



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA

BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL EM RECIDIVA PÉLVICA DE CARCINOMA DO
COLO DO ÚTERO: RESPOSTA CLÍNICA, SOBREVIDA E TOXICIDADE

*INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY IN PELVIC RECURRENT CARCINOMA OF
THE UTERINE CERVIX: CLINICAL RESPONSE, SURVIVAL AND TOXICITY*

CAMPINAS

2018

VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA

BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL EM RECIDIVA PÉLVICA POR CARCINOMA DO
COLO DO ÚTERO: RESPOSTA CLÍNICA, SOBREVIDA E TOXICIDADE

*INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY IN PELVIC RECURRENT CARCINOMA OF
THE UTERINE CERVIX: CLINICAL RESPONSE, SURVIVAL AND TOXICITY*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na área de
Oncologia Ginecológica e Mamária

ORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38b Silva, Vinicius Toloti Moschini, 1985-
Braquiterapia intersticial em recidiva pélvica de carcinoma do colo do útero :
reposta clínica, sobrevida e toxicidade / Vinicius Toloti Moschini da Silva. –
Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Júlio César Teixeira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Recidiva. 3. Sobrevida. I. Teixeira, Júlio
César, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Interstitial brachytherapy in pelvic recurrent of the uterine cervix :
clinical response, survival and toxicity

Palavras-chave em inglês:

Uterine cervical neoplasms

Recurrence

Survival

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Júlio César Teixeira [Orientador]

César Cabello dos Santos

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Data de defesa: 21-08-2018

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA**
- 2. PROF. DR. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS**
- 3. PROF. DR. AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO**

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 21/08/2018

Dedico esta dissertação...

*a meus pais, pelos seus
ensinamentos e exemplos que me ajudaram
a chegar até aqui.*

*Dedico também a minha esposa e
meu filho que souberam entender os
momentos de ausência e que sempre me
apoiaram incondicionalmente.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio César Teixeira, que me acompanhou de perto em cada etapa desta pesquisa, e me ensinou os caminhos para uma boa publicação científica.

Agradecimento especial a minha família que soube respeitar meus momentos de ausência e que sempre me apoiou em todos os momentos.

Agradeço também a toda equipe de Radioterapia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM, com ênfase à Dra. Ana Paula Fortuna Diniz, Dra. Jumara Martins e Dr. Sérgio B. Esteves pelo auxílio técnico e ao Dr. Kléber Cursino pela disposição em participar dos agulhamentos, realizando a ultrassonografia.

Quero agradecer também aos membros das bancas de qualificação e defesa por sua disposição em contribuir com a avaliação dessa dissertação.

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero é uma doença prevalente e 60% dos casos registrados no Brasil são diagnosticados em estágios avançados. A radioterapia associada a quimioterapia é o tratamento de eleição, e existe uma elevada taxa de recidiva. As possibilidades terapêuticas para recidivas são limitadas com apenas 20% de sobrevida em 12 meses. Neste contexto a reirradiação com braquiterapia intersticial com alta taxa de dose (HDR-IB) pode ser uma alternativa, embora existam poucas informações. **Objetivo:** Avaliar a resposta clínica, a sobrevida pós-recidiva, sobrevida livre de doença (SLD) e a toxicidade com a utilização de reirradiação com HDR-IB em mulheres com recidiva pélvica de carcinoma do colo do útero previamente irradiado. **Metodologia:** estudo de coorte retrospectivo com 45 mulheres com recidiva pélvica de carcinoma do colo do útero previamente irradiados e submetidas à HDR-IB no período entre novembro de 1998 e dezembro de 2014, com seguimento até 2018, no Hospital da Mulher, CAISM, Unicamp. Foram consideradas informações clínicas, da neoplasia, do tratamento primário, relacionadas com a técnica da HDR-IB, utilização ou não de ultrassonografia para inserção de agulhas e a toxicidade. A análise estatística foi realizada através dos testes Qui Quadrado ou Fisher, montadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e analisadas pelo teste *log-rank*, seguido de análise de regressão de Cox. Foi considerado um $p < 0,05$ para significância estatística. **Resultados:** 71% das mulheres tinham menos de 65 anos na recidiva e 62% dos casos eram carcinoma espinocelular. O tempo médio decorrido entre o tratamento inicial até a recidiva foi de 35,6 meses. Foi observado 67% (30/45) de resposta clínica completa com a HDR-IB, 12 permaneceram vivas sem doença, oito vivas com doença e 10 óbitos registrados. Entre as 15 mulheres sem resposta clínica completa, a sobrevida foi curta, até oito meses. O grupo total apresentou sobrevida

pós-recidiva de 71% em 12 meses e 52% em cinco anos e, entre as 30 mulheres com resposta completa, a SLD foi de 90% em 12 meses e 42% em cinco anos. Apenas o número maior de agulhas esteve associado com pior sobrevida (Razão de Risco = 3,67, $p=0,006$). A utilização de ultrassonografia como guia de inserção de agulhas não esteve associada com o controle da doença ou a toxicidade. Das mulheres estudadas, 23 (51%) apresentaram toxicidade, sendo 14 casos de fístulas, sem relação com a resposta clínica, se completa ou não, embora tenham ocorrido mais em mulheres que utilizaram quimioterapia e 12 ou mais agulhas para a braquiterapia. **Conclusões:** A reirradiação com HDR-IB para recidiva pélvica apresentou resposta clínica completa em dois terços das mulheres, com maior sobrevida pós-recidiva e SLD em relação ao esperado para esses casos, embora associada com elevada toxicidade. Apesar da toxicidade observada, esta técnica pode ser uma alternativa para casos selecionados.

Palavras-chave: neoplasia do colo do útero; recidiva; braquiterapia; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a prevalent disease and 60% of cases registered in Brazil are diagnosed in advanced stages. Radiotherapy associated with chemotherapy is the treatment of choice, but there is a high rate of relapse. The therapeutic possibilities for relapses are limited with only 20% survival at 12 months. In this context, reirradiation with high dose rate interstitial brachytherapy (HDR-IB) may be an alternative, although there is little information. **Objective:** To evaluate the clinical response, post-relapse survival, disease-free survival (DFS) and toxicity with reirradiation by HDR-IB in women with previously irradiated cervical carcinoma. **Methodology:** cohort study with 45 women with pelvic recurrence of cervical carcinoma previously irradiated and submitted to HDR-IB in the period between November 1998 and December 2014, and followed-up to 2018, at the Women's Health Hospital, CAISM, Unicamp. Clinical information and about neoplasia, primary treatment, related to HDR-IB technique, use of ultrasonography for needle insertion, and toxicity were considered. Statistical analysis was performed using Chi-square or Fisher tests, survival curves were assembled using the Kaplan-Meier method and analyzed by log-rank test, and Cox regression analysis. A p-value <0.05 was considered for statistical significance. **Results:** 71% of the women were less than 65 years old and 62% of the cases were squamous cell carcinoma. The mean time from initial treatment to relapse was 35.6 months. There were 67% (30/45) of complete clinical response with HDR-IB, 12 remained alive without disease, eight live with disease and 10 deaths. Among the 15 women with no complete clinical response, survival time was short, up to eight months. The total group had post-recurrence survival of 71% at 12-months and 52% at 5-years, and among the 30 women with complete response, DFS was 90% at 12-months and 42% at 5-years. Only the number

of needles (> 12) was associated with poorer survival rate (Hazard Ratio = 3.67, $p = 0.006$). The use of ultrasonography as a guide for needle insertion was not associated with disease control or toxicity. Of the women studied, 23 (51%) presented toxicity, with 14 fistulas, unrelated to clinical response, although related with chemotherapy and 12 or more needles for brachytherapy. **Conclusions:** reirradiation by HDR-IB for pelvic recurrence presented complete clinical response in two thirds of the women, with greater post-relapse survival and DFS than expected for these cases, although associated with high toxicity. Despite the observed toxicity, this technique may be an alternative for selected cases.

Keywords: cervical neoplasia; recurrence; brachytherapy; survival.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

CAISM	Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher
CC	<i>Cervical carcinoma</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cGy	Centigray, a centésima parte de um Gray (Gy)
CI	<i>Confidence interval (statistics)</i>
CR	<i>Clinical response</i>
DFS	<i>Disease-free survival</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
EBRT	<i>External beam radiation therapy</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
Et al.	E outros(as)
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Gy	Gray, unidade de medida para radiação absorvida pelo tecido
HDR-IB	<i>High-dose rate interstitial brachytherapy</i> (Braquiterapia intersticial de alta taxa de dose)
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de Risco)
HPV	Papiloma vírus humano
i.e.	<i>‘id est’</i> , isto é
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (Radioterapia de Intensidade Modulada)
MUPIT	<i>Martinez Universal Perineal Interstitial Template</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	p -valor. Estatística
Ref.	Categoria de referência
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SLD	Sobrevida Livre de Doença
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
vs.	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	24
2.1. OBJETIVO GERAL.....	24
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3. METODOLOGIA.....	25
3.1. DESENHO DO ESTUDO	25
3.2. TAMANHO AMOSTRAL	25
3.3. SELEÇÃO DE SUJEITOS	25
3.4. VARIÁVEIS.....	26
3.4.1. VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	26
3.4.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES	27
3.4.3. VARIÁVEIS DE CONTROLE.....	28
3.5. TÉCNICAS, TESTES OU EXAMES.....	29
3.6. ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS.....	32
3.7. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	32
3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	33
3.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	33
4. RESULTADOS.....	35
4.1. MANUSCRITO COM DISCUSSÃO	35
5. CONCLUSÕES.....	63
6. REFERÊNCIAS	65
7. ANEXOS.....	73
7.1. ANEXO 1 - ESCALA DE GRADUAÇÃO DE TOXICIDADES.....	73
7.2. ANEXO 2 - FICHA PRÉ CODIFICADA.....	74
7.3. ANEXO 3 - Parecer de aprovação do estudo no CEP.....	76
7.4. ANEXO 4 – Artigo: confirmação do envio para publicação.....	84

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma doença prevalente com aproximadamente 530 mil casos novos e 265 mil óbitos por ano no mundo, sendo o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, e concentrados em países subdesenvolvidos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (1). No Brasil, em 2018, são esperados 16.370 casos novos, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (2). De um modo geral e incluindo nossa instituição, 60% dos casos se apresentam com diagnóstico em estágios avançados (3), tendo a radioterapia associada a quimioterapia como o tratamento de eleição (4, 5).

O câncer do colo do útero é uma neoplasia caracterizada pelo rompimento da membrana basal do epitélio, invasão do estroma e órgãos contíguos, além do acometimento dos linfonodos pélvicos e paraórticos, sendo menos comum a disseminação para órgãos à distância (5). O principal fator de risco é a infecção persistente pelo Papiloma vírus humano (HPV). Clássico estudo com amostras de tecido dessa neoplasia provenientes dos cinco continentes detectou um HPV de alto risco em 99,7% dos casos (6). A citologia oncológica do colo de útero é um exame capaz de detectar alterações celulares induzidas pelo HPV correspondentes a lesões em estágios pré-neoplásicos, se constituindo no método de rastreamento do câncer cervical mais utilizado. No Brasil preconiza-se que o exame citopatológico seja oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos que já tenham tido atividade sexual (7).

Uma vez estabelecido, o câncer do colo do útero tem evolução insidiosa, podendo ser assintomático em estágios iniciais. Por outro lado, a doença avançada tem como principais manifestações clínicas o sangramento

vaginal, a leucorréia de odor fétido e a dispareunia. Posteriormente, o tumor pode avançar e invadir o reto e a bexiga, causando alterações urinárias e gastrointestinais, piorando ainda mais a qualidade de vida (5, 8). A maioria dos cânceres do colo do útero são carcinomas do tipo histológico epidermóides (80 a 90%) e o segundo tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, que representa (10 a 20%), e que, geralmente, apresenta-se como tumoração mais volumosa e com pior prognóstico. O terceiro tipo histológico é o carcinoma adenoescamoso, que representa 2 a 5% das neoplasias cervicais, geralmente pouco diferenciado e associado a pior sobrevida (8). Até o momento, não há uma diferenciação definida no tratamento da doença ou da recidiva de acordo com o tipo histológico. O grau de diferenciação tumoral, em análises multivariadas, não mostrou diferença no prognóstico da doença (9). Além do subtipo histológico, outros fatores estão relacionados à pior prognóstico e menor sobrevida, como a disseminação para linfonodos pélvicos e paraórticos (10, 11).

O estadiamento desse câncer, definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), leva em consideração os fatores descritos acima, dando uma ideia de extensão da doença com relação direta com o prognóstico. Esse estadiamento segue as seguintes orientações: utilização de numerais romanos de I a IV para definir a dimensão e invasão, e letras para definir os subestágios (12).

O estadiamento do câncer do colo do útero segundo a FIGO-2014 (12), está descrito a seguir:

→ **Estádio I: Tumor restrito ao colo sem extensão ao corpo uterino.**

IA: Tumor invasivo somente diagnosticando por microscopia (microinvasor).

IA1 – Invasão estromal ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm.

IA2 – Invasão estromal >3 e <5 mm e extensão ≤ 7 mm.

IB: Tumor clinicamente visível limitado ao colo, tumores pré-clínicos $>IA$.

IB1 – Tumor clinicamente visível ≤ 4 cm em seu maior diâmetro.

IB2 – Tumor clinicamente visível >4 cm em seu maior diâmetro.

→ **Estádio II: Tumor invade além do colo, mas não a parede pélvica ou terço inferior da vagina.**

IIA: Não há invasão parametrial.

IIA1 – Tumor clinicamente visível ≤ 4 cm em seu maior diâmetro.

IIA2 – Tumor clinicamente visível >4 cm em seu maior diâmetro.

IIB: Tumor com invasão parametrial.

→ **Estádio III: Tumor com extensão para a parede pélvica e/ou compromete o terço inferior da vagina e/ou hidronefrose/rim não funcionante.**

IIIA: Tumor invade terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica.

IIIB: Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose/ rim não funcionante.

→ **Estádio IV: Tumor com extensão além da pelve.**

IVA: Extensão a órgãos adjacentes (mucosa vesical ou reto).

IVB: Extensão a órgãos à distância.

O tratamento do câncer do colo do útero segue as classificações de estadiamento, idade da paciente e questões de fertilidade. Para tumores em

estágio inicial, a opção terapêutica mais frequentemente utilizada é a cirurgia, associada ou não à radioterapia (13). A partir do estágio II, a radioterapia associada a esquemas de quimioterapia, aumenta a sobrevida, tempo livre de doença, além de diminuir as recidivas locais e metástases à distância (4,10,13).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento com radiações eletromagnéticas ionizantes, que interagem diretamente com o DNA celular, as proteínas e os lipídios. Após absorção da energia, os elétrons são ejetados e causam lesões nas células e nos tecidos. Esse é o “efeito direto” da radiação e constitui 30% do seu efeito biológico. A radiação eletromagnética ionizante também interage com o meio, ou seja, a água, produzindo radicais livres. Esse é o “efeito indireto” da radiação, e corresponde a 70% do seu efeito biológico. Esses mesmos radicais livres também interagem com o oxigênio, formando o peróxido de hidrogênio que posteriormente é convertido em hidroxila, que também é tóxica ao DNA celular (14). O que diferencia a resposta tumoral e o poder de recuperação dos tecidos normais é a capacidade de reparo ao DNA, presente nas células saudáveis. Aproximadamente, dois terços do efeito biológico da radiação ocorrem por quebras simples no DNA, evento que os tecidos diferenciados, são capazes de reparar e continuar a multiplicação celular, e as células tumorais, não (14).

O tratamento actínico inicial para o câncer do colo do útero avançado pode ser realizado através da teleterapia e da braquiterapia intracavitária. A teleterapia se constitui no tratamento externo, onde a fonte produtora de radiação é o acelerador linear, com o feixe de radiação produzido à distância da área tumoral. A braquiterapia intracavitária é a modalidade terapêutica em que a fonte de radiação é levada diretamente até o local onde existe uma lesão tumoral, ou

apenas o leito tumoral (5, 13).

A combinação de teleterapia com braquiterapia se justifica pela história natural da doença, que consiste da invasão por contiguidade e pela possibilidade de atingir os linfonodos pélvicos. Inicialmente a radioterapia externa, utilizava a técnica convencional em duas dimensões, em que imagens de radiografia associadas a pontos de referências ósseos eram utilizadas para localizar e delimitar o alvo tumoral. Mais recentemente, a partir da década de 80, mais precisamente, 1983, passou-se a utilizar a técnica de radioterapia 3D-conformacional, técnica que utiliza imagens de tomografia computadorizada para localização do alvo de tratamento. Isso permite uma avaliação das doses de radiação nos órgãos de risco e da cobertura do volume tumoral, traduzindo em um maior controle local e menor toxicidade nos tecidos normais (8). De acordo com as diretrizes terapêuticas, o volume clínico de tratamento para o câncer do colo do útero deve incluir a doença macroscópica, com margens de 1-2 cm, toda vagina, tecido paravaginal e parauterino, toda extensão da parede óssea pélvica e os linfonodos pélvicos bilaterais, incluindo os ilíacos comuns, internos e externos, obturadores e da região pré-sacral, podendo incluir os linfonodos inguinais quando há invasão do terço distal da vagina pela doença (15, 16).

A braquiterapia intracavitária, para a doença inicial pode ser feita com fontes de irídio, que entrega alta taxa de dose, colocadas em contato com a cavidade vaginal, ou com o tumor através de aplicadores, que podem ser, sonda com cilindro ou anel, ou somente cilindro, nos casos de leito tumoral (5, 8). A dose terapêutica ideal, geralmente, é atingida somente com a utilização da teleterapia adicionada à braquiterapia.

Embora a radioterapia alcance um bom controle locorregional para os

casos de doença avançada, as recidivas são frequentes. A taxa de recidiva se distribui de acordo com o estágio clínico do câncer, da seguinte maneira: 5 a 8% para o estágio IB, 15 a 20% para IIA (17, 18), 18 a 39% para IIB (17), 38 a 50% para IIIB (17, 19) e 60 a 80% para IVA (20). Portanto, nos casos considerados avançados e sem possibilidade de abordagem cirúrgica, ou seja, estágio IIB ou pior, a possibilidade de recidiva é significativamente maior e, uma vez ocorrendo, 80% das mulheres apresentam sobrevida menor que 12 meses e, aos cinco anos, a sobrevida pós-recidiva pode ser tão baixa quanto 1% (21).

Considerando o elevado índice de recidivas em estágios avançados (50%-80%) e a grande frequência de diagnóstico nestes estágios (60%), o tratamento da recidiva em área previamente irradiada, se torna um desafio para as equipes oncológicas, principalmente, pela baixa sobrevida associada (3, 17, 19-21).

As possibilidades terapêuticas para as recidivas incluem cirurgia de resgate, quimioterapia sistêmica e, em situações específicas, a possibilidade de reirradiação (13).

A cirurgia de resgate é a exenteração pélvica, um procedimento cirúrgico agressivo, que consiste em remoção do tumor, geralmente central e por meio de histerectomia, procurando margens livres de doença, remoção da bexiga (exenteração anterior), ou do retossigmóide (exenteração posterior), ou ambas (5). É uma cirurgia extensa e de longa duração, utilizada desde 1946 conforme descrito por Alexander Brunschwig para os tumores pélvicos (22). A taxa de mortalidade intraoperatória foi de 23% em sua série de casos reportada. Este índice de mortalidade foi reduzido com a evolução da técnica cirúrgica, cuidados pré e pós-operatórios, técnicas anestésicas modernas e melhor critério

de seleção de candidatas. Séries atuais mostram taxas de mortalidade operatória menor que 10% (23, 24). Entretanto este procedimento ainda apresenta alto índice de complicações e está associado com perda substancial de estruturas e função em todos os casos, particularmente urinária e/ou intestinal, com ostomias definitivas (26, 27). Além disso, tem sua indicação restrita devido à aceitação médica e da paciente, e por necessitar de parâmetros mínimos aceitáveis para uma cirurgia com menor risco possível (23-27). Para os casos de recidiva pélvica de tumores previamente irradiados, apenas 1,5% a 7% são candidatos a exenteração pélvica (28). Em nossa instituição esse tipo de cirurgia é realizado muito raramente e para casos selecionados.

A quimioterapia sistêmica é basicamente paliativa, sem apresentar benefício significativo em sobrevida. A associação entre quimioterápicos pode atingir maiores taxas de resposta, porém sem impacto relevante na sobrevida pós-recidiva (29, 30). Mais recentemente, a adição de Bevacizumab à poliquimioterapia resultou em melhor sobrevida global média, que passou de 13,3 meses para 17 meses, com benefício em sobrevida livre de progressão que passou de 5,7 meses para 8,2 meses (31).

Com relação à reirradiação de recidivas pélvicas, existem poucos relatos a respeito, podendo ser realizada através da teleterapia e/ou braquiterapia. Apesar da evolução e utilização de novas técnicas de teleterapia que permitem maior conformação das isodoses e maior controle da irradiação, como a Radioterapia de Intensidade Modulada (*IMRT*) a partir da década de 90 (5), a teleterapia apresenta índices elevados de toxicidade, devido ao efeito aditivo da radiação prévia no local, sendo praticamente impossível respeitar os limites de segurança da radiação nos tecidos adjacentes, como bexiga, alças

intestinais, reto e matriz óssea pélvica, o que torna este tipo de reirradiação inviável (29, 32).

Diferentemente da teleterapia, a braquiterapia intersticial consiste na técnica de tratamento que utiliza a entrega da radiação por meio de fonte radioativa em contato direto com o interstício tumoral, gerando elevadas doses de radiação no ponto alvo com rápido decréscimo ao se distanciar deste ponto, permitindo maior proteção dos órgãos vizinhos, com menor toxicidade relacionada (8). Por outro lado, existem poucas informações a respeito de braquiterapia intersticial como reirradiação em câncer do colo do útero e, no contexto real de poucas opções terapêuticas, a técnica de braquiterapia intersticial de alta taxa de dose (*high-dose rate interstitial brachytherapy* - HDR-IB) pode ser uma alternativa promissora.

Detalhadamente, a HDR-IB consiste em implante de agulhas intratumorais por via vaginal, cirurgicamente e sob raquianestesia, que permitem que fontes temporárias de Iridium-192 sejam levadas até o interstício tumoral. Há indicação para lesões que alcançam extensão ou profundidade acima de 0,5 cm (33). A reirradiação com HDR-IB já foi testada em câncer do colo do útero, mas há poucos trabalhos descritos, geralmente retrospectivos, com uma impressão geral de ser bem tolerada agudamente, com baixo índice de mortalidade e preservando, na maioria das vezes, a função dos órgãos pélvicos [34, 35, 36].

Dentre os poucos trabalhos disponíveis, alguns reportam bons resultados em controle local e toxicidade, como descrito por Puthwala et al., em 1982, que analisaram 40 mulheres com recidiva pélvica de diversos sítios primários pós-radioterapia, e que foram submetidas a implantes permanentes

com Iodo-125, ou implante temporário com Iridium-192. Os implantes com as fontes radioativas foram introduzidos em 26 delas através de laparotomia exploradora e, em 12, através da via perineal. Os autores observaram que 67% dos pacientes obtiveram resposta completa, com 33% de sobrevida livre de doença em dois anos, e 15% tiveram toxicidade elevada com casos de fístula ou necrose (34).

Charra et al., em 1998, analisaram 78 pacientes com recidiva em cúpula vaginal de tumores do colo do útero e de endométrio submetidas a implante vaginal com Iridium-192 e encontraram taxa de controle local de 70% em cinco anos, e sobrevida pós recidiva de 56%, associado a complicações grau 3 em 10% dos casos. Os autores reportaram que o diâmetro da recidiva teve impacto significativo na sobrevida pós-recidiva em cinco anos, com 63% em recidivas menores que 4 cm e 37% quando tinham 4 cm ou mais (35). Alguns estudos, mais recentes, têm mostrado resultados animadores com a utilização de métodos de imagem para guiar a inserção das sondas intersticiais. Mabuchi et al., em 2013, analisaram retrospectivamente 52 mulheres com recidivas pélvicas de câncer do colo do útero submetidas a reirradiação com braquiterapia guiada por ultrassonografia, e encontraram uma taxa de resposta de 76% e sobrevida estimada em cinco anos de 53%, mesmo que às custas de alta taxa de toxicidade, sendo 25% em graus 3 ou 4 (32).

Na mesma linha de utilização de imagens para auxiliar na radioterapia, Viswanathan et al., em estudo prospectivo publicado em 2013 (37), utilizou a Ressonância Nuclear Magnética em tempo real, para a HDR-IB no tratamento primário e em associação com a teleterapia, observando menores taxas de toxicidade relacionadas ao implante intersticial. Este achado indica a

possibilidade de que exames de imagem apurados e associados ao planejamento 3D possam reduzir a toxicidade também para os casos de reirradiação (37). Essas possibilidades já haviam sido colocadas previamente por Erickson et al., em 1996 (38) e por Lee et al., em 2012 (39), com a utilização da braquiterapia intersticial 3D, para melhor avaliação da cobertura do volume alvo e da dose em estruturas de risco.

O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, CAISM, Unicamp, por ser centro de referência e atender grande número de mulheres com câncer do colo do útero, se depara frequentemente com a situação de recidivas pélvicas após tratamento primário com radioterapia. Para esta condição e em casos selecionados, passou-se a utilizar desde 1998 como procedimento paliativo, a reirradiação com HDR-IB. Esta experiência foi inicialmente reportada por De Oliveira et al., em 2005, com uma série de 11 casos de reirradiação, encontrando 91% de resposta clínica completa com toxicidade aceitável, e apenas dois casos de toxicidade grau 3, uma genitourinária e outra, gastrointestinal (36). Nesta mesma série, pacientes que receberam HDR-IB apresentaram maior sobrevida livre de doença e sobrevida pós-recidiva em relação aos dados de literatura referentes a outros tratamentos paliativos (36). A utilização dessa abordagem continuou na Instituição e, posteriormente, em 2010, começou-se a utilizar a ultrassonografia como método orientador para inserção das sondas intersticiais, com uma aparente melhor resposta terapêutica, embora ainda não avaliada.

Assim, passados alguns anos, existe um maior número de casos de câncer do colo do útero recidivados conduzidos com reirradiação e este estudo visa avaliar os resultados da utilização de HDR-IB no controle da recidiva pélvica

em nossa Instituição, através da análise de sobrevida pós-recidiva, sobrevida livre de doença e toxicidade, e ainda, antes e após a utilização da ultrassonografia como método auxiliar para a realização do procedimento.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a resposta clínica, a sobrevida livre de doença e a toxicidade da reirradiação com HDR-IB em mulheres com recidiva pélvica de carcinoma do colo do útero em local previamente irradiado.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em mulheres com recidivas pélvicas de câncer do colo do útero previamente irradiados e submetidas à reirradiação com HDR-IB, avaliar:

2.2.1. A resposta clínica alcançada e os fatores associados;

2.2.2. A sobrevida pós-recidiva e sobrevida livre de doença (SLD) e os fatores associados;

2.2.3. A ocorrência e o grau de toxicidade associada e os fatores relacionados;

2.2.4. A utilização de ultrassonografia para guiar a inserção das agulhas da HDR-IB e a relação com o controle da recidiva e toxicidade associada.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectiva, com análise retrospectiva de informações de prontuário médico.

3.2. Tamanho amostral

Foram considerados todos os casos dos últimos 30 anos com uma estimativa preliminar de cerca de 40 a 60 casos de neoplasia do colo do útero previamente irradiados e tratados com HDR-IB.

3.3. Seleção dos sujeitos

Foram incluídas neste estudo mulheres portadoras de câncer do colo do útero, tratadas inicialmente com radioterapia pélvica associada a braquiterapia intracavitária, e que apresentaram resposta completa seguida de recidiva após um período mínimo de seis meses de seguimento, sendo então, indicada a reirradiação com HDR-IB.

Foram avaliados e revisados 67 prontuários de mulheres que receberam tratamentos com braquiterapia intersticial para recidiva pélvica por neoplasia do colo do útero no período entre 1998 e 2014, no Serviço de Radioterapia do Hospital da Mulher Professor José Aristodemo Pinotti da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Inicialmente foram excluídos nove casos por terem

realizado histerectomia prévia de resgate, uma que havia recebido HDR-IB no tratamento primário, uma com neoplasia primária de vagina e três por informações incompletas. Das 53 mulheres restantes, após revisão detalhada dos prontuários médicos, foram excluídas mais oito pacientes com HDR-IB indicadas por doença detectada antes de seis meses do fim da primeira radioterapia, ou seja, consideradas com doença residual ou em progressão após o primeiro tratamento.

Todas as mulheres estudadas tiveram confirmação histológica das recidivas pélvicas e foram avaliadas com exame clínico ou por imagem para definir as dimensões da recidiva.

3.4. Variáveis

3.4.1. Variáveis independentes

Volume tumoral da recidiva: Medida em milímetros do maior diâmetro do tumor, obtida por avaliação clínica ou ultrassonográfica.

Tempo para recidiva: tempo decorrido em meses entre o final do tratamento radioterápico inicial e o diagnóstico histológico da recidiva.

Tipo Histológico: histologia do tumor inicial, classificada em carcinoma espinocelular, adenocarcinoma ou adenoescamoso. Esses tipos histológicos foram obtidos dos laudos anatomopatológicos realizados ou revisados pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Unicamp, que utilizou a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasias ginecológicas (40).

Técnica da HDR-IB: método utilizado para inserção das sondas intersticiais da braquiterapia no interior da doença recidivada:

Método clínico: guiado através do exame clínico;

Método por ultrassonografia: guiado através de ultrassonografia.

Número de frações de Braquiterapia: Número de vezes em que a paciente foi exposta diretamente a radiação intersticial.

Número de agulhas: Quantidade de agulhas utilizadas durante a HDR-IB, para local a fonte radioativa no interstício tumoral.

Dose de prescrição: Medida em Gray (Gy) da intensidade de radiação absorvida pelo tecido.

3.4.2. Variáveis dependentes

Resposta Clínica: definida pela proporção entre as medidas do volume tumoral antes e após o final do tratamento da recidiva, na avaliação realizada pelo menos 45 dias após o término da HDR-IB. O volume tumoral foi definido através do exame clínico ou por imagem. Foram consideradas as categorias: Resposta Completa, sim ou não.

A resposta terapêutica foi avaliada de acordo com a classificação de resposta clínica orientada pela OMS (41), como segue:

- Doença estável: variação $<25\%$ no volume da recidiva;
- Resposta Parcial: redução no volume da recidiva de $\geq 25\%$ até $<75\%$;
- Resposta completa: lesão alvo não detectável; nesse estudo, foi

considerada resposta completa na manutenção de ausência de doença ativa local por seis meses ou mais após o final do tratamento.

- Doença em progressão: aumento $\geq 25\%$ no volume da recidiva.

Sobrevida pós-recidiva: Tempo decorrido entre o término da reirradiação por HDR- IB até a morte ou último contato com a paciente.

Sobrevida livre de doença (SLD): Tempo decorrido entre o término da reirradiação por HDR-IB e o reaparecimento local ou a distância da doença em questão.

Toxicidade: Sinais, sintomas e complicações, geralmente, gastrointestinais, urinários ou genitais, associados ao tratamento realizado. A graduação da toxicidade local considerou as queixas da paciente ou resultado de exames específicos e seguiu a orientação da RTOG/EORTC, que gradua os achados em graus de 1 a 4 (42), conforme detalhado no Anexo 1.

Estado final da paciente: situação da paciente no último contato registrado no prontuário, podendo ser: viva sem ou com doença ou óbito pela doença ou por outras causas.

3.4.3. Variáveis de controle

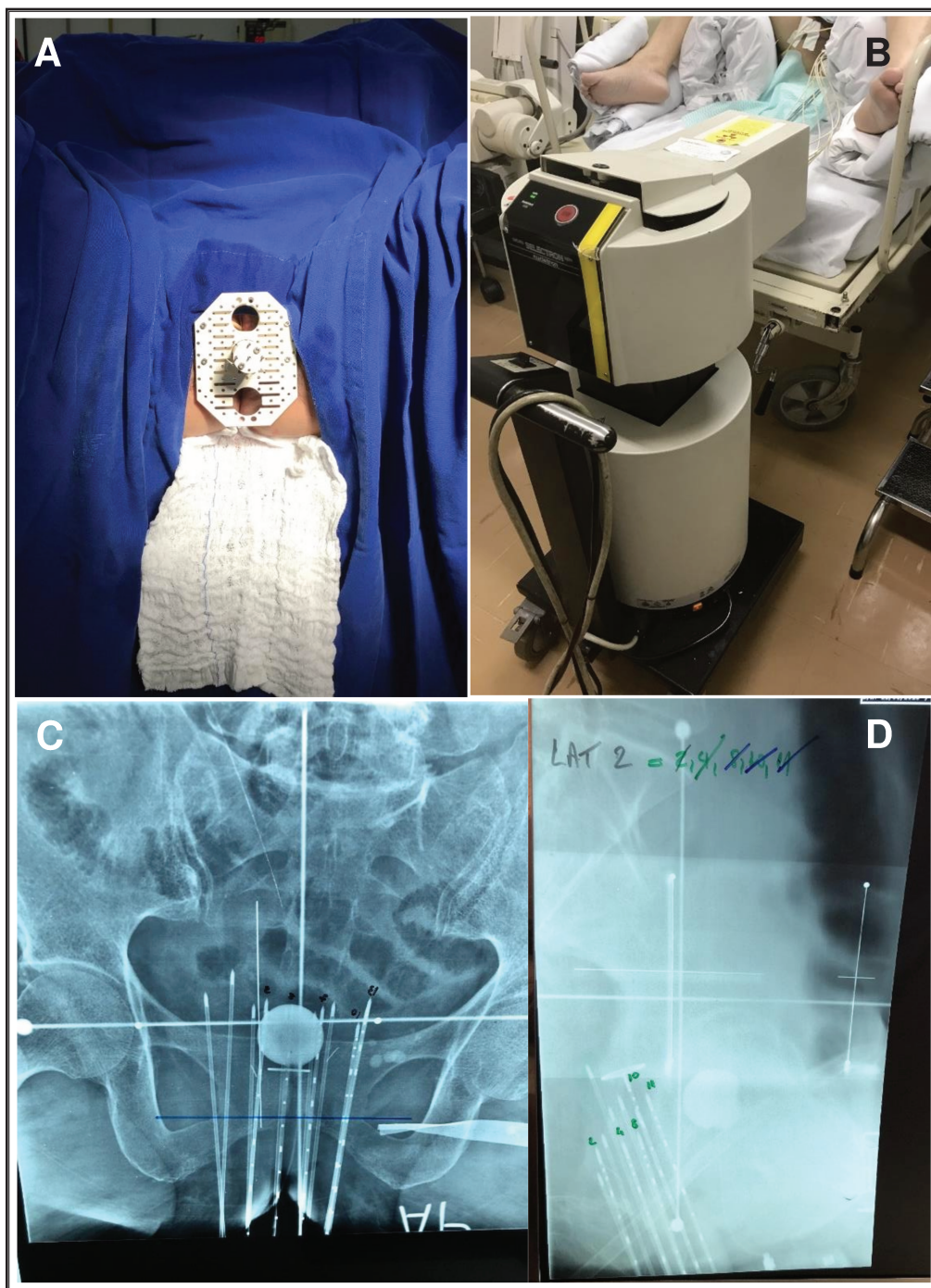
Idade: tempo transcorrido, em anos completos, entre a data de nascimento e a consulta em que será avaliada a recidiva de carcinoma do colo do útero, conforme registrado no prontuário médico.

Estágio clínico inicial da doença: Extensão da neoplasia antes do tratamento inicial, conforme informações do prontuário e revisadas de acordo com a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2014 e graduada em estádios I a IV (12).

3.5. Técnicas, Testes ou Exames

Todas as mulheres com suspeita de recidiva por neoplasia do colo do útero foram avaliadas com exame clínico ou de imagem para definir as dimensões da recidiva pélvica e foram submetidas à biópsia para confirmação histológica. As pacientes incluídas na pesquisa foram submetidas à HDR-IB com fonte de Iridium-192 controladas por sistema de HDR Nucletron (microselectron-HDR192Ir V7.0x) e distribuídas através de agulhas (Figuras A-D). As agulhas foram inseridas em toda extensão tumoral, sob raquianestesia e após sondagem vesical, orientadas pelo exame físico prévio e por marcações por materiais metálicos referentes aos limites superior, central e inferior da lesão. Mais recentemente, em meados de 2010, começou-se a utilizar o auxílio da ultrassonografia intrarectal ou abdominal nessa etapa, realizada por profissional com experiência. O procedimento de colocação das agulhas utiliza um *template*, fixo no períneo da paciente através de sutura na pele, também conhecido como *Martinez Universal Perineal Interstitial Template* (MUPIT, Figura A). Trata-se de um sistema de duas placas e um cilindro central, fixados por parafusos, com coordenadas alfabéticas e numéricas em eixo X e Y, que auxilia na localização e fixação das agulhas. Após finalizar o implante foi realizada uma radiografia pélvica (Figuras C e D) e as imagens transferidas para um software de

planejamento (PLATO-Sunrise V.14.3, Nucletron B.V, Elekta; Elekta AB, Estocolmo, Suécia). A imagem foi usada apenas para auxiliar a reconstrução das agulhas ou catetères. Estruturas de risco não foram delimitadas. O planejamento da distribuição de doses foi realizado por físicos médicos, incluindo reconstrução das agulhas, definição do ponto de dose e carregamento das posições de permanência desejadas, para a fonte radioativa. As posições de permanência e comprimento das agulhas carregadas foram definidas de acordo com o volume geométrico pré-definido pelo volume da lesão. Este sistema de *template* e agulhas (MUPIT) foram mantidos, em média, durante dois a três dias, período que a paciente permaneceu internada, em uso medicações para aliviar os sintomas. As aplicações de radiação ocorreram duas vezes ao dia (Figura B), com diferença mínima de seis horas entre elas. Após o término das aplicações, o *template* perineal foi retirado, respeitando as técnicas adequadas. A seguir, a mulher foi liberada com retorno programado para cerca de 45 dias após, para avaliação da resposta terapêutica e toxicidade.



Figuras A-D: Braquiterapia intersticial utilizada no controle de recidivas pélvicas de carcinoma do colo do útero: **(A)** *Template* posicionado sobre a região perineal; **(B)** sistema de alta taxa de dose controlador da distribuição do Iridium-192 através de cateteres ligados às agulhas implantadas na região alvo; **(C e D)** Radiografias utilizadas para controle de posicionamento das agulhas e planejamento da prescrição da dose de radiação.

3.6. Acompanhamento dos sujeitos

O seguimento oncológico das mulheres que receberam reirradiação por recidiva pélvica de neoplasia uterina foi realizado em conjunto com a equipe de oncoginecologia. A rotina programada é: primeira consulta ocorre após 45 dias do término da reirradiação para avaliação de resposta. No primeiro ano é realizado exame físico a cada três meses e coletada amostra para citologia oncológica semestralmente. A partir do segundo ano de tratamento, estas avaliações se tornam semestrais até completar cinco anos de tratamento, período que se inicia o seguimento anual.

3.7 Instrumento para Coleta de dados

A primeira etapa da pesquisa consistiu na identificação de todas as mulheres que foram submetidas à HDR-IB no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2014 por meio de registro hospitalar. Destas, foram separadas as recidivas de carcinoma do colo do útero previamente irradiadas. No segundo momento, foram analisados os prontuários médicos para obtenção das informações sociodemográficas, clínicas e radiológicas, considerando informações até o início de 2018. Estas informações foram transcritas para uma ficha pré-codificada, elaborada especificamente para o estudo (Anexo 2). As fichas foram identificadas apenas por números e iniciais do nome de cada paciente, preservando a confidencialidade da identificação. A terceira etapa consistiu na elaboração de um modelo estatístico capaz de identificar associações entre os dados coletados e os resultados do procedimento de HDR-IB.

3.8. Processamento e análise de dados

Após a coleta dos dados, as fichas pré-codificadas foram revisadas manualmente para verificar a consistência do seu preenchimento. A seguir, os dados foram digitados em banco de dados construídos com o software Excel, obtendo-se um arquivo final, utilizado para análise, armazenado com cópia em local seguro. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparação das variáveis categóricas entre grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para a construção da curva de sobrevida pós-recidiva e livre de doença foi utilizado o método de Kaplan-Meier, e para comparação das curvas foi usado o teste *log-rank*. Para estudar os fatores associados com a sobrevida foi utilizada a análise de regressão de Cox, simples e múltipla. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$. A análise estatística utilizou o pacote estatístico *StatsDirect* (43).

3.9. Aspectos éticos

A pesquisa coletou informações de prontuários hospitalares de mulheres com carcinoma do colo do útero recidivado, que foram submetidas à HDR-IB no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2014. Não houve contato com as

pacientes ou nenhuma nova intervenção, ou seja, o estudo é desprovido de risco. Além disso, não houve nenhum benefício direto a estas mulheres, uma vez que foram submetidas ao procedimento em períodos anteriores, de acordo com protocolos de tratamento pré-estabelecidos no setor de Radioterapia do CAISM, Unicamp.

Devido às particularidades desse estudo foi solicitada a dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp concordou (Anexo 3).

No desenvolvimento desse estudo foram obedecidos os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (44), garantido o sigilo e confidencialidade das informações, sem identificação das mulheres estudadas, exceto para o pesquisador. O estudo foi previamente aprovado pelo CEP da Unicamp (Anexo 3).

4. RESULTADOS

Os resultados estão descritos a seguir, no formato de manuscrito, submetido para o periódico *Gynecologic Oncology* (Recibo de envio no Anexo 4).

Use of interstitial brachytherapy in pelvic recurrence of cervical carcinoma: clinical response, survival and toxicity.

Authors: Vinicius Toloti Moschini da Silva^a, Ana Paula Fortuna Diniz^b, Jumara Martins^b, Kleber Cursino^c, Sergio Carlos Barros Esteves^b, Julio Cesar Teixeira^{a*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (Unicamp).

^b Department of Radiotherapy, Women's Health Hospital.

^c Service of Ultrasound, Women's Health Hospital.

Address: Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitaria
Campinas (SP), Brazil.

***Corresponding author:** Julio Cesar Teixeira, Division of Gynecologic and Breast Oncology, Women's Health Hospital (CAISM), Unicamp, Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitaria, Campinas (SP), Brazil, Zip code: 13083-881; email: juliotex@fcm.unicamp.br; telephone: +55 19 3521 9305; fax: +55 19 3521 9516

Abstract

Introduction: Recurrent cervical carcinoma (CC) has a low survival rate and reirradiation may be an option. **Objectives:** To evaluate clinical response (CR), post-recurrence survival, disease-free survival (DFS) and toxicity caused by reirradiation in pelvic recurrence of CC. **Methodology:** A retrospective cohort study of 45 women undergoing high-dose rate interstitial brachytherapy (HDR-IB) was conducted from 1998 to 2014. Clinical information, as well as data on the malignancy, primary treatment, HDR-IB technique and toxicity were collected. Statistical analysis used Chi-square or Fisher's test, Kaplan-Meier survival curves and log-rank test, and Cox regression, with $p < 0.05$ for significance. **Results:** There were 30 cases (67%) of complete CR, with a follow-up period of 9 to 129 months (20 alive, 10 died). The 5-year post-recurrence survival rate was 52%. Among 15 women without complete CR, the survival rate was low (<8 months). In the 30 women with complete CR, the 5-year DFS was 42%. Only a larger number of needles used in HDR-IB was associated with a worse survival (Hazard Ratio=3.67, $p=0.006$). Ultrasonography-guided needle insertion was not associated with disease control or toxicity. Toxicity was reported in 23 women (51%) with 14 fistulas, unrelated to CR. However, there was a higher occurrence of fistula when chemotherapy or more than 12 needles were used. **Conclusions:** Reirradiation using HDR-IB for pelvic recurrence of CC yielded a good complete CR rate. Post-recurrence survival and DFS rates were higher than expected, equivalent to salvage surgery. Despite its significant toxicity, this technique can be an alternative for selected cases.

Key-words: cervical carcinoma, recurrence; brachytherapy; survival.

Introduction

Cervical carcinoma (CC) is a prevalent disease, particularly in developing countries (TORRES et al., 2016). In Brazil, 60% of the cases are diagnosed at advanced stages of disease (INCA, 2018; TEIXEIRA et al., 2018), in which radiotherapy combined with chemotherapy is considered the treatment of choice for good locoregional control (COCHRANE, 2010).

The recurrence rate is high in advanced disease, despite treatment. Recurrence occurs mainly within the pelvis, with rates ranging from 38% to 50% for stage IIIB tumor (HONG et al., 2004) and 60% to 80% for stage IVA tumor (KRAMER et al., 1989). It is noteworthy that survival is lower than 12 months in 80% of women with tumor recurrence after irradiation, and the 5-year survival rate is only 1% (EVANS et al., 1971; SOMMERS et al., 1989; CHI et al., 1999).

Treatment modalities available for recurrences are salvage surgery or systemic chemotherapy. However, the balance between gain in survival and complications related to these treatments is usually precarious (CHI et al., 1999).

Salvage surgery for pelvic tumor recurrences has made advances to a certain extent, maintaining surgical mortality rates below 10% in the past decades (ROBERTS et al., 1987; SCHIMIDT et al., 2016). However, it results in substantial complication rates and loss of function, particularly urinary and/or intestinal (ROBERTS et al., 1987; ANTHOPOULOS et al., 1989). The indication of this procedure is limited to only 1.5% to 7% of recurrent cases (TERÁN-PORCAYO et al., 2006). Systemic chemotherapy is basically palliative. There is no significant benefit to survival, which remains at around eight months (HACKER, 2000; PEREZ et al., 2013).

In the context of poor outcome determined by major functional losses and low survival rates, other alternatives were tested, including the possibility of reirradiation (MABUCHI et al., 2014). Reirradiation with high-dose rate interstitial brachytherapy (HDR-IB) technique has already been used by some facilities. There are few studies on the subject, showing good results in this particular situation. More recent studies report that local control is 70% and the 5-year survival rate is 50%, associated with around 25% of grades 3 or 4 toxicity (MABUCHI et al., 2014; YOSHIDA et al., 2015; FEDDOCK et al., 2016).

Our institution uses this approach for selected cases since 1998, maintaining standard technique until the present time. The first series of 11 cases evaluated in 2005 showed a complete response of 91% and acceptable toxicity (DE OLIVEIRA et al., 2015). Throughout the years, a higher number of cases of recurrent CC has emerged that are managed with reirradiation. The purpose of this study is to evaluate the outcome of using HDR-IB for control of pelvic recurrence of CC.

Materials and Methods

A retrospective cohort study was conducted with data analysis obtained from medical charts of 45 patients with CC and considered the histologic type squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma. These women had been previously managed with pelvic radiotherapy associated with intracavitary brachytherapy, achieving clinical complete response and subsequent pelvic relapse at follow-up. Recurrence was treated with reirradiation using HDR-IB. Cases were selected from a population of 67 women receiving HDR-IB for gynecologic malignancy from 1998 to 2014 in the Radiotherapy

Department of Professor Jose Aristodemo Pinotti Women's Health Hospital, at the University of Campinas (Unicamp), Campinas (SP), Brazil. It was considered information until 2018. Initially excluded from the study were nine cases due to previous salvage surgery, one owing to previous salvage hysterectomy, one due to primary treatment with HDR-IB, and one because of primary vaginal malignancy and three owing to incomplete information. After a meticulous review of the medical charts of the remaining 53 women, an additional eight patients were excluded because the HDR-IB had been indicated for disease detected within six months of the first radiotherapy, i.e., disease was regarded as residual or progressive after primary treatment.

All study patients had histologic confirmation of pelvic recurrence and had been evaluated by clinical examination or imaging studies to define the dimensions of recurrence.

HDR-IB technique for reirradiation

HDR-IB was performed with an Iridium-192 source controlled by Nucletron HDR system (microselectron-HDR192Ir V7.0x). Radiation dose was delivered through needles previously inserted under spinal anesthesia, in the whole tumor extension, following the limits defined by markings guided by physical examination. In 2010, the use of intrarectal or abdominal ultrasonography began, with an experienced sonographer to assist in this stage. Needle placement used a template that was fixed to the perineum of the patient with skin sutures. It is also known as the Martinez Universal Perineal Interstitial Template (MUPIT). The system consists of 2 plates and a central cylinder, held together by screws. Alphabetical and numerical coordinates plotted on the X and Y axes were used to help identify, locate and fix the needles. Immediately following implantation,

pelvic radiography was performed and images were transferred to the brachytherapy planning software (PLATO-Sunrise V.14. 3, Nucletron B.V; Elekta AB, Stockholm, Sweden). Radiographic imaging was only used to assist in needle reconstruction. Treatment planning for dose distribution was generated by a medical physicist, including needle reconstruction with definition of the dose point and loading of the desired dwell positions for the radioactive source. Dwell positions and lengths of the loaded needles were defined according to the geometric volume predetermined by tumor dimension. This system of template and needles (MUPIT) was maintained, for a mean of 2 to 3 days. During this period the patient was hospitalized and medicated for symptom relief. Radiation doses were delivered twice a day, with at least 6 hours between fractions. After the end of applications, the perineal template was removed and the woman was discharged from the hospital. A return visit was scheduled after 45 days to evaluate therapeutic response and toxicity. Subsequently, these women maintained routine follow-up care with trimestral clinical tests in the first year and bi-annual evaluation afterwards.

Statistical analysis

Clinical response was analyzed, whether it was complete or not, after completion of reirradiation using HDR-IB and according to the Classification of the World Health Organization (WHO, 1979). Survival analysis: disease-free survival (DFS) was considered the time until local or distant reappearance of the disease. Post-recurrence survival was considered the time from recurrent cancer diagnosis to the date of death or last contact with the patient. These results were evaluated according to age, tumor histology (KURMAN et al., 2014), initial staging (FIGO, 2014), initial disease-free interval (time between primary treatment and tumor

recurrence), size of recurrence, number of needles for brachytherapy, needle insertion technique (whether clinical or ultrasound guidance was used), and toxicity related to treatment according to the RTOG/EORTC (2017) Late Radiation Morbidity Scoring Schema. To make a comparison between variables, the Chi-Square or Fisher's exact tests were used. For the construction of survival curves, the Kaplan-Meier method was used, analyzed by the log-rank test. To study the factors associated with survival, simple and multiple Cox regression analysis was used. For statistical analysis, StatsDirect statistical software 3.0 (2016) was used, and p-values <0.05 were considered significant.

This study followed recommendations of the National Health Council of Brazil (CNS/MS, 2012) and was previously approved by the Research Ethics Committee of Unicamp.

Results

The median follow-up period after HDR-IB was 57 (9-129) months for women with clinical complete response and only seven months (2-29) for cases with persistent or progressive disease. The median time between primary treatment and first recurrence was 36 months. The size of the recurrent lesion was up to 1 cm in 11 women, 1 to 4 cm in 20 women, and 4 cm or more in 12 women. In two cases, information was lacking. Assessment of the dimension of the recurrence was clinical. Sixteen cases were also evaluated by pelvic ultrasonography and one case was assessed by nuclear magnetic resonance imaging.

Technical data on reirradiation with HDR-IB was analyzed. The dose per fraction ranged from 400 cGy to 600 cGy, delivered in four to six fractions, twice a day, with at least six hours between fractions. The isodose curves applied were

between 80% and 90% of the prescription dose. For complete coverage of the tumor volume, a mean of 11.7 needles were used (median of 12 needles, ranging from 5 to 20), corresponding to a mean coverage area of 8.3 cm².

Among the cases studied, four received teletherapy for cytoreduction of recurrent tumor prior to HDR-IB (one case with complete response after HDR-IB; one case with bladder grade 1 toxicity). Thirteen patients received chemotherapy agents, six with cisplatin concomitantly and seven with drugs combination prior to HDR-IB. Cycles used more than one drug, including cisplatin, carboplatin, 5-fluoracil or taxane.

Some clinical characteristics of 45 women evaluated, including initial disease and treatment, and according to clinical response to HDR-IB, are described in Table 1. Clinical complete response was observed in 67% (30/45) of patients, with no association with any of the variables analyzed. Among the 30 women with complete response, 12 remained alive and free of disease, eight were alive with persistent disease and 10 died until the end of follow-up.

In the 15 women in whom complete response was not achieved after HDR-IB, the median survival rate was eight months for 12 women showing partial response and six months for women with stable or progressive disease. Thirteen deaths were reported and two women with persistent disease were alive after 11 and 29 months.

Some degree of toxicity was reported in 49% (22/45) of cases. Fifteen cases had grades 3 or 4 toxicity, which were unrelated to the clinical response observed (Table 1).

Table 1. Clinical and treatment characteristics of 45 women with recurrent cervical cancer undergoing HDR-IB according to clinical response.

Variable	n	(%)	Clinical complete response after HDR-IB				p [#]
			Yes (n=30)		No (n=15)*		
			n	(%)	n	(%)	
Age at recurrence							
Up to 49 years	13	(29)	11	(85)	2	(15)	0.12
50 to 64 years	19	(42)	13	(68)	6	(32)	
≥65 years	13	(29)	6	(46)	7	(54)	
Histologic type							
Squamous cell	28	(62)	19	(68)	9	(32)	0.828
Nonsquamous	17	(38)	11	(64)	6	(36)	
Initial Staging							
IB/IIA	9	(21)	5	(56)	4	(44)	0.795
IIB	8	(19)	6	(75)	2	(25)	
III	23	(55)	15	(65)	8	(35)	
IVA	2	(5)	2	(100)	0	(0)	
No information	3		2		1		
Initial disease-free interval							
6-12 months	11	(24.5)	7	(64)	4	(36)	0.855
13-24 months	13	(29)	10	(77)	3	(23)	
25-60 months	11	(24.5)	7	(64)	4	(36)	
>60 months	10	(22)	6	(60)	4	(40)	
Size of recurrence							
Up to 1 cm	11	(25)	8	(73)	3	(27)	0.504
Between 1 and 4 cm	20	(47)	14	(70)	6	(30)	
≥4 cm	12	(28)	6	(50)	6	(50)	
No information	2		2				

Continuation (Table 1)

Variable	n	(%)	Clinical complete response after HDR-IB				p [#]
			Yes (n=30)		No (n=15)*		
			n	(%)	n	(%)	
Needle insertion							
Clinical method	29	(64)	18	(62)	11	(38)	0.514
Ultrasound-guided	16	(36)	12	(75)	4	(25)	
N. of needles inserted							
5 a 12	26	(63)	19	(73)	7	(27)	0.664
13 to 20	15	(37)	10	(67)	5	(33)	
No information	4		1		3		
Chemotherapy in recurrence							
Without	32	(71)	21	(66)	11	(34)	0.701
Pre-radiotherapy	7	(16)	4	(57)	3	(43)	
Concomitant	6	(13)	5	(83)	1	(17)	
Toxicity of HDR-IB							
No	23	(51)	15	(70)	8	(30)	0.761
Grades 1 or 2	7	(16)	4	(56)	3	(44)	
Grades 3 or 4	15	(33)	11	(73)	4	(27)	

HDR-IB: High-dose rate interstitial brachytherapy.

* 12 cases had partial clinical response and three had stable or progressive disease.

[#] Statistical tests: Chi-Square or Fisher's Exact.

On longitudinal analysis, the 12-month and 5-year post-recurrence survival rates for the 45 women analyzed were 71% and 52%, respectively. On evaluation of survival according to clinical response to HDR-IB, the 5-year survival was 73% in women with complete response, against a 12-month survival of only 13%, in women with persistent disease after reirradiation ($p < 0.001$, Figure 1). The 12-month and 5-year DFS for the 30 women with clinical complete response after HDR-IB were 90% and 42%, respectively. In comparison, the 12 women with partial response had a mean survival rate of eight months, and those with stable or progressive disease ($n=3$) had a survival rate of six months.

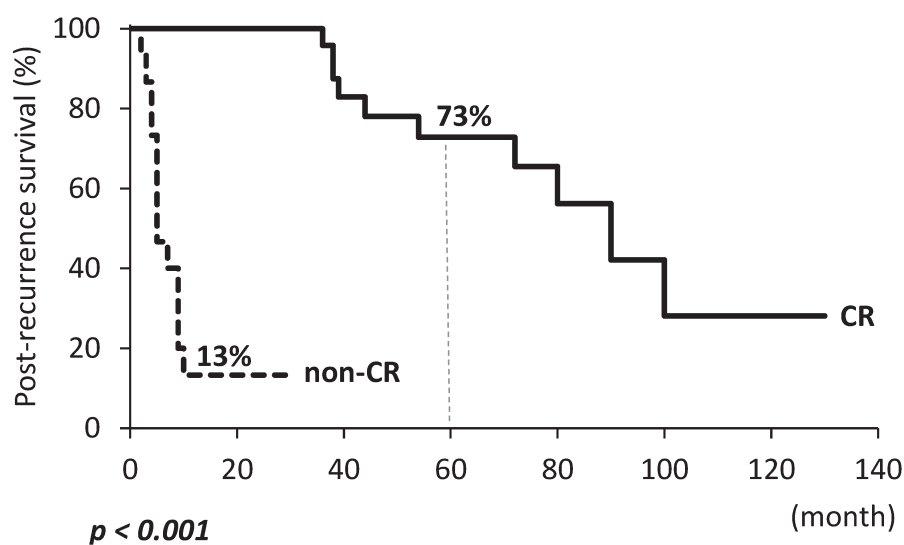


Figure 1: post-recurrence survival from cervical cancer according to clinical response (whether complete response-CR or not, non-CR) to reirradiation using high-dose rate interstitial brachytherapy (log-rank test).

Table 2 describe the analysis of the association between DFS and age at recurrence, histologic type, size of recurrence, method of needle insertion, number of needles inserted and chemotherapy in recurrence, using simple Cox regression. It showed that insertion of only 12 or more needles was associated with a worse survival rate (Hazard Ratio=3.67, 95%CI=1.46–9.20, $p=0.006$). The significance was maintained on multivariate analysis.

Table 2. Evaluation of factors related to disease-free survival in 30 women with clinical complete response to reirradiation of pelvic recurrence, by Cox regression analysis.

Variable	Categories	H.R.*	95%CI	<i>p</i>
Age at recurrence	Up to 49 (ref.)	1.00	---	---
	50-59 years	1.55	0.65 – 3.72	<i>0.328</i>
	≥60 years	1.15	0.51 – 2.56	<i>0.741</i>
Histologic type	Nonsquamous (ref.)	1.00	---	---
	Squamous	0.76	0.38 – 1.51	<i>0.428</i>
Size of recurrence	≤1 cm (ref.)	1.00	---	---
	1-4 cm	1.93	0.75 – 4.96	<i>0.173</i>
	≥4 cm	2.62	0.87 – 7.86	<i>0.087</i>
Method of needle insertion	Ultrasound-guided (ref.)	1.00	---	---
	No	0.74	0.37 – 1.48	<i>0.390</i>
Number of needles inserted	<12 (ref.)	1.00	---	---
	≥12	3.67	1.46 – 9.20	<i>0.006</i>
Chemotherapy in recurrence	No (ref.)	1.00	---	---
	Yes	1.12	0.55 – 2.26	<i>0.755</i>

* HR= Hazard ratio for recurrence; 95%CI = 95% Confidence interval.

Ref.: reference category.

The use of ultrasound-guided needle insertion for HDR-IB started in March 2010 and was applied in 16 cases. Analyses showed no significant modifications in the results, including toxicity. Nevertheless, the post-recurrence survival curve was maintained throughout time with a higher survival rate for the group using ultrasonography ($p = 0.262$, Figure 2).

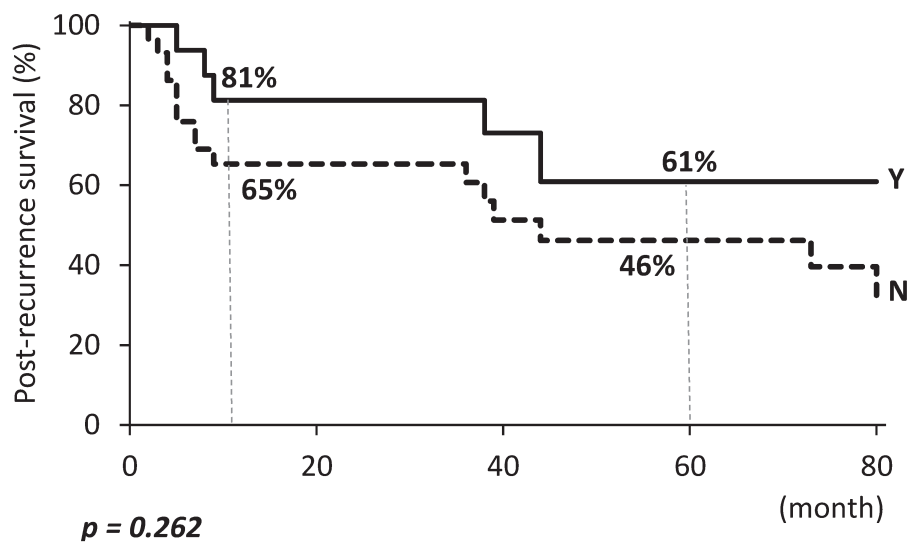


Figure 2: post-recurrence survival according to use (Y) or non-use (N) of ultrasound-guided needle insertion for reirradiation with brachytherapy. The graph shows percentages at 12 and 60 months, with better results for ultrasonography, despite no statistical significance (log-rank test).

Evaluation of toxicity related to HDR-IB

Of the women studied, 22 patients (49%) had toxicity related to reirradiation. There were 14 cases (31%) of bladder toxicity (seven grades 3 or 4), 18 cases (40%) of rectal toxicity (13 grades 3 or 4). There was no association between toxicity reported (type or grade) and clinical response, whether it was complete or not ($p=0.761$, Table 1).

In 15 women showing any grade 3 or 4 toxicity, 14 (31%) patients had fistula (rectovaginal in six, vesicorectovaginal in four, vesicovaginal in three and enterovaginal in one). The association between fistula formation after HDR-IB and patient age, size of recurrence, method of needle insertion, number of needles inserted and chemotherapy use in tumor recurrence was analyzed. It was observed that use of a larger number of needles ($p<0.001$) and chemotherapy ($p=0.034$) were significantly associated with fistula formation. In a more detailed analysis, there was a fivefold increase in fistula formation when more than 12 needles were used and the complication occurred in 71% (5/7 cases) when combination chemotherapy was used prior to HDR-IB, against 33% (2/6 cases) when only concurrent and sensitizing chemotherapy was used (Table 3).

Table 3. Association between some clinical characteristics and treatment of 45 women with recurrent cervical cancer undergoing HDR-IB with fistula formation.

Variable	Fistula after HDR-IB				p [#]
	Yes (n=14)*		No (n=31)		
	n	(%)	n	(%)	
Age at recurrence					
Up to 49 years	4	(30)	9	(70)	0.284
50 to 64 years	8	(42)	11	(58)	
≥65 years	2	(15)	11	(85)	
Size of recurrence					
Up to 1 cm	3	(27)	8	(73)	0.400
Between 1 and 4 cm	8	(40)	12	(60)	
≥4 cm	2	(17)	10	(83)	
No information	1		1		
Needle insertion					
Clinical method	9	(31)	20	(69)	0.851
Ultrasound-guided	5	(31)	11	(69)	
Numbers of needles inserted					
5 to 12	3	(13)	23	(88)	<0.001
13 to 20	10	(67)	5	(33)	
No information	1		3		
Chemotherapy for recurrence					
Without	7	(22)	25	(78)	0.034
Preradiotherapy	5	(71)	2	(29)	
Concomitant	2	(33)	4	(67)	

HDR-IB: high-dose-rate interstitial brachytherapy.

* Fistula: 6 rectovaginal, 4 vesicorectovaginal, 3 vesicovaginal and 1 enterovaginal.

[#] Statistical tests: Chi-Square or Fisher's Exact.

Discussion

Use of HDR-IB for control of pelvic recurrences of previously irradiated CC, was shown to be effective. In the 45 women analyzed, 67% (30/45) had clinical complete response and a significant post-recurrence survival rate (12-month survival of 71% and 5-year survival of 52%).

These results became clearly relevant, in view of the low 5-year survival rates reported in the literature, ranging from 1% to 13%, for similar cases without salvage treatment (EVANS et al., 1971; LAWHEAD et al., 1989; SOMMERS et al., 1989). A low survival rate in women who did not have clinical complete response to HDR-IB was also observed in this study, with a 12-month survival rate of only 13%. In addition, post-radiotherapy pelvic recurrence is common. It affects 30%-50% of CC patients with inoperable tumors and is a frequent situation in many regions (EVANS et al., 1971; KRAMER et al., 1989; SOMMERS et al., 1989; CHI et al., 1999; HONG et al., 2004).

The pattern of evolution of recurrent CC previously irradiated is usually related to low survival rates, but it is an intensely dramatic and painful process. The gain in survival achieved by women with adequate control of recurrence is comparable to results observed in series using salvage pelvic exenteration, with 5-year survival rates ranging from 20% to 73% (ROBERTS et al., 1987; ANTHOPOULOS et al., 1989; CHI et al., 1999; TERÁN-PORCAYO et al., 2006; SCHIMIDT et al., 2016). Thirty women reported in this study had complete response using HDR-IB and significant 12-month and 5-year DFS rates of 90% and 42%, respectively. Exenteration is a less available procedure, indicated after a more rigorous selection of candidates, with intraoperative cancellation of

approximately one-third of surgeries (LEITAO e CHI, 2002). Furthermore, these surgeries have high complication rates (70%) and definitive ostomies, situations related to a worse quality of life (ROBERTS et al., 1987; SCHIMIDT et al., 2016).

Another therapeutic option is chemotherapy, which may improve local control. There is no benefit to survival, although it remains at around 12 months (TEWARI et al., 2014). For selected cases with local or distant recurrence, the GOG-240 study showed that angiogenesis inhibitors combined with multidrug chemotherapy prolonged survival in 15% of the patients. The gain in survival ranged from four to six months (TEWARI et al., 2014). Nevertheless, the selection of candidates for this new therapy is challenging.

There is a paucity of studies on the use of HDR-IB in pelvic recurrence of CC and a lack of uniformity among the results described, making comparisons difficult. Table 4 shows a summarized description of the main information on published studies, focused on possible parameters for comparison. The number of CC cases evaluated is highlighted, and the current study is shown to be one of the largest. Results of this study are similar to those of other studies investigating a larger number of cases.

Factors related to a worse prognosis in the treatment of pelvic recurrence, include absence of clinical complete response after HDR-IB, as observed in this study, size of the recurrence and time interval between completion of primary treatment and diagnosis of recurrence. In a case series, CHARRA et al. (1998), described that the diameter of the recurrent tumor had a significant impact on the 5-year overall survival rate, decreasing from 63% to 37% when recurrent lesions measured up to 4 cm or more, respectively. OKASAWA et al. (2013) and GUPTA

et al. (1999) also reported a relationship between tumor volume and local control rate. In our study, the percentage of complete response decreased from 70%-73% in lesions measuring up to 4 cm to 50% in tumors larger than 4 cm, despite a lack of significance.

It is difficult to accurately measure recurrent tumor volume in a previously irradiated field, due to tissue distortion resulting from primary treatment. The patients studied were only evaluated by ultrasonography, which provided a less reliable measurement of recurrence. With certain limitations, the volume of treated recurrent disease could be measured indirectly by the number of needles inserted for HDR-IB. Thus, we observed that the use of 12 or more needles, showed a worse DFS on Cox regression analysis ($p=0.006$), possibly associated with a larger volume of recurrent tumor.

Another factor used in the prognostic evaluation of salvage therapy is the time interval between the completion of primary treatment and the occurrence of relapse. Intervals shorter than 12 months may suggest a more aggressive disease (PUTHAWALA et al., 1982). However, our study did not show any association between this interval and clinical response or DFS.

Contrary to the good numbers shown, a higher toxicity rate was observed in the current study. Although it was expected from reirradiation, toxicity occurred with a fistula rate of 31% (14 cases), irrespective of the clinical response produced. Diverse factors may be related to treatment complications, including the reirradiation dose, time interval between the completion of primary radiotherapy and reirradiation, and radiation doses to the rectum and bladder. In our study, a CT-scan was not used to analyze doses to organs at risk, which may have

contributed to the toxicity observed.

In published studies (Table 4), fistulas occurred in 5% to 35% of cases with the use of pelvic reirradiation. Two more recent studies including the largest number of CC cases were assessed. In 2014, MABUCHI et al., evaluated 52 cases, and in 2015, YOSHIDA et al., evaluated 45 cases. Grades 3 or 4 toxicity were reported in 25% of cases in the former study and in 20% in the latter.

Table 4: Description of comparable results published on cervical carcinoma patients with pelvic recurrence, managed by reirradiation.

Authors	Year	n total (Cervix)	Initial treatment	Reirradiation	CR	Survival (time)	Toxicity grade 3 or 4 ^s	
							% (n)	Type (n)
Puthawala et al.	1982	40 (14)	Surgery ± EBRT	HDR-IB ± EBRT	67%	48% (2-year)	15% (6/40)	→ fistulas (3) → tissue necrosis (2) → rectal stenosis (1)
Russell et al.	1987	25 (15)	EBRT + brachytherapy or Surgery	HDR-IB ± EBRT	67%	44% (2-year)	28% (7/25)	→ rectovaginal fistula (1) → proctitis or cystitis (3) → femur necrosis (2) → bowel obstruction (1)
Sharma et al.	1991	21 (11)	EBRT + brachytherapy or Surgery	HDR-IB	75%	35% (year)	33% (7/21)	→ fistulas (6) → rectal fibrosis (1)
Charra et al.	1998	78 (41)	Surgery ± EBRT	HDR-IB ± EBRT	82%	56% (5-year)	10% (8/78)	→ fistulas (4) → severe hematuria (1) → bowel obstruction (2) → rectal necrosis (1)
Brabham e Cardenes	2009	19* (6)	EBRT + brachytherapy	HDR-IB	94%	52% (5-year)	5% (1/19)	→ vaginal mucositis (1)

Continuation (Table 4):

Authors	Year	n total (Cervix)	Initial treatment	Reirradiation	CR	Survival (time)	Toxicity grade 3 or 4 [§]	
							% (n)	Type (n)
Baddack et al.	2009	22 (22)	EBRT + brachytherapy or Surgery ± EBRT	HDR-IB	22%	40% (5-year)	18% (4/22)	→ fistulas (3) → tissue necrosis (1)
Mabuchi et al.	2014	52 (52) [#]	EBRT + brachytherapy or Surgery ± EBRT	HDR-IB	60%	53% (5-year)	25% (13/52)	→ fistulas (9) → hematuria (2) → bowel obstruction (1) → tissue necrosis (1)
Yoshida et al.	2015	56 (45)	EBRT + brachytherapy or Surgery ± EBRT	HDR-IB ± EBRT	75%	68% (3-year)	20% (11/56)	→ fistulas (6) → rectal bleeding (1) → bowel obstruction (3) → vaginal ulcer (1)
Silva et al. [Present]		45 (45)	EBRT ± brachytherapy or Surgery ± EBRT	HDR-IB ± EBRT	67%	52% (5-year)	33% (15/45)	→ fistulas (14) → proctitis (1)

CR: complete response; HDR-IB: high-dose rate interstitial brachytherapy; EBRT: external beam radiation therapy. * 19 recurrences <1 cm.

[#] 10/52 recurrences within <6 months after first treatment. [§] RTOG/EORTC. Late Radiation Morbidity Scoring Schema.

Potential factors related to fistula formation were chemotherapy and number of needles higher than 12. Fistula formation occurred in 71% (5/7 cases) when combination chemotherapy was used prior to HDR-IB, against 33% (2/6 cases) when only concurrent and sensitizing chemotherapy was used. It was reasonable that polychemotherapy was used in advanced disease or larger recurrent tumor volume, justifying a higher risk of fistula formation. The volume of recurrent tumor before chemotherapy was not evaluated. There is a similar rationale for using a larger number of needles in cases of larger tumor volume, and a fivefold increase in the occurrence of fistulas was observed when more than 12 needles were used. In contrast, BRABHAM e CARDENES, in 2009, reirradiated recurrent tumors measuring up to 1 cm and reported only 5% of toxicity in 19 cases with 94% of complete response. However, the 5-year survival rates were 52%, similar to those of other studies (Table 4).

Although severe adverse events are inherent to salvage treatment, there is an ongoing search for improvement. The use of ultrasound-guided needle insertion for HDR-IB started in 2010. Its aim was to improve delineation of tumor target, optimize coverage of the treated area and influence the rates of local control and toxicity. A similar strategy was evaluated by MABUCHI et al. (2014), in 52 women undergoing HDR-IB for pelvic recurrence of CC and found a complete response rate of 60% with a 5-year survival rate of 53%, despite elevated toxicity rates.

A combination of imaging methods to improve the outcome of actinic treatment has been well-established and their use in interstitial brachytherapy follows routine practice in each facility. It is noteworthy that in 2003, VISWANATHAN et

al., used real-time nuclear magnetic resonance for the implantation of interstitial sources and observed lower rates of treatment-related toxicity.

In our study, ultrasound-guided needles were used in 16 cases and analyses showed no significant changes in the results, including toxicity. However, the 5-year post-recurrence survival rate achieved in this group was higher than in the remaining group, reaching 61% against 46%. This sample has limited statistical power, due to the number of cases. However, it is one of the largest case studies of CC to date.

Other limitations to this study are inherent to retrospective information obtained from hospital charts, which were not always complete. In contrast, the strength of this study was the treatment protocol employed, always the same for all cases during the study period. As a result, there was certain uniformity in the technique used for reirradiation and high patient adherence to follow-up.

Finally, it was observed that some women from the study group derived benefit from treatment, showing a significant improvement in survival. Although we failed to identify which pattern of recurrence and patients more closely match with better results. Other point, we must be cautious about combining chemotherapy with HDR-IB. Furthermore, sounds interesting continue to invest in improvements to delineate tumor recurrence and define volume, and to guide needle insertion. Perhaps in settings with limited resources, ultrasonography may contribute to this method, improving control of interstitial irradiation, with a better response and lower toxicity.

In conclusion, pelvic reirradiation with HDR-IB in recurrent CC had a good

proportion of clinical complete response, related to increase in survival rates than those expected from natural history. There was toxicity related to fistula, particularly when using a larger number of needles or performing chemotherapy prior to HDR-IB. Ultrasound-guided needle insertion in HDR-IB may improve results, although further studies are required.

References

- Anthopoulos AP, Manetta A, Larson JE, Podczaski, ES, Bartholomew, MJ, Mortel L. Pelvic exenteration: a morbidity and mortality analysis of a seven year experience. *Gynecol Oncol*. 1989;35:219–23.
- Badakh DK, Grover AH. Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2009;5:24–30.
- Brabham JG, Cardenes HR. Permanent interstitial reirradiation with ¹⁹⁸Au as salvage therapy for Low Volume Recurrent Gynecologic Malignancies. *Am J Clin Oncol*. 2009;32:417-22.
- COCHRANE. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD008285. doi: 10.1002/14651858.CD008285.
- Charra C, Roy P, Coquard R, Romestaing P, Ardiet JN, Gerard JP. Outcome of treatment of upper third vaginal recurrences of cervical and endometrial carcinomas with interstitial brachytherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:421-6.
- Chi DS, Gemignani ML, Curtin JP, Hoskins WJ. Long-term experience in the

surgical management of cancer of the uterine cervix. *Semin Surg Oncol*. 1999;17:161–7.

CNS/MS. RESOLUCAO Nº 466/12, Brazil, 2012. Available at: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Accessed June 26, 2017.

De Oliveira ACZ, Esteves SCB, Feijó LFA, Togawa EK, Cunha MO. Braquiterapia intersticial para recidivas de câncer de colo uterino pós radioterapia. *Radiol Bras*. 2005;38(2):117-120.

Evans Sr. Jr, Hilaris BS, Barbers HRK. External vs Interstitial irradiation in recurrent cancer of the cervix. *Cancer* 1971;28:1283.

Feddock J, Cheek D, Steber C, Edwards J, Sloney S, Luo W, Randall M. Reirradiation using permanent interstitial brachytherapy: A potentially durable technique for salvaging recurrent pelvic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716-21.

FIGO. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(2):97-8.

Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmunson GK, Mele E, Gustafson GS, Martinez AA. Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:1055–60.

Hacker NF. Cervical Cancer In: Berek JS and Hacker NF, eds *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd ed. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins; 2000. p.345-405.

Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee SP, Hsueh S. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix following definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:249-57.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Brasil. Incidencia de Câncer no Brasil. Estimativa de 2018 [Internet]. 2018. Available at: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>. Accessed May 26, 2018.

Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, Kohorn EI, Chambers JT, Chambers SK,

- Schwartz PE. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1989;32:323–6.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, IARC; 2014. p.135–47.
- Lawhead RA, Clark DG, Smith HD, Pierce VK, Lewis JL Jr. Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecological malignancies: A 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering cancer center experience (1972-1981). *Gynecol Oncol.* 1989;33:279-82.
- Leitao MM Jr, Chi DS. Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3:105-11.
- Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, Yokoi T, Okazawa M, Sasano T, Maruoka S, Anzai M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kimura T. Reirradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent cervical cancer: a single institutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:141-8.
- Okasawa K, Yuasa Nakagawa K, Yoshimura R, Shibuya H. Permanent interstitial re-irradiation with Au-198 seeds in patients with post-radiation locally recurrent uterine carcinoma. *J Radiat Res.* 2013;54:299–306.
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Wazer DE. Principles and practice radiation oncology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Puthawala AA, Syed AM, Fleming PA, DiSaia PJ. Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982;50:2810–4.
- Roberts WS, Cavanagh D, Bryson, SCP, Lyman GH, Hewitt S. Major morbidity after pelvic exenteration: a seven-year experience. *Obstet Gynecol.* 1987;69:617– 21.
- RTOG/EORTC. Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Available at: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>. Accessed June 26, 2017.

- Russell AH, Koh WJ, Markette K, Russell KJ, Cain JM, Tamimi HK, Greer BE, Figge DC. Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol.* 1987;27:226–32.
- Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic Exenterations for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer: Clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716-21.
- Sharma SK, Forgione H, Isaacs H. Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991;67:2467–71.
- Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, Kamel HM, Kao MS, Galactakos AE, Lockett MA. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol.* 1989;35:150-5.
- StatsDirect. Statistical Software 3.0, England, 2016. Available at: <http://www.statsdirect.com/>. Accessed June 26, 2017.
- Teixeira JC, Maestri CA, Machado HC, Zeferino LC, de Carvalho NS. Cervical cancer registered in two developed regions from Brazil: upper limit of reachable results from opportunistic screening. *Rev Bras Gynecol Obstet.* 2018; doi: 10.1055/s-0038-1660841. [Epub ahead of print]
- Terán-Porcayo MA, Zeichner-Gancz IR, Gomez del-Castillo AC, Beltrán-Ortega A, Solorza-Luna G. Pelvic Exenteration for Recurrent or Persistent Cervical Cancer. *Med Oncol.* 2006;23:219-23.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-43.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16– 27.
- Viswanathan AN, Szymonifka J, Tempny-Afdhal CM, O'Farrell DA, Cormack RA. A prospective trial of real time magnetic resonance guided catheter placement in interstitial gynecological brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12:240-7.

WHO. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; Geneva, Switzerland. 1979. 45 pp.

Yoshida K, Yamasaki H, Kotsuma T, Takenaka T, Masui K, Yoshioka Y, Uesuji Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Yoshifumi N, Tatsumi K, Tanaka E. Treatment results of image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for pelvic recurrence of uterine cancer. *Brachytherapy* 2015;14:440-8.

5. CONCLUSÕES

5.1. A reirradiação de recidiva pélvica de carcinoma do colo do útero com HDR-IB apresentou 67% de resposta clínica completa, sem associação significativa com idade, tipo histológico, estadiamento inicial, tempo decorrido entre o tratamento inicial e a recidiva, tamanho da recidiva, método de inserção de agulhas, número de agulhas utilizadas e quimioterapia utilizada na recidiva.

5.2. A sobrevida pós-recidiva para as 45 mulheres estudadas foi de 71% aos 12 meses e 52% após cinco anos, considerada elevada para esse tipo de situação. Para as mulheres que tiveram resposta clínica completa, a sobrevida pós-recidiva foi de 73% após cinco anos, contra apenas 13% aos 12 meses para aquelas com doença presente ao final da HDR-IB. Enquanto essas últimas apresentaram a evolução natural das recidivas pós-radioterapia com curta sobrevida (média de seis a oito meses), as primeiras apresentaram um ganho significativo, com SLD de 90% em 12 meses e 42% em 5 anos. A única variável relacionada com esse resultado foi a utilização de 12 ou mais agulhas de HDR-IB com pior resultado.

5.3. A toxicidade da HDR-IB foi alta (49%), condizente com tratamentos de resgate, com ocorrência de fístulas em 14 casos (31%). A evolução com fístulas esteve associada com a utilização de maior número de agulhas (cinco vezes mais fístulas se >12 agulhas, $p<0,001$), e a realização de quimioterapia (54% vs. 22% no grupo sem quimioterapia, $p=0,036$). Essa associação aumentou quando a quimioterapia utilizou mais de uma droga e realizada previamente à HDR-IB (71% vs. 33% para quimioterapia sensibilizante).

5.4. A utilização de ultrassonografia para guiar a inserção de agulhas na HDR-IB não esteve associada com maior controle da doença recidivada ou menor toxicidade em relação aos casos tratados sem o auxílio de imagem. Foi observado ao longo do tempo, uma maior sobrevida para o grupo que utilizou a ultrassonografia, embora sem significância estatística ($p=0,262$).

6. REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16– 27.
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Brasil. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa de 2018 [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>
3. Teixeira JC, Maestri CA, Machado HC, Zeferino LC, de Carvalho NS. Cervical cancer registered in two developed regions from Brazil: upper limit of reachable results from opportunistic screening. *Rev Bras Gynecol Obstet.* doi:10.1055/s-0038-1660841, 2018. [Epub ahead of print]
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD008285, 2010.
5. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Wazer DE. Principles and practice of radiation oncology. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Brasil: Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uteropdf.
8. Gunderson LL, Tepper EJ. Clinical Radiation Oncology. 4th Edition. Elsevier; 2016.
9. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM.
Hystological subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinoma of the cervix. Cancer 2001;92:2838-42.
10. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Willians CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358(9284):781-6.
11. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Willians CJ. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD002225.
12. FIGO. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):97-8.
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Cervical Cancer, version 1.2018. Disponível em: <http://www.nccn.org>.

14. Hall E.J, Amato G.J. Radiobiology for radiologists. 8th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
15. Small W Jr, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A. Portelance L, Schefter T, Lier R, Varia M, Winter K, Mundt AJ. Consensus Guidelines for delineation of clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71.
16. Taylor A, Rockall AG, Powell ME. An Atlas of the pelvic lymph node regions to aid radiotherapy target volume definition. *Clin Oncol.* 2007; 19:542-50.
17. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee SP, Hsueh S. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix following definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:249-57.
18. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51:1393–402.
19. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Mack Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. *Cancer* 1986;57:148–54.
20. Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, Kohorn EI, Chambers JT, Chambers SK, Schwartz PE. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1989;32:323–6.

21. Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, Kamel HM, Kao MS, Galactakos, Locket MA. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol.* 1989;35:150-5.
22. Brunschwig A, Pierce VK. Partial and complete pelvic exenteration; a progress report based upon the first 100 operations. *Cancer* 1950;3:972–4.
23. Chi DS, Gemignani ML, Curtin JP, Hoskins WJ, Long-term experience in the surgical management of cancer of the uterine cervix. *Semin Surg Oncol.* 1999;17:161–7.
24. Schimidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic Exenterations for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer: Clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716-21.
25. Roberts WS, Cavanagh D, Bryson, SCP, Lyman GH, Hewitt S. Major morbidity after pelvic exenteration: a seven-year experience. *Obstet Gynecol.* 1987;69:617– 21.
26. Rutledge S, Carey MS, Prichard H, Allen HH, Kocha W, Kirk ME. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration Always necessary? *Gynecol Oncol.* 1994;52:353–9.
27. Anthopoulos AP, Manetta A, Larson JE, Podczaski, ES, Bartholomew, MJ, Mortel L. Pelvic exenteration: a morbidity and mortality analysis of a seven year experience. *Gynecol Oncol.* 1989;35:219–23.

28. Terán-Porcayo MA, Zeichner-Gancz IR, Gomez del-Castillo AC, Beltrán-Ortega A, Solorza-Luna G. Pelvic Exenteration for Recurrent or Persistent Cervical Cancer. *Med Oncol.* 2006;23:219–23.
29. Leitao MM, Chi DS. Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;105-11.
30. Hacker NF. Cervical Cancer In: Berek JS and Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd ed. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins 2000: 345-405.
31. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondeta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-43.
32. Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, Yokoi T, Okazawa M, Sasano T, Maruoka S, Anzai M, Yoshioka Y, Ogawa K, Kimura T. Reirradiation using high dose rate interstitial brachytherapy for locally recurrent cervical cancer: a single institutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:141-8.
33. Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, , De Los Santos JF, Cormack RA, Yashar C, Rownd JJ, Viswanathan AN. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy* 2012;11:68-75.
34. Puthawala AA, Syed AM, Fleming PA, DiSaia PJ. Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982;50:2810–4.

35. Charra C, Roy P, Coquard R, Romestaing P, Ardiet JN, Gerard JP,
Outcome of treatment of upper third vaginal recurrences of cervical and
endometrial carcinomas with interstitial brachytherapy. *Int. J Radiat Oncol
Biol Phys.* 1998;40:421-6.
36. De Oliveira ACZ, Esteves SCB, Feijó LFA, Togawa EK, Cunha MO.
Braquiterapia intersticial para recidivas de câncer de colo uterino pós
radioterapia. *Radiol Bras.* 2005;38:(2):117-120.
37. Vishwanatan AN, Swymonifica J. Tempany-Afdhal CM. A prospective trial of
real time magnetic ressonance guided catheter placement in interstitial
gynecological brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12:240-7.
38. Erickson B, Albano K,.Gilllin M. CT Guided interstitial implantation of
gynecology malignancies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*
1996;36:699-709.
39. Lee LJ, Viswanathan AN. Predictors of Toxicity After Image-guided High-
dose-rate Interstitial Brachytherapy for Gynecologic Cancer. *Int. J. Radiation
Oncology Biol. Phys.* 2012;84:1192-7.
40. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO
Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon:
IARC; 2014. p.135–47.
41. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer
treatment. Geneva Albany, N.Y.: World Health Organization, 1979. 45 pp.

42. RTOG/EORTC. Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Disponível em:
<https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
43. StatsDirect. StatsDirect - Statistical Software 3.0, England, 2016. Disponível em: <http://www.statsdirect.com/>
44. CNS/MS. RESOLUÇÃO Nº 466/12, Brasil, 2012. Disponível em:
<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
45. Evans Sr, Jr, Hilaris BS, Barbers HRK. External vs Interstitial irradiation in recurrent cancer of the cervix. *Cancer* 1971;28:1283.
46. Yoshida K, Yamasaki H, Kotsuma T, Takenaka T, Masui K, Yoshioka Y, Uesuji Y, Shimbo T, Yoshikawa N, Yoshioka H, Yoshifumi N, Tatsumi K, Tanaka E. Treatment results of image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for pelvic recurrence of uterine cancer. *Brachytherapy* 2015;14:440-8.
47. Feddock J, Cheek D, Steber C, Edwards J, Sloney S, Luo W, Randall M. Reirradiation using permanent interstitial brachytherapy: A potentially durable technique for salvaging recurrent pelvic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716-21.
48. Lawhead RA, Clark DG, Smith HD, Pierce VK, Lewis JL Jr. Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecological malignancies: A 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering cancer center experience (1972-1981). *Gynecol Oncol.* 1989;33:279-82.
49. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361:2217-25.

50. Okasawa K, Yuasa Nakagawa K, Yoshimura R, Shibuya H. Permanent interstitial re-irradiation with Au-198 seeds in patients with post-radiation locally recurrent uterine carcinoma. *J Radiat Res.* 2013;54:299–306.
51. Gupta AK., Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmunson GK, Mele E, Gustafson GS, Martinez AA. Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1999;43:1055–60.
52. Brabham JG, Cardenes HR. Permanent interstitial reirradiation with 198Au as salvage therapy for Low Volume Recurrent Gynecologic Malignancies. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:417-22.
53. Badakh DK, Grover AH. Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2009;5:24–30.
54. Russell AH, Koh WJ, Markette K, Russell KJ, Cain JM, Tamimi HK, Greer BE, Figge DC. Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol.* 1987;27:226–32.
55. Sharma SK, Forgione H, Isaacs H. Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991;67:2467–71.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1: ESCALA DE GRADUAÇÃO DE TOXICIDADES.

Escala para graduação de toxicidades de acordo com RTOG/EORTC (42).

Local	0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Bexiga	Nenhuma	Ligeira atrofia epitelial, Hematúria microscópica, telangiectasias	Frequência urinária moderada, hematúria macroscópica intermitente, telangiectasia generalizada	Aumento severo da frequência urinária, Hematúria frequente, telangiectasia generalizada grave, com petéquias redução na capacidade vesical <150ml	Necrose , Bexiga contraída, (capacidade <100ml), cistite hemorrágica severa
Intestino	Nenhuma	Diarréia fraca, cólicas leves evacuação até 5x/dia, descarga retal ligeira ou sangramento	Diarréia moderada e cólica, mais de 5 evacuações/dia, muco excessivo retal ou hemorragia intermitente	Obstrução ou sangramento, necessitando de cirurgia	Obstrução Necrose Perfuração Fístula

7.2. Anexo 2: FICHA PRÉ-CODIFICADA.

Pesquisa: Braquiterapia intersticial de alta taxa de dose em recidiva pélvica por carcinoma do colo do útero: Análise de sobrevida e toxicidades.

IDENTIFICAÇÃO HC: _____ Nº Ficha: |__|__|

Nome: _____

IDENTIFICAÇÃO Nº Ficha: |__|__|

Data de Nascto: ____/____/____ Data 1ª Consulta: ____/____/____

CO-morbidades/antecedentes

[] Hipertensão Arterial [] Diabetes [] D.Cardiovascular
[] Cirurgia previa [] Outra: _____

DOENÇA INICIAL

Tipo histológico: [] CEC [] Adenoca [] Adenoescamoso
Grau Histológico [] I [] II [] III
Estadiamento [] I [] II [] III [] IV
[] A [] B

TRAT INICIAL (RT) Início ____/____/____ Fim ____/____/____

Técnica utilizada: [] 3D Conformacional [] Convencional 2D

Dose de teleterapia: _____ cGy Campo de RT _____

Dose de braquiterapia: _____ cGy Técnica: [] HD [] LD

Quimioterapia concomitante: [] SIM [] NÃO Droga: _____

TOXICIDADE Retite: [] NÃO [] SIM Grau (I) (II) (III) (IV)
Cistite: [] NÃO [] SIM Grau (I) (II) (III) (IV)
Fístula [] NÃO [] SIM Descrição _____
Hematológica: S.Branca [] NÃO [] SIM Grau (I) (II) (III) (IV)
S.Vermelha [] NÃO [] SIM Grau (I) (II) (III) (IV)
Plaquetas [] NÃO [] SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Outra: _____

RECIDIVA Data do diagnóstico ____/____/____

Medidas da lesão: _____mm Método: ☐ Ex clínico ☐ US ☐ TC

TRATAMENTO DA RECIDIVA (HDR-IB)

Início ____/____/____ Fim ____/____/____

Dose/fração: _____ cGy N.Frações: _____ N.Agulhas: _____

Curva da isodose de prescrição: _____ %

Foi utilizado algum outro tratamento não radioterápico para recidiva?

☐ NÃO ☐ SIM, qual? _____

TOXICIDADE

Retite actínica: ☐ NÃO ☐ SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Cistite actínica: ☐ NÃO ☐ SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Fístula: ☐ NÃO ☐ SIM Descrição _____

Hematológica:

S.Branca ☐ NÃO ☐ SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Vermelha ☐ NÃO ☐ SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Plaquetas ☐ NÃO ☐ SIM Grau (I) (II) (III) (IV)

Outra: _____

RESULTADO da HDR-IB Data da avaliação: ____/____/____

Resposta ☐ Completa ☐ Parcial <50% ☐ Parcial >50%

☐ D.Estavel ☐ D.Progressão

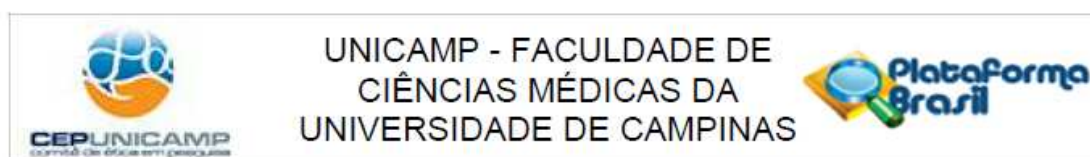
Estado final da paciente: Data do último registro: ____/____/____

☐ Viva sem recidiva ☐ Óbito pela doença

☐ Viva com doença ☐ Óbito outras causas (com ou sem D)

☐ Outro: _____

7.3. Anexo 3: Parecer de aprovação do estudo pelo CEP, Unicamp.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Braquiterapia intersticial de alta taxa de dose em recidiva pélvica por carcinoma de colo de útero: análise de sobrevida livre de progressão e toxicidade

Pesquisador: VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62484016.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.884.427

Apresentação do Projeto:

Resumo: Introdução: Casos avançados de carcinoma de colo de útero cursam com elevada taxa de recidiva pélvica. As possibilidades terapêuticas para estes apresentam elevada toxicidade e baixa taxa de resposta. Neste contexto a Braquiterapia intersticial com alta taxa de dose, parece oferecer melhor controle local com toxicidade aceitável localmente. Objetivo: Avaliar a resposta clínica, a sobrevida livre de progressão e a toxicidade da reirradiação com Braquiterapia intersticial com alta taxa de dose em pacientes com recidiva local de carcinoma de colo de útero. Método: estudo de coorte com análise retrospectiva de prontuário médico, das mulheres com recidiva de carcinoma de colo de útero submetidas a HDR-IB no período de novembro de 1998 à dezembro de 2014. Previsão de 30 casos tratados no CAISM. A análise estatística será realizada através do teste Qui Quadrado para variáveis qualitativas, resposta clínica e toxicidades relacionadas a reirradiação com Braquiterapia intersticial com alta taxa de dose. As sobrevidas livre de progressão e global serão avaliadas através de análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier e analisadas pelo test log-rank. Será considerado um $p < 0,05$ para significância estatística.

Introdução: O Câncer de colo de útero é uma doença prevalente em países subdesenvolvidos e, no mundo ocorrem aproximadamente 530 mil casos novos e 265 mil óbitos por ano, sendo o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, de acordo com a Organização Mundial de Saúde

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.884.427

(1). No Brasil, em 2016, são esperados 16.340 casos novos, segundo estimativas do Ministério da Saúde (2). De um modo geral, incluindo nossa instituição, 60% dos casos se apresentam com diagnóstico em estágios avançados, tendo a radioterapia associada a quimioterapia como o tratamento de eleição (3,15). Embora o tratamento alcance um bom controle loco regional, em casos de doença avançada, existem recidivas mais frequentemente. A taxa de recidiva se distribui de acordo com o estágio clínico do câncer, da seguinte maneira: 5 a 8% para o estágio IB, 15-20% para IIA (4,5), 18 a 39% para IIB (6,7), 38 a 50% para IIIB (8,9) e 60 a 80% para IVA (10). Portanto, nos casos avançados, ou seja, estágio IIB ou pior, a possibilidade de recidiva é acentuada, e uma vez ocorrendo, 80% sobrevive menos que 12 meses e a sobrevida global em 5 anos é de 1% (12). A maioria dos cânceres invasivos do colo do útero são do tipo histológico carcinomas epidermóides (75-90%) (13) e outro tipo histológico é o adenocarcinoma que representa 10-15% dos carcinomas de colo de útero (14). Este último apresenta-se como tumorações mais volumosas com maior risco de recidiva pós-tratamento. O carcinoma adenoescamoso representa 2 a 5% das neoplasias cervicais e é geralmente pouco diferenciado e associado a pior sobrevida (15). Até o momento, não há uma diferenciação definida no tratamento de acordo com o tipo histológico. Para os casos de recidivas, os tratamentos disponíveis são a cirurgia de resgate, quimioterapia sistêmica e, em situações específicas, a possibilidade de reirradiação (14). Considerada como cirurgia de resgate, a exenteração pélvica é um procedimento cirúrgico agressivo, utilizado desde 1946 e descrito por Alexander Brunschwig (4) para os tumores pélvicos. A taxa de mortalidade intraoperatória é de 23%, com pouco benefício em sobrevida, que está associada com perda substancial de estruturas e função em todos os casos, particularmente urinária e/ou intestinal, com ostomias definitivas. Além disso, tem sua indicação restrita devido a aceitação médica e do paciente, além da necessidade de haver parâmetros mínimos aceitáveis para uma cirurgia com menor risco possível (11). A quimioterapia sistêmica é basicamente paliativa e também não apresenta benefício significativo em sobrevida. A associação entre quimioterápicos pode atingir maiores taxas de resposta, porém sem melhora na sobrevida global (17). Existem poucos relatos a respeito da reirradiação, que pode ser realizada através da teleterapia ou braquiterapia. A teleterapia é uma modalidade de radioterapia em que a radiação é levada externamente até o tumor e à certa distância, através de aparelhos específicos denominados Aceleradores Lineares. Apesar da evolução e utilização de novas técnicas de teleterapia que permitem maior conformação das isodoses e maior controle da irradiação, no contexto de reirradiação, a teleterapia apresenta índices elevados de toxicidade, devido ao efeito aditivo da radiação prévia no local, o que torna este procedimento inviável (18). Diferentemente da teleterapia, a braquiterapia consiste na técnica de tratamento que utiliza a entrega da radiação por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.884.427

meio de fonte radioativa em contato direto com a lesão. Existem poucas informações a respeito de braquiterapia como reirradiação e, neste contexto de poucas opções terapêuticas, principalmente devido às comorbidades relacionadas, a técnica de braquiterapia intersticial de alta taxa de dose (high-dose rate interstitial brachytherapy - HDR-IB) permite elevadas doses de radiação no ponto alvo e rápido decréscimo a partir deste ponto. Assim, esta técnica permite maior proteção dos órgãos vizinhos com menor toxicidade relacionada (19). A HDR-IB consiste em implante perineal de cateteres, cirurgicamente e sob raquianestesia, que permitirão que fontes temporárias de Iridium192 sejam levadas até o interstício tumoral. A reirradiação com HDR-IB já foi testada, mas há poucos trabalhos descritos, com impressão geral de ser bem tolerada agudamente, com baixo índice de mortalidade e preservando, na maioria das vezes, a função dos órgãos pélvicos. A literatura reporta bons resultados em controle local e toxicidade, como descrito a seguir. Puthwala et al. em 1982 analisaram 40 pacientes com recidiva pélvica pós-radioterapia, que foram submetidas a implantes permanentes com Iodo125, ou implante temporário com Iridium192. 26 delas receberam as fontes radioativas através de laparotomia exploradora, 12 através de implante perineal. Neste estudo, 67% dos pacientes obtiveram resposta completa, 33% apresentaram sobrevida livre de doença em 2 anos e 15% tiveram toxicidade elevada com fístula e necrose (16). Charra et al. em 1998 analisaram 78 pacientes com recidiva em cúpula vaginal de tumores de colo de útero e endométrio submetidas a implante vaginal com Iridium192. Este estudo encontrou taxa de controle local de 70% em 5 anos, e sobrevida global média em 5 anos de 56%, associado a complicações grau 3 em 10% dos casos. Em uma análise univariada, o diâmetro da recidiva teve impacto significativo na sobrevida global em 5 anos, 63% em recidivas menores que 4cm e 37% quando maiores que 4cm(23). Alguns estudos, mais recentes, têm mostrado resultados animadores com a utilização de métodos de imagem para guiar a inserção das sondas intersticiais. Mabuchi et al. em 2013, analisaram retrospectivamente 52 mulheres com recidivas pélvicas de câncer de colo de útero e submetidas a reirradiação com braquiterapia guiada por ultrassonografia, e encontrou uma taxa de resposta de 76.5% e sobrevida estimada em 5 anos de 52.6%, mesmo que às custas de alta taxa de toxicidade (18). Viswanathan et al. em estudo prospectivo recente, publicado em 2013, mostraram que a utilização de Ressonância Nuclear Magnética em tempo real, esteve associada com menores taxas de toxicidade relacionada ao implante intersticial quando utilizado no tratamento primário e em associação com a teleterapia. Este achado, gerou a hipótese de que exames de imagem apurados e associados ao planejamento 3D, poderiam reduzir a toxicidade também para os casos de reirradiação (21). O Hospital da Mulher, CAISM, Unicamp, por ser centro de referência e atender grande número de mulheres com câncer de colo de útero, se depara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

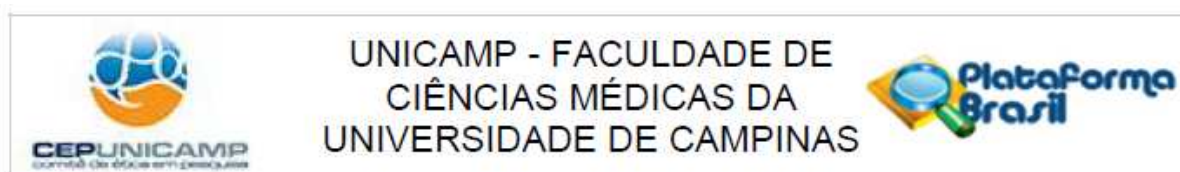
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.884.427

frequentemente com a situação de recidivas após tratamento primário com radioterapia pélvica. Para estes casos, desde 1998, utiliza procedimentos paliativos com braquiterapia intersticial para casos selecionados. Esta experiência foi inicialmente reportada por Zuliani et al. em 2005 com uma série de 11 casos, encontrando 91% de resposta clínica completa e com toxicidade aceitável, com apenas dois casos de toxicidade grau 3, uma genitourinária e outra, gastrointestinal.(21) Naquela série, pacientes que receberam HDR-IB apresentaram melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação aos dados de literatura referentes ao tratamento paliativo (20). Mais recentemente, começou-se a utilizar a ultrassonografia como método orientador para inserção das sondas intersticiais, com uma aparente melhor resposta terapêutica, ainda não avaliada. Assim, este estudo visa avaliar os resultados da utilização de HDR-IB para recidiva pélvica de carcinoma de colo de útero em nossa instituição, quanto à sobrevida livre de recidiva e toxicidade, particularmente, antes e após a utilização da ultrassonografia como método auxiliar para a realização do procedimento.

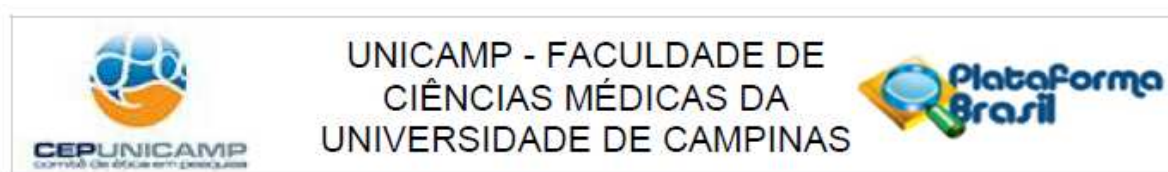
Metodologia Proposta: Será realizado um estudo de coorte, com análise retrospectiva de informações de prontuário médico, com a finalidade de avaliar a resposta clínica, sobrevida livre de progressão e a toxicidade relacionada a reirradiação com HDR-IB, em mulheres com recidiva de carcinoma de colo de útero tratadas primariamente com radioterapia. Durante o período de novembro de 1998 à dezembro de 2014, foram selecionadas todas as mulheres com radioterapia prévia e recidiva pélvica isolada de carcinoma de colo de útero, e que foram submetidas a HDR-IB. Há uma previsão inicial de 30 casos possíveis de serem analisados. Após a coleta dos dados, as fichas pré-codificadas serão revisadas manualmente, para verificar a consistência do seu preenchimento. A seguir, os dados serão digitados em banco de dados construídos com o software Excel, obtendo-se o arquivo final, a ser utilizado para análise, armazenado com cópia em local seguro. A análise estatística será realizada através do teste Qui Quadrado por se tratar de variáveis qualitativas. A sobrevida livre de progressão e sobrevida global serão avaliadas através de análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier e analisadas pelo test log-rank. Será considerado um $p < 0,05$ para significância estatística.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a resposta clínica, a sobrevida livre de progressão e a toxicidade da reirradiação com HDR-IB em pacientes com recidiva de carcinoma de colo de útero em local previamente irradiado.

Objetivo Secundário: Analisar a resposta clínica e a sobrevida livre de progressão nas pacientes submetidas à HDR-IB, de acordo com a estimativa do volume tumoral recidivado. Analisar a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.884.427

resposta clínica e a sobrevida livre de progressão nas pacientes submetidas à HDR-IB, de acordo com o tipo histológico do câncer inicial. Avaliar a relação entre o tempo decorrido do tratamento inicial até recidiva com a resposta clínica, a sobrevida livre de progressão e toxicidade, nas pacientes submetidas à reirradiação com HDR-IB. Analisar se HDR-IB guiada por ultrassonografia apresentou melhora em relação a toxicidade e controle da doença recidivada, em comparação aos casos tratados com HDR-IB realizadas anteriormente, sem o auxílio de imagem.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não haverá contato com as pacientes ou nenhuma nova intervenção, ou seja, o estudo é desprovido de risco.

Benefícios: Não haverá nenhum benefício direto a estas mulheres, uma vez que foram submetidas ao procedimento em períodos anteriores, de acordo com protocolos pré-desenhados no setor de Radioterapia do CAISM-UNICAMP. Entretanto a realização da pesquisa poderá auxiliar na real quantificação do possível benefício alcançado, no cuidado oncológico de mulheres com recidivas de câncer de colo de útero, e trazer benefícios a outras mulheres que estiverem em situações semelhantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa é um projeto de mestrado com orientação do Prof. Dr. Júlio César Teixeira. Avaliará o prontuário de 30 pacientes com recidiva de câncer de colo uterino, no período de 1998 a 2014. Tem início previsto para 2 de fevereiro de 2017 e orçamento de R\$ 2.150,00, principalmente com custo com estatístico e financiamento da instituição principal (UNICAMP).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

- 1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_799604.pdf
- 2- parecercircunstaciado.pdf com parecer substanciado da Comissão de Pesquisa do CAISM, com aprovação do projeto, assinado pela Profa. Dra. Fernanda Garanhani de Castro Surita, presidente da Comissão de Pesquisa.
- 3- Projeto_aprovado_Comisao_Pesq_Vinicius.pdf com projeto detalhado.
- 4- folha_rosto.pdf assinada pelo Prof. Dr. Luis Otavio Zanatta Sarian, diretor executivo do Hospital da Mulher – CAISM/UNICAMP.

Pede dispensa do TCLE com a justificativa: "A pesquisa coletará informações de prontuários hospitalar de mulheres com carcinoma de colo de útero recidivado, que foram submetidas a HDR-IB, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2014. Não haverá contato com as pacientes ou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.884.427

nenhuma nova intervenção, ou seja, o estudo é desprovido de risco. Além disto, não haverá nenhum benefício direto a estas mulheres, uma vez que foram submetidas ao procedimento em períodos anteriores, de acordo com protocolos pré-desenhados no setor de Radioterapia do CAISM-UNICAMP. Entretanto a realização da pesquisa poderá auxiliar na real quantificação do possível benefício alcançado, no cuidado oncológico de mulheres com recidivas de câncer de colo de útero, e trazer benefícios a outras mulheres que estiverem em situações semelhantes. Será obedecido os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (26). Será garantido o sigilo e confidencialidade das informações, sem identificação das mulheres estudadas. Considerando os conceitos de não maleficência e a confidencialidade que serão cumpridas a rigor nesta pesquisa, e considerando as dificuldades de contatar todas as pacientes, devido às intercorrências relacionadas a doença recidivada que será avaliada, doença avançada e que ocorreu há alguns anos, solicitaremos a dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp.”

Recomendações:

Lembrar que, de acordo com a resolução CONEP 466/12:

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- 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 (quando

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

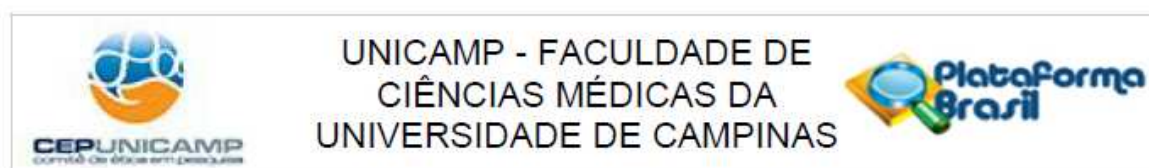
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.884.427

aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. 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 e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos 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.

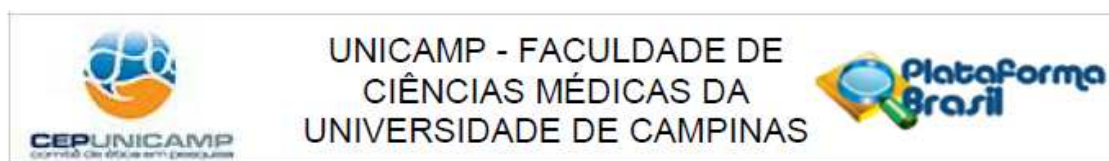
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	21/11/2016		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.884.427

Básicas do Projeto	ETO_799604.pdf	17:49:15		Aceito
Outros	parecercircunstaciado.pdf	03/11/2016 12:04:00	VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_aprovado_Comisao_Pesq_Vinici us.pdf	05/10/2016 23:40:42	VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	05/10/2016 23:18:46	VINICIUS TOLOTI MOSCHINI DA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 02 de Janeiro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador)

7.4. Anexo 4: Artigo: confirmação do envio para publicação.

De: eesserver@eesmail.elsevier.com em nome de Gynecologic Oncology
<eesserver@eesmail.elsevier.com>
Enviado em: sexta-feira, 29 de junho de 2018 06:15
Para: juliotex@fcm.unicamp.br; juliotex@uol.com.br
Cc: moschinirad@gmail.com; anapaulafortuna@yahoo.com.br;
 jujuter@bol.com.br; kl.eli@uol.com.br; estevesrt@uol.com.br
Assunto: Gynecologic Oncology: Submission Confirmation

Title: Use of interstitial brachytherapy in pelvic recurrence of cervical carcinoma: clinical response, survival and toxicity
 Corresponding Author: Professor Julio Cesar Teixeira
 Authors: Vinicius M Silva, MD; Ana F Diniz, MD; Jumara Martins, MD; Kleber Cursino, PhD; Sergio B Esteves, PhD;
 Research Paper

Dear Professor Teixeira,

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

Your manuscript will undergo a quick screening process to ensure that it meets all submission requirements. Please note that if your manuscript does not meet all submission requirements, it will be returned to you without being seen by an editor or reviewers.

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:
<https://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,

Editorial Office
 Gynecologic Oncology
 Elsevier
 E-mail: gyn@elsevier.com

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>
 Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further