

## ANEXO A

### **Radioterapia de Intensidade Modulada Hipofracionada Associada a Cisplatina Semanal em Pacientes Com Câncer Cervical em Estádio IIB e IIIB-C1. Um estudo de fase I / II** **Estudo “HYPOTHESIS”**

*Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy and Weekly Cisplatin in Patients with Stage IIB and IIIB-C1 Cervix Cancer. A Phase I/II Study*  
*The HYPOTHESIS Trial*

#### **Investigador Principal**

Dra. Heloisa A Carvalho, MD, PhD  
Hospital das Clínicas (ICESP)  
São Paulo - Brazil

#### **Controle de qualidade da RT**

Dra. Joanne Alfieri  
McGill University Health Centre  
Montreal - Canadá

#### **Coordenadora do Projeto**

Marianna Perna, CCRP  
McGill University Health Centre  
Montreal – Canadá

#### **Pesquisa Clínica**

Tatiana Carvalho, CCRP  
McGill University Health Centre  
Montreal – Canadá

#### **Co- Investigador Principal Físico**

Carlos Eduardo Bravin Maistro  
Hospital das Clínicas (ICESP)  
São Paulo - Brazil

#### **Controle de qualidade dos dados**

Dr. Fabio Cury  
McGill University Health Centre  
Montreal - Canadá

#### **Centros participantes**

ICESP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo, Brasil.

IP: Dra. Heloisa Carvalho

Liga Norte Rio Grandense Contra o Câncer – Natal, Brasil. IP: Dr. Edilmar Moura

São Camilo Oncologia -Núcleo de Pesquisa - São Paulo, Brasil. IP: Dr. Silvia R. Stuart

## RESUMO

O câncer cervical continua sendo um grave problema de saúde pública em todo o mundo. O tratamento padrão para pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado é radioquimioterapia concomitantes.

A pandemia COVID-19 teve um efeito único na comunidade global de saúde. Em radioterapia, houve uma tendência mundial de adoção de esquemas com menos dias de tratamento, ou hipofracionados.

Este é um estudo multicêntrico (três instituições do Brasil) de fase I / II que visa determinar a segurança e eficácia de um curso hipofracionado de RT (40 Gy em 15 frações + 3 frações de 8 Gy de braquiterapia de alta taxa de dose) concomitante a cisplatina semanal (40mg/m<sup>2</sup>) para pacientes com carcinoma do colo do útero em estádios IIB e IIIB-C1. Além de determinar a viabilidade e toxicidade do esquema hipofracionado, pretende-se avaliar a toxicidade gastrointestinal (GI) aguda e tardia, estabelecer a taxa de controle pélvico, avaliar os padrões de falha da doença e a sobrevida livre de doença em 3 anos.

O estudo será composto de duas fases. A Fase I avaliará a tolerabilidade / segurança do esquema de radioterapia (análise interina a ser realizada 3 meses após a inclusão das primeiras 15 pacientes). Caso considerado seguro, toxicidade GI aguda de grau 2 menor que 45% (7 ou mais pacientes), a avaliação passará para o componente da Fase II, que determinará a toxicidade geral e o controle da doença na pelve.

Um total de 33 pacientes será necessário ( $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$ ). Supondo uma inelegibilidade de 10% e perda de seguimento, o tamanho final da amostra total para o estudo é de 37 pacientes. Também se assume que a maior probabilidade de resposta está em 65% e a menor probabilidade em 30%. Portanto, uma taxa de controle pélvico inferior a 65% (P0) não seria suficientemente grande para justificar uma investigação mais aprofundada.

A taxa de falha pélvica para pacientes tratadas com RT com fracionamento convencional é estimada em 30-40%. Estima-se que uma taxa de controle semelhante será obtida em 3 anos com o tratamento hipofracionado (65% de controle pélvico).

**Palavras-chave:** Neoplasias do colo do útero, radioterapia, hipofracionamento

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer cervical continua sendo um grave problema de saúde pública em todo o mundo e é uma das causas mais frequentes de morte por câncer em mulheres nos países em desenvolvimento (1). Nesses países, representa cerca de 20-50% dos cânceres em mulheres. Mais desanimador é o fato de que a grande maioria desses pacientes apresenta doença localmente avançada (2). Enquanto a sobrevida de pacientes com doença em estágio inicial é bastante alta, o mesmo não pode ser dito da doença em estágio avançado. A sobrevida de pacientes com tumores em estágio IIIB, por exemplo, tratados apenas com radioterapia (RT) pélvica é de aproximadamente 30-40% (3-5).

Vários estudos randomizados demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida de pacientes com doença localmente avançada com o uso concomitante de RT e quimioterapia (6). Dois estudos do *Gynecologic Oncology Group* (GOG) (7-8) e outro estudo do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (9) mostraram que um aumento de aproximadamente 15% na sobrevida global é obtido com o uso combinado de RT e quimioterapia quando comparada com a RT isolada. Desde então, o uso concomitante de cisplatina semanal, com RT pélvica em fracionamento convencional, foi adotado como tratamento padrão na maioria dos centros.

Todos os estudos mencionados incluíram pacientes com câncer do colo do útero em estádios IB a IIIB. Uma análise *post-hoc* de pacientes com doença apenas no estágio IIB-IIIB mostra que a taxa de sobrevida em 5 anos dessas pacientes é inferior a 60% (10). Esse resultado é ainda pior se apenas pacientes em estágio IIIB com envolvimento de paramétrio bilateral forem consideradas (11-12). A grande maioria dessas pacientes morre com doença confinada à pelve, sugerindo que melhor sobrevida poderia ser alcançada se a incidência de falhas pélvicas pudesse ser reduzida com tratamentos mais eficazes.

### 1.1 Racional para hipofracionamento

A pandemia COVID-19 teve um efeito único na comunidade global de saúde. Devido ao distanciamento social / físico recomendado e à limitação tanto quanto possível da vinda do paciente ao hospital, mudanças substanciais foram implementadas nos serviços de oncologia para manter o tratamento adequado, eficaz e seguro para pacientes com câncer. Na radioterapia, reduzir o número de frações do tratamento foi uma das políticas mais adotadas. No tratamento padrão do câncer do colo do útero localmente avançado, a RT é aplicada em um esquema de fracionamento convencional que requer 25 a 30 frações com comparecimento diário. Para pacientes de países de baixa e média renda, essas visitas diárias podem representar um pesado fardo econômico. A redução da duração geral do tratamento tem o potencial de melhorar o acesso à RT, reduzir custos para o sistema de saúde e, mais importante, reduzir o tempo e custo de viagens dos pacientes. O hipofracionamento tem se mostrado não inferior ao fracionamento padrão para vários sítios tumorais (13-15) e parece aumentar a adesão ao tratamento (16)

O desenvolvimento de equipamentos modernos de RT, com a incorporação de *softwares* e computadores mais sofisticados, assim como a utilização de novas modalidades de imagem melhora significativamente a precisão do planejamento e da entrega do tratamento. O uso da RT de intensidade modulada, quando comparado com o planejamento tridimensional (3D), demonstrou em ensaio clínico randomizado a redução das taxas de toxicidade em pacientes submetidas à RT com fracionamento convencional para câncer de colo do útero (17) sem efeito deletério no controle da doença.

Poucos estudos usando um fracionamento de RT mais curto e mostrando resultados encorajadores foram publicados para câncer de colo do útero. Do Brasil, Viegas et al. relataram um estudo prospectivo de fase I/II em pacientes com estágio IIIB com envolvimento parametrial bilateral tratadas com uma abordagem hipofracionada, em curso dividido, usando RT com técnica 2-D combinada com 5-fluouracil e cisplatina mais braquiterapia de baixa taxa de dose. Os tratamentos foram bem tolerados e, em um

acompanhamento médio de 60 meses, os autores relataram uma taxa de sobrevida inesperada em 5 anos de 59% (18). Muckaden et al. da Índia relataram uma análise retrospectiva de 48 pacientes com doença em estágio IIB tratadas com RT pélvica 2-D com uma dose de 39 Gy administrada em 17 frações diárias mais braquiterapia. A quimioterapia não foi usada. Em um tempo médio de acompanhamento de 40 meses, a sobrevida global em 5 anos foi de 50%. Cinco pacientes (10,4%) apresentaram toxicidade retal tardia de grau 3 (19). Esses resultados se comparam favoravelmente com os ensaios que usam RT fracionada convencionalmente.

Este estudo de fase I / II visa determinar a segurança e eficácia de um curso hipofracionado de RT, usando técnica de radioterapia moderna (IMRT), além de braquiterapia de alta taxa de dose, concomitante a cisplatina semanal para pacientes com carcinoma do colo do útero em estágio IIB e IIB-C1.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Primários**

- Determinar a viabilidade e toxicidade do esquema hipofracionado. Avaliar a toxicidade gastrointestinal (GI) aguda e tardia;
- Estabelecer a taxa de controle pélvico;
- Avaliar os padrões de falha da doença.

### **2.2 Secundário**

Avaliar a sobrevida livre de doença em 3 anos.

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 Local

Serviços de radioterapia de:

- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo, Brasil.
- Liga Norte Rio Grandense Contra o Câncer – Natal, Brasil.
- São Camilo Oncologia -Núcleo de Pesquisa - São Paulo, Brasil

#### 3.2 Desenho

Estudo multicêntrico, prospectivo, de Fase I/II.

#### 3.3 Casuística

Pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado com indicação de radioquimioterapia radical.

#### 3.4 Metodologia

##### 3.4.1 Critérios de elegibilidade

- Pacientes com carcinoma primário do colo uterino, estágio IIB ou IIIB-C1 e sem extensão do tumor para o terço médio ou inferior da vagina, sem envolvimento de linfonodos da cadeia ílica comum e não mais do que 3 linfonodos positivos na pelve.
- Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma adenoescamoso comprovado histologicamente.
- Nenhuma radioterapia prévia para a pelve ou quimioterapia para doenças malignas.
- Idade  $\geq 18$  anos.
- *Performance status* de Karnofsky (PSK)  $\geq 60$ .
- Avaliar a sobrevida livre de doença em 3 anos.
- Exames laboratoriais iniciais:
  - Leucócitos  $> 4 \times 10^9/L$  (contagem mínima de granulócitos =  $1.8 \times 10^9 / L$ )

Plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L

Hemoglobina > 10 g/L (é permitida transfusão para atingir esse nível)

Creatinina sérica < 2,0 mg/dL (< 130 µmol / L)

Clearance de creatinina calculado < 50 cc/min

Bilirrubina < 2 x limite superior do normal

Transaminases < 2 x limite superior do normal

- Teste de gravidez negativo se em idade fértil.
- Termo de consentimento assinado.

### 3.4.2 Critérios de inelegibilidade

- Qualquer outra histologia diferente de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso.
- Pacientes com doença no terço inferior da vagina.
- Tratamento prévio para carcinoma do colo do útero que não seja conização.
- Outras neoplasias malignas anteriores ou atuais, com exceção de carcinoma basocelular da pele, leucemia linfocítica crônica não tratada e controlada e carcinoma in situ do colo do útero, a menos que esteja livre de doença por um período mínimo de 5 anos.
- Presença de rim pélvico ectópico.
- Laparotomia para estadiamento ou tratamento. O estadiamento laparoscópico é permitido.
- Gravidez. Mulher grávida, amamentando ou com potencial para engravidar sem medidas contraceptivas adequadas.
- Pacientes com metástases à distância, ou envolvimento de linfonodos para-aórticos (IIIC2) comprovado por imagem e/ou biópsia.
- Pacientes com outras condições clínicas que não permitam o uso de quimioterapia e / ou radioterapia.
- Pacientes que não poderão ser monitoradas adequadamente após o tratamento.
- Pacientes que receberem quimioterapia neoadjuvante.

### **3.4.3 Avaliação das pacientes**

#### **3.4.3.1 Pré-tratamento**

- História e exame físico completo. O exame clínico deve ser documentado por meio de desenhos em diagramas padrão.
- Exames de sangue completos (como listados previamente).
- Tomografia computadorizada do abdômen com ou sem pelve.
- Radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax.
- Ressonância magnética da pelve.

#### **3.4.3.2 Durante o tratamento**

- Revisão semanal. Toda toxicidade deve ser registrada cuidadosamente.
- Hemograma e creatinina semanal. O nível de hemoglobina deve permanecer  $\geq 10$  g / L durante a radioterapia. Se necessário, a paciente deve ser transfundida para manter esse nível no mínimo.

#### **3.4.3.3 Pós-tratamento**

- Retorno a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos, a cada 4-6 meses após o segundo ano e anualmente após 5 anos.
- Hemograma e função renal em cada visita.
- Radiografia de tórax a cada 6 meses.
- Tomografia computadorizada de abdômen e pelve a cada 6 meses ou se clinicamente indicado com o objetivo de documentar os locais de falha do tratamento com a maior precisão possível.



### 3.4.4 Planos de tratamento

#### 3.4.4.1 Radioterapia

A radioterapia consiste em uma combinação de radioterapia externa e braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose. A quimioterapia terá início no 1º dia da radioterapia.

##### 3.4.4.1.1 Radioterapia externa

A radioterapia com modulação de intensidade (IMRT ou VMAT) deverá ser usada em todas as pacientes. A simulação será feita com contraste endovenoso, bexiga cheia (300 a 400 mL) e vazia (sem contraste).

A radioterapia será guiada por imagem (IGRT) com verificação diária do posicionamento da paciente e localização dos alvos, por meio de imagens portais ou cone-beam CT.

**Volumes de tratamento** - O volume alvo clínico (CTV) será dividido em CTV<sub>tumor</sub> e CTV<sub>nodal</sub>. O CTV<sub>tumor</sub> incluirá o terço superior da vagina, o colo do útero, todo o útero e os paramétrios bilateralmente. O CTV<sub>nodal</sub> incluirá os linfonodos ilíacos comuns, ilíacos internos, incluindo os obturadores, linfonodos ilíacos externos e os linfonodos pré-sacrais. O CTV englobará todos os componentes em uma única estrutura (CTV<sub>tumor</sub> + CTV<sub>nodal</sub>). O limite inferior do terço superior da vagina pode ser estimado no terço superior da sínfise púbica, mas pode ser personalizado com base nas características individuais da paciente ou do tumor primário. Todo o colo do útero, bem como todo o útero, deve ser contornado. Os limites dos paramétrios são os seguintes: i) Superior - o limite superior do ligamento largo (o contorno geralmente termina quando aparece a alça intestinal ou termina a cabeça do fêmur); ii) Inferior - assoalho pélvico e borda medial do elevador do ânus. Esse limite está geralmente, situado no terço superior do forame obturador; iii) Anterior - parede posterior da bexiga e / ou borda posterior dos vasos ilíacos externos; iv) Posterior - a fáscia anterior do mesorreto ao nível do colo do útero (em alguns casos poderá ser necessário estender o volume posteriormente alguns

milímetros na parede anterior do reto) com extensão para a parte posterior da fáscia no lado da invasão parametrial; v) Lateral - os músculos piriforme e obturador interno (parede medial).

**CTV<sub>nodal</sub>** - Os vasos ilíacos comuns (topo de L5), sacrais (nível de S3), ilíacos internos e ilíacos externos (incluindo obturadores) serão contornados. O contorno dos vasos ilíacos externos termina no nível superior da cabeça do fêmur. O contorno dos vasos obturadores termina na borda superior da sínfise púbica. O intestino, ossos e músculos não devem ser incluídos no contorno do CTV<sub>nodal</sub>.

**PTV<sub>tumor e nodal</sub>** - Uma margem de 10 mm será adicionada ao CTV<sub>tumor</sub> em todas as direções, exceto posteriormente onde uma margem de 15 mm será adicionada, para formar PTV<sub>tumor</sub> e uma margem de 7 mm será adicionada ao CTV<sub>nodal</sub> para formar o PTV<sub>nodal</sub>.

**Observação: Não é permitida a irradiação para-aórtica.**

**Dose Total** - A dose total de irradiação externa será de 40,05 Gy em 15 frações. A dose por fração será de 2,67 Gy. A cobertura do volume alvo deve obedecer aos seguintes critérios: i) 98% do CTV deve receber pelo menos 98% da dose prescrita (39,2 Gy) e ii) 98% do PTV deve receber pelo menos 95% da dose prescrita (38 Gy). Não mais que 20% de qualquer PTV receberá > 110% da sua dose prescrita. Não mais que 1% ou 1 cm<sup>3</sup> (o que for menor) do tecido fora dos PTVs receberá > 110% da dose prescrita para o PTV primário.

**Em pacientes com linfonodo pélvico positivo, uma dose de reforço integrada e simultânea de 48 Gy em 15 frações será administrada.**

#### **3.4.4.1.1 Restrições para órgãos em risco**

Restrições para órgãos em risco seguirão as definições de Mendez et al. (20).

- Reto - Dmax < 42,8 Gy (107%); V38,5 Gy < 50%; V34,5 Gy < 85%; V26,5 Gy < 95%

- Bexiga - Dmax < 42,8 Gy (107%); V38,5 Gy < 50%; V34,5 Gy < 75%; V26,5 Gy < 85%
- Intestino - Dmax <42,8 Gy (107%); V34,5 Gy < 100 cm<sup>3</sup>; V26,6 Gy < 500 cm<sup>3</sup>
- Sigmoide - Dmax 42,8 Gy (107%)
- Fêmures - Dmax 42,8 Gy (107%)
- Medula óssea (ilíacos) - Dmax 42,8 Gy (107%); V38,5 Gy < 10%; V34,5 Gy < 50%; V26,5 Gy < 85%

#### **3.4.4.1.2 Braquiterapia**

A braquiterapia intracavitária será realizada com alta taxa de dose. Um total de 3 inserções uma vez por semana serão realizadas, uma dose de 8 Gy cada. Para planejamento convencional (2D), a prescrição será no ponto A (definido como sendo 2 cm superior ao fórnice vaginal e 2 cm lateral ao eixo central do tandem). Para planejamentos 3D, os contornos deverão seguir as orientações do estudo EMBRACE II (24). A primeira inserção deve ocorrer na semana do dia 22, após o término da teleterapia. O tratamento deve ser realizado com um tandem e dois colpostatos. Alternativamente, o uso de tandem e anel são permitidos. Idealmente, a braquiterapia deve ser realizada com o paciente sob anestesia geral ou sedação.

#### **3.4.4.2 Quimioterapia**

A cisplatina será administrada na dose de 40 mg/m<sup>2</sup> por via endovenosa no primeiro dia da radioterapia e semanalmente nos dias 8 e 15. A administração da cisplatina será sempre feita antes da radioterapia. A pré-hidratação com 1 L de solução salina 1/2 ou 1/4 deve ser administrada por via endovenosa uma hora antes da cisplatina. A cisplatina deve ser dissolvida em 500 mL de solução salina e infundida em uma hora ou mais. Imediatamente após a conclusão da infusão de cisplatina mais 1 L de solução salina 1/2

ou 1/4 deve ser infundido por um período de 2 horas ou mais. A cisplatina será administrada desde que não haja contraindicação médica, a creatinina sérica esteja normal, e a recuperação hematológica com contagem absoluta de granulócitos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Os níveis de potássio e magnésio devem ser monitorados e corrigidos quando necessário.

### **3.4.5 Avaliação de toxicidade**

Os critérios adotados para avaliação de toxicidades agudas e crônicas serão os dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE v.6.0)

### **3.4.6 Critérios para avaliar resposta, progressão e recorrência.**

As pacientes devem ser submetidas a um exame ginecológico antes da braquiterapia e em cada consulta de acompanhamento.

A progressão ou recorrência da doença deve ser documentada por exame físico, estudos radiológicos ou por espécime patológico.

A resposta completa é definida como o desaparecimento de toda a doença mensurável ou avaliável e dos sinais e sintomas relacionados à doença por um período de 3 meses, durante o qual nenhuma outra lesão ou sintoma pode aparecer.

A resposta parcial é definida como uma redução  $\geq 50\%$  de toda a doença mensurável por um período de pelo menos 4 semanas.

A doença estável é definida como uma redução de  $< 50\%$  de qualquer doença mensurável.

A progressão ou recidiva é definida como um aumento no diâmetro de qualquer doença mensurável  $> 25\%$  do tamanho original da lesão ou, para pacientes que responderam,

> 25% do tamanho no momento da resposta máxima. O desenvolvimento de novas áreas de doença também caracteriza a progressão do tumor.

#### **4 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS**

O “Hypothesis Trial” é um estudo multicêntrico (3 centros no Brasil) desenhado como um ensaio de Fase I/II, prospectivo, com o objetivo de medir: i) toxicidade gastrointestinal (GI) aguda / tardia e ii) controle da doença pélvica em 3 anos em pacientes com câncer cervical localmente avançado (estádios IIB e IIIB-C1) submetidas a radioterapia hipofracionada com dose fixa. O componente da Fase I avaliará a tolerabilidade / segurança do cronograma de radioterapia (análise interina a ser realizada) e a Fase II determinará a toxicidade geral e o controle da doença na pelve.

##### **4.1 Tamanho da amostra**

O procedimento de teste múltiplo de uma amostra de Fleming foi utilizado para calcular o tamanho da amostra (21). Para o cálculo, assume-se uma probabilidade de erro tipo I em 5% ( $\alpha$ ) e uma probabilidade de erro tipo II em 80% (poder  $\beta$ ). Também se assume que a maior probabilidade de resposta está em 65% e a menor probabilidade em 30%. Portanto, uma taxa de controle pélvico inferior a 65% ( $P_0$ ) não seria suficientemente grande para justificar uma investigação mais aprofundada.

A toxicidade GI aguda de grau 2 ou superior para pacientes submetidas à IMRT pélvica é estimada em 43% (22). Considerando que a dose de radioterapia para o estudo é fixa, o componente Fase I será observado por 3 meses após o acúmulo das primeiras 15 pacientes. Ao final desse período, se a taxa de toxicidade GI aguda de grau 2 ou maior for superior a 45% (7 ou mais pacientes), o esquema de RT será considerado muito tóxico e o ensaio será interrompido. Caso contrário, a avaliação passará para o componente da Fase II.

A taxa de falha pélvica para pacientes tratadas com RT com fracionamento convencional é estimada em 30-40% (22, 23). Estima-se que uma taxa de controle semelhante será obtida em 3 anos com o tratamento hipofracionado (65% de controle pélvico). Assim, um total de 33 pacientes será necessário ( $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$ ). Supondo uma inelegibilidade de 10% e perda de seguimento, o tamanho final da amostra total para o estudo é de 37 pacientes. As 15 pacientes iniciais recrutadas na Fase I serão consideradas no tamanho total da amostra.

## **5. DURAÇÃO DO ESTUDO**

Estima-se que 4 pacientes serão recrutadas mensalmente. Esse estudo deverá ser concluído em 18 meses (incluindo o período de espera de 3 meses - análise interina), uma vez que seja ativado em todos os centros participantes.

## **6. ANÁLISE INTERINA DE RECRUTAMENTO E TOXICIDADE**

Relatórios interinos com análise estatística serão preparados a cada seis meses até o final do estudo. Essa revisão interina avaliará: i) se o número de pacientes neste estudo é adequado; ii) a situação das pacientes quanto à elegibilidade e disponibilidade; iii) adesão ao tratamento pelos investigadores; iv) a frequência e gravidade das toxicidades.

## **7. RISCOS**

Toxicidades agudas e tardias esperadas são semelhantes às já observadas com os esquemas convencionais de fracionamento. No entanto, a Fase I (análise interina) está prevista para detectar e evitar toxicidade além da esperada.

## **8. BENEFÍCIOS**

Com perspectiva de resultados pelo menos similares aos tratamentos convencionais, o principal benefício para as pacientes será na redução do número de visitas diárias à instituição em cerca de 50% (de 29 a 34 dias para 18 dias).

O Serviço também se beneficiará com a maior oferta de vagas para radioterapia em um mesmo período, com potencial impacto financeiro positivo para a Instituição.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto será encaminhado para análise à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP de acordo com as normas estabelecidas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), assim como às respectivas comissões de ética das instituições participantes.

Todas as pacientes deverão assinar o TCLE para inclusão (Anexo).

## **10. ORÇAMENTO DA PESQUISA**

Não haverá custos adicionais relacionados ao presente projeto de pesquisa para aquisição de novos recursos, uma vez que a instituição já dispõe de todos os recursos necessários. As pacientes serão tratadas de acordo com o protocolo Institucional com a diferença de que serão submetidas a um curso mais curto de radioterapia utilizando técnica de IMRT.

Dessa forma, não há nenhuma intervenção proposta que poderá gerar custos adicionais ao sistema de saúde, à Universidade e aos Hospitais participantes, incluindo fontes de financiamento ou prejuízo no que se refere ao cumprimento do protocolo.

Os possíveis custos relacionados à implementação do protocolo, gerenciamento dos dados serão de responsabilidade dos investigadores do estudo. Vale ressaltar que pode haver uma redução potencial do custo do tratamento devido à redução do número total de frações tanto da radioterapia externa quanto da braquiterapia. Portanto, poderá haver um impacto financeiro positivo para a Instituição, permitindo inclusive o tratamento de um número maior de pacientes num mesmo período.

Será contratado um seguro institucional para cobrir eventuais custos adicionais por complicações ou outras intervenções não previstas no estudo. A pesquisadora possui uma verba junto à FFM que poderá ser utilizada para esse fim.

#### **11. FONTES DE FOMENTO**

Esse é um estudo acadêmico, como os estudos dos grupos cooperativos. No entanto, a instituição receberá US\$1500,00 por paciente incluída no estudo, Essa quantia é baseada nos pagamentos fornecidos pelos grupos cooperativos (entre US\$1500 a US\$2500).

#### **12. CONFLITO DE INTERESSE**

Não há conflitos de interesses na execução deste projeto.

---



### 13. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Etapas	Meses 1 a 3	Meses 4 a 10	Meses 10 a 16	Meses 17 a 42	Meses 43 a 48	Meses 49 a 55
Submeter o projeto ao Comitê de Ética	X					
Recrutamento das primeiras 15 pacientes e documentação de toxicidades agudas em potencial		X				
Complementação do recrutamento (37 pacientes) e documentação de toxicidades agudas			X			
Coleta dos dados e documentação de toxicidades		X	X	X		
Gerenciamento dos dados		X	X	X		
Análise dos dados				X	X	
Elaboração de artigo					X	X

### 6. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: Cancer J Clin 2018;68:394-424
2. Carmo CC, Luiz RR: Indication of radiotherapy for women with cervical cancer in Rio De Janeiro, Brazil. Int J Gynecol Cancer 20:158-63, 2010

3. Souhami L, Corns R, Duclos M, et al: Long-term results of high-dose rate brachytherapy in cervix cancer using a small number of fractions. *Gynecol Oncol* 97:508-13, 2005
4. Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, et al: High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1123-35, 2001
5. Coia L, Won M, Lanciano R, et al: The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 66:2451-6, 1990
6. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002225, 2005
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144-53, 1999
8. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339-48, 1999
9. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-43, 1999
10. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25: 2804-2810, 2007.
11. Souhami L, Melo JA, Pareja G: The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. *Gynecol Oncol* 28:262-7, 1987
12. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:667-76, 1991.

13. Agrawal RK, Aird EAG, Barrett JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet* 371:1098-1107, 2008.
14. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw A, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: Executive summary of an ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*, 8:354-360, 2018.
15. Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, et al. Survival outcomes with short-course radiation therapy in elderly patients with glioblastoma: data from a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 98:931-938, 2017.
16. Rudat V, Nour A, Hammoud M, Abou Ghaida S. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol*, 193:375-384, 2017.
17. Chopra S, Dora T, Gupta T et al. Phase III Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Conventional Radiation (3DCRT) versus Image Guided Intensity Modulated Radiotherapy (IG-IMRT) in Cervical Cancer (PARCER): Final Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108: (3) S1–S2, 2020.
18. Viegas CM, Araujo CM, Dantas MA, et al: Concurrent chemotherapy and hypofractionated twice-daily radiotherapy in cervical cancer patients with stage IIIB disease and bilateral parametrial involvement: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1154-9, 2004
19. Muckaden MA, Budrukkar AN, Tongaonkar HB, Dinshaw KA. Hypofractionated radiotherapy in carcinoma cervix IIIB. Tata Memorial experience. *India J Cancer* 39:127-134, 2002.
20. Mendez LC, Raziee H, Davidson M, et al. Should we embrace hypofractionated radiotherapy for cervical cancer? A technical note on management during the COVID-19 pandemic. *Radioth Oncol* 2020;148:270-273.
21. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 38:143-151, 1982.
22. Hasselle M, Rose BS, Kochanski JD, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1436-1445, 2011.

23. Wang W, Zhang F, Hu K, Hou X. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy in 1433 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 151:444-448, 2018.
24. Tanderup K, Pötter R, Lindegaard J, et al. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHytherapy in locally advanced CErvical cancer EMBRACE-II Disponível em: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>