45%, é citada na literatura nacional (FERRIGNO et al. 2001; NOVAES 2001; AISEM 2003) e internacional (GIBBONS e KEYS 2000; THOMAS 2006). Para uma diferença de 10%, como preconizado na adição de quimioterapia, torna-se necessária uma amostra de 56,7 pacientes, em cada grupo, para um erro tipo I (alfa) de 95% e tipo II (beta) de 80% ocorrerem.

Para avaliar os resultados, a data do diagnóstico histopatológico foi considerada como a data inicial para a contagem de sobrevida. O tempo total de tratamento foi definido como a data de início até o término da radioterapia proposta, incluindo fins de semana e feriados. O controle local tem, como definição, a ausência de lesão residual pélvica, ao exame físico. Todas as interrupções não previstas, reportadas, foram incluídas para a análise dos fatores que prolongaram o tratamento.

Todas as pacientes perdidas do *follow-up* e com presença de doença residual ao exame físico, foram consideradas mortas pela doença (pior evento possível) tendo sido realizada, anteriormente, a busca ativa ao sistema de informações sobre mortalidade do Estado (SIM). Foram considerados censurados os casos de ainda vivos, após 5 anos de observação, tendo sido realizada, anteriormente, a busca ativa ao Sistema de Informações sobre Mortalidade do Estado (SIM). Não houve óbitos causados por outras patologias. Com estes critérios, as perdas de “follow-up” ficaram abaixo de 10 %. As pacientes foram consideradas sem evidência de doença, se não apresentaram evidência de doença ao exame físico, até o último “follow-up” ou morte.

Metástases à distância foram consideradas as recidivas fora da área pélvica (loco - regional), incluindo os linfonodos para-aórtico, documentados por exames de imagem e/ou físico, em qualquer momento do follow-up.

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para a demonstração da curva normal da distribuição da idade.

Para a avaliação inicial foram utilizadas as curvas de sobrevida para cada variável independente. O método utilizado foi o estimador produto limite de *Kaplan-*

Meier. Para comparar as curvas de distintas categorias da mesma variável foi aplicado o teste de *log-rank* (nível de significância de 5%).

Para todos os testes, foi utilizado o nível de significância de $p < 0,05$.

Para a análise multivariada foi utilizada a técnica de regressão de *Cox*, por se constituir a mesma um modelo apto a estimar curvas de sobrevida quando são estudadas diversas variáveis explanatórias, simultaneamente, tornando-se possível predizer separadamente os riscos de óbito, em função das diferentes variáveis estudadas. Antes de incluir cada variável no modelo de Regressão de *Cox*, foi testada a sua proporcionalidade, através da análise do resíduo, utilizando o pacote estatístico SPSS.

4 RESULTADOS

Os resultados encontrados de controle local e sobrevida estão em de acordo com os resultados nacionais e internacionais, como mostrados a seguir.

4.1 CONTROLE LOCAL E SOBREVIDA

O *follow-up* médio foi de 50 meses, variando de 2 meses a 185 meses. O *follow-up* mediano foi de 28,3 meses.

O controle local global foi 41,2%, em 5 anos. O controle local foi 43,8%, para o grupo 1 (59,4Gy + 24 Gy); 32 %, para o grupo 2 (54 Gy+ 30 Gy+ CDDP); e 24,2%, para o grupo 3 (54 Gy+ 30 Gy). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,11$) embora haja uma tendência de melhor resultado para o grupo 3. A tabela abaixo sintetiza os dados encontrados em linhas e colunas.

Tabela 6 – Controle local em 5 anos de acordo com os grupos de tratamento

<i>Grupos</i>	<i>Com controle local</i>	<i>Sem controle local</i>	Total
59,4Gy + 24 Gy	89 (38,4%) (coluna 43,8%)	143 (61,6%) (coluna 49,3%)	232
54 Gy+ 30 Gy	65 (39,6%) (coluna 32%)	99 (60,4%) (coluna 34,1%)	164
54 Gy+ 30 Gy+ CDDP	49 (50,5%) (coluna 24,2%)	48 (49,5%) (coluna 16,6%)	97
Total	203 (41,2%)	290 (58,8%)	493 (100%)

A sobrevida mediana global foi 35%, em 5 anos. Para o grupo 1 (59,4Gy + 24 Gy) foi de 35 %; para o grupo 2 (54 Gy+ 30 Gy), 30 %; e para o grupo 3 (54 Gy+ 30 Gy+CDDP), 44%, resultados sem significância estatística ($p = 0,67$), como demonstrado na Figura 6, que se segue.

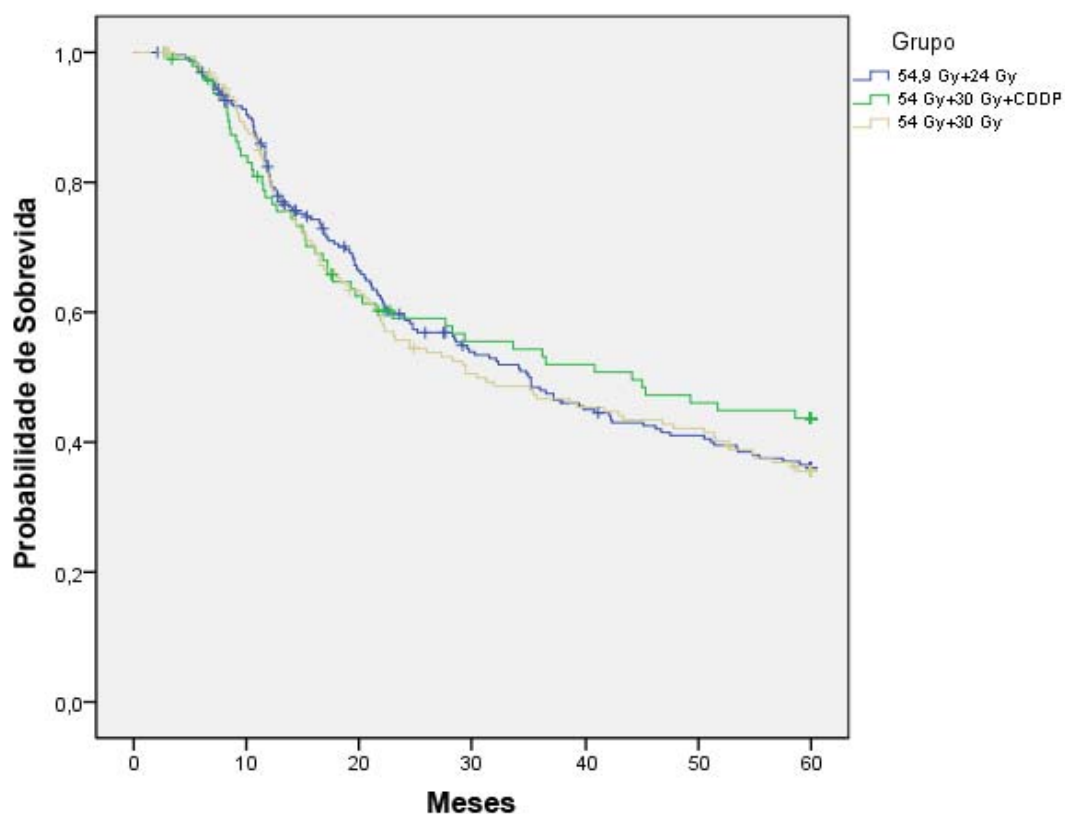


Figura 6 – Curva de sobrevida, em 5 anos, dos três grupos de tratamento.

4.2 FATORES CLÍNICOS E TÉCNICOS RELACIONADOS AO CONTROLE LOCAL

A idade foi um fator prognóstico importante para o controle local, em que as pacientes, com idade a partir de 50 anos, apresentaram melhor controle local (68,9%), enquanto que as pacientes com idade abaixo de 50 anos, acusaram 31,1% de controle local ($p = 0,000$).

Quando avaliada a faixa etária das pacientes, os extremos de idade apresentaram um pior controle local, de 2,3 a 2,9 %, enquanto que faixas etárias intermediárias apresentaram melhor controle local, principalmente a faixa de 56 a 75 anos, com 49,8% de controle local ($p = 0,000$).

O acometimento parametrial bilateral afetou, negativamente, o controle local (41,3% vs 62,1% $p = 0,03$).

A infiltração vaginal inferior foi infrequente (16,1%), em 79 casos, mas, quando presente, não afetou negativamente o controle local ($p = 0,38$) mas contribuiu para a realização da braquiterapia de alta taxa de dose, a partir da quinta semana ($p = 0,00$) e aumento na duração do tratamento ($p = 0,00$).

A duração da radioterapia não afetou o controle local, porém a realização da braquiterapia de alta taxa de dose, antes da quinta semana, contada do início da radioterapia externa, melhorou o controle local ($p = 0,05$).

Nem a suspensão da radioterapia externa, nem a suspensão da braquiterapia de alta taxa de dose, afetaram, negativamente, o controle local.

A Tabela 7, a seguir, sintetiza os parâmetros acima mencionados.

Tabela 7 - Fatores clínicos e técnicos relacionados ao controle local

<i>Parâmetro</i>	<i>Com controle local</i>	<i>Sem controle local</i>	Total	P
<50 anos	63 (31,1%)	132 (45,5%)	195 (39,6%)	0,00
50+ anos	140 (68,9%)	158 (54,5%)	298 (60,4%)	
<35 anos	6 (2,9%)	23 (8,1%)	29 (5,9%)	
35-55 anos	94 (45%)	155 (54,6%)	249 (50,5%)	
56-75 anos	104 (49,8%)	92 (32,4%)	196 (39,6%)	0,00
>75 anos	5 (2,4%)	14 (4,9%)	19 (4%)	
Paramétrio unilateral	18 (8,6%)	11(3,9%)	29 (5,9%)	0,03
Paramétrio bilateral	191(91,4%)	272 (96,1%)	463 (94,1%)	
Com vagina inferior	30 (14,4%)	49 (17,4%)	79 (1,1%)	
Sem vagina inferior	178 (85,6%)	233 (82,6%)	411 (98,9%)	0,38
< 50 dias	44 (21,7%)	56 (19,3%)	100 (20,3%)	0,52
50+ dias	159 (78,3%)	234 (80,7%)	393 (79,7%)	
HDR <5 semanas	77 (36,8%)	81 (28,5%)	158 (32%)	0,05
HDR 5+ semanas	132 (63,2%)	203 (71,5%)	335 (68%)	
<6 ciclos quimioterapia	27 (55,1%)	15 (31,3%)	42 (43,3%)	0,02
6+ ciclos quimioterapia	22 (44,9%)	33 (68,7%)	55 (56,7%)	
Total	203 (41,2%)	290 (58,8%)	493 (100%)	0,11

4.3 FATORES CLÍNICOS E TÉCNICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA

4.3.1 Idade e faixa etária

A sobrevida foi 31% para a faixa etária inferior a 35 anos; 37,3% , para a faixa etária de 35 a 55 anos; 50,5% , para a faixa entre 56 a 75 anos; e, 15,8% para as pacientes acima de 75 anos.

A sobrevida foi afetada, negativamente, pela idade mais jovem $p = 0,000$, como mostra a Figura 7.

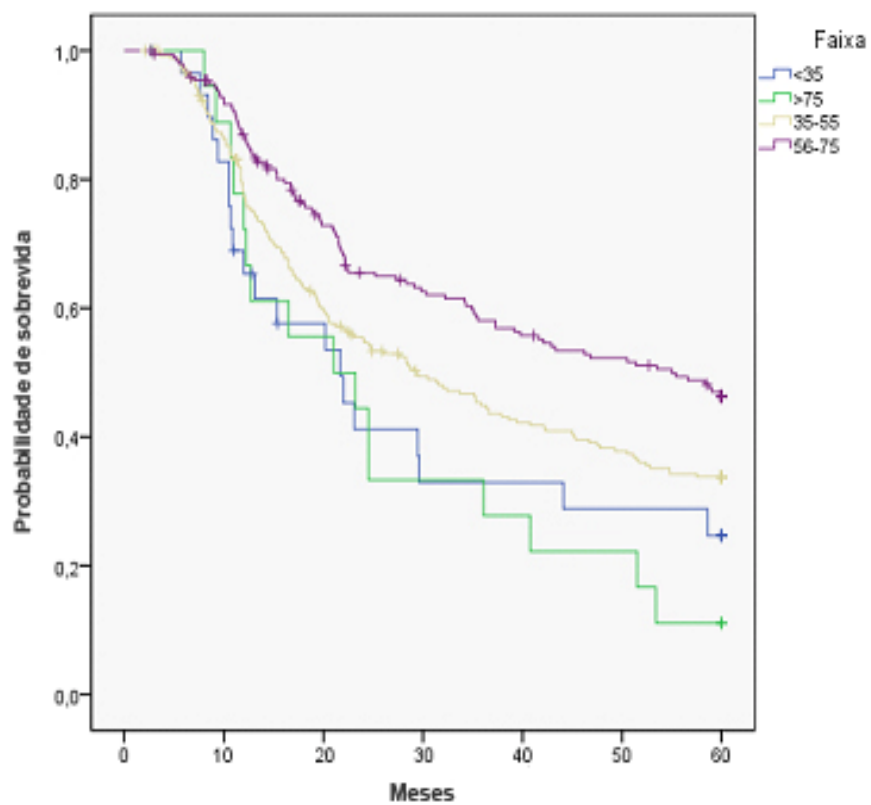


Figura 7 - Curva de sobrevivência, segundo a faixa etária

4.3.2 Paramétrio

O acometimento bilateral apresentou pior sobrevida (39,7%), enquanto que o acometimento unilateral apresentou sobrevida de 69% com $p = 0,002$. A Figura 8, abaixo, mostra estes dados.

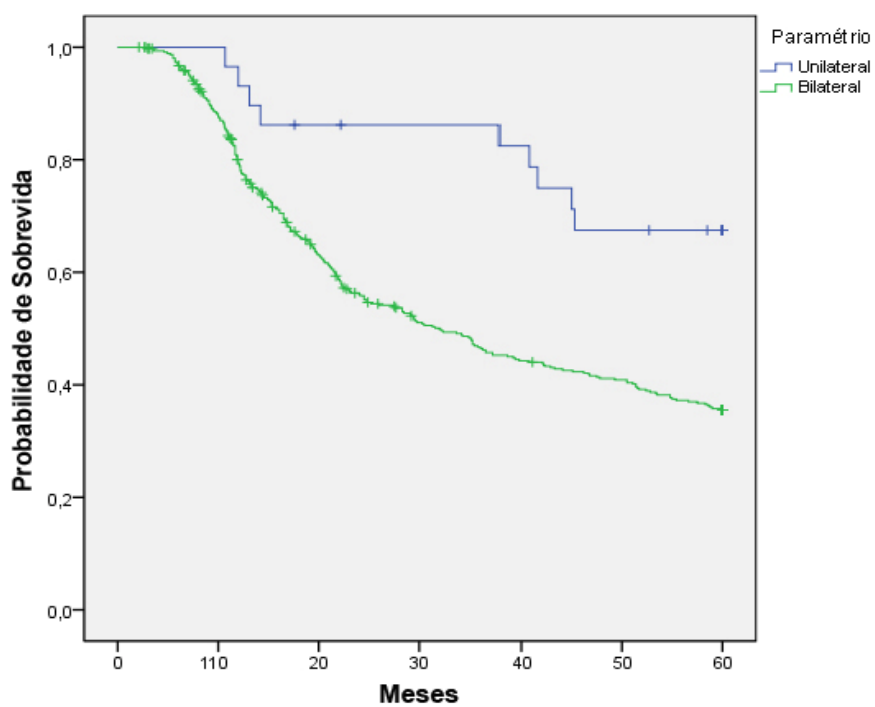


Figura 8 – Curva de sobrevida, segundo o acometimento parametrial

4.3.3 Vagina inferior

A infiltração vaginal inferior não afetou, negativamente, a sobrevida $p = 0,38$. Embora infrequente, quando presente, este parâmetro influenciou o atraso para o início da braquiterapia de alta taxa de dose e a suspensão da radioterapia. A sobrevida foi de 32,9%, quando presente e, quando a vagina inferior não estava acometida, 43,3%. A Figura 9, que segue, demonstra esses dados.

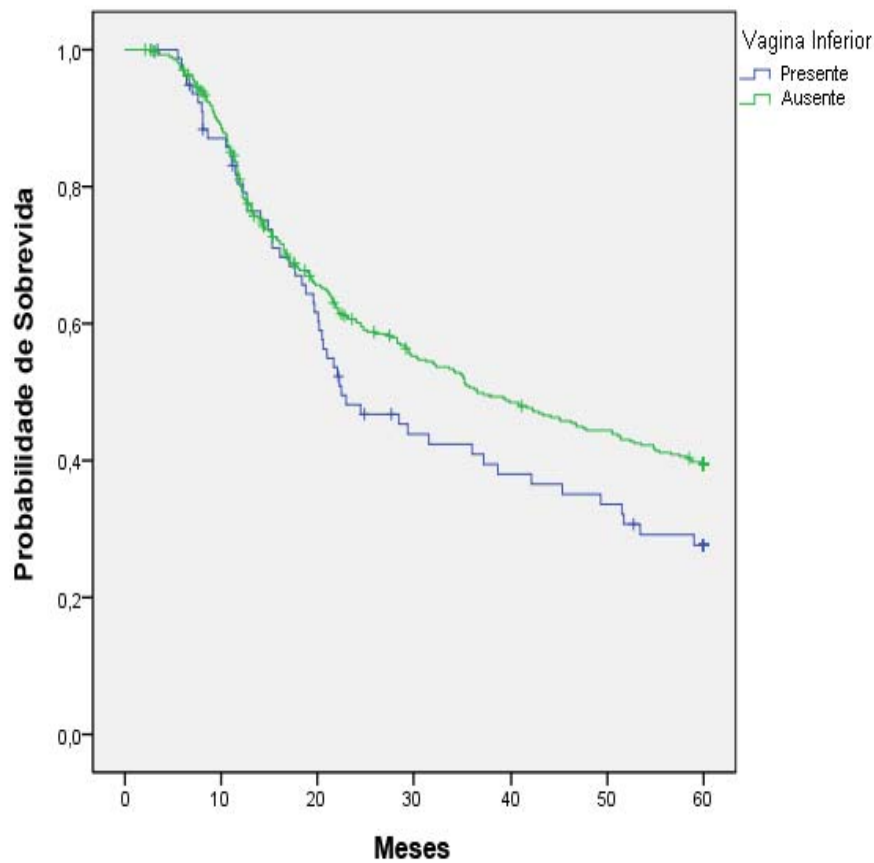


Figura 9 - Curva de sobrevida, em função da invasão vaginal inferior.

4.3.4 Duração do tratamento

A sobrevida não foi afetada pela duração do tratamento, superior a 50 dias (35%) se comparada a 42% de sobrevida, quando a duração do tratamento era inferior a 50 dias ($p = 0,20$). A Figura 10, demonstra a sobrevida, em função do tempo total de tratamento.

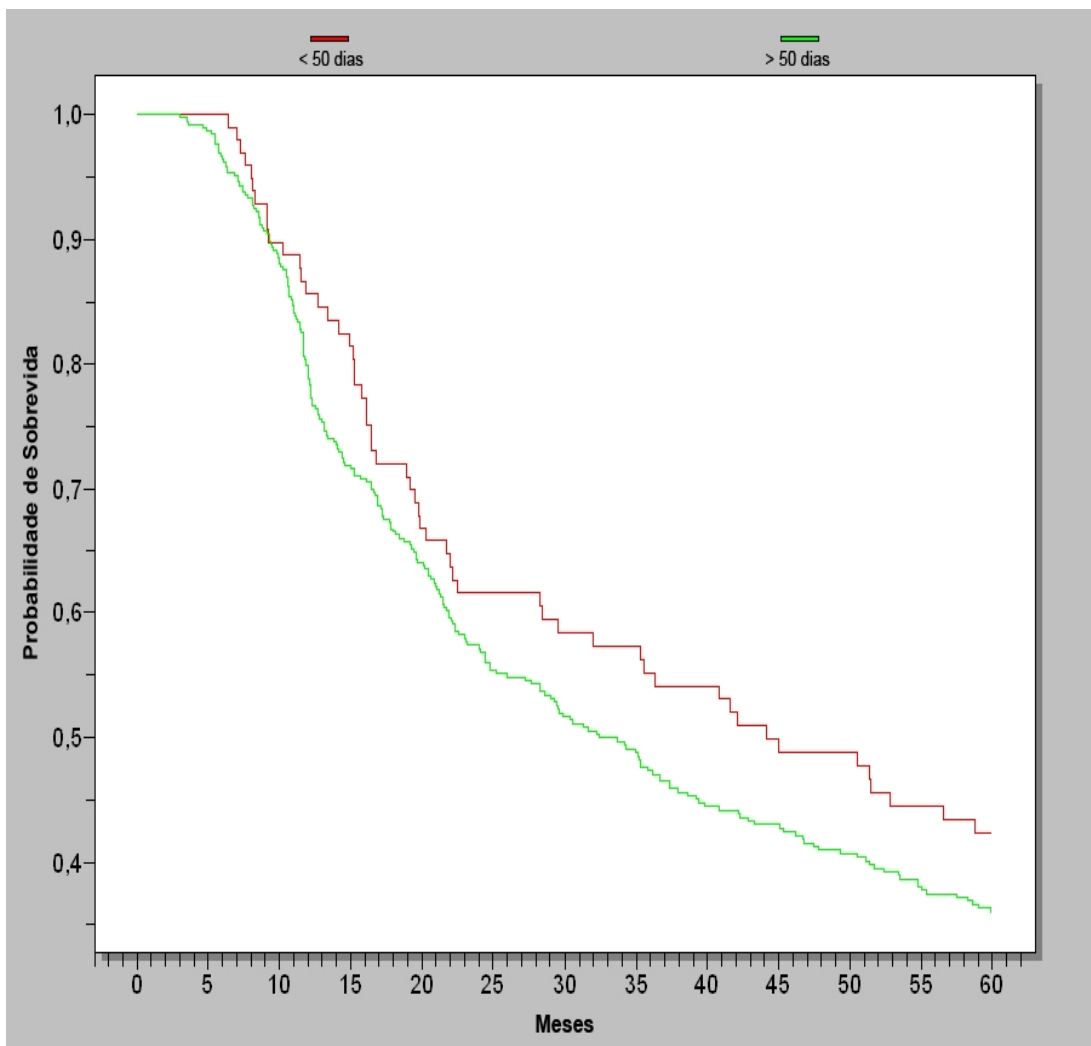


Figura 10 - Curva de sobrevida, em função do tempo total de tratamento

4.3.5 Semana de realização da braquiterapia

A realização da braquiterapia de alta taxa de dose, antes da quinta semana do início da radioterapia externa, afetou, positivamente a sobrevida (48,7%), em 5 anos, enquanto que a realização, a partir da quinta semana, apresentou sobrevida de 37,9% ($p = 0,009$), como demonstrado na Figura 11, abaixo.

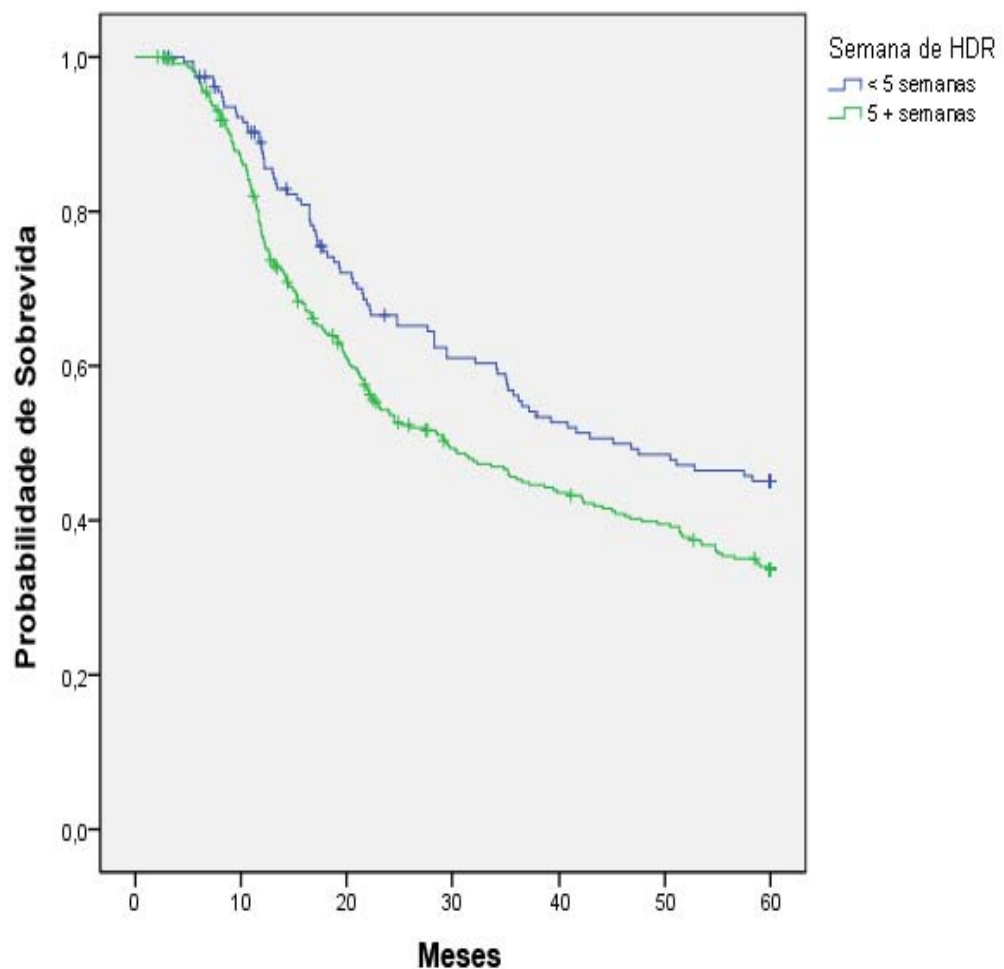


Figura 11 - Curva de sobrevida, em função da semana de realização de realização da braquiterapia de alta taxa de dose.

4.3.6 Ciclos de quimioterapia

A realização de seis ciclos ou mais de quimioterapia, não influenciou, estaticamente, a sobrevida ($p = 0,11$), embora a curva mostre que as pacientes que receberam menos de seis ciclos de quimioterapia obtiveram uma sobrevida de 9 meses mas, as que receberam, seis ou mais ciclos, apresentaram pior sobrevida, ao final da observação.

A Figura 12 mostra a curva de sobrevida, segundo os ciclos de quimioterapia.

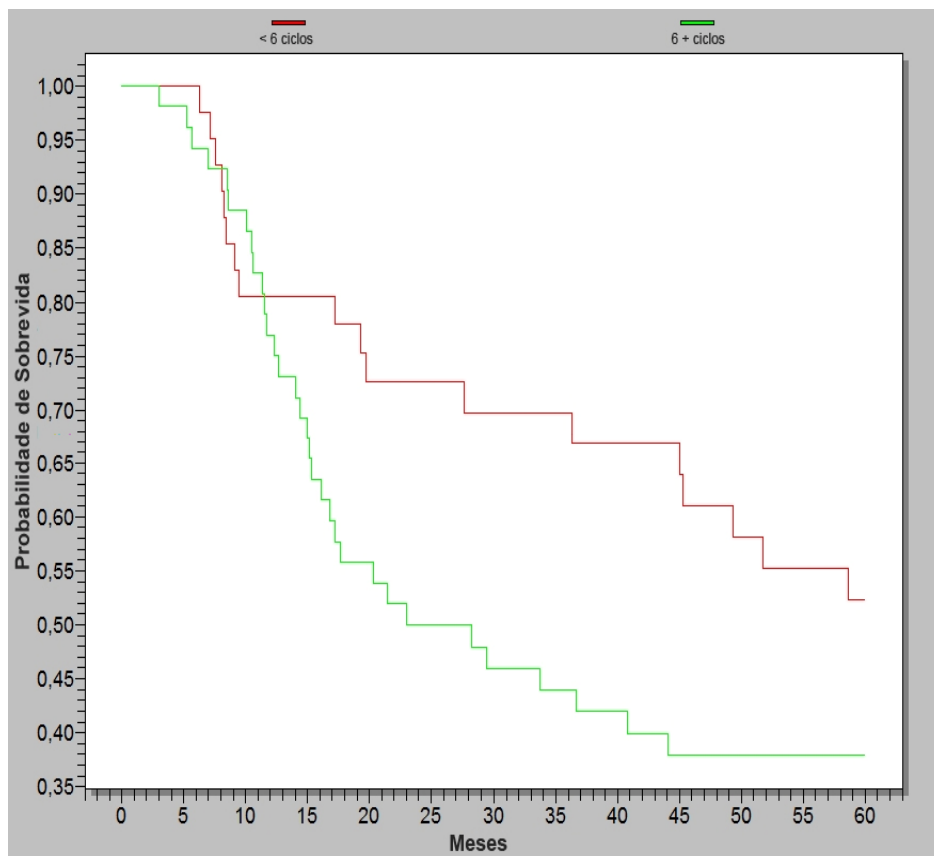


Figura 12 - Curva da sobrevida, segundo os ciclos de quimioterapia.

4.4 ANÁLISE MULTIVARIADA

Na análise múltipla dos fatores prognósticos (Tabela 7), as categorias das variáveis que se mantiveram associadas à sobrevida, foram: somente a idade superior a 55 anos com *Hazard Ratio* (*HR*) = 0,71 (0,56 – 0,90) como fator de melhor prognóstico; a invasão bilateral de paramétrio: *HR* = 2,57 (1,31 – 5,02); e o maior intervalo de tempo entre radioterapia externa e braquiterapia (5 semanas ou mais) *HR* = 1,33 (1,02 – 1,7) como fatores de pior prognóstico.

Tabela 8 - Resultados da Regressão de Cox aplicados aos dados de sobrevida.

Variável	Razão de riscos (Intervalo de confiança - 95%)	<i>P</i>
Idade		
<55 anos	1,0	0,0049
55 ou mais	0,71 (0,56 – 0,90)	
Paramétrio		
Unilateral	1,0	0,0057
Bilateral	2,57 (1,31 – 5,02)	
Semanas entre RT e HDR		
<5	1,0	0,0368
5 ou mais	1,33 (1,02 – 1,70)	

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou uma sobrevida global, em 5 anos, comparável com a encontrada em outros trabalhos, na literatura nacional (FERRIGNO et al. 2001; NOVAES 2001; AISEM 2003) e internacional (THOMAS 2006; GIBBONS e KEYS 2000).

O Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, instituição de referência nacional, na região Nordeste, completou, em 2011, mais de 17.000 inserções de braquiterapia de alta taxa de dose em 16 anos de funcionamento desse tratamento. A quase totalidade foi para o tratamento do câncer avançado do colo uterino.

Muitos fracionamentos de braquiterapia de alta taxa de dose, baseados em experiência profissional e institucional, mantendo a equivalência de dose, com as praticadas na era da baixa taxa de dose, são encontrados na literatura (VIANI et al. 2009). A Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS), na tentativa de nortear as condutas, lançou, em 2000 um guia para os procedimentos (NAG et al. 2000). Não obstante, mesmo após duas décadas da implantação da braquiterapia de alta taxa de dose no Brasil, a pergunta acerca do melhor fracionamento e com que intervalo ainda permanece sem resposta.

PETEREIT e PEARCEY (1999) realizaram uma revisão da literatura, para avaliar se haveria um fracionamento ideal de braquiterapia de alta taxa de dose, e não encontraram uma relação da dose com o controle local, sugerindo que essa resposta fosse dada por uma instituição, com larga experiência no campo.

Nesta análise, 493 pacientes foram tratadas com diferentes fracionamentos de braquiterapia de alta taxa de dose, e o incremento de 24 para 30 Gy não mostrou significância estatística no controle local ou sobrevida. A semana de realização da braquiterapia trouxe influência na sobrevida, com um melhor resultado, se realizada antes de 5 semanas do início da radioterapia externa ($p = 0,009$).

Este resultado contrasta com o de SOUHAMI et al. (2005) que não evidenciaram impacto da semana de realização da braquiterapia na sobrevida ($p = 0,10$) embora haja, na conclusão dos autores, uma forte indicação de realização de braquiterapia de alta taxa de dose até o final da terceira semana de radioterapia nas pacientes estágio IIIB. As pacientes que realizaram HDR após o 25º. dia de radioterapia apresentaram 4 vezes menos chance de falhar localmente (RR = 0.24 IC 95% = 0.08-0.60).

Somente 158 pacientes (32%) iniciaram a braquiterapia até a quarta semana contada do início da radioterapia externa. A maioria das pacientes do estudo iniciou o tratamento de braquiterapia após o término da radioterapia mas, mesmo assim, aproximadamente 90% delas ainda apresentavam lesão no colo uterino. A presença de lesão na primeira inserção de braquiterapia não apresentou significância para o controle local ou sobrevida, semelhante a NOVAES (2001), cujo estudo não demonstrou uma influência na taxa de sobrevida, na presença de lesão, no momento da braquiterapia que o autor chamou de resposta à radioterapia externa.

Todavia, HONG et al. (1991) demonstraram que a presença de tumor macroscópico, na primeira inserção de braquiterapia, piorava a sobrevida em 5 anos (31%), quando em comparação com as pacientes que iniciavam a braquiterapia sem tumor clinicamente detectável (77%), justificando um tratamento mais agressivo,

pois, na sua casuística de 429 pacientes estadios I - IV A, os tumores que não regrediam, após o tratamento de radioterapia externa, apresentavam uma maior recorrência loco – regional, após a braquiterapia.

Ainda sobre a presença de lesão ao final da radioterapia, SAIBISHKUMAR et al. (2006), tratando 556 pacientes IIIB, com 46 Gy na pelve e, a seguir, duas inserções de braquiterapia de alta taxa de dose, com 9 Gy, e com uma semana de intervalo, cada, obtiveram 70% de regressão da lesão tumoral, ao final da radioterapia externa; contudo, 170 pacientes foram excluídas da análise, por apresentarem doença residual com distorção da anatomia, além de outras 46, com doença em progressão, trazendo um viés em seus resultados.

Os resultados do presente estudo aproximam-se dos achados de SHAKESPEARE et al. (2006), que trataram 21 pacientes (13 com estágio avançado), com 45-50,4 Gy na pelve, intercalando, a partir da 3ª ou 4ª semana, seis frações de 5,3 Gy de braquiterapia de alta taxa de dose, totalizando o tratamento em oito semanas. A sobrevida para o estágio avançado, em três anos, foi de 73%, controle local de 47,1%.

WANG et al. (2004) não encontraram significância estatística na análise multivariada quanto ao controle pélvico e à sobrevida global, se aumentadas de 3 para 5, as inserções de braquiterapia de alta taxa de dose.

DUCLOS et al. (2001) relatam um favorecimento no controle, em se atrasando a braquiterapia para 25 dias (>3 semanas), para pacientes com estágio III, com melhora de 15% na sobrevida, em 10 anos.

A tentativa de adiantar o tempo de realização da braquiterapia, com a diminuição de frações, aumentando a dose, esbarra na orientação de dois estudos que

não sugerem a elevação da dose, por fração acima de 7,5 Gy, sem enfrentar complicações nos tecidos normais adjacentes (reto e bexiga), como citado por MAYER et al. (2004) e NAG et al. (2000). Outros autores não encontraram complicações significativas com fracionamentos de braquiterapia de alta taxa de dose de 8 Gy (SOUHAMI et al. 2005) e 9 Gy (SOOD et al. 2002; PATEL et al. 2005; SAIBISHKUMAR et al. 2006).

Os resultados contrastam com o de MAYER et al. (2004), envolvendo 210 pacientes (IIA=10, IIB=113 e IIIB=87), tratadas com radioterapia externa e braquiterapia de alta taxa de dose, em duas modalidades: seqüencial (4 inserções 8 Gy) e contínuo (5 inserções 6 Gy), não demonstrando vantagem em encurtar o tempo total de tratamento, frente a opção do tratamento contínuo ($p=1,00$). A sobrevida livre de doença, em 5 anos, foi de 71%, para o grupo contínuo, e de 56%, para o grupo seqüencial.

A orientação da Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS) se torna valiosa, priorizando a realização de duas inserções semanais de braquiterapia de alta taxa de dose, para não alongar o tempo de tratamento total, além de 8 semanas (NAG et al. 2000), embora tal seja pouco factível na realidade brasileira, com pacientes aguardando a realização da braquiterapia de alta taxa de dose na maioria das instituições.

O estudo confirmou a importância de iniciar a braquiterapia antes da quinta semana do início da radioterapia externa, totalizando o tratamento em até 9 semanas.

Em análise anterior, CAMPOS et al. (2010) estudando 181 pacientes com câncer de colo uterino IIB, e 232 pacientes com câncer de colo uterino IIIB, tratadas exclusivamente com radioterapia pélvica e 24 Gy de braquiterapia de alta taxa de

dose em quatro inserções semanais, encontraram uma piora na sobrevida global, em 10 anos, em se realizando a braquiterapia a partir da quarta semana do início da radioterapia externa (*Odds Ratio* = 1,73, com intervalo de confiança de 95% 1,10-2,72).

O tempo médio de tratamento foi de 61 dias, com a braquiterapia de alta taxa de dose sendo iniciada em 68% das pacientes, após a sexta semana do início da radioterapia externa, refletindo a realidade da maioria dos serviços de radioterapia, em âmbito nacional, onde o número de pacientes sobrepuja à capacidade de atendimento dos equipamentos, além do que as lesões avançadas apresentam uma regressão anatômica ideal mais lenta, prolongando o tempo total de tratamento. Quando a quimioterapia semanal é adicionada à radioterapia, o tratamento também se torna mais prolongado.

O tempo total de tratamento superior a 50 dias não teve impacto negativo, neste estudo, à semelhança de outros, já efetuados (BARILLOT et al. 1997; ERRIDGE et al. 2002; MAYER et al. 2004).

BARILLOT et al. (1997) não encontraram significância estatística em sua casuística de 1.875 pacientes, pois, embora tratando com braquiterapia de baixa taxa de dose, a maioria dos tratamentos foi concluída em 7,5 a 8 semanas. Somente 10% das pacientes completaram o tratamento, em mais de 10 semanas.

ERRIDGE et al. (2002) com 647 pacientes, utilizando 40 Gy na pelve e braquiterapia de baixa taxa de dose (60 Gy no ponto A), apresentaram 2/3 das pacientes necessitando de, pelo menos, um intervalo no tratamento, mas a maioria completou o tratamento em 7 semanas, não havendo significância estatística no

prolongamento do tratamento. Apenas 7% das pacientes necessitaram de mais 45 dias, para completar o tratamento.

MAYER et al. (2004), no estudo que desenvolveram, não apresentaram vantagem estatística no tratamento contínuo, com encurtamento do tempo total (35 dias), em contraposição com o tratamento seqüencial (56 dias).

A maioria dos estudos, todavia, mostra o prolongamento no tempo total de tratamento, como um fator negativo, para o controle local (GIRINSKY et al. 1993; PEREZ et al. 1995; FYLES et al. 1995; PETEREIT e PEARCEY 1999; CHEN et al. 2003; SAIBISHKUMAR et al. 2006).

Três estudos apontaram o aumento no tempo total do tratamento, como um fator negativo. Primeiro, FERRIGNO et al. (2001) que, com 138 pacientes, estádios II e III, demonstraram que tanto na análise univariada, quanto multivariada, o tempo total superior a 50 dias foi negativo no controle e sobrevida, em 5 anos. DUCLOS et al. (2001) apresentaram 15% de melhora na sobrevida, em 10 anos, se o tempo total de tratamento não ultrapassasse 46 dias. Finalmente, NOVAES (2001) demonstrou que somente na análise multivariada, o tempo superior a 60 dias foi estatisticamente significante para o controle local com $p = 0,01$.

Tanto nesta análise, quanto no estudo anterior, de CAMPOS et al. (2010), foi demonstrado que o prolongamento do tempo total da radioterapia, em mais de 70 dias, não alterou a sobrevida, nem o controle local com $p > 0,05$.

A informação do motivo da suspensão da radioterapia, se por motivos técnicos ou clínicos, foi pouco notificada nesta casuística, não permitindo a análise desta variável.

Embora houvesse uma limitação de informações, quanto aos fatores prognósticos e complicações, considerando que parte da população estudada foi alvo de tratamento anterior à instalação do hospital, em 1999, com conseqüente terapêutica em outras instituições, por inferência, os fatores prognósticos que afetaram negativamente o controle local foram os clínicos, relacionados indiretamente ao estadiamento (bilateralidade) e faixa etária, o que evidencia a grande maioria dos estudos referenciados na literatura (LANCIANO et al. 1991; FYLES et al. 1995; LOGSDON e EIFEL 1999; AISEM 2003; SAIBISHKUMAR et al. 2006).

O estadiamento da *FIGO*, por se tratar de um estadiamento eminentemente clínico, facilita comparações, embora suscite controvérsias, quando não leva em conta fatores prognósticos, como a bilateralidade no comprometimento parametrial. FYLES et al. (1995) relataram que as pacientes estadio IIIB, com acometimento unilateral do paramétrio, apresentava um melhor prognóstico, $p = 0,0007$. LOGSDON e EIFEL (1999), em um estudo com 907 pacientes com estadio IIIB, apresentaram resultado de sobrevida, em 5 anos, de 45%, quando a paciente possuía menos de 40 anos, paramétrio bilateralmente e invasão vaginal inferior presente com $p < 0,01$.

AISEM (2003) também relacionou o estadiamento e o acometimento parametrial com o controle local e a sobrevida livre de doença, mas a idade não foi um fator prognóstico, com $p < 0,001$.

O presente estudo demonstrou um pior prognóstico para as pacientes com idade inferior a 55 anos ($p < 0,00$). A idade é um fator controverso na literatura. SAIBISHKUMAR et al. (2006) demonstraram que as pacientes com idade inferior a

cinquenta anos apresentavam menor resposta à radioterapia 61,5%, em comparação com pacientes de idade superior a 50 anos em que o controle local foi de 76,6%. NOVAES (2009) mostrou que a idade inferior a 35 anos apresentou 28,6% controle local. Semelhantemente, o presente estudo, com uma casuística de 29 pacientes com idade inferior a 35 anos, apresentou controle local de 20,7%.

Neste estudo, o controle local para o estágio IIIB, foi de 41,2%. A maioria das recidivas avaliadas foi locoregional (86,3%), e os principais sítios extrapélvicos foram: o ósseo, o pulmonar e o para-aórtico, em contraposição com FAGUNDES et al. (1992), cujo primeiro sítio mais frequente foi o pulmonar, com uma incidência de metástase à distância de 16 a 26% para o estágio IIB, e de 20 a 39%, para o estadiamento IIIB. MONTANA et al. (1986) encontraram uma taxa de recorrência locoregional de 53%, para o estágio IIIB.

O tratamento da doença recidivada tem resultado limitado, estando indicada a quimioterapia e a radioterapia, sendo a cirurgia uma opção eventual. WINDSCHALL et al. (2005) reportaram uma sobrevida global de 39% para as pacientes que apresentaram recidiva central mas, também apresentaram bom resultado com radioquimioterapia para recidivas pélvicas de pequeno volume (<100 cm³) ou recidiva para-aórtica isolada.

A frequência de recidiva para-aórtica foi 11,3% , a central (colo e vagina) de 2,6% e a pélvica, 86,1%.

Os casos recidivados foram tratados com poliquimioterapia isolada, em 76 pacientes (91,6%) e, cirurgia, em 7 casos (8,4%). Nenhum realizou re-irradiação pélvica.

Possivelmente, a casuística baixa de diagnósticos de metástases à distância (6,5%) tenha ocorrido devido ao fato dessas pacientes terem sido referendadas para o tratamento radioterápico, tendo o seguimento sido realizado em outras cidades e municípios. Além disso, 10 a 20% das pacientes tratadas, apresentarão recorrência local sem metástase à distância. A maioria das falhas, geralmente ocorre, nos dois primeiros anos após o tratamento inicial (WINDSCHALL et al. 2005).

Desde 1999, o *National Cancer Institute-NCI* Americano sugeriu a inclusão de quimioterápico baseado em cisplatina, para toda paciente portadora de câncer de colo uterino (GREEN et al. 2001a; SOOD et al. 2002; EIFEL et al. 2004). De 1996 a 1998, 30% das pacientes tratadas com radioterapia, para câncer avançado de colo uterino, receberam quimioterapia. Em 1999, no primeiro ano após o alerta do *NCI*, 63% das pacientes receberam quimioterapia (EIFEL 2006).

Um estudo de custos revelou taxas de US\$ 40.000-75.000 de incremento de custo por ano de vida ganho (*IC/YLG*) que foi considerado satisfatório para os padrões americanos (ROSE 2006).

Após a orientação do *NCI* Americano, estudos de metanálise, como o de VALE et al. (2008), questionam a indicação do tratamento de radioquimioterapia, concomitante à radioterapia exclusiva equivalente, após terem sido encontrados 6% de melhora na sobrevida em 5 anos, à custa de um aumento de complicações gastrintestinais graus 3 e 4, conforme 13 estudos comparativos revisados por esses autores.

O alerta clínico do *NCI* se baseou em cinco estudos randomizados. Destes, dois, o *GOG 85* de WHITNEY et al. (1999) e o *GOG 120* de ROSE (2006), utilizaram a hidroxauréia no braço controle, possivelmente fruto de um estudo que

mostrou anteriormente o benefício deste quimioterápico, o *GOG 4* de HRESHSHYSHYN et al. (1979). Este último, sofre críticas por ter apresentado os resultados de somente 51% das pacientes randomizadas (DATTA e AGRAWAL 2006).

Numa recente revisão de vários estudos fase III com hidroxiuréia concomitante à radioterapia, SYMONDS et al. (2004) não encontraram benefício deste regime e, desde então, na prática clínica, este esquema não é mais indicado (DATTA e AGRAWAL 2006).

Em outro estudo do alerta, o *RTOG 90-01* de Morris et al. com 5-FU e CDDP, 77% das participantes possuíam estadio inicial (IB,IIA ou IIB). Numa atualização deste estudo, as pacientes do estadio inicial continuaram se beneficiando em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e controle local ($p=0,00$) mas, para pacientes IIIB a IVA, a sobrevida livre de doença somente atingiu nível de significância aos 8 anos de *follow-up* (Risco Relativo RR = 0,62; IC 95% 0,39-0,99; $p = 0,05$) além da tendência na melhoria da sobrevida global (RR = 0,55; IC 95% 0,30-1,03; $p = 0,065$). Esta análise crítica pode indicar que os resultados positivos da sobrevida global são devidos às pacientes dos estadios iniciais e, mesmo nas pacientes do estadio avançado, elas não apresentavam acometimento linfonodal para-aórtico (avaliado por cirurgia ou linfangiografia), de difícil reprodução na rotina clínica diária. Este estudo foi desenhado para avaliar se a radioquimioterapia seria uma alternativa para a irradiação para-aórtica (DATTA e AGRAWAL 2006).

A eficácia do 5-fluouracil (5-FU) como monoquimioterapia foi demonstrada num estudo fase III, de THOMAS (2006) com 221 pacientes com quatro braços: radioterapia exclusiva, radioquimioterapia com 5-FU, radioterapia hiperfracionada e,

radioterapia hiperfracionada com 5-FU. Apenas 99 pacientes, com menor volume de doença (IB, IIA e IIB com envolvimento parametrial proximal), tratadas com radioquimioterapia com 5-FU, apresentaram uma vantagem na sobrevida global ($p=0,05$) e livre de doença ($p=0,02$). Estes resultados mostram que a radioquimioterapia beneficiam mais as pacientes de estádios iniciais (DATTA e AGRAWAL 2006). VALE et al. (2008) confirmam que há um benefício na sobrevida com a adição de quimioterapia (HR global = 0.81), inversamente proporcional ao estágio onde, há um benefício absoluto de 10% para os estádios IA a IIA, 7% para o IIB e 3% para III a IVA.

EIFEL (2006) questiona a adição de quimioterapia devido ao risco de reações agudas adversas sérias, especialmente nas pacientes portadoras de comorbidades graves prévias, que não são incluídas nos estudos prospectivos.

Existe ainda um questionamento não respondido sobre a adição de quimioterapia durante a braquiterapia de alta taxa de dose, na potencialização de efeitos adversos, ao ser associada uma droga radiosensibilizante a uma alta taxa de dose. A maioria dos autores baseia-se em experiências pessoais e, somente um estudo (*RTOG 90-01*) incluiu a quimioterapia durante a braquiterapia de baixa taxa de dose (EIFEL 2006). O presente estudo realizou ambos os tratamentos e não encontrou uma potencialização dos efeitos adversos que justificariam a suspensão da braquiterapia, uma vez que a quantificação desses efeitos não se constitui ser objetivo geral ou secundário. Os resultados encontrados podem sugerir a boa tolerabilidade do tratamento concomitante. Ocorreram, no entanto, 27 suspensões de braquiterapia de alta taxa de dose, sendo 9 (33%), no grupo de pacientes que receberam radioquimioterapia, contra 18 (66%) do tratamento exclusivo ($p = 0,06$).

Estes achados confirmam os de TEH et al. (2010) que possuíam 30,8% das 120 pacientes estudadas no estadió IIIB com tratamentos incompletos e apenas 4,2% das pacientes apresentaram complicações gastrointestinais graus 3 e 4 tardias bem como os de ATAHAN et al. (2007) com 4% de toxicidade graus 3 e 4.

Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais e hematológicos com a adição de quimioterapia. Antieméticos geralmente são necessários e, uma especial atenção deve ser dada à neutropenia muito comum na terceira semana de cisplatina semanal. Os estudos que correlacionem efeitos colaterais tardios e radioquimioterapia ainda são escassos (EIFEL 2006).

Quando as metanálises são avaliadas, existe uma grande heterogeneidade nas pacientes de estadió avançado e uma maior proporção de pacientes do estadió inicial, com um claro benefício absoluto de sobrevida global de 10% para o último estadió (DATTA e AGRAWAL 2006; WANG et al. 2011).

Em muitos países em desenvolvimento, o acesso aos quimioterápicos ainda não se tornou uma realidade, em larga escala, pelo que deve ser analisado se a melhoria na estrutura técnica da radioterapia não garantiria um tratamento exclusivo, de igual qualidade (THOMAS 2006). A generalização dos achados de estudos controlados para a população em geral é errônea, pois, menos que 5% das pacientes portadoras de câncer avançado do colo uterino que recebem radioterapia, entram em um estudo controlado (EIFEL 2006).

Além disso, 33 pacientes precisam ser tratadas com radioquimioterapia para uma morte ser evitada (risco relativo absoluto acumulado de 3% em favor da quimioterapia), como referido na revisão de DATTA e AGRAWAL (2006).

Os estudos internacionais apresentam uma grande heterogeneidade de esquemas de tratamento de radio e quimioterapia, uma menor proporção de pacientes portadoras de lesões avançadas e uma melhor condição sócio-econômica e de acesso à saúde das pacientes estudadas. Somando-se a este fato, diferenças raciais e geográficas também contribuem para mais diferenças, impossibilitando uma reprodutibilidade dos resultados internacionais.

O custo não foi o objetivo desta análise, mas, em se considerando as estatísticas do Ministério da Saúde, para 2012, aceitando-se que 80% das pacientes seriam diagnosticadas com tumores avançados, serão gastos mais de R\$ 48 milhões com quimioterapia. O questionamento sobre a real eficácia da quimioterapia se torna relevante num país com recursos escassos na Saúde.

Este estudo não demonstrou vantagem estatística na adição de quimioterapia semanal ao tratamento radioterápico realizado na instituição. Há uma tendência de favorecimento do esquema, apenas. E houve uma tendência de piora da sobrevida global, de longo prazo, das pacientes que receberam seis ou mais ciclos de CDDP (37% vs 53%), sem significância estatística, pelo pequeno número de pacientes. Quarenta e duas pacientes desse grupo (43,3%) receberam de dois a 5 ciclos de quimioterapia, mostrando que quase metade das pacientes não fizeram a dose recomendada pelo *NCCN* 2012 de quimioterapia, tendo, a radioterapia o principal papel no resultado obtido. PEARCEY et al. (2002) também falharam em demonstrar um benefício no controle local e na radioterapia, com a adição de quimioterapia, em 259 pacientes, em estudo randomizado.

De acordo com a conclusão de DATTA e AGRAWAL (2006), o papel da radioquimioterapia nos tumores avançados ainda necessita de estudos prospectivos

fase III melhor desenhados e até lá, o tratamento deveria ser oferecido seletivamente, para pacientes jovens, com tumores volumosos e agressivos, prezando pela técnica apurada de radioterapia.

Na análise multivariada da idade nos grupos de tratamento deste estudo, o grupo 3 que recebeu radioquimioterapia apresentou sobrevida de 38% para pacientes abaixo de 50 anos e 52% para pacientes com 50 anos ou mais de idade (Hazard Ratio = 0,68; IC 95%: 0,54-0,86; $p = 0,00$). Estes achados corroboram com a conclusão acima mencionada que as pacientes jovens apresentam um benefício maior da radioquimioterapia.

A quimioterapia adjuvante deverá ser melhor avaliada, no futuro mas, os resultados parecem ser promissores (DATTA e AGRAWAL 2006; DUEÑAS-GONZÁLES 2011).

O futuro da braquiterapia de alta taxa de dose será a incorporação dos avanços de imagem, advindos da verificação e redução do volume de tratamento pélvico (*beam's eye view*), da tomografia computadorizada e da ressonância magnética para a especificação da dose de prescrição no volume ao invés da atual especificação no ponto A (VISWANATHAN e ERICKSON 2010).

Uma melhoria nas técnicas de radioterapia tridimensional pélvica poderá demonstrar a superioridade do método como tratamento exclusivo (DUNST e HAENSGEN 2001). A mudança de paradigma necessita, porém, de tempo para que ocorra uma mudança filosófica, mesmo nos países mais desenvolvidos (VISWANATHAN e ERICKSON 2010).

Com os recentes avanços na obtenção de marcadores tumorais e de angiogênese através de imunohistoquímica, e medidas da oxigenação na

microvasculatural tumoral, como demonstrados em alguns estudos, novas direções no tratamento do câncer do colo uterino começam a aparecer (LONG 2003). O estudo da heterogeneidade genética intratumoral, durante o tratamento, como pesquisado por COOKE et al. (2011) abre novas perspectivas sobre a falha pélvica, e a doença persistente, devido às subpopulações celulares selecionadas por mudanças dinâmicas, durante o tratamento, após a quinta semana de radioquimioterapia.

6 CONCLUSÕES

A adição de quimioterapia semanal, com cisplatina 40 mg/m², à radioterapia com 54 Gy na pelve e 30 Gy de braquiterapia de alta taxa de dose não demonstrou, nessa população, uma vantagem nem na sobrevida, nem no controle local ($p = 0,67$ e $p = 0,11$, respectivamente). Sugere-se que a radioquimioterapia seja empregada em pacientes com idade inferior a 50 anos, tumores volumosos (> 4 cm) e função renal preservada, com o objetivo de assegurar 36,2% de controle local e 38% de sobrevida.

A idade abaixo de 55 anos e o comprometimento parametrial bilateral, foram os fatores prognósticos clínicos que afetaram, negativamente, a sobrevida $p = 0,000$ e $p = 0,003$, respectivamente na análise multivariada.

A semana de realização de braquiterapia de alta taxa de dose, até a quinta semana contada do início da radioterapia externa, afetou, positivamente, o controle local ($p = 0,032$) e a sobrevida ($p = 0,009$).

Estudos prospectivos bem desenhados que incluam questionários de qualidade de vida assim como análise de intenção de tratamento para a avaliação do custo-benefício e, respeitando as diferenças raciais e geográficas, se fazem necessários, para avaliação do impacto da adição de quimioterapia à radioterapia. Os estudos internacionais apresentam diferenças de populações estudadas, técnicas e doses de radioterapia, drogas e dose de quimioterapia, além, de desenhos de estudos heterogêneos. Estes fatores trazem um bias de seleção que interferem na aplicação de radioquimioterapia na prática clínica diária, sem que seja possível uma generalização.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aisem S. **Braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento do colo uterino: resultados de controle local, sobrevida e complicações**. São Paulo; 2003. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da USP].

Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim Nova** 2005; 28:118-29.

Al-Mansour Z, Verschraegen C. Locally advanced cervical cancer: what is the standard of care? **Curr Opin Oncol** 2010; 22:503-12.

Atahan IL, Onal C, Ozyar E, et al. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. **Int J Gynecol Cancer** 2007; 17:833-42.

Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 38:969-78.

Borowsky ME, Elliot KS, Pezzullo JC, et al. A retrospective review of 15 years of radical radiotherapy with or without concurrent cisplatin and/or 5-fluorouracil for the treatment of locally advanced cervical cancer. **Bull Cancer** 2005; 92:E19-24.

Buzaid AC, Maluf FC. **Manual de oncologia clínica do Brasil**. [documento da internet]. Disponível em: <URL:<http://mocbrasil.com/manual/>> [2011 dez 11]

Campos C, Salvajoli JC, Novaes PE, et al. External radiotherapy for locally advanced cervical cancer: the influence of the timing of pelvic external irradiation and high dose rate brachytherapy in the local control and 5 and 10 years survival rates. **Radiother Oncol** 2010; 96(supp1):S299. [Presented at ESTRO 29 Barcelona, Spain. September 12-12, 2010]

Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. **Radiother Oncol** 2003; 67:69-76.

Cooke SL, Temple J, Macarthur S, et al. Intra-tumoral genetic heterogeneity and poor chemoradiotherapy response in cervical cancer. **Br J Cancer** 2011; 104:361-8.

Datta NR, Agrawal S. Does the evidence support the use of concurrent chemoradiotherapy as a standard in the management of locally advanced cancer of the cervix, especially in developing countries? **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2006; 18:306-12.

Duclos M, Souhami L, Corms R, et al. Cervical cancer: timing of high-dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 58(Suppl 1):S14.

Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. **J Clin Oncol** 2011:1678-85.

Dunst J, Haensgen G. Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: recommendations for chemotherapy. **Strahlenther Onkol** 2001; 177:635-40.

Eifel PJ, Winter K, Morris M, 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.

Eifel PJ. Chemotherapy in the treatment of cervical cancer. **Semin Radiat Oncol** 2006; 16:177-85.

Erridge SC, Kerr GR, Downing D, et al. The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. **Radiother Oncol** 2002; 63:59-66.

Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 24:197-204.

Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:1123-35.

Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. **Radiother Oncol** 1995; 35:107-17.

Gibbons SK, Keys HM. Advanced cervical cancer. **Curr Treat Opin Oncol** 2000; 1:157-60.

Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 27:1051-6.

Glynne-Jones R, Hoskin P. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before chemoradiation: a flawed paradigm? **J Clin Oncol** 2007; 25:5281-86.

Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. **Cochrane Database Syst Rev** 2001a; (4):CD002225.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. **Lancet** 2001b; 358:781-6.

Hacker NF, Ngan HYS, Benedet JL. **Staging classification and clinical practice guidelines for gynecological cancers**. 2nd ed. Limerick; Elsevier; 2000. Staging classification; p.37-52.

Hong JH, Chen MS, Lin FJ, Tang SG. Prognostic assessment of tumor regression after external irradiation for cervical cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991; 22:913-7.

Hoskin PJ, Bownes P. Innovative Technologies in Radiation Therapy: Brachytherapy. **Semin Radiat Oncol** 2006; 16:209-17.

Hreshshyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1979; 5:317-22.

[ICRU] International Commission on Radiation Units and Measurements. **Dose and volume specification for reporting intracavitarytherapy in gynecology**. USA: Intl Commission on Radiation; 1985. p.1-20.

Kazumoto T, Kato S, Tabushi K, et al. High dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinomas with lower vaginal infiltration. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:1157-66.

Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. **Clin Cancer Res** 2008; 14:5236-41.

Lanciano RM, Won M, Coia LR, et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991; 20:667-76.

Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 43:763-75.

Long HJ 3rd. Current research directions for locally advanced cervix cancer. **Curr Oncol Rep** 2003, 5:468-72.

Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix:an experience of 1992 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:1185-91.

Magné N, Chargari C, Vicenzi L, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. **Cancer Treat Rev** 2008; 34:671-81.

Malfetano J, Keys H, Kredentser D, et al. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. **Cancer** 1993; 71:3703-6.

Mayer A, Nemeskéri C, Petneházi C, et al. Primary radiotherapy of stage IIA/B-IIIB cervical carcinoma: a comparison of continuous versus sequential regimens. **Strahlenther Onkol** 2004; 180:209-15.

Mayr NA, Yuh WT, Zheng J, et al. Tumor size evaluated by pelvic examination compared with 3-D MR quantitative analysis in the prediction of outcome for cervical cancer. **Int J Radiation Oncol Biol Phys** 1997; 39:395-404.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa /2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2012 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2011a.

Ministério da Saúde. DataSUS. [documento da internet]. Disponível em: <URL:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe>> [2011b dez 10]

Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. **Gynecol Oncol** 2007; 105:427-33.

Montana GS, Fowler WC, Varia MA, et al Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. **Cancer** 1986; 57:148-54.

Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48:201-11.

[NCCN]. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer**. 2012. Available from: <URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf> [2011 nov 20]

Novaes PERS. **Fatores clínicos e técnicos relacionados ao prognóstico do carcinoma espinoceleular avançado do colo uterino (estádio IIIB) tratado por radioterapia externa e braquiterapia de alta taxa de dose.** São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da USP].

Pearcey R, Brundage M, Drouin P, 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.

Patel FD, Rai B, Mallick I, et al. High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 62:125-30.

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 105:103-4.

Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. 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; 32:1527-9.

Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, et al. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2009; 74:140-6.

Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 43:359-66.

Roman TN, Souhami L, Freeman CR, et al. High dose rate afterloading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 20:921-6.

Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? **Ann Oncol** 2006; 17(suppl 10):s224-9.

Saibishkumar EP, Patel FD, Sharma SC, et al. Prognostic value of response to external radiation in stage IIIB cancer cervix in predicting clinical outcomes: a retrospective analysis of 556 patients from India. **Radiother Oncol** 2006; 79:142-6.

Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, 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 brachytherapy tolerable? **Int J Gynecol Cancer** 2006; 16:277-82.

[SBRT] Sociedade Brasileira de Radioterapia. **Radioterapia baseada em evidências: recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Radioterapia; 2011.

Sood BM, Gorla G, Gupta S, et al. Two fractions of high-dose-rate brachytherapy in the management of cervix cancer: clinical experience with and without chemotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:702-6.

Souhami L, Corns R, Duclos M, et al. Long-term results of high-dose brachytherapy in cervix cancer using a small number of fractions. **Gynecol Oncol** 2005; 97:508-13.

Symonds P, Kirwan J, Williams C. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. **Cochrane Database Syst Rev** 2004; (1):CD003918.

Teh J, Yap SP, Tham I, et al. Concurrent chemoradiotherapy incorporating high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical carcinoma: survival outcomes, patterns of failure, and prognostic factors. **Int J Gynecol Cancer** 2010. 20:428-33.

Thomas G. Cervical cancer: treatment challenges in the developing world. **Radiother Oncol** 2006; 79:139-41.

Vale C, Tierney JF, Stewart LA, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. **J Clin Oncol** 2008; 26:5802-12.

Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy - a meta-analysis of clinical trials. **J Exp Clin Cancer Res** 2009; 28:47.

Viswanathan A, Erickson B. Three-dimensional imaging gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2010; 76:104-9.

Wang CJ, Huang EY, Sun LM, et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 59:179-89.

Wang N, Guan QL, Wang K, et al. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet** 2011; 283:103-8.

Wang X, Liu R, Ma B, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2010; 7:CD007563.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN. 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 Gynecology Group Study. **J Clin Oncol** 1999; 17:1339-48.

Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V. Radiation Therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. **Strahlenther Onkol** 2005; 181:545-50.

Anexo 1 - Modelo da ficha de coleta de dados

FORMULÁRIO DE DADOS

Ficha N°: _____

1-Nome: _____

2-Prontuário: _____

3-Data de Nascimento: ____/____/____

4-Idade: _____ 5-Telefone: _____

6-Estado Civil:

- 1-() Solteira
- 2-() Casada
- 3-() Divorciada
- 9-() S.I.

7-Procedência:

- 1-() Capital
- 2-() Interior
- 3-() Outro Estado
- 9-() S.I.

8-Comorbidades:

- 1-() HAS
- 2-() DM
- 3-() Outras
- 9-() S.I.

9-Estadiamento:

- 1-() II B
- 2-() III B

10-Estádio T:

- 1-() T ≤ 4cm
- 2-() T > 4cm
- 9-() S.I.

11-Paramétrio:

- 1-() Unilateral
- 2-() Bilateral
- 9-() S.I.

12-Extensão vaginal inferior:

- 1-() SIM
- 2-() NÃO
- 9-() S.I.

13-Data do Diagnóstico: ____/____/____

14-Diagnóstico:

- 1-() Carcinoma
- 2-() Adenocarcinoma
- 3-() HPV
- 4-() Outro
- 9-() S.I.

15- Grau do Tumor:

- 1-() G1
- 2-() G2
- 3-() G3
- 9-() S.I.

16-Tratamento de Radioterapia:

- 1-() Completo
- 2-() Incompleto

RADIOTERAPIA EXTERNA

17-Início: ____/____/____

18-Término: ____/____/____

19-Dose Total:

- 1-() 5400cGY
- 2-() 5940cGY
- 3-() Outra
- 9-() S.I.

20-Suspensão da Radioterapia:

- 1-() SIM
- 2-() NÃO
- 9-() S.I.

21-Motivo da Suspensão:

- 1-() Aparelho
- 2-() Feriado
- 3-() Reações Adversas
- 4-() Outros
- 9-() S.I.

22-Total de dias de tratamento:

- 1-() ≤ 50 dias
- 2-() > 50 dias

HDR

23-Início: ____/____/____

24-Término: ____/____/____

25-Quantidades de inserções:

- 1-() 1
- 2-() 2
- 3-() 3
- 4-() 4
- 9-() S.I.

26-Dose Total ponto A:

- 1-() 2400cGY
- 2-() Outra
- 9-() S.I.

27-Início HDR vs Início Radioterapia:

_____ dias.
_____ semanas.

28- Suspensão da HDR:

- 1-() SIM
- 2-() NÃO
- 9-() S.I.

29-Motivo da suspensão:

- 1-() Aparelho
- 2-() Feriado
- 3-() Reações Adversas
- 4-() Outros
- 9-() S.I.

30-Colo 1ª inserção HDR:

- 1-() Tumor Residual Macroscópico
- 2-() Fibrose
- 3-() Sem tumor
- 9-() S.I.

FOLLOW-UP

31-Data: ____/____/____.

31.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

31.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

32-Data: ____/____/____.

32.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

32.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

33-Data: ____/____/____.

33.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

33.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

34-Data: ____/____/____.

34.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

34.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

35-Data: ____/____/____.

35.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

35.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

36-Data: ____/____/____.

36.1- Status:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

36.2- Citologia:

- 1-() Positivo
- 2-() Negativo

37- Resposta ao Tratamento:

- 1-() Completa
- 2-() Parcial
- 3-() Sem Resposta
- 9-() S.I.

38- Tempo de Resposta Completa:

- 1-() ≤ 3 meses
- 2-() > 3 meses
- 9-() S.I.

39-Data do óbito: ____/____/____.

40-Causa do Óbito:

- 1-() VSD
- 2-() VCD
- 3-() Morto pelo câncer
- 4-() Morto por outra causa
- 5-() Morto por causa ignorada
- 6-() S.I.

41-Sobrevida: _____.

42-Controle Local: _____.

Anexo 2 - Autorizações do CEP



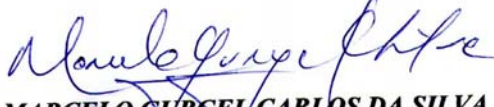
Fortaleza, 05 de agosto de 2008.

Projeto 30/2008 - Radioterapia exclusiva para câncer avançado do colo uterino: influência da seqüência da radioterapia externa e braquiterapia da alta taxa de dose no controle local e sobrevida em 10 anos.

Pesquisadora responsável: Conceição Aparecida Machado de Souza Campos

Levamos ao seu conhecimento que o projeto de sua responsabilidade, acima referenciado, foi apresentado na reunião do CEP, de 31/07/2008, merecendo o seguinte parecer: **APROVADO**, e podendo, portanto, entrar em execução.

Cordiais Saudações,


MARCELO GURGEL CARLOS DA SILVA
PRESIDENTE DO CEP/ECO/ICC

ESCOLA CEARENSE DE ONCOLOGIA - ECO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
INSTITUIÇÃO SEM FINS LUCRATIVOS - DECRETO Nº 73.346 – DE 20 DE DEZEMBRO DE 1973
Rua: Papi Júnior, 1222 - Rodolfo Teófilo – Fortaleza - CE. - Cep.: 60430-230
Fone (85) 3288-4508 Fax: (85) 3288-4653

TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, **Conceição Aparecida Machado de Souza Campos** na qualidade investigador (a) principal do projeto Avaliação da sobrevida em 5 anos do câncer do colo uterino IIIB tratado com radioterapia exclusiva e radioquimioterapia e, portanto, com interesse especial no levantamento de informações, informo o seguinte:

- os prontuários selecionados para revisão, serão manuseados de forma a não danificá-los;
- o levantamento de informações não envolve ônus financeiro, nem riscos e prejuízos à instituição;
- os dados contidos nos prontuários serão mantidos em sigilo, com preservação da identidade dos pacientes.

Coloco-me à disposição do HC-ICC, para prestar outros esclarecimentos acerca do levantamento.

Conceicao A. M. de S. Campos

Investigador

AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Aprovação do levantamento, pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Marcelo Gurgel Carlos da Silva

Dr. Marcelo Gurgel Carlos da Silva

Presidente do CEP/ICC

Autorizo o acesso ao SAME, por parte do investigador, para realização de pesquisa nos prontuários de interesse deste levantamento, já aprovado pelo CEP.

Dr. Mário Barreto
Hospital do Câncer

Dr. Mário Barreto de Moura Filho

Diretor Geral do HC/ICC

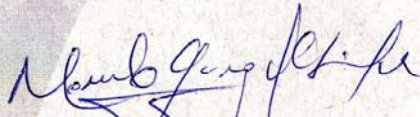
Fortaleza, 29 de abril de 2010.

Processo 014/2010 - Avaliação da sobrevida em 5 anos do câncer do colo uterino IIIB tratado com radioterapia exclusiva e radioquimioterapia.

Pesquisadora Responsável: Conceição Aparecida Machado de Souza Campos

Informamos que o projeto de sua responsabilidade, acima referenciado, foi apresentado na reunião do CEP, de 29/04/2010, merecendo o seguinte parecer: **aprovado.**

Atenciosamente,



MARCELO GURGEL CARLOS DA SILVA

Presidente

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Instituto do Câncer do Ceará - ICC



Dr. Antônio Barreto
Hospital do Câncer
Diretor Geral