

ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA

**RADIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DO
ENDOMÉTRIO IB: COMPARAÇÃO HISTÓRICA ENTRE
REGIMES DE TRATAMENTO EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

**Unicamp
2009**

ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA

**RADIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DO
ENDOMÉTRIO IB: COMPARAÇÃO HISTÓRICA ENTRE
REGIMES DE TRATAMENTO EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Ciências Médicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

**Unicamp
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Ol4r

Oliveira, Antonio Carlos Zuliani de
Radioterapia adjuvante no câncer do endométrio IB:
comparação histórica entre regimes de tratamento em uma
mesma instituição / Antonio Carlos Zuliani de Oliveira.
Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: Gustavo Antonio de Souza
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer do endométrio. 2. Radioterapia. 3. Braquiterapia.
I. Souza, Gustavo Antonio de. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Adjuvant radiotherapy for IB endometrial cancer: historic comparison between treatment regimens in a same institution

Keywords:

- Endometrial Neoplasms
- Radiotherapy
- Braquiterapy

Titulação: Mestrado em Tocoginecologia

Área de concentração: Ciências Médicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza
Prof. Dr. Wladimir Nadalin
Profª. Drª. Maria Salete Costa Gurgel

Data da defesa: 26 – 08 – 2009

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

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**Aluno: ANTONIO CARLOS ZULIANI DE OLIVEIRA****Orientador: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA****Membros:**

1.

2.

3.

N. e Sol bone

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

Data: 26/08/2009

Dedico este trabalho...

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

***...A minha esposa,
Carolina,
por estar sempre ao meu lado,
me apoiando nos momentos difíceis.***

***...A minha filha,
Ana Clara,
por iluminar meus dias com seu sorriso.***

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

Agradecimentos

*Ao Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza, pela paciência, apoio e incentivo nesses anos.
Amigo e “Professor orientador” nos momentos de necessidade.*

*À Profa. Dra. Áurea Akemi Abe Cairo, por gentilmente ceder os nomes e registros das
mulheres tratadas antes de 1996, constituindo o grupo-controle deste estudo.*

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

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

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

*À Dra. Carla Cristina dos Santos Watanabe, pela colaboração na coleta de dados do
grupo de tratamento.*

À Enfermeira Ana Francisca Vaz pelos seus conselhos, sempre muito pertinentes.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	viii
Summary	x
1. Introdução	12
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo geral	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. Publicação.....	21
4. Conclusões.....	40
5. Referências Bibliográficas.....	41
6. Anexos	48
6.1. Anexo 1 – Instrumento para Coleta de Dados	48
6.2. Anexo 2 – Toxicidade do Trato Geniturinário (39)	50
6.3. Anexo 3 – Toxicidade do Trato Gastrointestinal (39).....	51
6.4. Anexo 4 – Sobrevida Livre de Doença por Época de Tratamento.....	52
6.5. Anexo 5 – Sobrevida Global por Época de Tratamento.....	53
6.6. Anexo 6 – Sobrevida Livre de Doença e Risco Relativo.....	54
6.7. Anexo 7 – Sobrevida Global e Risco Relativo	55
6.8. Anexo 8 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	56

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ASTEC – *A Study in the Treatment of Endometrial Cancer*

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

GOG – *Gynecologic Oncology Group*

Gy – Gray (dose de radiação absorvida, unidade do Sistema Internacional)

HDRB – *High dose rate brachytherapy* (Braquiterapia de alta taxa de dose)

HTA – Histerectomia total abdominal

ICRU – *International Commission on Radiation Units and Measurements*

LDRB – *Low dose rate brachytherapy* (Braquiterapia de baixa taxa de dose)

MV – Megavolt(s)

NNT – Número necessário de tratamentos

PORTEC – *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*

RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*

SOB – Salpingo-ooforectomia bilateral

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivos: Comparar os índices de sobrevida global, intervalo livre de doença e toxicidade nas diferentes técnicas de radioterapia pós-operatória para câncer do endométrio estágio IB, graus histológicos 1 e 2. **Métodos:** Conduziu-se uma comparação histórica entre tratamentos, em que foram incluídas 133 mulheres com adenocarcinoma endometrióide do endométrio estágio IB, graus histológicos 1 e 2, com seguimento mínimo de cinco anos, tratadas no CAISM/UNICAMP de 1988 a 2004. A teleterapia (grupo Tele) foi realizada em 22 pacientes, de 1988 a 1996, no aparelho de megavoltagem acelerador linear 10MV, utilizando a técnica de quatro campos. A dose total média em pelve foi de 46,2 Gy, em frações diárias de 1,8 a 2,0 Gy, cinco vezes por semana. A braquiterapia de baixa taxa de dose (grupo LDRB) foi realizada entre 1992 e 1995, em 19 mulheres, com uma inserção de Césio 137 de 60 Gy. Quatorze mulheres não receberam tratamento adjuvante com radioterapia (grupo Sem RT), tendo sido operadas entre 1990 e 1996. A braquiterapia de alta taxa de dose foi realizada em 78 pacientes (grupo HDRB), de 1996 a 2004, em cinco inserções semanais de 7Gy cada, prescritos a 0,5cm do cilindro vaginal, com 4 cm de extensão. As toxicidades aguda e tardia foram avaliadas de acordo com a escala *Common Toxicity Criteria and the*

Radiation Therapy Oncology Group Toxicity Criteria. O tempo de sobrevida foi descrito por curvas de sobrevida, gerados pelo método de Kaplan-Meier, onde os tempos associados aos grupos de tratamento foram comparados. Foi considerado o nível de significância estatística de 5%. **Resultados:** A Sobrevida livre de doença aos 5 anos foi 94,6% para o grupo HDRB, 94,1% para o grupo LDRB, 100% para o grupo Tele e 100% para o grupo Sem RT ($p=0,681$). A Sobrevida global aos 5 anos foi de 86,6% para o grupo HDRB, 89,5% para o grupo LDRB, 90% para o grupo Tele e 90% para o grupo Sem RT ($p=0,962$). A toxicidade tardia à radioterapia graus 1 e 2 foi de 18% para o grupo HDRB, de 10,5% para o grupo LDRB e de 1% para o grupo Tele. A toxicidade tardia graus 3 a 5 não ocorreu no grupo HDRB, mas foi de 5,3% no grupo LDRB e de 27,3% para o grupo Tele ($p<0,001$). A piora da toxicidade severa teve relação com a dose de radioterapia maior que 45Gy ($p<0,001$). **Conclusões:** As pacientes submetidas à teleterapia adjuvante apresentaram toxicidade muito alta, o que contra-indica esse tratamento para essas pacientes, principalmente com doses maiores que 45Gy. Pode ainda haver um papel para a braquiterapia de alta taxa de dose na adjuvância desses casos, mas ainda há a necessidade de ensaios controlados aleatorizados.

Summary

Objectives: To compare the rates of overall survival, disease-free survival and toxicity in different techniques of postoperative radiotherapy for stage IB, histologic grades 1 and 2 endometrial cancer. **Methods:** A historical comparison between treatments was made, including 133 women diagnosed with stage IB, histologic grades 1 and 3 endometrial endometrioid adenocarcinoma. Minimum follow-up was 5 years. Treatment was provided from 1988 to 2004 in our institution. From 1988 to 1996, teletherapy (Tele group) was administered by a 10 MV linear accelerator to 22 patients using a four-field technique. Mean pelvic dose was 46.2 Gy in 1.8-2 Gy daily fractions, five times a week. Between 1992 and 1995, low-dose-rate brachytherapy (LDRB group) was given to 19 women with insertion of cesium-137, at a dose of 60 Gy. Between 1990 and 1996, fourteen women underwent surgery and received no adjuvant radiotherapy (NO RT group). From 1996 to 2004, high-dose-rate brachytherapy was given to 78 patients (HDRB group), at a dose of 7Gy in five fractions per week. Prescription dose was delivered at 0.5 cm depth from the surface of the vaginal cylinder, which was 4 cm in length. Acute and late toxicities were scored according to the Common Toxicity Criteria scale and the Radiation Therapy Oncology Group

Toxicity Criteria. Survival time was described by survival curves, generated by the Kaplan-Meier method, comparing time periods associated with treatment groups. A statistical significance level was set at 5%. **Results:** The 5 year-disease-free survival was 94.6% for the HDRB group, 94.1% for the LDRB group, 100% for the Tele group and 100% for the NO RT group ($p=0.681$). The 5-year overall survival was 86.6% for the HDRB group, 89.5% for the LDRB group, 90% for the Tele group and 90% for the NO RT group ($p = 0.962$). Late grade 1 and 2 radiotherapy-related toxicity occurred in 18% of the HDRB group, 10.5% of the LDRB group, and 1% of the Tele group. Late grade 3-5 toxicity did not occur in the HDRB group, but occurred in 5.3% of the LDRB group and 27.3% of the Tele group ($p < 0.001$). Worsening of severe toxicity was related to a radiation dose higher than 45Gy ($p < 0.001$). **Conclusion:** Patients undergoing adjuvant teletherapy had more severe toxicity, contraindicating this treatment for these patients, especially at doses above 45Gy. There may be a role for adjuvant HDRB in the treatment of these women. However, further randomized controlled trials are still needed to clarify these points.

1. Introdução

O número de casos novos de câncer do endométrio estimados para os Estados Unidos da América em 2008 foi de 40.100, com 7.470 óbitos previstos, segundo o Instituto Nacional do Câncer Americano (1). A incidência registrada entre 1975 e 2004 foi de 26,2 casos novos a cada 100 mil mulheres (2).

De acordo com o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 1988, câncer de endométrio estágio I é aquele limitado ao corpo do útero. No estágio IA está limitado ao endométrio, sem invadir o miométrio. No estágio IB o câncer envolve menos da metade da espessura do miométrio, e no estágio IC há invasão maior ou igual à metade da parede do corpo do útero (3).

Radioterapia é o tratamento com radiações ionizantes e pode ser feita a distância, sendo chamada de teleterapia, ou em contato direto, quando se chama braquiterapia. A braquiterapia pode ser de alta, média ou baixa taxa de dose. Segundo a International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), a alta taxa de dose ocorre quando a radiação é fornecida em uma taxa

maior que 12Gy/hora, e a baixa taxa de dose entre 0,4 e 2Gy/hora. A média taxa de dose é definida entre 2 e 12Gy por hora (4).

A cirurgia é o principal tratamento no câncer do endométrio estágio I, sendo consenso, desde antes da metade do século passado, com a realização da histerectomia total abdominal (HTA) e salpingo-ooforectomia bilateral (SOB). Antes de 1988, a cirurgia tinha como objetivo avaliar o útero para indicação de adjuvância. Desde 1988, a FIGO e o GOG preconizam lavado peritoneal e omentectomia, associados à linfadenectomia total em nódulos linfáticos pélvicos e para-aórticos, com fins terapêuticos (5, 6). Essa indicação foi baseada em descrições de casuística, estudos não randomizados, que evidenciaram benefício na sobrevida com esse procedimento (7,8), embora outros estudos observacionais não confirmem esse achado (9). Alguns autores defendem a linfadenectomia pélvica e para-aórtica (10-12), enquanto outros sugerem apenas amostragem ou retirada de nódulos linfáticos suspeitos (13-15). No CAISM/UNICAMP a linfadenectomia vem sendo utilizada desde 1989, adequando-se aos protocolos da época (16).

Estudos mais recentes, multicêntricos e com aleatorização de pacientes questionam a linfadenectomia radical, devido à morbidade do procedimento. O estudo ASTEC incluiu 1.408 mulheres com doença inicial, de 85 centros, submetidas à HTA, SOB, lavado peritoneal e palpação de nódulos linfáticos, e o grupo de comparação recebeu cirurgia convencional com linfadenectomia. Em um seguimento médio de 37 meses houve diferença de 1% na sobrevida global e de 6% na sobrevida livre de doença, ambos sem significância estatística. O

estudo concluiu pela contra-indicação da linfadenectomia pélvica de rotina fora de estudos clínicos (17).

Outro estudo aleatorizado incluiu 516 mulheres estágio I, em que 264 receberam linfadenectomia pélvica e 250 não foram submetidas a esvaziamento ganglionar. Em um seguimento médio de 49 meses não houve diferença significativa para os índices de sobrevida. A sobrevida livre de doença foi de 81% para linfadenectomia e 81,7% para sem linfadenectomia, e a sobrevida global foi de 85,9% para linfadenectomia e 90% para sem linfadenectomia (18). Esses dois importantes estudos levam à contra-indicação da linfadenectomia, nos dias de hoje.

O fator prognóstico mais relevante para o câncer de endométrio é o estágio cirúrgico FIGO, seguido pelo tipo histológico e grau de diferenciação histológica. A invasão distal do útero e uma maior profundidade de invasão miometrial, dentro de um mesmo estágio, são relatadas como fatores de pior prognóstico, e a invasão do espaço vascular é considerada como fator prognóstico independente dos demais. Outro fator descrito como prognóstico é a idade, com piora dos resultados para pacientes com idade maior que 60 anos (19-21).

A radioterapia é usada como tratamento complementar, eliminando a doença microscópica residual. A teleterapia adjuvante tem como objetivo irradiar regiões com risco potencial de doença microscópica, como a vagina superior, ligamentos parametrais e nódulos linfáticos regionais. A braquiterapia pós-operatória trata apenas a vagina, diminuindo o efeito da radiação nos trato urinário e gastrointestinal. A literatura médica não tem definida – para as pacientes

portadoras de neoplasia de endométrio, estágio IB, graus histológicos 1 e 2 – qual a melhor adjuvância: teleterapia (22,23), braquiterapia de alta taxa de dose (24, 25) ou braquiterapia de baixa taxa de dose (26, 27). Há, ainda, autores que questionam a indicação de adjuvância actínica (28,29). Essa divergência na literatura leva à grande variação no tipo de tratamento actínico complementar, quando ele é indicado, e até a não indicação dele.

No serviço de Radioterapia do CAISM-UNICAMP, até 1996, mulheres portadoras de adenocarcinoma endometrióide estágio IB, graus 1 e 2, recebiam condutas não homogêneas. Aquelas com fatores de pior prognóstico, como invasão angiolinfática e grau histológico 2, eram preferencialmente submetidas à radioterapia externa. Aquelas com indicadores de baixo risco, como grau histológico 1 e ausência de envolvimento vascular, recebiam braquiterapia de baixa taxa de dose ou eram apenas observadas. Após 1996, quando foi adquirido o aparelho de braquiterapia de alta taxa de dose, adotou-se uma única conduta. Desde então, essas mulheres vêm sendo tratadas exclusivamente com braquiterapia de alta taxa de dose, complementar, após a cirurgia.

Aalders et al. (30) publicaram um estudo aleatorizado com 540 pacientes estádios IB e IC, incluindo IB, grau histológico 1. As pacientes foram operadas com HTA e SOB, sem linfadenectomia, e receberam braquiterapia de baixa taxa de dose em fundo vaginal, na dose de 6000cGy. Foram então aleatorizadas em dois grupos: observação e teleterapia em pelve, dose de 4000cGy. Em um seguimento de três a dez anos, o grupo que recebeu teleterapia apresentou menor índice de recidivas pélvica e vaginal (1,9% x 6,9%, $p<0,01$), mas sem melhora

na sobrevida global. Pacientes com estágio IC, grau histológico 3 e invasão linfovascular apresentaram maiores índices de recidiva e óbito do que as que não tiveram invasão (26,7% x 9,1%, $p < 0,01$).

O estudo PORTEC incluiu 715 pacientes com estágio I, de 19 centros de radioterapia. Foram recrutadas mulheres cujas biópsias evidenciavam grau histológico 1 e invasão maior que 50% do miométrio, grau histológico 2 com qualquer invasão e grau histológico 3 com invasão do miométrio menor que 50%. Elas foram submetidas à HTA + SOB, sem esvaziamento linfático de rotina, mas com palpação e biópsia dos nódulos suspeitos. Após a operação, foram aleatorizadas entre teleterapia adjuvante com 4600 cGy ou nenhum outro tratamento. Em um seguimento médio de 52 meses, em cinco anos, houve uma redução significativa das recidivas locais (4% x 14% , $p < 0,001$), mas piora da toxicidade. Não foi encontrada diferença significativa quanto à sobrevida em cinco anos (81% x 85%), $p = 0,31$ (31).

Dados do estudo PORTEC foram atualizados com seguimento médio de 94 meses, apresentando recidivas locais de 5% em dez anos no grupo com radioterapia e 17% no grupo sem radioterapia ($p < 0,0001$), e sobrevida global de 66% em dez anos para o grupo com radioterapia e de 73% para o grupo sem radioterapia ($p = 0,09$), mostrando novamente que a radioterapia influenciou no controle local mas não teve impacto na sobrevida, mesmo excluindo-se as pacientes estágio IB grau histológico 1, após revisão patológica (32).

O estudo GOG 99 incluiu 448 portadoras de neoplasia do corpo do útero, de estádios IB, IC e II (doença oculta), sendo que apenas 392 (88%) foram consideradas elegíveis. A cirurgia consistiu em HTA, SOB, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, e posterior aleatorização entre teleterapia com 5040cGy em pelve ou nenhum outro tratamento adicional. Com seguimento médio de 68 meses, o grupo submetido à radioterapia externa teve redução de 58% ($p=0,007$) no risco de recidiva. A sobrevida estimada em quatro anos para o grupo-controle foi de 86%, e de 92% para o grupo submetido à radioterapia. Essa melhora na sobrevida não alcançou significância estatística ($p=0,557$). Os autores concluíram que a radioterapia diminui os riscos de recidiva, mas deveria ser utilizada apenas em mulheres com idade maior que 70 anos, presença de invasão linfovascular, no estágio IC e graus histológicos 2 e 3 (33).

Um ensaio controlado randomizado, realizado na Argentina, incluiu 123 mulheres com carcinoma endometrióide, estádios IB e IC, graus histológicos 2 e 3. Todas foram submetidas à HTA, SOB, linfadenectomia pélvica, para-aórtica e lavado peritonal, e então randomizadas em dois grupos, observação e teleterapia com 5000cGy em pelve. Em um seguimento de 12 a 84 meses, a sobrevida livre de doença foi de 88% para o grupo submetido à radioterapia e de 79% para o grupo-controle, e a sobrevida global foi de 92% para o grupo irradiado e 80% para o grupo que não recebeu tratamento adicional. Esses resultados não apresentaram diferença estatística significativa (34).

Uma meta-análise avaliou o benefício da adjuvância com radioterapia externa em portadoras de neoplasia do corpo do útero estágio I. Com quatro

ensaios controlados aleatorizados incluídos, 1.770 pacientes foram analisadas, sendo 870 no grupo de tratamento e 900 no grupo-controle. Houve redução de 72% no risco de recorrência loco-regional, com $p < 0,00001$, com número necessário de tratamentos (NNT) de 16,7 para prevenir uma recidiva. Não houve diferença entre os índices de recidiva a distância, sobrevida global, e mortes por câncer de endométrio. Os autores concluem que a teleterapia acarreta um risco inerente de toxicidade e deveria ser evitada nos casos de câncer de endométrio com baixo risco, ou seja, nos estádios 1A, 1B e graus histológicos 1 e 2, devido ao baixo risco de recidiva e alto índice de complicações (35).

Outra meta-análise incluiu 2.011 pacientes, com objetivo de avaliar o impacto da radioterapia adjuvante, apenas quanto à sobrevida global, para doença inicial, riscos intermediário e alto. Esse estudo não encontrou benefício na adição de radioterapia, com *hazard ratio* de 1,04 e intervalo de confiança de 95% de 0,84 a 1,29 ($p=0,38$). A única variável dependente avaliada foi sobrevida global; entretanto não houve avaliação do impacto da radioterapia no controle local (36).

Todos esses estudos citados mostram benefício para o controle local com a adição de radioterapia, quando avaliada em seguimento adequado. Mas todos, sem exceção, não evidenciam melhora na sobrevida global. Utilizam apenas teleterapia, não havendo um único ensaio controlado randomizado que compare adjuvância com ou sem braquiterapia, que teste teleterapia *versus* braquiterapia adjuvante, ou compare braquiterapia de alta taxa de dose com a de baixa taxa de dose.

Piver relatou que entre 92 pacientes tratadas com braquiterapia de baixa taxa de dose, 1% apresentou toxicidade severa, e que de 41 submetidas à teleterapia, 9% apresentaram toxicidade grave (26). Cengiz descreveu 9% de toxicidade graus 3 e 4 com teleterapia em 78 pacientes, e nenhum caso de toxicidade graus 3 e 4 em 31 mulheres tratadas com braquiterapia, de alta ou baixa taxa de dose (24). No estudo de Aalders, que incluiu 540 pacientes, duas do grupo de braquiterapia tiveram complicação graus 3 e 4, e três do grupo de teleterapia tiveram complicação 3 e 4 (30). O estudo PORTEC descreveu 2% de toxicidade graus 3 e 4 no grupo submetido à teleterapia, com 354 mulheres (31), e o estudo GOG 99 descreveu 5% de toxicidade graus 3 e 4 no grupo de 190 mulheres submetidas à radioterapia externa (33).

Vários autores concordam sobre a indicação de radioterapia adjuvante para o subgrupo de pacientes com estágio IC e grau histológico III, dando preferência à teleterapia nesses casos (31, 33, 35, 37, 38). Apesar da prevalência dessa doença, não existe consenso sobre a adjuvância para portadoras de câncer do endométrio inicial, no estágio IB, graus histológicos 1 e 2, devido à falta de estudos aleatorizados. Os achados do estudo PORTEC e GOG 99 mostraram que a maioria das recidivas de tumores iniciais foram limitadas à vagina, o que, somado à baixa toxicidade desse tratamento, incentiva o uso da braquiterapia adjuvante nesses casos, mas ainda sem evidência na literatura, devido à falta de ensaios controlados aleatorizados. Como não há resposta para essas questões, este estudo pretende avaliar se a braquiterapia é a melhor terapêutica complementar e de menor toxicidade para as pacientes com câncer de endométrio IB, graus 1 e 2.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a sobrevida e toxicidade da radioterapia complementar com teleterapia, braquiterapia de alta taxa de dose e braquiterapia de baixa taxa de dose em mulheres operadas por câncer do endométrio, estágio IB, graus histológicos 1 e 2.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global entre os três grupos de tratamento, e entre eles e o grupo que não recebeu radioterapia.
- Avaliar as complicações secundárias à radioterapia, nos sistemas gastrointestinal e geniturinário, e sua relação com os grupos de tratamento.

3. Publicação

Title: Adjuvant radiotherapy for endometrial cancer stage IB histological grades 1 and 2: comparison between treatment regimens.

Corresponding Author: Dr Gustavo A Souza

Authors: Antonio C Oliveira; Aurea A Cairo; Sergio C Esteves; Carla C Watanabe; Maercio O Cunha; Gustavo A Souza

Dear Dr Souza,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Gynecologic Oncology as an author:

<http://ees.elsevier.com/ygyno/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,
Gynecologic Oncology
Editorial Office
Elsevier
525 B Street, Suite 1900
San Diego, CA 92101-4495
USA
Fax: (619) 699-6859
E-mail: gyn@elsevier.com

Adjuvant radiotherapy for endometrial cancer stage IB histological grades I and II: comparison between treatment regimens.

Antonio Carlos Zuliani de Oliveira^a, Aurea Akemi Cairo^a, Sérgio Carlos Barros Esteves^b, Carla Cristina dos Santos Watanabe^b, Maércio de Oliveira Cunha^b, Gustavo Antonio de Souza^{a*}

^aDepartment of Gynecology and Obstetrics, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

^bCAISM, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

* Corresponding author: Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Flemming, 101, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, 13081-970, Campinas, SP, Brazil.

Phone/Fax: +55 19 3521-9470;

E-mail address: gustavo.souza@caism.unicamp.br

Abstract

Objectives: To compare the rates of overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and toxicity in different techniques of postoperative radiotherapy for stage IB, histologic grades 1 and 2 endometrial endometrioid adenocarcinoma. **Methods:** A historical comparison between treatment methods was made, including 133 women with a minimum follow-up of 5 years. From 1988 to 1996, teletherapy (Tele group) was administered to 22 patients using a 10 MV linear accelerator to deliver an average dose of 46.2 Gy. Between 1992 and 1995, low-dose-rate brachytherapy (LDRB group) was used in 19 women, with insertion of cesium-137 at a dose rate of 60 Gy. Between 1990 and 1996, fourteen women underwent surgery and received no radiotherapy (NO RT group). From 1996 to 2004, high-dose-rate brachytherapy was used in 78 patients (HDRB group), at a dose of 7 Gy in five fractions per week. Prescription doses were delivered at 0.5 cm depth from the vaginal applicator. **Results** The 5-year disease-free survival rate was 94.6% for the HDRB group, 94.1% for the LDRB group, 100% for the Tele group and NO RT groups ($p=0.681$). The 5-year overall survival rate was 86.6% for the HDRB group, 89.5% for the LDRB group and 90% for the Tele group and NO RT groups ($p = 0.962$). Late grade 3-5 toxicity occurred in 5.3% of the LDRB group and 27.3% of the Tele group ($p < 0.001$). **Conclusions:** Higher toxicity was observed in patients undergoing adjuvant teletherapy, contraindicating such treatment in these patients. There may be a role for adjuvant HDRB in the treatment of these women, but further randomized controlled trials are still needed to evaluate the benefit of this treatment.

Keywords: Endometrial Neoplasms; Radiotherapy; Brachytherapy.

INTRODUCTION

Surgery is the primary treatment for stage I endometrial cancer and radiotherapy may be used as an adjuvant treatment. The best adjuvant treatment for stage I B, histologic grades 1 and 2 endometrial cancer has not been defined in the medical literature. Some authors have advocated teletherapy (1, 2), while others have supported the use of high- dose-rate brachytherapy (HDRB) (3, 4). Some have also described low-dose-rate brachytherapy (LDRB) (5,6), while others have questioned the use of any type of adjuvant radiotherapy (7,8).

A meta-analysis was carried out to evaluate the benefit of adjuvant teletherapy in stage I endometrial cancer. Four randomized controlled trials were included to analyze 1770 patients. Of the total number of women, 870 were in the treatment group and 900 in the control group. The risk of locoregional recurrence decreased by 72%, $p < 0.00001$. NNT (number needed to treat) was 16.7 to prevent recurrences. No difference between the rates of distant recurrence, overall survival, and deaths was noted, despite increased toxicity (9).

Randomized controlled trials that compare adjuvant brachytherapy and teletherapy for stage IB, histologic grades 1 and 2 endometrial carcinoma do not exist. There is some question as to whether vaginal brachytherapy can provide the benefit of local control comparable to teletherapy. We are unable to affirm if treatment toxicity is similar because such clinical trials are lacking. Taking these facts into account, a retrospective analysis of sequential series was done to compare the outcome of stage IB, grades 1 and 2 endometrial cancer patients treated with LDRB, HDRB and teletherapy.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Between 1988 and 2004, one hundred and thirty-three (133) women diagnosed with FIGO stage IB, histologic grades 1 and 2 uterine endometrioid adenocarcinoma, underwent surgery in a university hospital (Division of Gynecologic Oncology, Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, *Universidade Estadual de Campinas*, Campinas, Brazil). Before 1996, some of these patients received no adjuvant treatment, while others underwent teletherapy or LDRB. With the introduction of HDRB in 1996, all patients received adjuvant HDRB. Minimum follow-up was 5 years and treatment outcome was retrospectively evaluated. Endpoints were progression-free survival, overall survival and toxicity. Table 1 summarizes patient characteristics.

From 1996 to 2004, the HDRB group including 78 patients (mean age: 62.9 years) was treated with Nucletron micro-Selectron HDRB using the largest vaginal cylinder possible, at a dose of 7 Gy in 5 fractions per week. A total prescription dose of 35Gy was delivered at 0.5 cm depth from the vaginal applicator, which was 4cm in length. Bladder and rectal doses were not calculated.

Between 1992 and 1995, the LDRB group including 19 patients (mean age: 64.9 years), received LDRB with insertion of cesium-137 into the vaginal vault. A dose of 60 Gy was delivered to the upper two-thirds of the vaginal cuff length.

From 1988 to 1996, the teletherapy group including 22 patients (mean age: 62.4 years) was treated with photon beam energy in a 10 MV megavoltage linear accelerator, using a four-field technique. Anteroposterior superior field

borders were placed between L4 and L5 interspace. The inferior border was at the obturator foramen. Lateral limits were placed 1.5 cm lateral to the pelvic brim. The anterior border of the lateral fields was at the pubic symphysis. The posterior border was placed at the S2-3 interspace. Doses ranging from 45 to 52.2 Gy (mean: 46.2 Gy) were delivered in daily 1.8-2 Gy fractions, 5 times a week.

Between 1990 and 1996, the NO RT group including 14 patients (mean age: 63.1 years) underwent surgery and received no adjuvant radiotherapy.

Follow-up and statistical analysis

After treatment, patients were reassessed every four months during the first two years, every six months until the fifth year, and annually thereafter. Evaluation included a physical examination, oncotic colposcopy, pelvic ultrasound and laboratory tests. Minimum follow-up was five years. Overall survival (OS) time was measured from date of surgery to date of death or the most recent follow-up visit. Progression-free survival (PFS) was measured from date of surgery to date of first documented evidence of disease progression. Treatment toxicity was graded according to toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (10).

The Kaplan-Meier method generated survival curves to compare treatment results. A Log-Rank test was used to analyze results. Patients with no recurrent disease were censored at the date of their last follow-up visit or death. For all statistical tests, $P < 0.05$ was considered significant. All statistical analyses

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

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

RESULTS

Table 2 shows patient status according to treatment group at the end of the follow-up period. The 5-year disease-free survival rate was 94.6% for the HDRB group, 94.1% for the LDRB group, 100% for the Tele group and 100% for the NO RT group ($p=0.681$) (Figure 1). The 5-year overall survival rate was 86.6% for the HDRB group, 89.5% for the LDRB group, 90% for the Tele group and 90% for the NO RT group, ($p = 0.962$) (Figures 1 and 2).

Late grade 1 and 2 radiotherapy-related toxicity occurred in 18% of the HDRB group, 10.5% of the LDRB group, and 1% of the Tele group. Late grade 3-5 toxicity occurred in 0% of the HDRB group, 5.3% of the LDRB group and 27.3% of the Tele group ($p < 0.001$). Worsening of severe toxicity was related to radiation doses higher than 45Gy ($p < 0.001$). Table 3 describes details of toxicity.

DISCUSSION

The current study used a time-series design to evaluate outcome and toxicity in the adjuvant treatment of FIGO stage IB, histologic grades 1 and 2 endometrial adenocarcinoma. There was no difference in DFS and OS among

the various radiotherapy techniques, even when compared to no radiotherapy. In fact, this study had no statistical power to compare these results, due to a limited number of events.

Aalders published a randomized study of 540 patients with stages IB and IC, including IB, histologic grade 1 cancer. The patients underwent surgery without lymphadenectomy and received 6000 cGy of low-dose-rate brachytherapy into the vaginal vault. Women were then randomized to two groups: pelvic teletherapy at a dose of 4000 cGy and observation. In a follow-up of 3 to 10 years, the teletherapy group had lower pelvic and vaginal recurrence (1.9 x 6.9%, $p < 0.01$) but no improvement in overall survival (13).

The PORTEC study included 715 patients with stage I cancer from 19 radiotherapy centers. Surgery was performed without lymphadenectomy and suspicious lymph nodes were palpated and biopsied. After surgery, these patients were randomized to receive either adjuvant teletherapy to 4600 cGy or no further treatment. In a median follow-up of 52 months, a significant decrease in the 5-year local recurrence rate was seen (4% x 14%, $p < 0.001$), along with high toxicity. There was no significant difference in 5-year survival (81% x 85%), $p = 0.31$ (11). For this study, data was updated to a mean follow-up of 94 months, resulting in a 10-year local recurrence rate of 5% in the radiotherapy group and 14% in the nontreated group ($p < 0.0001$). Ten-year overall survival was 66% for the radiotherapy group and 73% for the group without radiotherapy ($p = 0.09$). The influence of radiation on local control was shown once more.

However, no impact on overall survival was observed, even when stage IB, grade 1 patients were excluded on pathological review (14).

The GOG- 99 study included 448 women with stages IB, IC and II (occult disease) and 392 women (88%) were eligible for analysis. Surgery included pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Patients were subsequently randomized to receive pelvic teletherapy to 5040 cGy or no further treatment. With a mean follow-up of 68 months, recurrence risk was reduced by 58% in the group undergoing external radiotherapy ($p = 0.007$). The estimated 4-year survival rate was 86% for the control group and 92% for the radiotherapy group. Improvement in survival was not statistically significant ($p = 0.557$). The authors concluded that radiotherapy decreases the risk of recurrence, but should only be used in women over 70 years of age, lymphovascular space invasion and stage IC, histologic grades 2 and 3 cancer (12).

Piver reported severe toxicity in 1% of 92 patients treated with low-dose-rate brachytherapy. Of 41 patients undergoing teletherapy, 9% had severe toxicity (6). Cengiz described grade 3-4 toxicity due to teletherapy in 9% of 78 patients and no grade 3-4 toxicity in 31 women treated with low-dose and high-dose-rate brachytherapy (3). Aalders included 540 patients; two in the brachytherapy group had grade 3-4 complications and three in the teletherapy group had grade 3-4 complications (13). The PORTEC study described grade 3-4 toxicity in 2% of the teletherapy group including 354 women (11). The GOG- 99 trial described grade 3-4 toxicity in 5% of 190 women undergoing external radiotherapy (12).

In the present study, 27% of the teletherapy group had grade 3-5 toxicity. These values were markedly more elevated than in the other groups, even higher than those reported in the literature. Patients who received no radiotherapy had the best prognostic factors and therefore were not treated. The teletherapy group had the worst prognostic factors and received more aggressive treatment. This historical comparison is very important, because it shows progressive changes in the magnitude of the adjuvant, based on small studies. In this series, more aggressive treatment led to a worse outcome, because toxicity was higher with teletherapy.

Several authors have agreed on the indication of adjuvant radiotherapy for the stage IC, grade 3 subgroup and prefer teletherapy in these cases (9,11,12,15,16). Despite disease prevalence, there is no consensus on adjuvant treatment for patients with stage IB, histologic grades 1 and 2 endometrial cancer, due to a lack of randomized studies. Most recurrences of early-stage tumors were limited to the vagina, as evidenced by the PORTEC and GOG-99 studies. The PORTEC analyses showed a better quality-of-life in patients receiving brachytherapy (11,12,17). In addition to lower toxicity, such findings encourage the use of adjuvant brachytherapy in these cases, despite a lack of strong evidence in the literature.

REFERENCES

1. Greven KM, D'Agostino RB Jr, Lanciano RM, Corn BW. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:101-4.
2. Karolewski K, Kojs Z, Urbański K, Jakubowicz J, Blecharz P, Dymek P, et al. The efficiency of treatment in patients with uterine-confined endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(6):579-84.
3. Cengiz M, Singh AK, Grigsby PW. Postoperative vaginal brachytherapy alone is the treatment of choice for grade 1-2, stage IC endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):926-31.
4. Lin LL, Mutch DG, Rader JS, Powell MA, Grigsby PW. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):215-20.
5. Charra-Brunaud C, Peiffert D, Hoffstetter S, Luporsi E, Guillemin F, Bey P. Low-dose postoperative vaginal brachytherapy of adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Radiother* 1998;2(1):34-41.
6. Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1990;66(6):1133-8.

7. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* 2002;84(2):194-200.
8. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I, et al. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(2):91-6.
9. Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007Apr 18;(2):CD003916.
10. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:134-46.
11. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355(9213):1404-11.
12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.

13. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsurd M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):419-27.
14. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):834-8.
15. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Fung-Kee-Fung M, Elit L, et al. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):361-8.
16. Kong A, Powell M, Blake P. The role of postoperative radiotherapy in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol* 2008;20(6):457-62.
17. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3547-56.

Table 1. Patient characteristics according to treatment group

Characteristic	HDRB	LDRB	TELE	NO RT [#]	p value
Patient Number	78	19	22	14	—
Age – mean (standard deviation)	62.9 (8.4)	64.9 (7.1)	62.4 (9.5)	63.1 (8.8)	0.783*
Follow-up in months-mean (standard deviation)	88,9 (35.3)	118,1 (49.9)	99,0 (48.7)	102,6 (58.1)	0.057*
Lost to follow-up (%)	4 (6.3)	0 (0.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	0.154 ⁺
Surgery (%)					
Staging	50 (64.1)	18 (94.7)	15 (68.2)	8 (66.7)	
Hysterectomy	28 (35.9)	1 (5.3)	7 (31.8)	4 (33.3)	0.077 ⁺
Histological Grade (%)					
I	48 (61.5)	9 (47.4)	6 (27.3)	5 (45.5)	
II	30 (38.5)	10 (52.6)	16 (72.7)	6 (54.6)	0.035 ⁺
Linfovascular invasion (%)					
Positive	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	
Negative	77 (98.7)	19 (100.0)	19 (86.4)	12 (100.0)	0.018 ⁺

* ANOVA test

+ chi-square test

[#] 2 patients died from surgery complications and were excluded from analysis

Table 2. Patient status at the end of follow-up, by treatment group

Patients Status N (%)	HDRB	LDRB	TELE	NO RT[#]	p value
Alive	63 (80.8)	13 (68.4)	19 (86.4)	8 (66.7)	0.362*
Dead	15 (19.2)	6 (31.6)	3 (13.6)	4 (33.3)	
Alive with disease	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0.797*
Alive without disease	61 (96.8)	13 (100.0)	18 (94.7)	8 (100.0)	
Died of recurrent disease	5 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	0.082**
Died of intercurrent disease	10 (66.7)	5 (83.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	
Died of complication	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	

* chi-square test

** Fischer test

[#]2 patients died from surgery complications and were excluded from analysis

Table 3. Survival and estimated relative risks by treatment group

Treatment	Patients (n)	OS⁺ (%) at 5 years	Hazards ratio[*] (95% CI)	DFS[#] (%) at 5 years	Hazards ratio[*] (95% CI)
HDRB	78	86.7	1.0	94.6	1.0
LDRB	19	89.5	0.8 (0.2 – 3.8)	94.1	0.5 (0.6 – 4.3)
TELE	22	89.9	0.8 (0.2 – 3.6)	100.0	0.5 (0.7 – 3.7)
NO RT	12	90.1	0.7 (0.9 – 6.2)	100.0	0.9 (0.1 – 6.5)

* Hazards ratio and 95% Confidence Intervals obtained from a Cox model

⁺ Overall survival

[#] Disease-free survival

Table 4. Radiation Toxicity by treatment group

Characteristic	HDRB	LDRB	TELE	<i>p</i> value*
Acute Toxicity (%)				0.239
Absent	66 (84.6)	18 (94.7)	21 (95.4)	
Grades 1-2 ⁺	12 (15.4)	1 (5.3)	1 (4.6)	
Acute Toxicity Organs (%)				0.153
Gastrointestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	
Bladder	8 (10.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	
Vagina	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Late Toxicity (%)				< 0.001
Absent	64 (82.0)	16 (84.2)	15 (68.2)	
Grades 1-2 ⁺	14 (18.0)	2 (10.5)	1 (4.6)	
Grades 3-5 ⁺	0 (0.0)	1 (5.3)	6 (27.3)	
Late Toxicity Organs (%)				
Gastrointestinal	10 (12.8)	1 (5.3)	5 (23.0)	
Bladder	1 (1.3)	2 (10.5)	1 (4.6)	
Vagina	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (4.6)	0.384

*= chi-square test

+ =using the toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

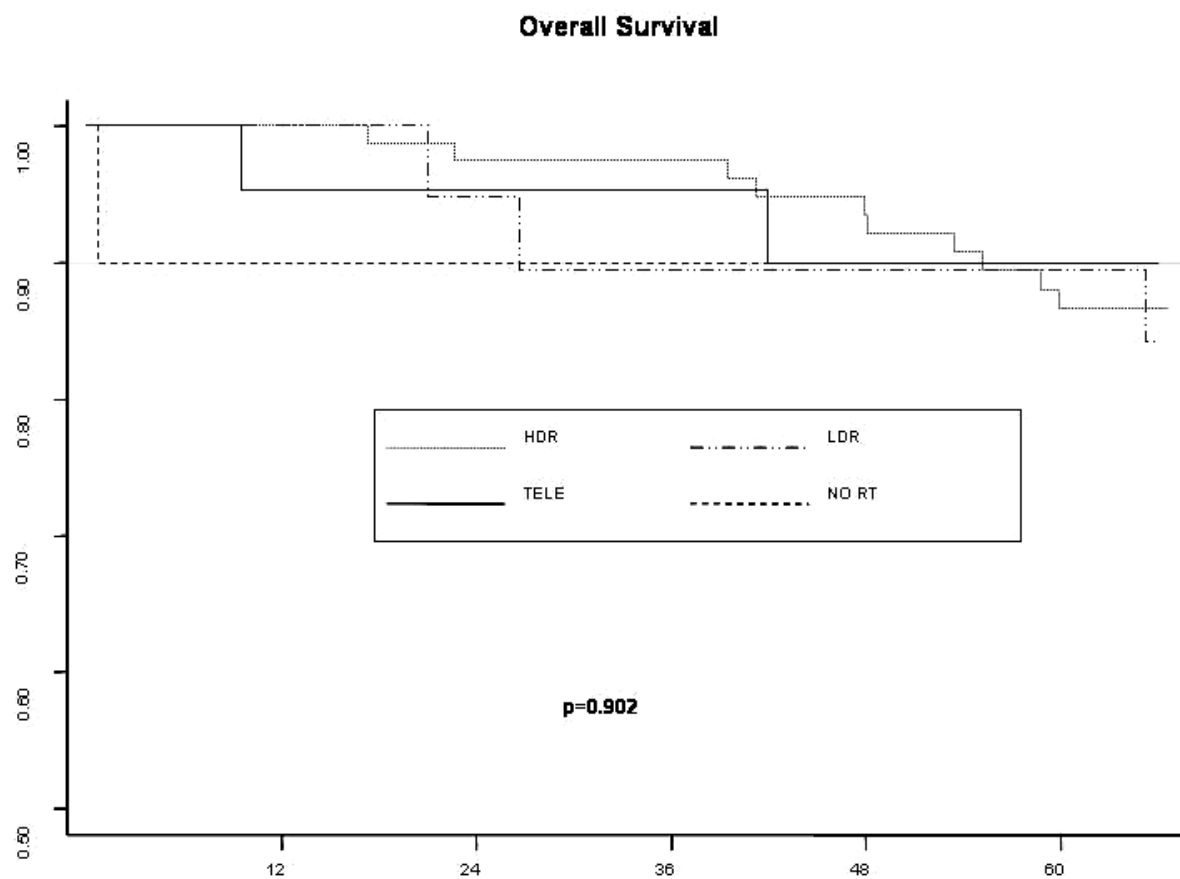


Figure 1. Overall Survival.

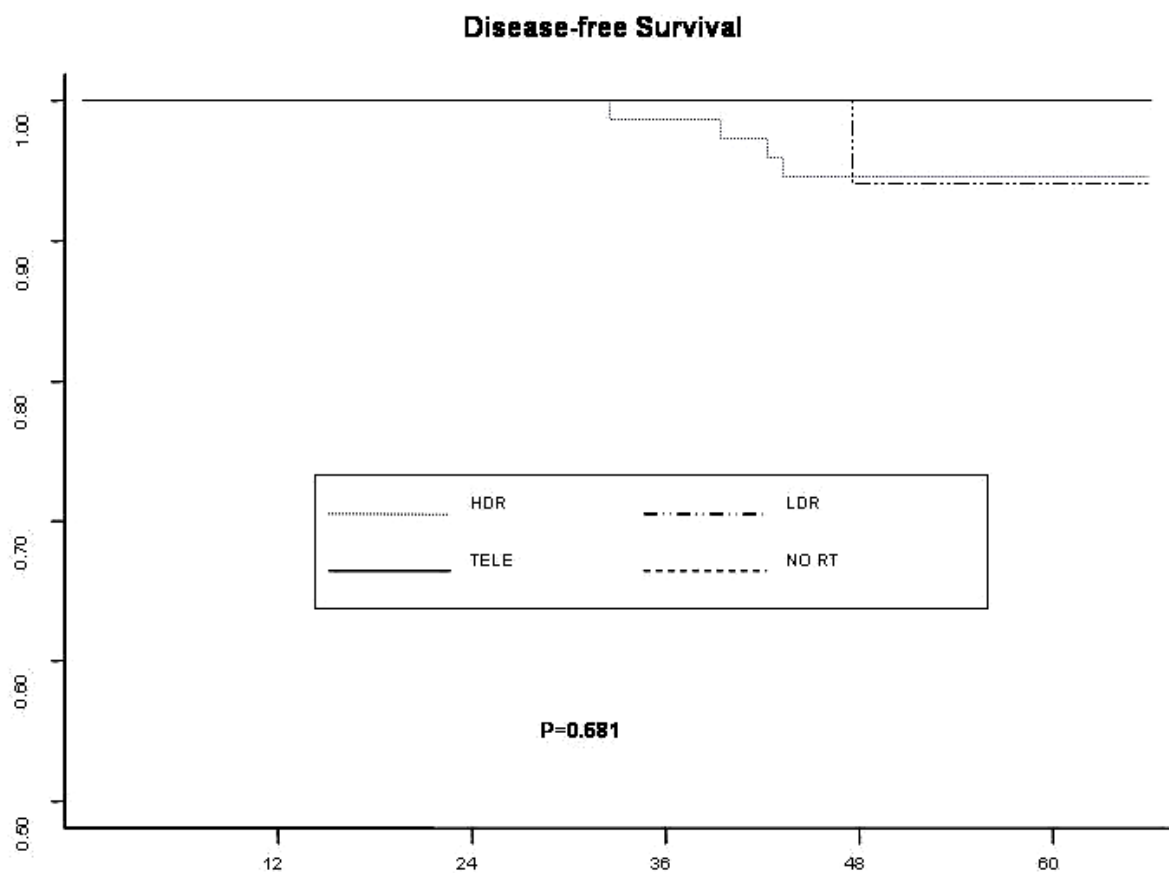


Figure 2. Disease-free Survival.

4. Conclusões

- Não houve diferença entre os índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença nos diferentes grupos de radioterapia adjuvante, nesta amostra, mesmo quando comparados a pacientes que não receberam tratamento complementar.
- A toxicidade encontrada no grupo de mulheres submetidas à teleterapia adjuvante foi muito alta. Esta técnica não deve ser recomendada para este grupo de pacientes.

5. Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda,MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
3. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynecol Obstet. 2000;70;209-62.
4. ICRU report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements;1985. p. 1–20.

5. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96(8):889-92.
6. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1991; 40(1):55-65.
7. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60 (8 Suppl):2035-41.
8. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol. 1995;56(1):29-33.
9. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1998;71(3):340-3.
10. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006;107(8):1823-30.

11. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, Neven P, Van Limbergen E, Vergote I. Role of lymphadenectomy and pelvic radiotherapy in patients with clinical FIGO stage I endometrial adenocarcinoma: An analysis of 208 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1885-93.
12. Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1388-95.
13. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(2):373-80.
14. Petereit DG. Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only. *Semin Radiat Oncol*. 2000;10(1):8-14.
15. Siu SS, Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Is aortic lymphadenectomy necessary in the management of endometrial carcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(2):98-102.
16. Cairo AA, Andrade LA. Avaliação intra-operatória do estágio do carcinoma do endométrio. *Rev Ass Med Bras*. 1995;41(3):236-38.

17. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125-36.
18. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707-16.
19. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
20. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:105-43.
21. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):776-83.
22. Greven KM, D'Agostino RB Jr, Lanciano RM, Corn BW. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:101-4.

23. Karolewski K, Kojs Z, Urbański K, Jakubowicz J, Blecharz P, Dymek P et al. The efficiency of treatment in patients with uterine-confined endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(6):579-84.
24. Cengiz M, Singh AK, Grigsby PW. Postoperative vaginal brachytherapy alone is the treatment of choice for grade 1-2, stage IC endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):926-31.
25. Lin LL, Mutch DG, Rader JS, Powell MA, Grigsby PW. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):215-20.
26. Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 1990;66(6):1133-8.
27. Charra-Brunaud C, Peiffert D, Hoffstetter S, Luporsi E, Guillemin F, Bey P. Low-dose postoperative vaginal brachytherapy of adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Radiother*. 1998;2(1):34-41.
28. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2002;84(2):194-200.

29. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I et al. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2006;274(2):91-6.
30. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsurd M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol. 1980;56(4):419-27.
31. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000;355(9213):1404-11.
32. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(3):834-8.
33. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744-51.

34. Soderini A, Anchezar JP, Sardi JE. Role of adjuvant radiotherapy (RT) in intermediate risk (1B G2-3-1C) endometrioid carcinoma (EC) after extended staging surgery (ESS). Preliminary reports of a randomised trial. International Journal of Gynecological Cancer. 2003;13 (Supp 1), Abstract P0147:78-.
35. Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD003916.
36. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.
37. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Fung-Kee-Fung M, Elit L et al. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2006;102(2):361-8.
38. Kong A, Powell M, Blake P. The role of postoperative radiotherapy in carcinoma of the endometrium. Clin Oncol 2008;20(6):457-62.
39. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Instrumento para Coleta de Dados

Número do Caso:

GRUPO: A (após 96) ☐ B (até 96)

1. Idade: anos

2. Data da Cirurgia: ____/____/____

3. Tipo cirurgia: |1| Staging |2| HTA + SOB

4. Grau histológico: |1| 1 |2| 2

5. Tipo de radioterapia: |1| Teleterapia |2| Braquiterapia
 |3| Ambas |4| Sem RXT. Vá para 15.

6. Invasão angio-linfática: |1| sim |2| não

7. Início da radioterapia: ____/____/____

8. Término: ____/____/____

9. Dose Total da radioterapia: ____cGy

10. Número de frações:

11. Dose por fração:_____ cGy

12. Toxicidade ao término do tratamento:? |1| Não. Vá para 15 |2| Sim. Vá para 13

13. Local: |1| Trato genital |2| Trato urinário |3| Trato intestinal

14. Grau toxicidade: |1| 1 |2| 2 |3| 3 |4| 4 |5| 5

15. Recidiva? |1| Não. Vá para 18 |2| Sim. Vá para 16

16. Data da recidiva: ____/____/____

17. |1| Recidiva local |2| Recidiva sistêmica ou a distância. Local_____

18. Toxicidade durante o seguimento:? |1| Não. Vá para 21 |2| Sim. Vá para 19

19. Local: |1| Trato genital |2| Trato urinário |3| Trato intestinal

20. Grau toxicidade: |1| 1 |2| 2 |3| 3 |4| 4 |5| 5

21. Óbito? |1| Não. Vá para 24 |2| Sim. Vá para 22

22. Data óbito: ____/____/____

23. Óbito por câncer? |1| Sim |2| Não |3| ignorado

24. Data do último seguimento: ____/____/____

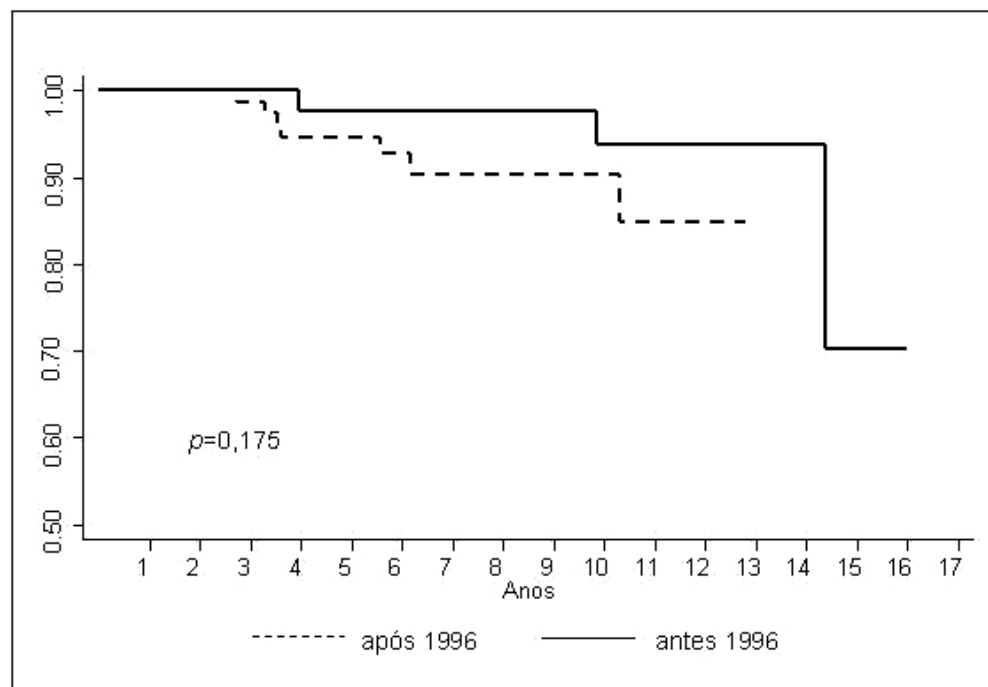
6.2. Anexo 2 – Toxicidade do Trato Geniturinário (39)

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

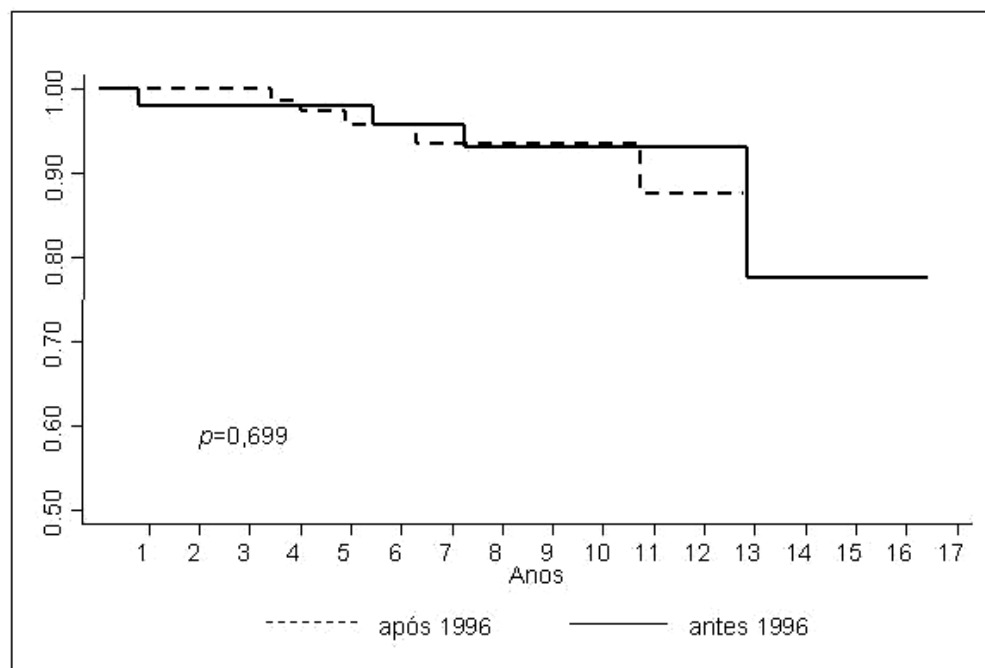
6.3. Anexo 3 – Toxicidade do Trato Gastrointestinal (39)

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

6.4. Anexo 4 – Sobrevida Livre de Doença por Época de Tratamento



6.5. Anexo 5 – Sobrevida Global por Época de Tratamento



6.6. Anexo 6 – Sobrevida Livre de Doença e Risco Relativo

Tratamento	Pacientes (n)	Sobrevida livre de doença em anos (%)					<i>Hazards ratio</i> * (IC 95%)
		1	2	3	4	5	
HDRB	78	100	100	98,7	94,6	94,6	1,0
LDRB	19	100	100	100	94,1	94,1	0,5 (0,6 – 4,3)
Tele	22	100	100	100	100	100	0,5 (0,7 – 3,7)
Sem RT	12	100	100	100	100	100	0,9 (0,1 – 6,5)

**Hazards ratio* e intervalos de confiança calculados pelo método de Cox.

6.7. Anexo 7 – Sobrevida Global e Risco Relativo

Tratamento	Pacientes (n)	Sobrevida global em anos (%)					<i>Hazards ratio</i> * (IC 95%)
		1	2	3	4	5	
HDRB	78	100	97,4	97,4	93,	86,7	1,0
LDRB	19	100	94,7	89,5	89,5	89,5	0,8 (0,2 – 3,8)
Tele	22	95,2	95,2	95,2	89,9	89,9	0,8 (0,2 – 3,6)
Sem RT	12	90,1	90,1	90,1	90,1	90,.1	0,7 (0,9 – 6,2)

**Hazards ratio* e intervalos de confiança calculados pelo método de Cox.

6.8. Anexo 8 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

(1)

<http://www.fem.unicamp.br/pesquisa/etica/indicex.htm>

CEP: 22/04/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 178/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0133.0.146.000-08

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "RADIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO IB: COMPARAÇÃO HISTÓRICA ENTRE REGIMES DE TRATAMENTO NUMA MESMA INSTITUIÇÃO".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Antonio Zuliani de Oliveira

INSTITUIÇÃO: CAISM / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 24/03/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/04/09 (O formulário encontra-se no site acima)

II – OBJETIVOS

Comparar a eficácia e toxicidade do tratamento radioterápico complementar com teleterapia e braquiterapia, em mulheres operadas de câncer do endométrio, estágio I b, graus histológicos I e 2.

III – SUMÁRIO

Os casos serão selecionados através da revisão sequencial dos prontuários das mulheres submetidas a tratamento para câncer de endométrio no CAISM, no período de 1988 a 2002. Os prontuários serão analisados retrospectivamente, quanto ao intervalo livre de doença, sobrevida global e toxicidade à radioterapia. Análise dos dados: Serão realizadas tabelas descritivas para avaliação dos dados. Será feita uma análise estatística, utilizando-se os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, para avaliar a associação entre a resposta terapêutica e a toxicidade do tratamento e as variáveis independentes descritas. O tempo de sobrevida será descrito por curvas de sobrevida, gerados pelo método de Kaplan-Meier, onde os tempos associados aos grupos A e B serão comparados. Será considerado um nível de significância estatística de 5%.

IV – COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de projeto de pesquisa que irá comparar a eficácia e toxicidade da radioterapia complementar com teleterapia e braquiterapia uma vez que existe dúvida na literatura a respeito da melhor abordagem terapêutica em mulheres com adenocarcinoma de endométrio estágio IB graus histológicos I e 2. O mesmo se apresenta-se bem redigido e com metodologia adequada que permitirá ao pesquisador formalizar suas conclusões finais. Os critérios de inclusão, exclusão, acompanhamento e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral será o número de pacientes do período analisado com cálculo do poder do teste determinado posteriormente. A análise estatística correta para o tipo de estudo. Os aspectos



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

(!)

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

éticos foram considerados e solicitado a dispensa do TCLE por tratar-se de pesquisa em prontuários. O orçamento é detalhado. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.

V - PARECER DO CEP

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

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

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

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

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

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

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

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de abril de 2008.

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