

Nota Técnica – 015/2025

Data: 18/02/2025

Solicitante: [REDACTED]

SEI: [REDACTED]

Unidade: Ambulatório Borges da Costa

Tecnologia em Avaliação: Carboplatina mais paclitaxel (em associação com radioterapia) para o tratamento de Adernocarcinoma de endométrio.

Sumário

1. Demanda	3
2. Contexto	4
3. Pergunta estruturada	4
4. Descrição da tecnologia solicitada	5
5. Regulação sanitária	5
6. Evidências encaminhadas	5
7. Evidências recuperadas na busca	13
8. Sumário das evidências	15
9. Aplicabilidade	16
10. Recomendações	16

Declaração de Conflito de Interesses

Toda nota técnica deverá constar a declaração de conflito de interesse conforme descrito a seguir:

Nenhum dos autores desta nota técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores deste parecer são servidores efetivos do Hospital das Clínicas da UFMG.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Disclaimer

As análises constantes nesta Nota Técnica refletem a função primária do NATS que é, de forma técnica, transparente e imparcial, avaliar as evidências científicas que respondam a um dado problema clínico em duas dimensões essenciais: a qualidade das evidências e a magnitude das medidas de impacto ou desfechos. A primeira, que analisa o risco de viés ou erros sistemáticos, implica no grau de confiança, ou de forma complementar, o nível de incerteza em relação aos resultados apresentados. A segunda avalia os desfechos, em medidas relativas e absolutas, balanceando a magnitude dos benefícios e riscos, inerentes a qualquer intervenção propedêutica ou terapêutica. Também considera se tais desfechos são clínicos e de inequívoca importância para os pacientes, ou substitutivos, que muitas vezes não se traduzem em benefícios ou riscos reais. Ressalta-se que a análise das melhores evidências disponíveis em nada desconsidera o saber e experiência de especialistas, apenas busca explicitar o grau de incerteza de uma dada recomendação para tomada de decisão.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

1. Demanda

Hospital das Clínicas da UFMG					
Solicitação de Medicamentos Não Padronizados ou Padronizados de Uso Restrito					
1. Nome do paciente (nome social quando aplicável)			2. Data de Nascimento		
Nome de registro civil: (somente em caso de uso de nome social)			3. Número do Prontuário		
4. Leito/Unidade de Internação	5. Sexo	6. Idade	7. Altura	8. Peso	
Baixas da Costa	F	66a	146 cm	46 Kg	
MEDICAMENTO SOLICITADO					
9. Nome do fármaco		10. Forma farmacêutica (e.g. cápsula, xarope, drágeas)		11. Dosagem (e.g. mg/ml, ml, mg, UI)	
Carboplatina + podofiloxil				AUC 5 / 175 mg/ml ²	
12. Quantidade total prevista para o tratamento			13. Quantidade prevista para 24 horas		
Carbo - 520mg / Podofiloxil - 240mg / ciclo - 6 ciclos					
14. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO					
P. Problema clínico/Paciente (características do paciente, diagnóstico, estadiamento, comorbidades, tratamentos prévios)					
Paciente com Adenocarcinoma de intestino tipo células claras IIIc1, operado com HTA e linfodectomia. Doença de alto risco.					
I. Intervenção (medicamento ou correlato solicitado na expectativa de superioridade, com esquema posológico completo)					
QT + RT adjuvante (GOG 258) (PORTEC3)					
C. Comparador (medicamento disponível para uso na situação clínica em pauta ou placebo na ausência de comparador)					
RT isolado / QT isolado					
O. Outcomes (desfechos clínicos de interesse que se espera alcançar com a intervenção, incluindo dados de segurança)					
Aumento de sobrevivência global, redução de toxicidade local					
Quando o medicamento não padronizado ou padronizado de uso restrito fora das indicações padronizadas da UFMG cujo custo total do tratamento ultrapassar 50% do valor da diária da AIH ou ultrapassar 50% da APAC (para quimioterápicos), devem ser realizados até 3 estudos com o melhor nível de evidência disponível que fundamente a solicitação ¹ . Tais referências devem adequadamente fundamentar a solicitação em clínica estruturada (PICO).					
15. Médico(a) - Nome legível e assinatura		16. Telefone para contato		18. Data	
19. Médico(a) - docente/preceptor (a) / responsável pela (a) paciente		Nº Conselho		21. Data	
				11/02/25	
CAMPOS DE 22 a 30 DE RESPONSABILIDADE DA CLÍNICA DE DESTINO DA UNIDADE					
22. Custo unitário do medicamento ²			Custo total do tratamento		
24. Código da AIH ⁴			AIH ⁴		
26. Código do procedimento			mensal da APAC		
28. Chefe da Unidade			29. Número do Conselho		30. Data
					11/02/25
1 Disponível em http://nossasreferencias.com.br 2 Preferencialmente Meta-análise e RCTs Randomizados. 3 Conforme prego vigente do HC (consultar o site da Comissão de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) atual http://portal.carm.gov.br/listas-de-precos 4 Consultar tabela unificada do SUS: http://portal.unificadus.gov.br/consulta/consulta.jsp 5 Necessária esta assinatura apenas se pedido for para medicamento de uso restrito expressos no final do campo 14 deste formulário					

MOD.HC- 691342

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

2. Contexto

Relatório Médico

Paciente de 66 anos com relato de sangramento vaginal em 20/06/2024, associado a dor abdominal em cólicas, em abdome inferior. Relata sangramento, vermelho vivo, em pequena quantidade, nota o sangramento ao fazer higiene da região, relata que sangramento cessou posteriormente. Iniciou propeidêutica com equipe de oncologia e visto lesão em orifício de colo uterino e lesão endometrial. Submetida a CAF em 21/11/24. identificada presença de material vegetante e friável de cerca de 0,5cm em topografia de orifício externo do colo. Histeroscopia impossibilitada devido a não progressão do histerómetro e de vela de hegar. Realizada conização com eletrocautério e alça de CAF, retirando JEC e parte do canal cervical. Ap compatível com Ca de células claras. Submetida a HTA e linfadenectomia – Ap compatível com AdenoK endometrial células claras, EIIC1. Vem para avaliação de adjuvância;

Diante de doença estado IIC1 de alto risco, solicito tratamento adjuvante conforme estudos GOG 258, PORTEC3 e guideline da Sociedade Brasileira de Oncologia – SBOC, com quimioterapia e radioterapia sequencial com carboplatina AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias por 6 ciclos, seguido de RT local. PS1

A 146 cm, P 46 kg, SC 1,36

Carboplatina AUC 5 a cada 21 dias por 6 ciclos – 520 mg por ciclo

Paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias por 6 ciclos – 240 mg por ciclo

3. Pergunta estruturada

P – Paciente adulto com Adernocarcinoma de endométrio tipo células claras IIC1, operado com histerectomia e linfadenectomia.

I – Carboplatina mais paclitaxel associada a radioterapia adjuvante

C – Radioterapia isolada

O – Aumento de sobrevida global e redução de recorrência local

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Pergunta descritiva: Em pacientes adultos com Adenocarcinoma de endométrio tipo células claras IIC1, operado com histerectomia e linfadenectomia, o uso de carboplatina mais paclitaxel em associação com radioterapia adjuvante comparado a radioterapia isolada, apresenta melhora nos desfechos de aumento de sobrevida global e redução de recorrência local?

4. Descrição da tecnologia solicitada

*Site da ANVISA apresentando instabilidade para consulta de informações dos medicamentos

5. Regulação sanitária

5.1. ANVISA

Detalhe do Produto: CARBOPLATINA					
Nome do Produto	CARBOPLATINA	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.313675/2006-61
Número da Regularização	155370003	Data da Regularização	12/11/2007	Vencimento da Regularização	11/2027
Empresa Detentora da Regularização	ACCORD FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	64.171.697/0001-46	AFE	1.05.537-7
Princípio Ativo	CARBOPLATINA			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	PARAPLATIN				
Classe Terapêutica	ANTINEOPLASICO			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

*Site da ANVISA apresentando instabilidade para consulta de registro dos medicamentos

6. Evidências encaminhadas

6.1. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jun 13;380(24):2317–26. (1)

- Evidência encaminhada não responde à pergunta PICO.

6.2. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol [Internet]. 2020 Nov 20;38(33):3841–50. (2)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Evidência encaminhada não responde à pergunta PICO.

6.3. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2018 Mar;19(3):295–309. (3)

Trata-se de um ensaio clínico aberto, randomizado, de fase 3 e multicêntrico. As mulheres foram designadas aleatoriamente (1:1) para receber radioterapia isoladamente (48,6 Gy em frações de 1,8 Gy administradas em 5 dias por semana) ou radioterapia e quimioterapia (**consistindo em dois ciclos de cisplatina 50 mg/m² administrados durante a radioterapia, seguidos por quatro ciclos de carboplatina AUC5 e paclitaxel 175 mg/m²**). **Os desfechos co-primários foram sobrevida global e sobrevida livre de falha.** Usamos o método de Kaplan-Meier, teste de log-rank e análise de regressão de Cox para análise final por intenção de tratar e ajustado para fatores de estratificação (centro participante, linfadenectomia, estágio do câncer e tipo histológico).

Um dos critérios de inclusão do estudo elegiam os pacientes com câncer endometrial endometriode IIIC.

Os participantes e pesquisadores não foram mascarados para a alocação do tratamento.

A sobrevida global foi definida como o tempo da data da randomização até a data da morte por qualquer causa. A sobrevida livre de falha (definida como qualquer recidiva ou morte relacionada ao câncer endometrial ou tratamento) foi definida como o tempo da randomização até a data do primeiro evento de sobrevida livre de falha. Os eventos de sobrevida livre de falha foram avaliados pelo gerente central de dados, pelo investigador chefe e pelo investigador associado, que desconheciam a alocação do tratamento. Os desfechos secundários foram recorrência vaginal, pélvica ou distante; toxicidade relacionada ao tratamento; e qualidade de vida relacionada à saúde (publicado em outro lugar).

- A radioterapia foi descontinuada em um paciente (<1%) no grupo de quimiorradioterapia devido à progressão da doença e cinco pacientes (1,5%) no grupo de radioterapia devido à toxicidade.

- 329 (100%) de 330 pacientes no grupo de quimiorradioterapia e 322 (98%) de 330 pacientes no grupo de radioterapia receberam uma dose de radioterapia pélvica de feixe externo entre 45,0 e 50,4 Gy.

- A braquiterapia vaginal foi administrada em 309 (47%) pacientes (151 [46%] pacientes de quimiorradioterapia vs 158 [48%] pacientes de radioterapia).

- Além da indicação do protocolo para reforço de braquiterapia (invasão cervical), 28 (4%) pacientes receberam um reforço de braquiterapia por razões percebidas localmente, como invasão do espaço linfovascular, grau 3 ou estágio III.

qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Ambos os ciclos de cisplatina concomitante foram concluídos por 304 (92%) dos 330 pacientes no grupo de quimiorradioterapia.
- A quimioterapia adjuvante foi iniciada por 304 (92%) pacientes, enquanto 262 (79%) pacientes completaram todos os quatro ciclos de carboplatina e 233 (71%) pacientes completaram todos os quatro ciclos de paclitaxel.
- Pelo menos uma redução de dose de cisplatina (para 40 mg/m²) foi registrada para cinco (2%) pacientes, de carboplatina (de AUC5 para AUC4) para 36 (11%) pacientes e de paclitaxel (de 175 mg/m² para 135 mg/m²) para 50 (15%) pacientes.
- A quimioterapia foi descontinuada em 61 (18%) pacientes; em 31 (9%) por causa de toxicidade, decisão do paciente em 20 (6%), progressão da doença em sete (2%) e por outros motivos em três (1%).

Chemotherapy completed		
1 cycle cisplatin	326 (99%)	..
2 cycles cisplatin	304 (92%)	..
1 cycle carboplatin and paclitaxel*	302 (91%) and 302 (91%)	..
2 cycles carboplatin and paclitaxel*	294 (89%) and 291 (88%)	..
3 cycles carboplatin and paclitaxel*	279 (85%) and 263 (80%)	..
4 cycles carboplatin and paclitaxel*	262 (79%) and 233 (71%)	..

Data are median (IQR) or n (%). NCRJ=National Cancer Research Institute. DGOG=Dutch Gynaecological Oncology Group. ANZGOG=Australia and New Zealand Gynaecologic Oncology Group. MaNGO=Mario Negri Gynaecologic Oncology Group. CCTG=Canadian Cancer Trials Group. FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics. EEC=endometrioid endometrial cancer. LVSI=lymphovascular space invasion. TAH/BSO=total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. LND=lymph node dissection. TLH=total laparoscopic hysterectomy. EBRT=external beam radiotherapy.

* In some cases, both drugs were not given because of toxicities.

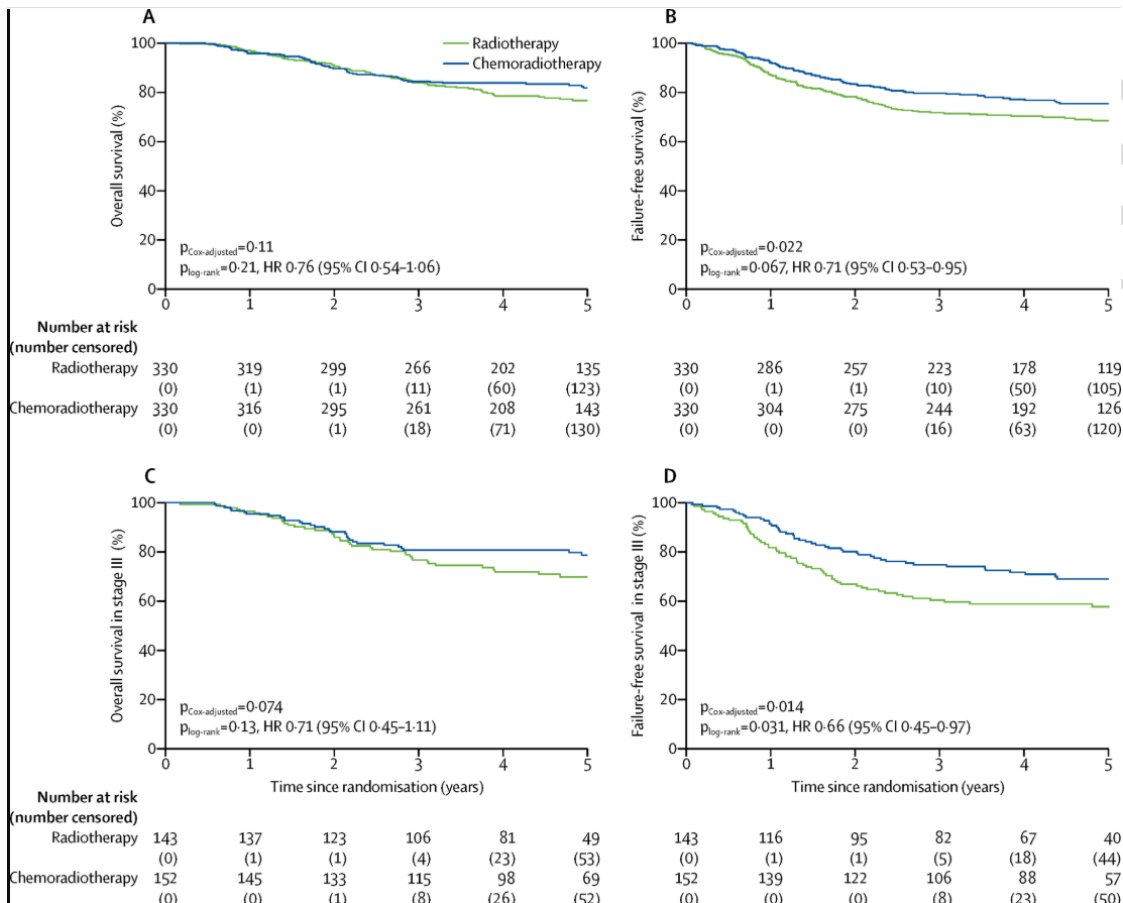
Entre os pacientes designados para quimiorradioterapia, 50 (82%) morreram de câncer endometrial, quatro (7%) de um segundo câncer, três (5%) de outra doença intercorrente e dois (3%) de tratamento para doença metastática. Entre os pacientes designados para radioterapia, 68 (91%) morreram de câncer endometrial e cinco (7%) de um segundo câncer.

A **sobrevida global estimada** ajustada para fatores de estratificação **em 5 anos** foi de **81,8%** (IC 95% 77,5–86,2) para pacientes no grupo de quimiorradioterapia **versus 76,7%** (72,1–81,6) para pacientes no grupo de radioterapia (HR 0,76, IC 95% 0,54–1,06; **p=0,109**) .

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

A sobrevida livre de falha em 5 anos foi de **75,5%** (70,3–79,9) no grupo de quimiorradioterapia versus **68,6%** (63,1–73,4) no grupo de radioterapia (HR 0,71, 0,53–0,95; **p=0,022**).

Sem ajuste para os fatores de estratificação, o HR para sobrevida global foi de **0,81** (IC 95% 0,58–1,13; p=0,213) e para sobrevida livre de falha foi de **0,76** (0,57–1,02; p=0,067).



Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Table 2 Survival and recurrence outcomes

		Events	5-year estimate, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Overall survival*		0.76 (0.54–1.06)	0.109
Failure-free survival*		0.71 (0.53–0.95)	0.022
Overall survival [†]					
	Chemoradiotherapy	61	81.8% (77.5–86.2)	0.81 (0.58–1.13)	0.213
	Radiotherapy	75	76.7% (72.1–81.6)
Failure-free survival [†]					
	Chemoradiotherapy	83	75.5% (70.3–79.9)	0.76 (0.57–1.02)	0.067
	Radiotherapy	103	68.6% (63.1–73.4)

Todos os desfechos secundários não apresentaram diferença estatisticamente significativa, com exceção para recorrência pélvica (total), com 16 eventos para o grupo quimiorradioterapia vs. 31 eventos para o grupo radioterapia (HR 0,51, IC 95% 0,28–0,92; p=0,026).

Na análise de subgrupos, mulheres com câncer endometrial em estágio III apresentaram:

- sobrevida global e sobrevida livre de falha foram significativamente menores do que aquelas com doença em estágio I–II.

- A sobrevida global de 5 anos para câncer em estágio III foi de 78,7% (IC de 95% 72,2–85,7) no grupo de quimiorradioterapia versus 69,8% (62,4–78,1) no grupo de radioterapia (HR 0,71, IC de 95% 0,45–1,11; p=0,13; p ajustado=0,074).

- A sobrevida livre de falha de 5 anos para câncer em estágio III foi de 69,3% (IC de 95% 61,1–76,2) no grupo de quimiorradioterapia versus 58,0% (49,3–65,7) no grupo de radioterapia (HR 0,66, IC de 95% 0,45–0,97; p=0,031; p ajustado=0,014).

A sobrevida livre de falha de 5 anos para pacientes em estágio I–II foi de 80,8% (74,1–86,0) no grupo de quimiorradioterapia versus 76,6% (69,5–82,2) no grupo de radioterapia (0,85, 0,54–1,33; p=0,47).

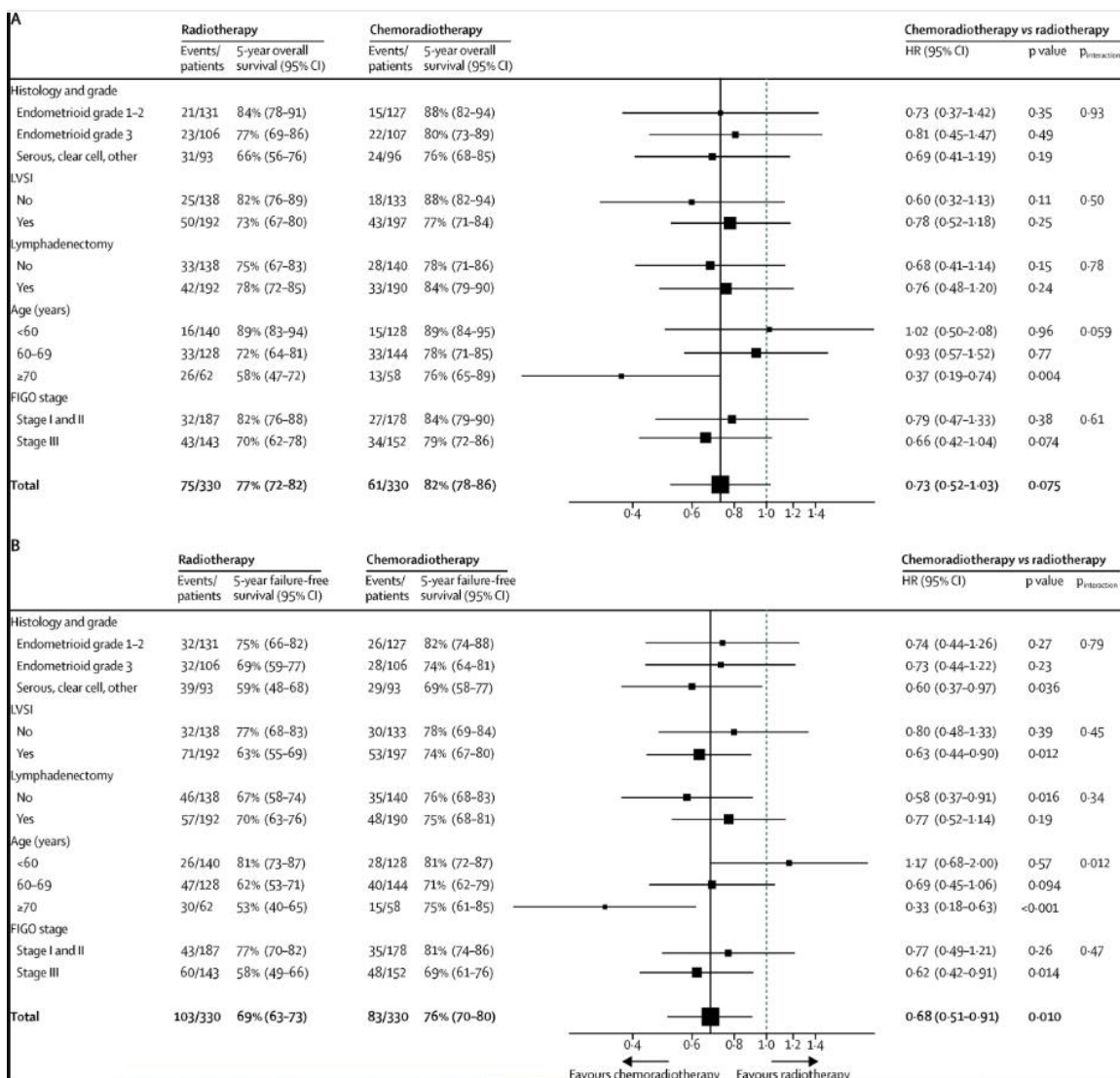
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

		Patients (n)	Events (n)	5-year overall survival (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Stage		<0.0001
	Stage I and II	365	59	83% (79.1–87.3)
	Stage III	295	77	74% (69.3–79.7)	2.41 (1.66–3.51)	..

		Patients (n)	Events (n)	5-year failure-free survival (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Stage		<0.0001
	Stage I and II	365	78	79% (73.9–82.6)
	Stage III	295	108	64% (58.0–69.2)	2.62 (1.90–3.61)	..

Na análise multivariável para sobrevida livre de falha, apenas a faixa etária foi considerada preditiva do efeito do tratamento, com um forte efeito do tratamento por idade ($p = 0,012$). **Mulheres com 70 anos ou mais tiveram o maior benefício da quimiorradioterapia.**

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)



Eventos adversos de grau 2 ou pior foram relatados durante o tratamento em 308 (93%) mulheres no grupo de quimiorradioterapia versus 144 (43%) no grupo de radioterapia, e de grau 3 ou pior em 198 (60%) versus 41 (12%; $p < 0,0001$); a maioria dos eventos adversos de grau 3 ou pior foram hematológicos.

- evento adverso de grau 3-4 em 60% vs. 12% ($p < 0,0001$, NNH 2)
- neuropatia grau ≥ 2 em 3 anos em 8% vs. 1% ($p < 0,0001$, NNH 14)

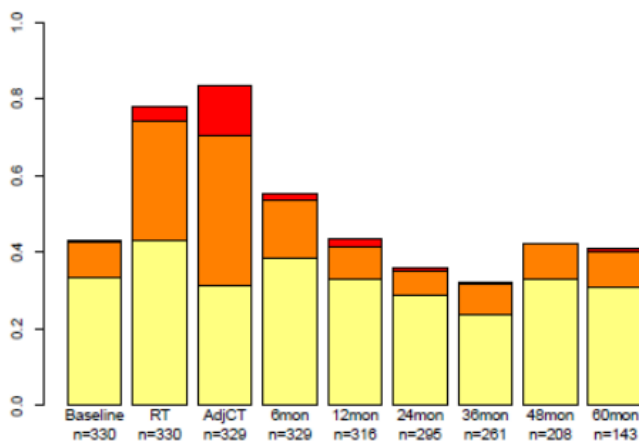
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

	Grade 2			Grade 3-4		
	Chemoradiotherapy	Radiotherapy	p value*	Chemoradiotherapy	Radiotherapy	p value†
Any	110 (33%)	103 (31%)	<0.0001	198 (60%)	41 (12%)	<0.0001
Any grade 3	NA	NA	..	148 (45%)	41 (12%)	..
Any grade 4	NA	NA	..	50 (15%)	0	..

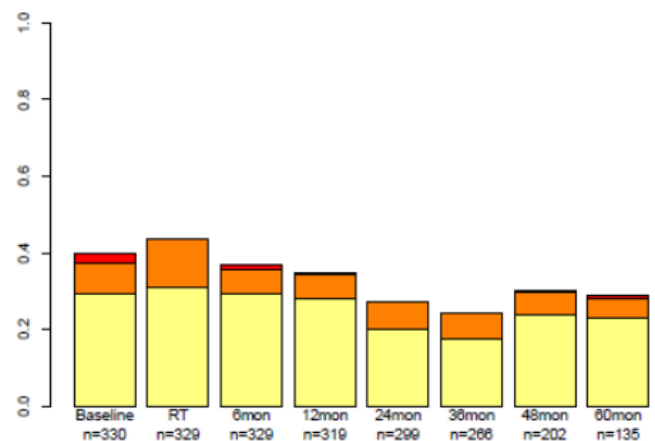
A partir de 12 meses, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi encontrada em eventos adversos de grau 3 ou pior. O número de pacientes com eventos adversos de grau 2 ou pior foi de 86 (32%) para quimiorradioterapia versus 64 (24%) para radioterapia em 3 anos (p=0,034) e 57 (40%) versus 38 (28%) em 5 anos (p=0,033). A diferença mais significativa e clinicamente relevante entre os braços foi encontrada para neuropatia sensorial de grau 2 ou pior, que persistiu em 20 (8%) mulheres no grupo de quimiorradioterapia versus uma (1%) mulher no grupo de radioterapia em 3 anos e 12 (9%) mulheres versus nenhuma mulher em 5 anos (ambos p<0,0001).

	AE at 12 months after randomisation CTRT n=317; RT n=316						AE at 36 months after randomisation CTRT n=258; RT n=258						AE at 60 months after randomisation CTRT n=141; RT n=135					
	Grade 2			Grade 3-4			Grade 2			Grade 3-4			Grade 2			Grade 3-4		
	CTRT n (%)	RT n (%)	P*	CTRT n (%)	RT n (%)	p#	CTRT n (%)	RT n (%)	P*	CTRT n (%)	RT n (%)	p#	CTRT n (%)	RT n (%)	P*	CTRT n (%)	RT n (%)	p#
Any	103 (33)	89 (28)	0.04	33 (10)	21 (7)	0.09	64 (24)	48 (18)	0.03	22 (8)	16 (6)	0.31	43 (30)	30 (22)	0.03	14 (10)	8 (6)	0.27
Any grade 3	na	na		27 (9)	19 (6)		na	na		21 (8)	16 (6)		na	na		13 (9)	8 (6)	
Any grade 4	na	na		6 (2)	2 (1)		na	na		1 (0)	0 (0)		na	na		1 (1)	0 (0)	
Neuropathy - any	26 (8)	1 (0)	<0.001	4 (1)	1 (0)	0.22	17 (7)	2 (1)	<0.001	3 (1)	0 (0)	0.12	12 (8)	0 (0)	<0.001	1 (1)	0 (0)	1.00
Neuropathy - motor	1 (0)	0 (0)	0.22	3 (1)	1 (0)	0.37	3 (1)	2 (1)	0.45	1 (0)	0 (0)	0.50	1 (1)	0 (0)	0.50	1 (1)	0 (0)	1.00
Neuropathy - sensory	26 (8)	1 (0)	<0.001	4 (1)	1 (0)	0.22	17 (7)	1 (0)	<0.001	3 (1)	0 (0)	0.12	11 (8)	0 (0)	<0.001	1 (1)	0 (0)	1.00

A. Chemoradiotherapy



B. Radiotherapy



Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Figure S2: Incidence of the maximum physician-reported adverse events grades per patient for each timepoint at baseline, during treatment and at 6, 12, 24, 36, 48 and 60 months follow-up in the chemoradiotherapy group (A) and the radiotherapy alone group (B).

7. Evidências recuperadas na busca

7.1. UpToDate - Gini F Fleming, Paul A DiSilvestro CY. UpToDate. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Dec 2024. This topic last updated: Nov 05, 2024. All topics are updated as new evidence becomes available and our. 2025. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers.(4)

Ensaio randomizados sugeriram resultados semelhantes entre quimioterapia sozinha versus quimiorradiação na doença em estágio III; e melhores resultados com quimiorradiação versus radioterapia pélvica (RT). Dados os resultados desses ensaios, para a maioria dos pacientes com câncer endometrial em estágio III (ou estágio IV ressecável), sugerimos quimioterapia adjuvante em vez de RT pélvica inteira, adicionando braquiterapia vaginal adjuvante (VBT) em casos selecionados para melhorar a probabilidade de controle local.

Quimioterapia semelhante à quimiorradiação: O uso da quimiorradiação para tratamento do câncer endometrial não melhorou a sobrevida quando comparado à quimioterapia no estudo *Gynecologic Oncology Group (GOG)-258*.

No GOG-258, mais de 700 pacientes com doença em estágio III a IVA (com <2 cm residual) ou carcinoma endometrial de células claras ou seroso em estágio I/II da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2009 foram aleatoriamente designados para **quimiorradiação** (cisplatina e RT direcionada por volume administrada com RT conformada tridimensional ou modulada por intensidade [IMRT], seguida de carboplatina e paclitaxel por quatro ciclos) **versus quimioterapia sozinha** (carboplatina e paclitaxel por seis ciclos). Todos os pacientes no braço de quimiorradioterapia receberam suporte de fator de crescimento, e quase 95 por cento da população inscrita tinha doença em estágio III. **Em um acompanhamento mediano de 47 meses, não houve diferenças na sobrevida livre de recidiva (HR 0,9, IC 95% 0,74-1,10) ou SG entre os dois grupos.**

No GOG-258, houve menos recorrências vaginais inferiores com a adição de RT (2 versus 7 por cento; HR 0,36, IC de 95% 0,16-0,82) e menos recaídas pélvicas inferiores e para-aórticas (11 versus 20 por cento; risco relativo 0,43, IC de 95% 0,28-0,66). Houve uma tendência para recorrências mais distantes no braço de quimiorradioterapia (27 versus 21 por cento; HR 1,36, IC de 95% 1,0-1,86). As taxas de toxicidades \geq grau 3 foram semelhantes entre os braços, enquanto a qualidade de vida foi ligeiramente inferior no braço de quimiorradioterapia.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Quimiorradiação é melhor que RT pélvica: No estudo PORTEC-3, mulheres com câncer endometrial de alto risco apresentaram benefícios de SLP e SG quando tratadas com quimiorradiação (seguida de quimioterapia sistêmica) em vez de apenas RT pélvica.

•O estudo PORTEC-3 incluiu 660 mulheres com câncer endometriode grau 3 em estágio I, com invasão miometrial profunda ou invasão do espaço linfovascular, ou ambos; câncer endometriode em estágio II ou III; ou doença em estágio I a III com histologia de células serosas ou claras. As pacientes foram aleatoriamente designadas para **quimiorradiação (dois ciclos de cisplatina com RT pélvica, seguidos por quatro ciclos de carboplatina e paclitaxel) ou para RT pélvica sozinha**. A radiação foi administrada principalmente por uma caixa de quatro campos, mas a RT modulada por intensidade (IMRT) foi permitida.

Em um acompanhamento médio de 73 meses (Análise *post hoc*):

- A sobrevida global em cinco anos foi de 81 por cento com quimiorradiação versus 76 por cento em comparação com RT isoladamente (HR ajustado 0,70, IC de 95% 0,51-0,97), e a sobrevida livre de falha em cinco anos foi de 77 versus 69 por cento (HR 0,70, IC de 95% 0,52-0,94).

-O benefício foi observado particularmente em pacientes com carcinoma endometrial p53abn. A sobrevida livre de recorrência de cinco anos com quimioterapia-radiação versus radiação para carcinoma endometrial p53abn foi de 59 versus 36 por cento.

•O benefício também foi observado em pacientes com doença em estágio III (Sobrevida global de cinco anos 79 versus 69 por cento; HR 0,63, IC de 95% 0,41-0,99) e em pacientes com tumores serosos (Sobrevida global de cinco anos 71 versus 53 por cento; HR 0,48, IC de 95% 0,24-0,96). Para aqueles com cânceres em estágio inicial de alto risco, as diferenças foram leves e não estatisticamente significativas.

•Durante o tratamento, eventos adversos de grau 3 ou superior foram mais frequentes com quimiorradiação versus RT isoladamente (61 versus 13 por cento), sendo a maioria hematológica (45 por cento).

Dynamed: Capítulo> Endometrial Cancer

Quimioterapia

O papel da quimioterapia não está bem definido.

Em estágios avançados:

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

A quimioterapia pode melhorar os resultados em pacientes do sexo feminino com câncer endometrial avançado (ACOG Nível A).⁴

Considere a quimioterapia pós-operatória à base de platina para pacientes com adenocarcinoma endometriode de alto risco e comorbidades mínimas, mas enfatize a toxicidade e o pequeno benefício possível de sobrevivência (BGCS Grau B) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 Jun;213:71).

Considere quimioterapia definitiva para câncer endometrial.

Com envolvimento cervical grave não adequado para cirurgia primária (Categoria NCCN 2B)

Com envolvimento extrauterino não adequado para cirurgia primária (NCCN Categoria 2A)

Considere quimioterapia adjuvante à base de platina para pacientes com carcinoma seroso uterino em estágio IB e II-IV após aconselhar as pacientes sobre as evidências para seu uso (BGCS Grau B) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 Jun;213:71).

A quimioterapia à base de platina é recomendada em pacientes em estágio III ou IV (seja o tumor endometriode, seroso ou de células claras (BGCS Grau C) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 Jun;213:71).

A quimioterapia sistêmica seguida de braquiterapia vaginal pode ser considerada para o tratamento do carcinossarcoma (BGCS Grau C) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 Jun;213:71).

Considere quimioterapia com paclitaxel e carboplatina em pacientes do sexo feminino com doença residual grave. Isso tem eficácia semelhante e toxicidade reduzida em comparação a outros regimes de tratamento disponíveis (ACOG Nível B).⁴

Recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para pacientes do sexo feminino com câncer endometrial recorrente, metastático ou de alto risco (NCCN Categoria 2A)⁵

Regimes preferidos

Carboplatina /paclitaxel

Carboplatina /paclitaxel/trastuzumabe (apenas para carcinomas serosos uterinos HER2-positivos avançados [estágio III/IV] e recorrentes)

8. Sumário das evidências

Não se aplica.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

9. Aplicabilidade

Paclitaxel 17,7 mL (6 mg/mL) R\$ 30,00 – serão necessários 3 frascos para a dose solicitada

Carboplatina 15 mL (10 mg/mL) R\$ 34,00 – serão necessários 4 frascos para a dose solicitada

- Custo por ciclo: R\$ 256,00

- Custo total 6 ciclos: R\$ 1.536,00

Sem Protocolo do Ministério da Saúde sobre o tema (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>)

10. Recomendações

- Paciente adulto com diagnóstico de Adenocarcinoma de endométrio tipo células claras IIC1, operado com histerectomia e linfadenectomia, sendo solicitado quimiorradioterapia com carboplatina e paclitaxel por 6 ciclos.

- Dentre as três evidências encaminhadas pelo solicitante, apenas o estudo PORTEC-3 respondia à pergunta PICO, **porém o esquema quimioterápico utilizado no estudo foi de dois ciclos de cisplatina administrados durante a radioterapia, seguidos por quatro ciclos de carboplatina e paclitaxel, sendo diferente do solicitado: 6 ciclos de carboplatina mais paclitaxel.**

- O estudo PORTEC-3 ensaio clínico aberto, randomizado (1:1), de fase 3, multicêntrico e não mascarado, de moderada qualidade metodológica, comparou radioterapia isolada vs. quimiorradioterapia adjuvante (cisplatina, carboplatina e paclitaxel). Mediana de acompanhamento de 60,2 meses.

- Com relação aos desfechos primários, a **sobrevida global não apresentou diferença estatisticamente significativa** na avaliação de 5 anos (81,8% quimiorradioterapia vs. 76,7% radioterapia isolada [HR 0,76, IC 95% 0,54–1,06; p=0,109]), diferentemente da **sobrevida livre de falha, com benefício para o grupo da quimiorradioterapia** (75,5% quimiorradioterapia vs. 68,6% radioterapia isolada [HR 0,71, 0,53–0,95; p=0,022]). Mulheres com 70 anos ou mais tiveram o maior benefício da quimiorradioterapia.

- O tratamento com quimiorradioterapia foi associado a maiores eventos de reação adversa de grau 3 ou pior quando comparado a radioterapia isolada (evento adverso de grau 3-4 em 60% vs. 12% (p < 0,0001), tendo destaque para eventos hematológicos e neuropatia.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

-Em análise *post hoc*, com mediana de acompanhamento de 72,6 meses, a terapia com quimiorradiação seguida de quimioterapia foi associada ao aumento da sobrevida global em 5 anos em comparação à radioterapia isoladamente (81,4% vs. 76,1%, $p = 0,034$).

- Os sumários de evidência (UpToDate e Dynamed) e os guidelines da especialidade, recomendam a quimioterapia adjuvante à base de platina para pacientes com adenocarcinoma endometriode de alto risco e comorbidades mínimas, enfatizando a toxicidade e o pequeno benefício potencial de sobrevida.

- Ambos medicamentos são padronizados no HC UFMG, não sendo de uso restrito devido ao baixo custo. Paciente sem APAC para ressarcimento mensal do tratamento.

- O custo por ciclo estimado, em caso de deferimento, será de aproximadamente de R\$ 256,00 (ver detalhes no item “aplicabilidade”), sendo o valor total do tratamento R\$ 1.536,00.

Referências

1. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jun 13;380(24):2317–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813181>
2. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Nov 20;38(33):3841–50. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01076>
3. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Mar;19(3):295–309. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518300792>
4. Gini F Fleming, Paul A DiSilvestro CY. UpToDate. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Dec 2024. This topic last updated: Nov 05, 2024. All topics are updated as new evidence becomes available and our. 2025. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers.
5. Levine, Elliot M. Endometrial Cancer. Dynamed. Updated 27 Dec 2024. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/endometrial-cancer#CHEMOTHERAPY>

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)