



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo**

**Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da  
quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de  
útero localmente avançado**

**Orientadores**

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

**Co-orientadora**

Prof. Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello

**Rio de Janeiro  
2017**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

**Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da  
quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de  
útero localmente avançado**

Tese a ser apresentada ao Instituto Nacional  
de Câncer (INCA) para obtenção do Título de  
Doutor.

**Orientadores:**

Luiz Claudio Santos Thuler

Carlos Gil Ferreira

**Co- Orientadora:**

Maria Júlia Gonçalves de Mello

**Rio de Janeiro  
2017**

A994e Azevedo, Carla Rameri Alexandre Silva de.

Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado / Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

84 f. il.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

Orientador: Luiz Claudio Santos Thuler; Carlos Gil Ferreira.

Coorientador: Maria Júlia Gonçalves de Mello.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Terapia Neoadjuvante.  
3. Tratamento Farmacológico. 4. Ensaio Clínico. I. Thuler, Luiz Cláudio Santos (Orient.). II. Ferreira, Carlos Gil (Orient.). III. Mello, Maria Júlia Gonçalves de. (Coorient.). IV. Título.

CDD 616.99414



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

**Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da  
quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de  
útero localmente avançado**

**Orientadores:** Luiz Claudio Santos Thuler

Carlos Gil Ferreira

Maria Júlia Gonçalves de Mello

**Aprovada em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr.** Claudete Esteves Klumb

**Prof. Dr.** Maria do Socorro Pombo de Oliveira

**Prof. Dr.** Maria Del Pilar Estevez Diz

**Prof. Dr.** Fábio Eudes Leal

**Prof. Dr.** Ianick Souto Martins – Suplente I

**Prof. Dr.** Raquel Ciuvalschi Maia – Suplente II

**Rio de Janeiro  
2017**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado**

TESE DE DOUTORADO

Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

**Resumo**

**Introdução:** o câncer de colo de útero é um problema de saúde pública no mundo. Desde 1999, radioterapia concomitante a quimioterapia baseada em platina constitui o tratamento padrão para pacientes com neoplasia localmente avançada. Entretanto, o prognóstico dessas pacientes permanece sombrio e abordagens alternativas, como por exemplo, a quimioterapia adjuvante ainda são controversas, especialmente pelo importante aumento de toxicidade. Quimioterapia neoadjuvante (QT neo) pode ser uma alternativa de intensificar o tratamento com melhor perfil de toxicidade. **Métodos:** foi realizado um estudo prospectivo, não-randomizado de fase II em um centro de referência de tratamento de câncer em Recife, Brasil. Pacientes com diagnóstico de carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado Ib2-IVa, foram submetidas a QT neo com cisplatina  $35\text{mg/m}^2$  e gencitabina  $1000\text{ mg/m}^2$  no D1 e D8, por dois ciclos. Em seguida, as pacientes realizavam radioterapia em pelve ( $50,4\text{Gy}$ ) concomitante a cisplatina  $40\text{mg/m}^2$ , seguido de braquiterapia. Os objetivos primários foram taxa de resposta e toxicidade. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram objetivos secundários. **Resultados:** entre setembro/2013 e outubro/2015, 50 pacientes foram incluídas e completaram a QT neo seguida de quimioradioterapia. A taxa de resposta global foi de 81%. As principais toxicidades foram hematológicas e gastrointestinais. Toxicidade G3/4 esteve presente em 20% das pacientes durante a QT neo e em 44% delas durante a fase de radioterapia. Eventos adversos tardios foram observados em 20% das pacientes. A sobrevida livre de progressão em 1 e 3 anos foi 73,4% (IC 58,7 – 83,6) e 53,9% (IC 36,9 – 68,3), respectivamente. A sobrevida global em 1 e 3 anos foi 93,9% (IC 82,4 – 98,0) e 71,3% (IC 53,3 – 83,3), respectivamente. **Conclusão:** quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado é seguro e eficaz e merece ser melhor avaliada em estudos de fase III.

**Palavras-chave:** Neoplasias de Colo de Útero. Terapia Neoadjuvante. Quimioterapia. Ensaio Clínico. Gencitabina.



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer**

Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

**Abstract**

**Purpose:** Cervical cancer is a global public health challenge. Since 1999, platin based chemoradiation (CRT) is the standard treatment for those patients with locally advanced disease. However, this population still has a dismal prognosis and, alternatives approaches such as adjuvant chemotherapy are controversial, especially because of increased toxicity. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) could be an option for more intensive treatment with manageable toxicity. **Methods:** A phase II, prospective, non-randomized trial was conducted at a reference center in Recife, Brazil. Locally advanced cervical cancer patients (Ib2 - IVa) were treated with neoadjuvant cisplatin 35mg/m<sup>2</sup> and gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> D1 and D8, for 2 cycles. Then, they received CRT (50.4Gy) with weekly cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> followed by brachytherapy. Response rate (RR) and toxicity were the primary endpoints. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were secondary endpoints. **Results:** Between Sep/2013 and Oct/2015, 50 patients were initiated on NACT and CRT. RR was 81% at the end of treatment. Haematological and gastrointestinal toxicity were most common. Grade 3/4 toxicity was 20% during NACT and 44% during CRT. Late adverse events were present in 20% of patients. PFS at 1 and 3-years were 73.4% (IC 58.7 – 83.6) and 53.9 % (IC 36.9 – 68.3), respectively; and, OS at 1 and 3-years were 93.9% (IC 82.4 – 98.0) and 71.3% (IC 53.3 - 83.3), respectively. **Conclusion:** NACT in locally advanced cervical cancer patients is safe and effective and it can be an alternative approach worth exploring in randomized trials.

**A Artur (in memoriam).**

**Que plantou a semente e cultivou o espírito de pesquisadora em mim.**

**A sua memória fortalece meu compromisso com a pesquisa.**

A meu filho Tomás.  
Sua existência traz sentido a minha vida.

A meus pais, Iremar e Lucinha.  
Devo a vocês tudo o que sou. Vocês são o meu alicerce. Obrigada por tudo!

A minha família, Rony, Camila, Rayanne, Pollianderson, Renan, Miguel e Renally.  
Meus valores são lapidados ao compartilhar minha vida com vocês.

A Sr. Alvino e D. Vaninha.  
Vocês são dádivas que a vida me trouxe. Obrigada por tudo!

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me fortalecer a cada nova manhã.

A minhas pacientes, por confiarem suas vidas em meu trabalho.

A Candice e Jurema, minhas amigas. Vocês semearam o esboço desse estudo em minha mente.

A turma do DINTER. Uma família que cultiva laços permanentes de respeito, carinho e admiração. Esse trabalho é fruto dessa união!

A Thuler, Carlos Gil e Julinha, meus orientadores e amigos, sem os quais esse trabalho não teria se concretizado.

A diretoria do Imip, pela oportunidade e confiança de realizar o trabalho nas dependências do hospital.

A todos os residentes de Oncologia Clínica do Imip; pelo apoio e participação.

A Luana. Pela sua parceria e dedicação.

Ao Serviço de Radioterapia do Imip; em especial a Dra. Ana Luiza e ao Dr. Lucas Mendonça, radioterapeutas, pela expressiva participação na concretização desse trabalho.

Ao Serviço de Medicina Nuclear do Imip; em especial a Dr. Tien Man, pelo companheirismo e expressiva participação na concretização desse trabalho.

Ao Serviço de Oncoginecologia do Imip; em especial a Dr. Vandré Carneiro, Dr. Diógenes Fontão e Dr. Thales Baptista, pela expressiva participação na concretização desse trabalho.

Ao Serviço de Oncologia do Imip; em especial a Dra. Jurema Teles, que acreditou e apoiou incondicionalmente o trabalho em todos os momentos.

A Dinalva, pelo apoio e suporte permanente.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.  
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Coralina

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Câncer de colo de útero .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologia e fatores de risco .....	1
<i>1.1.1.1 Papiloma vírus humano.....</i>	<i>7</i>
1.1.2 Classificação de lesões pré-malignas .....	11
1.1.3 Diagnóstico e estadiamento das lesões invasivas.....	13
1.1.4 Evolução clínica e prognóstico .....	16
1.1.5 Tratamento .....	17
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Primários .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Secundários.....</b>	<b>24</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Artigo 1 .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Artigo 2 .....</b>	<b>33</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>54</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A – METODOLOGIA DETALHADA .....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE C – FICHA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO - IMIP.....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO A –FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEP .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO B – CADASTRO DO TRABALHO NO CLINICALTRIAL.COM .....</b>	<b>79</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Terminologia das lesões intraepiteliais cervicais.....	12
Tabela 1.2:	Estadiamento do câncer de colo de útero.....	15

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1:	Incidência global do câncer do colo de útero .....	1
Figura 1.2:	Taxa de mortalidade por câncer do colo do útero, brutas e ajustada por idade, pela população mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, Brasil, 1979-2013 .....	3
Figura 1.3:	Incidência e mortalidade do câncer cervical, ajustada por idade, por 100.000 em 2008 de acordo com índice de desenvolvimento humano .....	4
Figura 1.4:	Distribuição da idade das pacientes com câncer invasivo do colo do útero no Brasil, 2000–2009 .....	4
Figura 1.5:	Formas infectantes do HPV.....	8
Figura 1.6:	Carcinogênese do HPV .....	10

## LISTA DE ABREVIATURAS

AST:	Aspartato aminotransferase.
ALT:	Alanina aminotransferase.
BAK:	Proteína pro-apoptóica.
bHCG:	Fração beta da gonadotrofina coriônica humana. Teste de gravidez.
BQT:	Braquiterapia.
C:	Referência ao ciclo de quimioterapia. C2 significa segundo ciclo, por exemplo.
CTCAE:	do inglês, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> .
D:	Referência ao dia do ciclo de quimioterapia. D8 significa oitavo dia, por exemplo.
DE:	Doença estável, pelo RECIST.
DNA:	do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i> .
E1:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E2:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E3:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E4:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E5:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E6:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
E7:	Região codificadora “precoce” do genoma do HPV. Do inglês, <i>early</i> .
ECOG:	do inglês, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .
FIGO:	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.
GOG:	do inglês, <i>Gynecologic Oncology Group</i> .
HPV:	do inglês, <i>Human Papilloma Virus</i> .
IARC:	do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i> .
IDH:	Índice de desenvolvimento humano.
IMIP:	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.
INCA:	Instituto Nacional de Câncer.
L1:	Região codificadora “tardia” do genoma do HPV. Do inglês, <i>late</i> .
L2:	Região codificadora “tardia” do genoma do HPV. Do inglês, <i>late</i> .
LAST:	do inglês, <i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i> .
LND:	Linfonodo.
NIC:	Neoplasia intraepitelial cervical.
OMS:	Organização Mundial de Saúde.
OR:	Odds ratio.

p16:	Proteína reguladora do ciclo celular.
p21:	Proteína reguladora do ciclo celular.
p27:	Proteína reguladora do ciclo celular.
p53:	Proteína supressora tumoral.
PCR:	do inglês, <i>polymerasechainreaction</i> .
pRB:	Proteína do retinoblastoma.
PD:	Progressão de doença, pelo RECIST.
PET-CT:	Tomografia com emissão de pósitrons.
q:	Referência ao braço do cromossomo; assim, 3q28 significa braço longo do cromossomo 3; região 2, banda 8.
RC:	Resposta completa, pelo RECIST.
RDT:	Radioterapia externa.
RECIST:	do inglês, <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> .
RNM:	Ressonância nuclear magnética.
RP:	Resposta parcial, pelo RECIST.
RTOG:	do inglês, <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> .
SIM:	Sistema de Informação sobre Mortalidade.
SNC:	Sistema nervoso central.
STATA:	Programa de computador para realização de análise estatística.
TC:	Tomografia computadorizada.
UTI:	Unidade de Terapia Intensiva.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer de colo de útero

### 1.1.1 Epidemiologia e fatores de risco

O câncer de colo de útero foi responsável por cerca de 527.000 novos casos de tumores em mulheres no mundo em 2012, perdendo em incidência para o câncer de mama, o câncer colorretal e o câncer de pulmão. Em países em desenvolvimento, entretanto, essa neoplasia ainda ocupa a segunda causa mais comum de câncer nas mulheres. Essa distribuição é heterogênea, sendo esse o tumor mais incidente em mulheres em 39 dos 184 países do mundo, assim como o mais letal em 45 deles. Cerca de 70% dos casos da doença ocorrem em países de média e baixa renda, especialmente nos países da África Subsaariana, da América Latina e de algumas regiões da Ásia, sendo que mais de um quinto dos casos mundiais são diagnosticados exclusivamente na Índia (STEWART; WILD, 2014; TORRE *et al.*, 2015). Por outro lado, países da Europa Ocidental, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia apresentam as menores incidências da doença, o que está relacionado a melhores índices de desenvolvimento humano (STEWART; WILD, 2014). A Figura 1.1 ilustra essa distribuição.

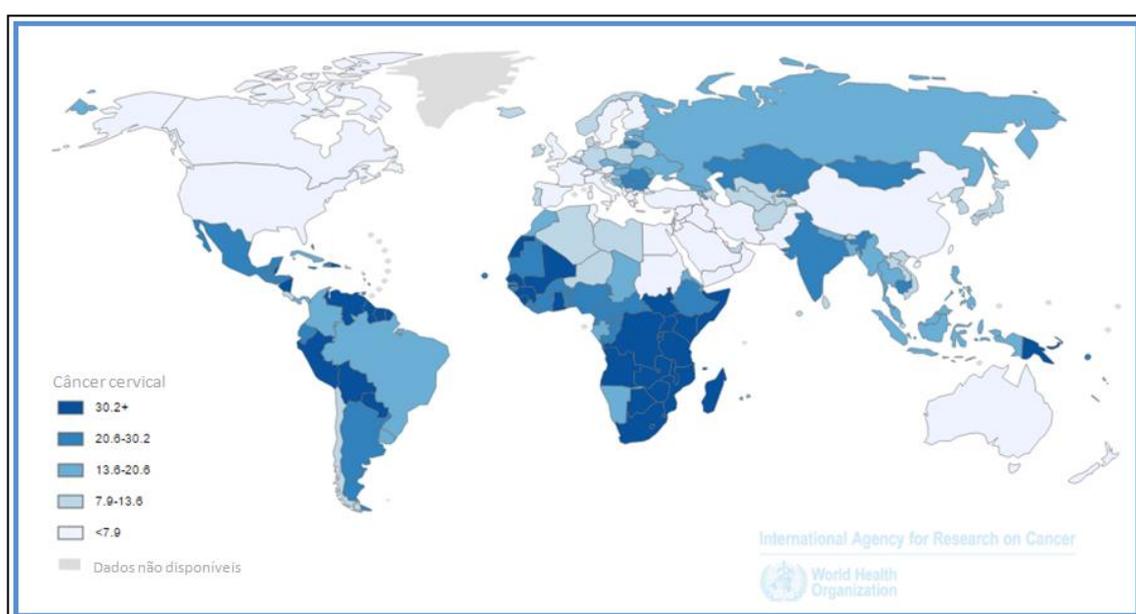


Fig. 1.1. Incidência global de câncer do colo do útero. Taxa ajustada pela idade. Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2017.

No Brasil, a doença representa a terceira causa mais frequente de câncer feminino; em 2016, foram estimados 16.340 novos casos. A incidência é, também aqui, heterogênea. Esse tumor é o mais comumente diagnosticado nas mulheres da Região Norte e o segundo nas mulheres nordestinas e do Centro-Oeste. Já na Região Sudeste, é o terceiro mais incidente e, na Região Sul, o quarto tumor mais incidente na população feminina. O Estado de Pernambuco teve uma taxa estimada de 20,23 novos casos para cada 100 mil mulheres para esse mesmo ano, com 970 novos casos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Em 2012, mais de 250 mil mulheres morreram em decorrência dessa neoplasia. O ônus da doença é mais expressivo nos países em desenvolvimento, onde ocorrem cerca de 90% dos óbitos e essa mortalidade ocupa a quarta causa mais comum de morte por câncer em mulheres. A Índia detém, isoladamente, cerca de 25% de todos os óbitos decorridos da doença. Globalmente, a mortalidade por esse tumor cresceu 7,5% ao ano nos últimos trinta anos (TORRE *et al.*, 2015).

No Brasil, os dados são divergentes. No período compreendido entre 2003 e 2012, VALE *et al.* (2016) observaram redução na mortalidade pela doença, embora não consistente em todas as regiões do País, já que, na Região Norte houve elevação desse índice. De maneira semelhante, quando ajustada por idade, observa-se redução apenas nas pacientes acima de 40 anos (VALE *et al.*, 2016). Quando analisados os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), não observamos redução nas curvas de mortalidade no período 1979-2013, seja ela bruta ou ajustada por idade, como se observa na Figura 1.2.

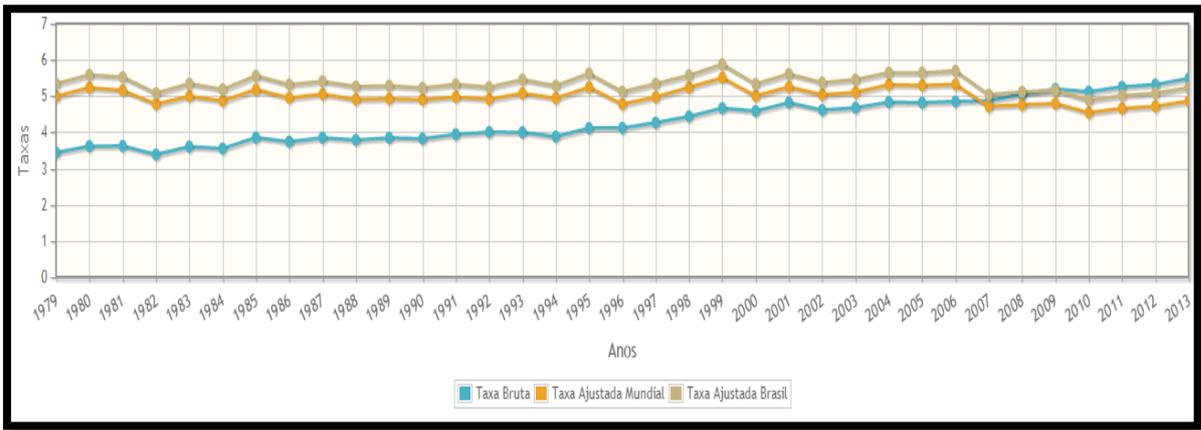


Fig 1.2. Taxa de mortalidade por câncer de colo do útero, brutas e ajustadas por idade, pela população mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, Brasil, entre 1979-2013. Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, [2014].

A associação de fatores como comportamento sexual, religião e índice de desenvolvimento humano é determinante na incidência da doença (FORMAN *et al.*, 2012; EKECHI *et al.*, 2014; ALI-RISASI *et al.*, 2014; SALAD *et al.*, 2015). Essa relação pode ser demonstrada quando se observa a diferença de incidência em países em desenvolvimento com diferentes padrões de comportamento sexual, em decorrência da religião, por exemplo, como Zâmbia, país localizado no centro-sul africano, de população majoritariamente cristã; Tunísia e Líbia, países do norte da África, de religião muçumana (Figura 1.1).

Existe também uma clara relação entre o nível de desenvolvimento socioeconômico e a incidência dessa neoplasia. Isso foi bem demonstrado por Forman *et al.* (2012) quando relacionaram o índice de desenvolvimento humano (IDH) – índice calculado para um determinado país levando em consideração a expectativa de vida, alfabetização, acesso à educação e renda *per capita*. Esses autores demonstraram que taxas de incidência e mortalidade são cerca de 4 vezes maiores em países com baixo IDH quando comparados aos de alto IDH (Figura 1.3).

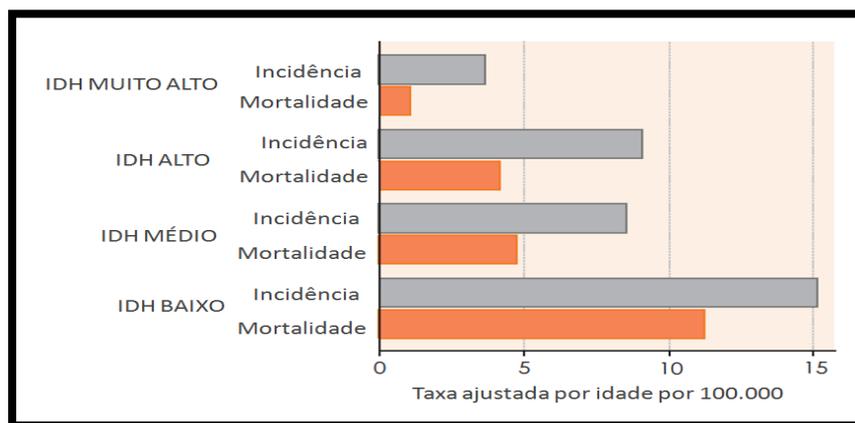


Fig. 1.3. Incidência e mortalidade do câncer cervical, ajustadas por idade, por 100.000 em 2008 de acordo com índice de desenvolvimento humano (IDH). Adaptado de Forman *et al.* (2012).

No Brasil, a maior parte das pacientes acometidas pela doença compõe o subgrupo populacional menos favorecido economicamente. Segundo um estudo publicado em 2012 avaliando mais de 77.000 mulheres com a doença, a idade média quando do diagnóstico foi de 49,2 anos, sendo que mais de 50% delas tinham menos de 50 anos. As mulheres foram classificadas como negras ou pardas em 53,5% das vezes, e 79,9% delas tinham Ensino Fundamental incompleto ou eram analfabetas (THULER; BERGMANN; CASADO, 2012). As pacientes são diagnosticadas mais comumente em estadiamentos avançados, como pode ser observado na Figura 1.4 (THULER; AGUIAR; BERGMANN, 2014). A incidência e mortalidade da doença estão diretamente relacionadas à acessibilidade a esse diagnóstico, ao estadiamento inicial e ao tratamento a contento.

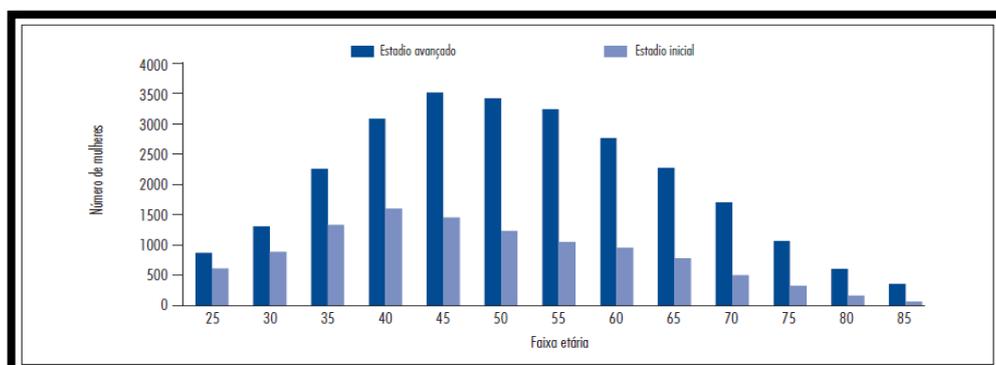


Fig. 1.4. Distribuição da idade das pacientes com câncer invasivo do colo do útero no Brasil, 2000–2009. Adaptada de Thuler; Aguiar; Bergmann(2014).

Hoje já é bem estabelecido o papel da infecção pelo Papilomavírus Humano (do inglês, HPV) como o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença. Embora presente em mais de 99% dos tumores de colo de útero (WALBOOMERS *et al.*, 1999), apenas uma pequena proporção das pacientes infectadas irão desenvolver lesões invasivas, o que sugere a participação de outros fatores associados ao desenvolvimento da neoplasia (MUÑOZ *et al.*, 2003; JAYSHREE *et al.*, 2009). De maneira geral, fatores facilitadores da infecção ou que levem a uma resposta imunológica insuficiente contra o vírus aparecem como fatores de risco contribuintes para o desenvolvimento da doença.

A prevalência global da infecção pelo HPV é de 11,7%, mas varia desde mais de 30% em regiões da África e de Caribe a menos de 5% em regiões da Ásia e América do Norte (FORMAN *et al.*, 2012). Na América Latina, essa prevalência é de 15,3% e, no Brasil, de 14,5% (VALE *et al.*, 2016). Dentre os subtipos virais, os mais prevalentes são HPV16 (3,2%), HPV18 (1,4%), HPV52 (0,9%), HPV31 (0,8%) e o HPV58 (0,7%). Os subtipos de HPV 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer enquanto os subtipos HPV 6 e 11 são os mais comumente associados a verrugas genitais (MUÑOZ *et al.*, 2003; FORMAN *et al.*, 2012).

A efetividade dos programas de rastreamento foi a principal responsável pela redução na incidência e mortalidade por essa neoplasia em países desenvolvidos, conforme demonstra a avaliação de programas de rastreamento da IARC, desde 1986. Já é bem conhecida a relação entre o carcinoma de colo uterino, lesões precursoras e o Papilomavírus Humano. O carcinoma espinocelular representa 85% a 90% dos carcinomas invasivos do colo, seguidos pelo adenocarcinoma, carcinoma adeno-escamoso e mais raramente os sarcomas. Desde a década de 70, parece haver um aumento relativo na incidência de adenocarcinomas, especialmente em mulheres mais jovens. No Brasil, um estudo recentemente publicado analisou dados de 51.842 mulheres com diagnóstico da neoplasia entre 2000-2009. Observou-se uma prevalência de 87,8% de carcinoma escamoso e 12,2% de adenocarcinoma. Mais ainda, houve um aumento de

55,9% na percentagem relativa dos adenocarcinoma (10,2 para 15,9%) (NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2014). Questiona-se se a menor eficácia do exame citológico de rastreamento para detectar lesões pré-invasivas de adenocarcinoma seria responsável pela relativa menor redução de sua incidência em comparação aos carcinomas escamosos (SMITH *et al.*, 2000), justificando um relativo aumento. E esse fenômeno é observado tanto em populações bem rastreadas como também onde o rastreamento é realizado de maneira subótima, como nessa amostra da população brasileira, acima citada.

Por fim, ainda que com papéis menos compreendidos na etiologia da doença em comparação ao papel do HPV, outros fatores de risco são descritos. O início precoce de atividade sexual e os múltiplos parceiros sexuais assim como o uso de contraceptivos orais atuam como cofatores no processo de facilitação da infecção pelo vírus e evolução da carcinogênese (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). O tabagismo interfere na imunidade local na cérvix uterina e interage diretamente com o HPV. É fator de risco para carcinomas escamosos, mas não parece aumentar o risco de adenocarcinomas do colo do útero (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998; INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER *et al.*, 2006). Coinfecções sexualmente transmissíveis, por *Chlamydia trachomatis* e herpes simples vírus, tem sido associadas como fator de risco para esse tumor. Outras infecções não venéreas, como a infecção por citomegalovírus, também já foram investigadas (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998; MARINHO-DIAS; SOUSA, 2013). As evidências mais recentes corroboram o papel da infecção por *Chlamydia* na gênese da doença (WALLIN *et al.*; ZHU *et al.*, 2016), enquanto que o questionamento remanescente em relação às outras infecções é se são meramente condições oportunistas ou se contribuem de forma associada ao HPV na carcinogênese propriamente dita. Situações clínicas associadas à imunossupressão, seja induzida pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida, seja induzida por uso de drogas (em caso de transplante de órgãos, doenças autoimunes, por exemplo), também são descritas como

condições facilitadoras na carcinogênese desse tumor. No caso da infecção pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida, o câncer do colo de útero é inclusive condição definidora da síndrome que leva o mesmo nome (SCHNEIDER *et al.*, 2008). Nessas situações, o comprometimento da resposta imune do hospedeiro explica a maior capacidade carcinogênica do vírus HPV (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998).

#### 1.1.1.1 *Papiloma vírus humano*

O HPV é um DNA vírus de cerca de 55 nm de diâmetro, composto por um capsídeo viral e seu genoma no interior. O capsídeo viral tem estrutura icosaédrica composta por duas proteínas estruturais: L1 e L2, a primeira correspondendo a 80% do capsídeo (JAYSHREE *et al.*, 2009). O genoma viral é composto por uma dupla-hélice de DNA circular, contendo sete regiões codificadoras “precoces” (sigla E, do inglês *early*) que regulam as fases reprodutivas do ciclo de vida do vírus; duas regiões “tardias” (sigla L, do inglês *late*) que codificam o capsídeo; e uma região não-codificadora, que regula a replicação e transcrição viral (SENAPATI, R.; SENAPATI, N. N.; DWIBEDI, 2016).

São descritos 184 diferentes genótipos do HPV, sendo que quarenta deles podem efetivamente provocar infecções do trato anogenital no homem. Esses vírus são classificados de acordo com o tecido para o qual têm tropismo (cutâneo ou mucoso) e de acordo com o potencial oncogênico. Assim são considerados de alto potencial oncogênico HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, enquanto os HPVs 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 são de baixo potencial oncogênico (MUÑOZ *et al.*, 2003; DE VILLIERS *et al.*, 2004). Os HPVs 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer (STEWART; WILD, 2014).

A evidência de que a infecção pelo HPV está presente em mais de 95% dos casos de carcinoma de colo uterino, embora cerca de 1% dos pacientes infectados desenvolva lesões

invasivas corrobora a complexidade do processo de carcinogênese desse vírus no desenvolvimento da neoplasia (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998). Apesar de 80 a 90% das infecções pelo HPV serem combatidas e resolvidas naturalmente pelo sistema imune do hospedeiro, cerca de 10 a 20% dos infectados não conseguem eliminar o vírus e permanecem em um estado de infecção crônica (STEWART; WILD, 2014). A infecção persistente pelo HPV é crucial para o processo de malignização, já que o desenvolvimento de lesões invasivas leva cerca de 10 anos, desde a célula normal. Condições de imunodeficiência e o subtipo do HPV são considerados fatores de risco determinantes na perpetuação da infecção e no processo de carcinogênese (STEWART; WILD, 2014).

Trata-se de um vírus epiteliotrófico, que infecta a camada basal da epiderme, possivelmente por pequenas abrasões na superfície. O ciclo de vida viral está intimamente ligado à diferenciação dos queratinócitos. Após ser internalizado na célula basal do epitélio, o genoma viral adentra o núcleo celular e permanece em pequeno número de cópias como epissomas (Figura 1.5)( SOUTHERN; HERRINGTON, 1998; SENAPATI, R.; SENAPATI, N. N.; DWIBEDI, 2016). Durante o processo de diferenciação das células infectadas, da camada basal à célula epitelial superficial, o genoma viral é amplificado e ocorre a produção de vírions. Essas partículas são então liberadas com as células epiteliais mortas para novas infestações. Essa forma de infecção leva a alterações celulares benignas e pode induzir as lesões intraepiteliais de baixo grau (JAYSHREE *et al.*, 2009). Tais lesões podem regredir em metade dos casos ou progredir, em 10% deles, para lesões de alto grau e, em 2% deles, desenvolver lesões invasivas (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998; STEWART; WILD, 2014).

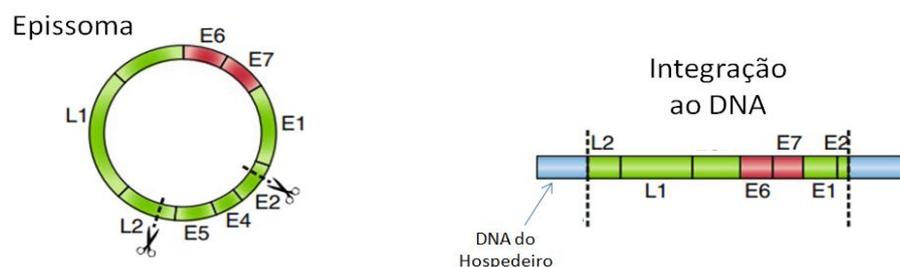


Fig. 1.5. Formas infectantes do HPV. O episssoma é a forma observada em infecções de baixo grau. Em infecções de alto grau, o vírus integra o seu DNA ao DNA da célula hospedeira. Regiões codificadoras precoces: E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7. Regiões codificadoras tardias: L1 e L2. Adaptado de: Piersma (2011).

A integração do DNA do HPV ao DNA do hospedeiro está relacionada à progressão de lesões de baixo grau para lesões de alto grau e invasivas (Figura 1.5 e Figura 1.6). O potencial maligno do HPV tem relação com a capacidade que o vírus tem de interferir na dinâmica do ciclo celular e na sua capacidade de regular os checkpoints da divisão celular, levando ao acúmulo e à transmissão das anormalidades genéticas. A expressão dos genes das regiões “precoces” acontece no início da infecção, e está relacionada à replicação viral. Assim, E1 promove o recrutamento da maquinaria celular, induzindo-a a replicação e manutenção do genoma viral; E2 está envolvido na replicação de DNA, seja recrutando E1, seja como fator repressor ou ativador transcricional; além disso, tem um papel crítico na transferência do genoma viral para células filhas durante a divisão celular da célula do hospedeiro (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2007).

São descritos alguns pontos de fragilidade do DNA da célula hospedeira onde ocorre a quebra e inserção do DNA viral, como, por exemplo, 3q28 e 17q21. (SENAPATI, R.; SENAPATI, N. N.; DWIBEDI, 2016). Quando o DNA viral é integrado ao DNA da célula hospedeira, a quebra do DNA viral acontece nas regiões E1 e E2, o que pode levar à perda da função dessas regiões, hiperexpressão de E6 e E7 e, conseqüentemente, à imortalidade da célula (ROMANCZUK; HOWLEY, 1992).

O controle da divisão celular depende, de maneira geral, da atividade de quinases dependentes de ciclinas, que são sintetizadas em fases específicas do ciclo celular e degradadas após sua utilização. A proteína do retinoblastoma (pRb) controla negativamente o ciclo celular. No processo de integração genômico, E6 e E7 desregulam os checkpoints do ciclo celular; E6 tem a propriedade de promover a degradação de p53 e BAK, inibindo apoptose, e ativar as telomerasas; E7, por sua vez, degrada p53 e inibe pRb, p21 e p27, aumentando a capacidade de

proliferação celular (PIERSMA, 2011). O processo de integração induz, portanto, instabilidade genômica.

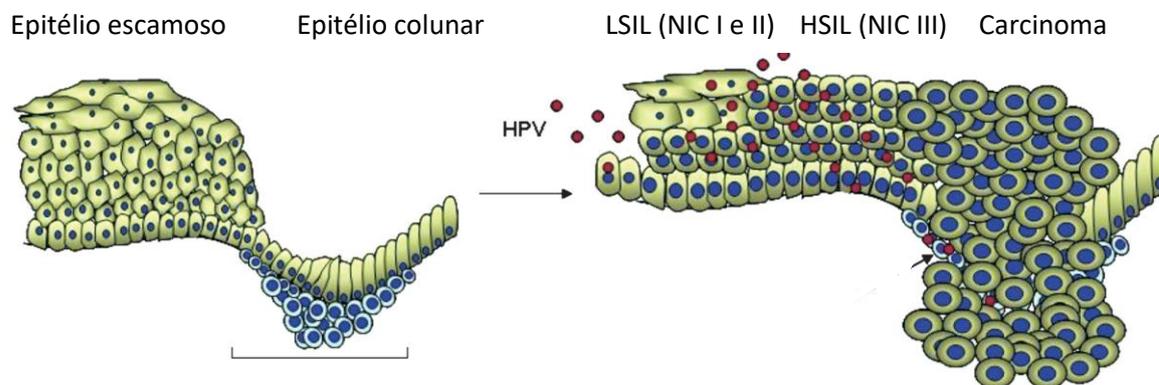


Fig 1.6. Carcinogênese do HPV. As partículas virais infectam células da camada basal e se reproduzem durante o processo de diferenciação epitelial. Novos vírus são liberados a partir das células superficiais mortas. A integração do genoma viral à célula do hospedeiro é uma etapa inicial no processo de carcinogênese. LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions; NIC: neoplasia intraepithelial cervical Adaptado de: Jayshree *et al.*(2009).

A replicação do vírus HPV é dependente da multiplicação e diferenciação dos queratinócitos e a expressão do genoma viral está confinada a essas células. Entretanto, nas fases iniciais de replicação, especialmente no estado de epissoma, essa expressão genética é mínima, assim como a expressão de E6 e E7 permanece sob rígido controle (JAYSHREE *et al.*, 2009). Durante a diferenciação das células epiteliais, o HPV não induz citólise nem necrose, o que por sua vez não implica em inflamação. Uma vez que a expressão antigênica do vírus é mínima, ele se torna quase invisível para o sistema imune do hospedeiro. Não existe uma fase de viremia. O gatilho para o desencadeamento da resposta imune do hospedeiro deveria ser a entrada do capsídeo viral, contudo existem evidências de que as células de Langerhans (células apresentadoras de antígeno) não iniciam sua resposta imune epítipo-específica ao entrarem em contato com o envoltório viral (JAYSHREE *et al.*, 2009; PIERSMA, 2011). *In vitro*, as células

dendríticas estromais por sua vez, transmitem sinais de ativação aos linfócitos T, em resposta à identificação viral. Entretanto, como o vírus permanece apenas no epitélio, essa reação não parece ser uma ferramenta importante no controle imunológico da infecção (STANLEY, 2008). Mesmo na ausência de citólise ou morte celular, induzida pelo HPV, a infecção dos queratinócitos deveria ativar uma resposta imune inata, potente e inespecífica contra o vírus. Entretanto, o HPV possui propriedades que inibem esse processo. Alteram a expressão gênica do hospedeiro responsável pela resposta imune inata e a resistência à infecção (STANLEY, 2008; SASAGAWA; TAKAGI; MAKINODA, 2012). O desencadeamento da resposta imune adaptativa é deficiente e gradativamente pior diante de lesões de alto grau e invasivas (PIERSMA, 2011; SASAGAWA; TAKAGI; MAKINODA, 2012; STANLEY, 2012).

Finalmente, as regiões L1 e L2 codificam o envoltório viral e são ativadas nas fases tardias da infecção (SOUTHERN; HERRINGTON, 1998). Foi o conhecimento da estrutura viral que permitiu o desenvolvimento de vacinas. Nos últimos 15 anos, foram introduzidas vacinas contra dois, quatro e nove subtipos virais, todas incluindo HPV 16 e 18. As vacinas são compostas por partículas não infectantes - proteínas L1. A vacinação contra o HPV pareceu trazer novas perspectivas no controle de lesões pré-malignas e invasivas, bem como da redução na mortalidade pela doença (FUTURE II STUDY GROUP, 2007; PAAVONEN *et al.*, 2007; JOURA *et al.*, 2015).

### 1.1.2 Classificação de lesões pré-malignas

A junção escamocolunar é o ponto de origem da maioria dos tumores, o que explica a diferenciação histológica prevalente. O câncer invasivo é na verdade o resultado de uma série de alterações displásicas intraepiteliais nessa região. A lesão precursora é a displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Observa-se que, apesar da possibilidade de a lesão *in situ* evoluir para uma lesão invasiva em curto período de tempo, a maioria das lesões pré-

malignas demoram cerca de 10 a 12 anos para atingir o estágio de lesão invasiva (RICHART; BARRON, 1969).

Em 1988, foi desenvolvido o sistema de Bethesda para patologias cervicais. A proposta desse sistema era classificar as lesões cervicais pré-neoplásicas em dois grupos: lesões intraepiteliais de baixo grau e de alto grau. As lesões de baixo grau estão associadas a displasia ou alterações relacionadas à infecção pelo HPV. Estão tipicamente associadas a subtipos de HPV com baixo risco de carcinogênese e por isso têm um baixo risco de desenvolvimento de lesões invasivas. Por outro lado, as lesões de alto grau se caracterizam por displasia moderada ou de alto grau e estão associadas à infecção por subtipos de HPV com maior potencial carcinogênico e chance de desenvolvimento do câncer (SOLOMON *et al.*, 2002). Em 2012, o Colégio Americano de Patologistas e a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, publicaram em consenso o projeto “Lower Anogenital Squamous Terminology” (LAST), onde recomendam que as terminologias “lesão intraepitelial de baixo grau” e “lesão intraepitelial de alto grau” sejam utilizadas, bem como a avaliação de expressão imunohistoquímica do p16, para diferenciar lesões de alto e baixo graus (WAXMAN *et al.*, 2012; DARRAGH *et al.*, 2013) (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1 Terminologia das lesões intraepiteliais cervicais**

Bethesda	Citologia	LSIL	HSIL		
	Histologia	NIC 1	NIC 2	NIC3	
LAST	Citologia	LSIL	HSIL		
	Histologia	LSIL	p16	deve	ser
			avaliado		

LAST: lower anogenital squamous terminology; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions; NIC: neoplasia intraepithelial cervical.

### 1.1.3 Diagnóstico e estadiamento das lesões invasivas

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), no Brasil mulheres que estão entre 25 e 64 anos de idade, que tem ou já tiveram vida sexual devem realizar o exame de Papanicolaou a cada três anos. Para maior segurança do diagnóstico, os dois primeiros exames devem ser anuais. Se os resultados estiverem normais, o exame deverá ser repetido a cada três anos.

O exame de Papanicolaou consiste na avaliação citológica de esfregaço de células cervicais e vaginais coletadas no exame ginecológico. O teste apresenta variabilidade interobservador em sua interpretação, mas esse viés é menor em lesões mais avançadas. Sua sensibilidade é menor em adenocarcinomas (STOLER; SCHIFFMAN; ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE-LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP, 2001).

Outra modalidade disponível para o rastreamento das lesões cervicais é a pesquisa direta do HPV. Existem métodos comercialmente disponíveis usando captura híbrida, hibridização *in situ* e reação em cadeia de polimerase (do inglês, PCR). Os testes identificam os subtipos virais mais oncogênicos (HPV 16 e 18) e têm maior sensibilidade que o exame de Papanicolaou (RONCO *et al.*, 2010; LUU *et al.*, 2013).

O diagnóstico de lesões invasivas requer a avaliação histopatológica. Em pacientes com alterações nos exames de rastreamento, sem lesões cervicais visíveis, deve ser procedida uma colposcopia. A observação ampliada e detalhada do colo do útero pela colposcopia, com a sensibilização pelo ácido acético, aumenta a acurácia do exame na orientação dos locais a serem biopsiados.

Em pacientes em que a colposcopia não identifica lesões ou onde a junção escamocolunar não pode ser completamente visualizada, é indicada a conização. Trata-se de uma biópsia em cone do colo do útero que tem o objetivo de identificar lesões endocervicais ocultas. A conização tem ainda um papel terapêutico em lesões microinvasivas.

Em pacientes com lesões invasivas, além da história clínica detalhada e o exame físico com adequada avaliação pélvica, devem ser realizados exames laboratoriais para avaliação hematológica, funções renais e hepáticas. Naquelas com estadiamento igual ou maior que IB2, devem-se realizar exames de imagem. Em geral, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome e raios X de tórax são suficientes. A acurácia da ressonância magnética de pelve para avaliação do tumor primário, da invasão estromal e da disseminação local e regional é superior à da tomografia (SUBAK *et al.*, 1995). Mais recentemente, a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) mostrou-se uma ferramenta útil na avaliação inicial dessas pacientes. Observa-se uma melhor acurácia na avaliação do comprometimento linfonodal, especialmente para-aórtico, quando comparada à RNM (CHOI *et al.*, 2006).

O estadiamento do câncer de colo de útero mais comumente utilizado ainda é o preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo), atualizado em 2009 (Tabela 1.2). Esse considera o tamanho do tumor, a profundidade de invasão, o comprometimento de órgãos adjacentes e de linfonodos. Embora consista primariamente na avaliação clínica e não incorpore de forma obrigatória a realização de exames por imagem, recomendam-se tais exames acima citados para a melhor avaliação (presença de hidronefrose, por exemplo) e o planejamento terapêutico. Cistoscopia, retossigmoidoscopia e avaliação sob anestesia são opcionais, embora o comprometimento da bexiga ou do reto deva ser confirmado por biópsia. O estadiamento clínico inicial não deve ser alterado a despeito de achados cirúrgicos ou patológicos posteriores. Em casos de estadiamento duvidoso, deve-se assumir o estadiamento mais precoce.

**Tabela 1.2 Estadiamento do câncer de colo de útero (Fonte: FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2009)**

<b>Estadiamento</b>	<b>Descrição</b>
<b>I</b>	<b>Carcinoma confinado ao colo sem extensão ao corpo uterino.</b>
Ia	Tumor invasivo somente diagnosticando por microscopia com invasão < 5mm e extensão < 7mm.
Ia1	Invasão estromal < 3mm e extensão < 7mm.
Ia2	Invasão estromal entre 3 e 5mm e extensão < 7mm.
Ib	Tumor clinicamente visível limitado ao colo ou tumores pré-clínicos > estágio IA.
Ib1	Tumor clinicamente visível < 4cm em seu maior diâmetro.
Ib2	Tumor clinicamente visível > 4cm em seu maior diâmetro.
<b>II</b>	<b>Tumor invadindo o útero, mas não a parede pélvica ou terço inferior da vagina.</b>
IIa	Não há invasão parametrial.
IIa1	Tumor clinicamente visível < 4cm em seu maior diâmetro.
IIa2	Tumor clinicamente visível > 4cm em seu maior diâmetro.
IIb	Tumor com invasão parametrial.
<b>III</b>	<b>Tumor com extensão a parede pélvica e/ou comprometendo terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.</b>
IIIa	Tumor invade terço inferior da vagina sem extensão a rede pélvica.
IIIb	Extensão á parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante.
<b>IV</b>	<b>Tumor estende-se além da pelve ou invade a mucosa vesical ou do reto.</b>
IVa	Extensão a órgãos adjacentes.
IVb	Extensão a órgãos a distância.

#### 1.1.4 Evolução clínica e prognóstico

O carcinoma invasivo tem o grande potencial de crescimento exofítico, protraindo-se para a vagina ou para o canal endocervical. Progressivamente, envolve o corpo uterino, porções mais inferiores da vagina e lateralmente, compromete os paramétrios e ligamentos uterossacrais (obstruindo ureteres e causando hidronefrose), podendo chegar à parede pélvica. O comprometimento da mucosa retal e vesical na apresentação inicial é menos comum. A drenagem linfática cervical é rica e explica a rota de disseminação linfática pélvica no curso da doença. A neoplasia costuma seguir um relativo padrão de disseminação que inclui linfonodos pélvicos, para-aórticos e órgãos a distância, mais comumente linfonodos supraclaviculares e mediastinais, pulmão, fígado e osso.

As primeiras alterações são observadas no exame de rotina de rastreamento cervical. Clinicamente, as pacientes costumam apresentar ulceração com dor, sangramento vaginal e corrimento, relacionado ou não ao ato sexual. Subsequentemente, com a invasão de tecidos vizinhos, evoluem com dor pélvica e sintomas urinários e/ou intestinais, quando bexiga e reto estão comprometidos, respectivamente. A disseminação por via linfática e sanguínea determina diferentes sintomas de acordo com o órgão acometido.

O principal fator prognóstico observado nas pacientes com esse tumor é a extensão da disseminação tumoral, avaliado pelo próprio estadiamento da FIGO. Entretanto, a avaliação clínica preconizada pela FIGO pode ser insuficiente para determinar todas as características de conhecido valor prognóstico. O comprometimento linfonodal, o grau de invasão estromal e a presença de invasão angiolinfática são conhecidos fatores prognósticos avaliados em pacientes submetidas a cirurgia (PETERS III *et al.*, 2000; ROTMAN *et al.*, 2006). A histologia adenocarcinoma também confere pior prognóstico (GALIC *et al.*, 2012). Pacientes cujos tumores são estagiados como Ia1, Ia2 e Ib1 são considerados como portadores de lesões iniciais. Aqueles com tumores estadiados como Ib2 a IVa são considerados localmente avançados.

Pacientes com metástases em linfonodos para-aórticos ou órgãos distantes são classificadas como IVb.

### 1.1.5 Tratamento

Cirurgia, radioterapia e quimioterapia formam os pilares do tratamento dos tumores cervicais. Diversos fatores podem influenciar a programação terapêutica, tais como características histológicas, o tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, estadiamento, comorbidades da paciente e efeitos colaterais/limitações inerentes à radioterapia ou cirurgia, bem como a própria preferência da doente. De maneira geral, a cirurgia é indicada em pacientes com tumores iniciais, podendo ser conservadora (conização ou histerectomia extrafascial) em pacientes com estadiamento IA1 ou não conservadora (histerectomia radical modificada ou traquelectomia radical) em pacientes IA2, IB1 e pequenas lesões IIA1 selecionadas. Esse último grupo também pode ser tratado com radioterapia exclusiva. De acordo com características histopatológicas observadas na peça cirúrgica, como comprometimento de margens, de linfonodos ou invasão parametrial ou ainda, grau de invasão estromal, tumor maior que 4cm ou presença de invasão vascular, indica-se radioterapia adjuvante associada ou não à quimioterapia. Pacientes estadiadas como Ib2 podem ser tratadas pela combinação de duas ou três modalidades (LANDONI *et al.*, 1997; PETERS III *et al.*, 2000; GREEN *et al.*, 2001; NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2003). E desde 1999, radioterapia concomitante a quimioterapia baseada em platina constitui o tratamento padrão para aqueles com doença localmente avançada (MORRIS *et al.*, 1999; ROSE *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; EIFEL *et al.*, 2004).

Naquele ano, Morris *et al.* (1999) publicaram os resultados do estudo RTOG 90-01, que comparou radioterapia pélvica concomitante à cisplatina e 5-fluouracil com radioterapia pélvica e para-aórtica. Esse estudo incluía pacientes nos estádios IB2 e IIA, mas cerca de 63% delas

tinham estágio IIB e III. O estudo recrutou 386 pacientes, sendo que a sobrevida estimada em 5 anos foi de 73% no grupo de radioterapia e quimioterapia comparada a 58% no grupo de radioterapia estendida. A adição de quimioterapia foi eficaz tanto na redução de recorrência local (19% x 35%  $p < 0.001$ ) como de recorrência à distância (14% x 33%  $p < 0.001$ ). A toxicidade foi manejável em ambos os grupos, sendo maior no grupo da terapia combinada, especialmente com efeitos hematológicos e intestinais. Esses dados foram confirmados após o seguimento de oito anos (MORRIS *et al.*, 1999; EIFEL *et al.*, 2004).

Whitney *et al.* (1999) avaliaram a associação de cisplatina e 5-fluoracil concomitante à radioterapia pélvica versus a mesma radioterapia associada a hidroxiureia, em pacientes com neoplasia de colo uterino localmente avançado (estadiamento IIB-IVA) (GOG 85). Foram randomizadas 368 pacientes. Observou-se progressão de doença em 43% das pacientes, que receberam tratamento sistêmico combinado, em comparação a 53% das pacientes que receberam hidroxiureia no seguimento de 8,7 anos. Em 3 anos, a sobrevida global foi de 67% no grupo da combinação versus 57% no grupo da hidroxiureia. Toxicidades hematológica e gastrointestinal foram as mais observadas nos dois grupos (WHITNEY *et al.*, 1999).

Ainda em 1999, Rose *et al.* (1999) publicaram os resultados do GOG 120. Esse estudo randomizou 526 pacientes com estadiamento IIB-IVA e comparou radioterapia pélvica concomitante a: cisplatina versus cisplatina, 5-fluoracil e hidroxiureia versus hidroxiureia. De maneira semelhante, eles observaram melhora na sobrevida livre de progressão e sobrevida global das pacientes incluídas nos braços que continham platina. Em 24 meses, a sobrevida livre de doença foi de 67% no grupo da cisplatina, 64% no grupo da cisplatina/fluoracil/hidroxiureia e de 47% no grupo da hidroxiureia. A toxicidade no grupo de três drogas foi superior à dos outros dois grupos (ROSE *et al.*, 1999). Nenhum dos estudos acima citados observou óbito associado ao braço de tratamento experimental. Em conjunto, esses dados consolidaram o uso de quimioterapia baseado em platina concomitante à radioterapia como tratamento padrão dessas pacientes.

Em 2008, foi publicada uma revisão sistemática e metanálise de dados individuais de pacientes submetidas à quimioterapia e radioterapia comparada à radioterapia isolada. Foi demonstrado um benefício absoluto de 6% em cinco anos na sobrevida global das pacientes que receberam quimiorradioterapia, quando comparadas com aquelas que receberam radioterapia isolada. Esse benefício foi consistente, a despeito de a quimioterapia conter ou não uma platina, da dose e do tempo planejados de radioterapia (CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2008).

Essa metanálise incluiu ainda uma análise pré-planejada de dois estudos que adicionaram quimioterapia adjuvante após a quimioirradiação (CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2008). Nessa população, o benefício absoluto em sobrevida global observado foi ainda maior, de 19% em cinco anos. Apesar de o número de pacientes avaliadas ter sido menor e o seguimento de um desses estudos ter sido curto, surge o questionamento sobre o benefício que a quimioterapia adicional possa oferecer.

Ainda que esse tratamento de radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em platina esteja bem consolidado e utilizado por mais de uma década, a sobrevida em quatro anos dessa população com tumores localmente avançados ainda é baixa, variando de 68,1% para pacientes com estágio II, 55,4 a 42,7% para estágio III e 19,1% para pacientes com estágio IVa (MONK; TEWARI; KOH, 2007; AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010).

Foi apenas em 2011 que um estudo randomizado, multicêntrico, fase III demonstrou benefício na adição de quimioterapia adjuvante para o tratamento padrão de pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al.*, 2011). Esse estudo incluiu 515 pacientes que foram divididas em dois grupos, sendo que o grupo 1 recebia o tratamento considerado padrão de radioterapia concomitante à cisplatina seguido de braquiterapia. O grupo experimental recebia gencitabina associada à cisplatina durante a radioterapia, braquiterapia, e ainda dois ciclos adicionais de quimioterapia adjuvante com

cisplatina e gencitabina. Esse estudo demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão (HR = 0,68; IC = 0,49-0,95 - p = 0,0227) e em sobrevida global (HR = 0,68; IC = 0,49-0,95 - p = 0,0224) no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante. Esse impacto ocorreu principalmente pela redução de recidiva a distância. Houve, porém, um importante aumento na toxicidade, sendo que 86% das pacientes do braço com duas drogas apresentaram pelo menos um episódio de toxicidade grau 3 ou 4, incluindo duas mortes relacionadas ao tratamento experimental. O acréscimo de toxicidade foi observado na fase de radioterapia concomitante à quimioterapia, sendo que a fase de quimioterapia adjuvante não adicionou maior morbidade ao tratamento.

Esse estudo não foi suficiente para inserir a quimioterapia adjuvante na terapia padrão vigente. Mas novos questionamentos advieram dessa publicação: o benefício foi relacionado à adição da gencitabina? Ou da quimioterapia adjuvante? Intensificar a terapia radiosensibilizante parece não trazer benefício suficiente para suplantar a toxicidade (THOMAS, 2011; WANG *et al.*, 2015). Será que inverter a sequência de tratamento é seguro e eficaz?

O papel da quimioterapia neoadjuvante (ou de indução) em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado não está estabelecido. Teoricamente, a redução tumoral facilitando a terapia local, seja cirurgia ou radioterapia, bem como o aumento de radiosensibilidade e a redução do componente necrótico tumoral são potenciais benefícios do tratamento de indução. Por outro lado, existe o receio de atraso da terapia local curativa naquelas pacientes que não respondem à quimioterapia.

Em 2003, foi publicada uma revisão sistemática e metanálise de dados individuais incluindo mais de 3.000 pacientes sobre quimioterapia neoadjuvante em câncer de colo de útero. Esse estudo considerou dois grupos de comparação: o primeiro, em que as pacientes que recebiam quimioterapia neoadjuvante seguido de tratamento locorregional, em sua maioria radioterapia, foram comparadas a pacientes que recebiam o mesmo tratamento locorregional.

Nessa avaliação, considerando os dados de 18 estudos, não foi possível demonstrar benefício em sobrevida com a adição de quimioterapia neoadjuvante. Houve, contudo, um importante nível de heterogeneidade estatística entre os estudos, sugerindo que essa avaliação conjunta não poderia ser realizada. No segundo grupo, pacientes que recebiam quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, foram comparadas àquelas que realizaram radioterapia considerada padrão. Essa análise incluiu 872 pacientes provenientes de 5 estudos e englobou pacientes com doença localizada em conjunto com pacientes com doença localmente avançada. Os esquemas de quimioterapia utilizados são regimes baseados em platina, hoje considerados obsoletos. Além disso, um dos estudos utilizou quimioterapia intra-arterial, e a radioterapia foi oferecida em mais de 30% das pacientes submetidas à cirurgia. Embora essa análise tenha recebido intensas críticas, foi demonstrada uma redução de 35% no risco de morte para essas pacientes (HR = 0,65 – p=0,0004) (NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2003).

Na tentativa de esclarecer o papel de quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, em 2012 a Cochrane publicou uma revisão sistemática comparando essa combinação com a cirurgia isoladamente. Foram incluídos seis estudos randomizados, com 1.078 pacientes, com estadiamento IB a IIIB. As pacientes eram submetidas à histerectomia e linfadenectomia pélvica associada ou não à linfadenectomia para-aórtica. O braço experimental dos estudos recebia quimioterapia (contendo platina, fluoracil, mitomicina, bleomicina e vincristina) antes da cirurgia. As pacientes consideradas irressecáveis eram encaminhadas à radioterapia. Os resultados observados demonstraram menor comprometimento linfonodal (OR 0,54; p<0001) e parametrial (OR 0,58; p = 0,002) a favor do uso da quimioterapia neoadjuvante. Além disso, foi demonstrado benefício em sobrevida livre de progressão (HR 0,75; p = 0,008) e em sobrevida global (HR 0,77; p = 0,02) (RYDZEWSKA *et al.*, 2012).

No ano seguinte, um grupo colaborativo internacional publicou uma metanálise incluindo apenas pacientes IB1 a IIA. Foram incluídos nove estudos, sendo cinco estudos

randomizados e quatro estudos observacionais, totalizando 1.784 pacientes. Essas mulheres eram submetidas à histerectomia tipo II ou III e à linfadenectomia pélvica. O grupo experimental recebia também quimioterapia neoadjuvante, que, em alguns estudos, incluía o paclitaxel e a carboplatina, consideradas drogas de nova geração. Essa análise tentou identificar características patológicas de risco alto e intermediário e a radioterapia adjuvante foi oferecida de acordo com esses fatores prognósticos. Os autores demonstraram que o uso da quimioterapia estava associado a menor tamanho do tumor, menos invasão vasculolinfática, menos invasão estromal e menor comprometimento parametrial e linfonodal ( $p < 0,05$ ). Houve ainda, menor necessidade de radioterapia adjuvante (OR 0,57; IC 95% 0,33 – 0,98) e menor incidência de metástase a distância (OR 0,61; IC 95% 0,42 - 0,89), a favor do uso da quimioterapia neoadjuvante. Entretanto, não foi demonstrado nenhum benefício em sobrevida livre de progressão ou sobrevida global (KIM *et al.*, 2013).

Diante do exposto, o papel da quimioterapia neoadjuvante ainda merece maiores esclarecimentos, em especial, no grupo de mulheres com tumores localmente avançados. A maior limitação desses resultados é que a terapia neoadjuvante não foi comparada ao tratamento considerado padrão atual na doença localmente avançada, que consiste em radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em platina.

O uso de quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia já foi avaliado em outros tipos de tumores. Entretanto, os resultados são heterogêneos, com melhora de controle local e taxa de resposta, porém sem benefício comprovado em sobrevida global e ainda com a possibilidade de que a quimioterapia de indução interfira na tolerância da quimiorradioterapia seguinte (KIES *et al.*, 1998; AMPIL; MILLS; BURTON, 1999; CLAMON *et al.*, 1999; POSNER *et al.*, 2007; VERMORKEN *et al.*, 2007; AJANI *et al.*, 2008; VOKES *et al.*, 2009).

Tendo como base o desenho do estudo mexicano previamente citado, desenhamos um estudo de braço único onde a quimioterapia de indução foi oferecida aos moldes da quimioterapia adjuvante previamente estudada no braço experimental (DUEÑAS-GONZÁLEZ

*et al.*, 2011). Modificamos a administração da cisplatina, fracionando a dose, com o intuito de minimizar o efeito emetogênico dessa droga. Embora pouco utilizado em tumores cervicais, o fracionamento da dose da cisplatina é bem estudado em tumores de mama (STEMMLER, H. J. *et al.*, 2011; STEMMLER, H. J. *et al.*, 2005; BURCH *et al.*, 2005). Hipotetizamos ainda que a exposição à quimioterapia incorporando gencitabina antes da radioterapia, e não após como no estudo mexicano, poderia melhorar a tolerância ao tratamento sistêmico, inclusive por minimizar a possibilidade de *recall* (BURRIS; HURTIG, 2010). Além disso, entendemos que a adição da gencitabina na fase de quimiorradioterapia proporcionou aumento de toxicidade sem melhora no controle local e por esse motivo, a quimiorradioterapia foi oferecida aos moldes do tratamento padrão da nossa instituição, com cisplatina em monoterapia. Nossa hipótese era, portanto, de que a quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em platina pudesse ser bem tolerada e eficaz nessa população.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Primários**

Avaliar a eficácia do tratamento com quimioterapia neoadjuvante utilizando cisplatina e gencitabina seguida de radioterapia concomitante a cisplatina em pacientes com carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado.

### **2.2 Secundários**

Realizar uma revisão sistemática da literatura analisando quimioterapia de indução ou neoadjuvante seguida de quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado. (ARTIGO 1)

Avaliar a taxa de resposta associada ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado. (ARTIGO 2)

Avaliar a toxicidade relacionada ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado. (ARTIGO 2)

Avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global das pacientes submetidas ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma escamoso de colo de útero localmente avançado. (ARTIGO 2)

### 3. RESULTADOS

A metodologia detalhada dos trabalhos está descrita no Apêndice 1.

#### 3.1 Artigo 1

REVIEW ARTICLE

## Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Cervical Carcinoma

### A Review

Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo, MD,\*† Luiz Claudio Santos Thuler, PhD,‡¶  
Maria Julia Goncalves de Mello, PhD,\*§ and Carlos Gil Ferreira, PhD¶#

**Objective:** Cervical cancer is a public health problem. A large proportion of patients have locally advanced (LA) disease at presentation and for this group, neoadjuvant chemotherapy (NACT) has an undefined role in the era of chemoradiotherapy. In countries with restricted access to radiotherapy, NACT may precipitate patients' access to an effective treatment approach. We carried out a systematic review to evaluate available data about NACT followed by chemoradiation.

**Methods:** Studies evaluated the use of NACT followed by chemoradiotherapy. Search strategy was performed in MEDLINE, LILACS, and Cochrane Library from 2003 to 2013. Conference proceedings of American Society of Clinical Oncology annual meeting, International Journal of Gynecological Cancer Society biennial meeting, and European Society of Gynecological Oncology biennial meeting were also reviewed. Key words used were "cervical uterine cancer," "cervical uterine neoplasm," "neoadjuvant therapy," "neoadjuvant treatment," and "locally advanced." Data collected included author information, year of publication, study design, number of participants, eligibility criteria, treatment, response rate (RR), disease-free survival, overall survival, and toxicities.

**Results:** Initial searches retrieved 7670 references. There were 7 eligible trials. Only 2 studies were published and a total of 323 participants were recruited. Patients with LA disease were eligible in most of them. Neoadjuvant chemotherapy consisted of paclitaxel combined with a platinum compound. Compliance was more than 90% in published trials. Response rate to NACT ranged from 67.8% to 70%. Major toxicity was hematological. Survival was evaluated in different points in time. Overall survival was up to 93% in 2 years, and in a poor prognostic group, 81% of patients were alive after 22 months. However, we must interpret these results with caution because of data limitation.

**Conclusions:** Our result raises the possibility of NACT as an alternative upfront treatment for these patients with a small risk of disease progression. In countries where radiotherapy network is limited, randomized clinical trials should clarify its role.

**Key Words:** Neoadjuvant therapy, Uterine cervical neoplasm, Chemoradiotherapy, Toxicity, Review

Received April 20, 2015, and in revised form November 27, 2015.

Accepted for publication December 24, 2015.

(*Int J Gynecol Cancer* 2016;00: 00–00)

\*Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueria (IMIP), Recife, Brazil; †Clínica Multi-hemo/Oncológicas do Brasil, Recife, Brazil; ‡Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brazil; §Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Brazil;

Copyright © 2016 by IGCS and ESGO  
ISSN: 1048-891X  
DOI: 10.1097/JGC.0000000000000663

¶Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil; #D'or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil. Address correspondence and reprint requests to Carla Rameri A. Silva de Azevedo, MD, Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Predio dos Ambulatorios – 3º andar, Oncologia Clínica. Recife, PE, Brazil. CEP 50070-550. E-mail: carla.rameri.de.azevedo@gmail.com.

The authors declare no conflicts of interest.

Worldwide, cervical cancer is the third most common cancer in women and the fourth leading cause of cancer death. In developing countries, where 85% of these cases and deaths occur, cervical cancer is a public health problem.<sup>1</sup> Despite better disease control in countries with an effective screening program and papillomavirus vaccine availability, a large proportion of patients have locally advanced (LA) disease at presentation. For this population, current treatment results are associated with a frustratingly low survival rate.<sup>2</sup>

Since 1999, concurrent chemoradiotherapy (CRT) represents the standard of care for LA cervical cancer.<sup>3–6</sup> An individual patient data meta-analysis of CRT showed that the benefit of adding chemotherapy to radiation improves 5-year overall survival (OS) by 6%, but the observed 5-year disease-free survival (DFS) rate of 58% highlights the need for improvement.<sup>7</sup>

A preplanned analysis of this meta-analysis also showed a 19% survival benefit for a small group of patients who received adjuvant chemotherapy after CRT.<sup>7</sup> Likewise, in 2011, a single trial has reported a survival advantage from the addition of adjuvant chemotherapy using cisplatin and gemcitabine after CRT.<sup>8</sup> Although these data await confirmation in additional randomized trials, questions arose: Is the observed benefit due to the additional chemotherapy used besides CRT? Could we use it on neoadjuvant setting? Or does it rely on gemcitabine alone?

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) has already been evaluated in cervical cancer.<sup>9</sup> The rationale of induction chemotherapy is that it might reduce tumor volume while controlling micrometastatic disease. Although no benefit could be demonstrated from NACT followed by local treatment when compared with the same local treatment in a Cochrane review, the current major limitation of these data is that none of the trials used CRT as the standard treatment.

Developing countries have a restricted access to radiotherapy.<sup>10</sup> While waiting the beginning of treatment, patients with LA tumor may present with pain and bleeding. Thus, NACT may assume a role in cervical cancer treatment by precipitating patients' access to an effective treatment approach, and thus, it may improve their prognosis. We therefore carried out this systematic review to evaluate available data about NACT followed by CRT in LA cervical cancer patients.

## METHODS

This systematic review incorporated studies where NACT followed by chemoradiation was accessed in cervical cancer patients.

Studies were identified by searching MEDLINE, LILACS, and Cochrane Library from 2003 to 2013. The search strategy included the following search keys: "cervical uterine cancer," "cervical uterine neoplasm," "neoadjuvant therapy," "neoadjuvant treatment," and "locally advanced."

Studies should evaluate the use of NACT protocols followed by chemoradiation in women with LA cervical cancer. Clinical trials and cohort studies, articles in English or Portuguese, were included. Initial selection criterion used was the title or abstract. Reports of identical patients' cohort were excluded (if clearly identifiable). We also searched the following

conference proceedings electronically: American Society of Clinical Oncology annual meeting abstracts (2009–2013), International Gynecological Cancer Society biennial meeting abstracts (2008–2012), and European Society of Gynecological Oncology biennial meeting abstracts (2009–2013). The abstract authors were contacted by e-mail and asked for updated and complete data. We handled searched reference lists of relevant publications and reviews to identify any further potentially eligible trial reports.

Data were collected using a standardized form containing information about the author, year of publication, study design, number of participants, eligibility criteria, treatment, RR, DFS, OS, and toxicities.

## RESULTS

Initial searches retrieved 7670 references (Fig. 1). Among these, 7105 were unpublished data. We were able to identify 7 eligible studies. Two studies were published phase 2 trials,<sup>11,12</sup> and 2 others were unpublished phase 2 trials,<sup>13,14</sup> one of them was completely available by author e-mail. Three studies were retrospective unpublished cohorts (Table 1).<sup>15–17</sup>

All trials were small, with a median of 49 participants. Patients with LA disease were eligible (Ib2–IVa), except for Nagai's trial, which included patients with common iliac and/or para-aortic node enlargement. Neoadjuvant chemotherapy consisted of paclitaxel combined with a platinum compound, either cisplatin or carboplatin. Furthermore, in 1 trial, capecitabine was added to the combination.<sup>13</sup>

Treatment compliance was displayed in Table 2. Neoadjuvant chemotherapy compliance was more than 90% in published trials.<sup>11,12</sup> The median (range) number of chemotherapy cycles was 4 (2–6) in Graham's trial, 5 (1–8) cycles in Paulson's trial, and 72% of patients received 4 or more cycles in Reed's trial. Rodriguez-Riao et al<sup>13</sup> reported 82.4% for NACT compliance and Nagai et al<sup>14</sup> reported full adherence to NACT.

Complete chemoradiation was performed in more than 90% of patients in 3 of 5 studies containing these data. In Rodriguez-Riao's trial, all patients who began CRT completed it. In Singh's trial, 2 patients had progressive disease after NACT and did not begin CRT. Another patient with stage IVa disease developed vesicovaginal fistula at the end of NACT. She underwent anterior exenteration and was in pathological CR. Of 63 patients, 61 completed subsequent radiotherapy as planned in Graham's trial, although only 36 (59%) received concomitant cisplatin. Reed et al<sup>17</sup> reported that those patients receiving 6 cycles of NACT were less likely to receive or complete CRT because of toxicity but, in those receiving 3 cycles, CRT was effectively delivered. McCormack et al<sup>11</sup> reported that 6 patients of 46 received less than 4 cycles of cisplatin during radiotherapy, because of toxicity in 3 of them and unspecified reasons in another 3. These authors also reported that 20 patients had treatment delay during CRT, mainly because of toxicity (10), clinician or patient decision (3), and administrative/logistical or other reasons (9). There were no data about CRT compliance in 2 trials.<sup>14,15</sup>

Response rates to NACT ranged from 67.8% to 70%. Progressive disease during NACT was described in both published trial, such as 4% by McCormack et al<sup>11</sup> and 7.1%

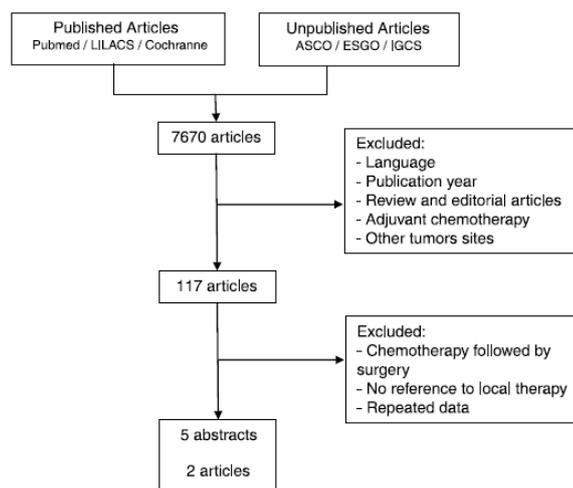


FIGURE 1. Data collecting synthesis.

by Singh et al.<sup>12</sup> Rodriguez-Riao et al.<sup>13</sup> did not observe progressive disease during NACT. Remaining trials described response outcome only after complete treatment. Moreover, at the end of treatment, clinical and radiological RRs ranged from 77.6% to 100%. Pathological complete response was reported in 1 trial, by taking biopsies after treatment and was 48.9%.<sup>13</sup>

Table 3 shows treatment toxicities described by authors. Grade 3/4 adverse events were described by McCormack et al.<sup>11</sup> as 20% during NACT and 63% during CRT. Singh et al.<sup>12</sup> described 28.5% grade 3/4 toxicity during NACT besides 1 more patient with febrile neutropenia and a similar number (29%) during CRT. The most common toxicity described by Rodriguez-Riao et al.<sup>13</sup> was anemia (55%) and grade 3 neutropenia (14.8%), but both were manageable; all patients had hand-foot syndrome and alopecia grade 1/2. Neuropathy grade 3 was observed in 12.7%. Reed et al.<sup>17</sup> described 5 patients with grade 3 myelotoxicity (9%) and 3 patients with grade 3 vomiting (5%). Grade 1/2 nausea, vomiting, and peripheral neuropathy were the major adverse effects observed. Grade 4 myelosuppression occurred in 1 patient (1.5%) in Graham's trial. There was 3 treatment-related deaths, 2 (4.2%) described by Rodriguez-Riao et al.<sup>13</sup> and 1 (1.5%) described by Graham et al.<sup>16</sup>

Survival was evaluated in different points in time. Although we could not directly compare them, it can be observed that trials including patients with early stages, such as McCormack's and Paulson's, attained better results (Table 1). Disease-free survival ranged from 68% in a median follow-up of 22 months in a poor prognostic group to 68% in a 3-year follow-up. Overall survival was up to 93% in 2 years, and especially in a poor prognostic group, 81% of patients were alive after 22 months.

## DISCUSSION

Neoadjuvant chemotherapy has an undefined role in the treatment of patients with LA cervical cancer. Tumor-size

reduction decreases hypoxic cell fraction and increases radiosensitivity, facilitating subsequent local therapy. Treatment of the micrometastatic disease may prevent a significant proportion of relapses. Moreover, response to NACT denotes a prognostic factor for this population, and altogether are hypothetical reasons for its use. However, in nonresponding patients, the delayed access to chemoradiation may be detrimental. It is suggested that chemotherapy agents' cross-resistance with radiotherapy may induce radio-resistant cellular clones' development and reduce chemoradiation efficacy.<sup>18,19</sup>

In 2003, an individual patient data meta-analysis was published including data of more than 3000 patients.<sup>9</sup> This study considered 2 separated treatment comparison: first, NACT followed by local treatment versus the same local treatment, mainly radiotherapy. In this analysis, 18 trials were evaluated but no benefit was demonstrated with NACT in OS or DFS. In the second treatment group, patients received NACT followed by surgery and results were compared with those who received standard radiotherapy. This analysis included 5 trials with 872 patients. Although patients with localized and advanced disease were evaluated together and more than 30% of the patients also received radiotherapy after surgery, a 35% reduction in risk of death was demonstrated, and this result was fairly consistent from trial to trial, suggesting a highly significant effect of NACT.

Some reasons should be considered against the use of NACT as the ones used in those trials. The chemotherapy used is now considered obsolete, and although the benefit of cisplatin doublets instead of monotherapy is well-known, the current chemotherapy agents used are not the ones evaluated anymore. Drugs such as taxanes, topotecan, and gemcitabine are considered equivalent.<sup>20</sup> The current standard radiotherapy dose (85–90 Gy) is also not the dose used in those trials (70 Gy). The major criticism of this result however is certainly that radiotherapy alone is not the standard treatment anymore.

This systematic review identified 7 studies, including only 323 patients and 2 published trials, which highlight a still

TABLE 1. Characteristics of neoadjuvant studies

Author	Year	Design	n	Eligibility	Treatment	Staging (%)	RR	Survival
McCormack et al <sup>11</sup>	2013	Phase 2	46	Ib2-IVa	Weekly carboplatin and paclitaxel ×6 followed by CRT (cisplatin + 50.4 Gy + brachytherapy)	Ib2 (11), IIb (50), IIIa (4), IIIb (28), IVa (7)	NACT = 70%, CRT = 85%	3 y, DFS = 68%, OS = 67%
Singh et al <sup>12</sup>	2013	Phase 2	28	IIb-IVa	Weekly carboplatin and paclitaxel ×6 followed by CRT (cisplatin + 50.4 Gy + brachytherapy)	IIb (17.8), IIIb (71.4), IVa (10.7)	NACT = 67.8%, CRT = 85.7%	1 y, DFS = 78%, OS = NR
Rodriguez-Riao et al <sup>13</sup>	2013	Phase 2	57	Ib2-IVa	Cisplatin, paclitaxel and capecitabine followed by CRT	Ib2 (10.2), IIa (2.0), IIb (42.9), IIIb (40.8), IVa (4.1)	100% (c) 48.9% (p)	NR
Paulson et al <sup>15</sup>	2012	Retrospective observational study	49	II-III	3 weekly carboplatin and paclitaxel followed by CRT (with cisplatin)	IIb (81.9), IIIb (10.3), IVa (10.8)	57.2%	2 y, DFS = 65%, OS = 93%
Graham et al <sup>16†</sup>	2012	Retrospective observational study	63	Ib2-IVa	Cisplatin and paclitaxel followed by CRT	I (4.8), II (41.9), III (32.2), IV (21)	>90%	2 y, DFS = 50%, OS = 60%
Nagai et al <sup>14</sup>	2012	Phase 2	22	Patients with common iliac and/or para-aortic node enlargement >IIb	Cisplatin and paclitaxel ×2 followed by CRT (with paclitaxel and cisplatin)	NR	90.9%	22 mo, DFS = 68%, OS = 81%
Reed et al <sup>17‡</sup>	2010	Retrospective observational study	58*	>IIb	Cisplatin and paclitaxel followed by CRT	NR	92%	NR

\*Among these, some received chemotherapy followed by radiotherapy exclusive.

†These abstracts have similar authors and period of recruitment. We tried to confirm whether they were just the updated data cohort by e-mail, but we had no success. (c), clinical; (p), pathological; G, grade; n, number of patients included who received NACT followed by chemoradiation; NR, not reported.

TABLE 2. Treatment compliance

Treatment	McCormack et al <sup>11</sup>	Singh et al <sup>12</sup>	Rodriguez-Riao et al <sup>13</sup>	Paulson et al <sup>15</sup>	Graham et al <sup>16</sup>	Nagai et al <sup>14</sup>	Reed et al <sup>17</sup>
NACT							
Length of the cycle, wk	1	1	3	3	3	3	3
No. completed cycles							
≤3	6%	—	82.4%*	—	—	100%*	26%
4	2%	—	—	—	—	—	19%
5	11%	3.5%	—	—	—	—	13%
6	80%	96.5%	—	—	—	—	40%
Median no. cycles (max-min)	—	—	—	5 (1–8)	4 (2–6)	—	—
Reasons not to complete NACT†	Allergic reaction = 2, toxicity = 4, disease progression = 1, administrative = 1, not reported = 1						
CRT							
Patients who completed treatment	97.8%‡	85.7%§	82.4%	NR	96.8%	95.4%%	NR
≥4 cisplatin cycles	78.2%	93.2%	82.4%	NR	41%	NR	NR
Brachytherapy compliance	96%	100%	82.4%	NR	NR	NR	NR

\*2 to 3 cycles were proposed.

†No. patients.

‡One patient had progressive disease before CRT.

§Two patients had progressive disease before CRT, one had vesicovaginal fistula and another patient defaulted after NACT.

NR, not reported.

unexplored area in cervical cancer patients' treatment. All studies have evaluated a platinum compound associated with paclitaxel, as NACT. This is a well-known protocol, already used in metastatic setting, with acceptable toxicity profile.

The main toxicity described was hematological adverse events, with few references to neuropathy even though the combination of cisplatin and paclitaxel had been used in more than half of the patients. The toxicity profile seems to be manageable, and it is in accordance with the known profile observed with these combined chemotherapies. Most patients completed subsequent radiotherapy as planned, but delays were described as up to 40%.<sup>11</sup> We believe that 2 to 3 cycles of NACT (6–9 weeks of treatment) should be enough, offering sufficient exposure to chemotherapy, benefiting those patients who will respond, without or with minimal increase in radiotherapy toxicity, as those patients receiving 6 cycles of NACT were less likely to complete chemoradiation<sup>17</sup>, not delaying time to start radiotherapy for those who eventually will not respond.

The studies included in this review did not show data about quality of life and a special consideration to the alopecia associated with NACT should be addressed when discussing treatment approaches. Taking into consideration that there is no superiority among platinum doublets, the lesser incidence of alopecia with cisplatin and gemcitabine combination and in view of the previous survival improvement observed using this

protocol in association with radiotherapy,<sup>8</sup> trials evaluating this combination are still required.

Chemoradiation remains the current standard treatment for the last 15 years, and no improvement for cervical cancer patients was seen besides that. Few reports may consistently add information about alternative and additional approaches over this standard.<sup>8,21</sup> Neoadjuvant chemotherapy is effective in cervical cancer patients' treatment. The published trial RR observed with NATC varies from 67% to 69% comparing with less than 30% in the metastatic disease.<sup>20</sup> Furthermore, considering that CRT per se promotes RR of 80% to 85% on average and NACT followed by CRT may reach response rate in up to 90% to 100% of patients,<sup>13,15–17</sup> we could suppose that this approach would add approximately 5% to 10% in the final RR. Likewise, progressive disease was observed in less than 10% of patients. These data are such provocative and highlight the efficacy of this approach. Although we still need a direct comparison of CRT with or without NACT, these data raise the possibility of NACT as an alternative upfront treatment with a small risk of disease progression.

Patients with LA cervical cancer commonly present with bleeding and pain, and while waiting for the start of radiotherapy, serious complications can occur. Thus, hastening their access to an effective treatment approach may prevent hospitalization and overall morbidity.

TABLE 3. Treatment toxicities grades 3/4

Author	McCormack et al <sup>11</sup>		Singh et al <sup>12</sup>		Rodriguez-Riao et al <sup>13</sup>		Paulson et al <sup>15</sup>	Graham et al <sup>16</sup>	Nagai et al <sup>14</sup>	Reed et al <sup>17</sup>
Toxicity	NACT, n = 46 (%)	CRT, n = 46 (%)	NACT, n = 28 (%)	CRT, n = 24 (%)	NACT, n = 53 (%)	CRT, n = 47 (%)	n = 49 (%)	n = 63 (%)	n = 22 (%)	n = 58 (%)
Hematological toxicity	5 (11)	19 (41)	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1.5)	NR	5 (9)
Anemia	1 (2)	1 (2)	4 (14)	4 (16.5)	1 (2.12)	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia	4 (9)	14 (30)	8 (28.5)	7 (29)	7 (14.8)	NR	NR	NR	NR	NR
Thrombocytopenia	0	8 (17)	1 (3.5)	1 (4.1)	0	NR	NR	NR	NR	NR
Febrile neutropenia	NR	NR	1 (3.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nonhematological toxicity	4 (9)	10 (22)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Constipation	1 (2)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hypersensitivity	2 (4)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarrhea	1 (2)	6 (13)	1 (3.5)	4 (16.5)	3 (6.38)	NR	NR	NR	NR	NR
Nausea	0	1 (2)	1 (3.5)	2 (8.3)	3 (6.38)	NR	NR	NR	NR	NR
Vomiting	1 (2)	3 (7)	1 (3.5)	2 (8.3)	3 (6.38)	NR	NR	NR	NR	3 (5)
Peripheral neuropathy	0	0	NR	NR	6 (12.7)	NR	NR	NR	NR	NR
Rash	0	1 (2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Renal	0	1 (2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infection	1 (2)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Asthenia	0	0	NR	NR	1 (2.12)	NR	NR	NR	NR	NR
Rectovaginal fistula	0	1 (2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Death	0	0	0	0	2 (4.2)	NR	NR	1 (1.5)	NR	NR

NR, not reported.

Overall survival varied from 60% to 90% in 2 years to 67% in 3 years in studies analyzed here. These results are still immature because of short follow-up (12–36 m), especially when compared with the solid data already available from chemoradiation therapy. It is clear that patients with advanced stages (III and IV) have a worse prognosis. We raise the question whether NACT could add a survival benefit for those women, taking into account that the benefit of chemoradiation seemed already to be lower in this population.<sup>7</sup> However, we cannot ascertain the superiority of this approach over chemoradiation alone on the basis of data available. For patients with common iliac and/or para-aortic node enlargement, which consists of a very poor prognosis group, the observed survival is quite provocative. Therefore, we believe that despite data limitation, this review would be helpful either for designing new studies as for the clinical decision in setting where standard treatment cannot be offered. Furthermore, the data limitation does not impair important outcomes interpretation, such as treatment compliance and toxicity.

We could not apply CONSORT or STROBE for data quality evaluation because eligible studies were not randomized clinical trials. The quality of these data is the major limitation of the current analysis, because only 2 trials were published, some reports were only retrospective cohort and all of them had short follow-up. Information from abstracts is extremely limited and highly subject to bias. Therefore, we must interpret these results with caution.

Our result strengthens our understanding of the knowledge gap in cervical cancer treatment. In countries where radiotherapy network is limited, randomized clinical trial should clarify the role of NACT. The INTERLACE<sup>22</sup> is the only randomized phase 3 trial evaluating NACT followed by CRT versus CRT alone and is still recruiting patients. Moreover, in the target therapy era of oncology, treatment for patients with cervical cancer remains mainly out of personalized approach, and the scientific community, especially in developing areas, is in debt with this unattended population.

## REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
2. American Joint Committee on Cancer. Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. eds. 7th ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago, IL: Springer; 2010:473–479.
3. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*. 2004;22:872–880.
4. 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*. 1999;340:1137–1143.
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1144–1153.
6. 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*. 1999;17:1339–1348.
7. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:5802–5812.
8. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011;29:1678–1685.
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2003;39:2470–2486.
10. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD010260.
11. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:2464–2469.
12. Singh R, Chander S, Mohanti B, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2013;129:124–128.
13. Rodriguez-Riao JJ, Oblitas G, Colon V. Induction in locally advanced uterine cervix carcinoma with cisplatin, paclitaxel, and capecitabine: response and tolerability. *J Clin Oncol*. ASCO Annual Meeting; June 31, 2013; (suppl): abstr e16521. Available from: American Society of Clinical Oncology, Abstracts & Virtual Meetings. Accessed January 1, 2014.
14. Nagai Y, Toita T, Nakamoto T. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation with paclitaxel plus cisplatin for cervical cancer with common iliac and/or para-aortic node enlargement. *Int J Gynecol Cancer*. 14<sup>th</sup> IGCS Biennial Meeting; October 2012; 22(8)s3-E681. Available from: International Gynecological Cancer Society, Search Meeting Abstract. Accessed January 1, 2014.
15. Paulson G, Garcia K, Santacruz M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: experience at the Instituto Oncológico Nacional SOLCA Guayaquil. *J Clin Oncol*. ASCO Annual Meeting. June 30, 2012; (suppl): abstr e15571. Available from: American Society of Clinical Oncology, Abstracts & Virtual Meetings. Accessed January 1, 2014.
16. Graham K, Shaikh G, Harrand R, et al. Evaluating the efficacy and survival outcome of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radiotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 14<sup>th</sup> IGCS Biennial Meeting; October 2012;22:s3–E681. Available from: International Gynecological Cancer Society, Search Meeting Abstract. Accessed January 1, 2014.
17. Reed N, Shaikh G, Harrand R, et al. Neo-adjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced cervical cancer: west of scotland experience. *Int J Gynecol Cancer*. 13<sup>th</sup> IGCS Biennial Meeting. October 23, 2010; abstr 1087. Available from: International Gynecological Cancer Society, Search Meeting Abstract. Accessed January 1, 2014.

18. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Long term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:341–346.
19. González-Martín A, González-Cortijo L, Carballo N, et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 110:S36–40.
20. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–4655.
21. Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, Grazziotin R, et al. Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2014;120:1187–1193.
22. Induction chemotherapy plus chemoradiation as first line treatment for locally advanced cervical cancer (INTERLACE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240>. Accessed November 12, 2015.

### **3.2 Artigo 2**

Aceito para publicação na revista Gynecologic Oncology em 04 de Julho de 2017.

## **PHASE II TRIAL OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CHEMORADIATION IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

### **Introduction**

Cervical cancer is a global public health challenge. Overall, it is now the fourth most common cause of cancer in women [1], with the burden of disease being in low- and middle-income countries where under-resourced health systems are unable to provide well-known effective prevention network. Furthermore, cervical cancer remains the third cause of death from malignant disease in women worldwide [1,2].

Although platin based chemoradiation (CRT) has been the standard treatment for patients with locally advanced disease since 1999 [3], the availability of radiotherapy and access to this type of treatment is limited in most of low- middle-income countries [4]. Delays in obtaining access to effective treatment lead to increased morbidity and mortality [5,6]. Bleeding, obstructive renal insufficiency and pain are possible complication that may develop while the patient awaits treatment. Furthermore, when all stages of the disease are evaluated together, the 5-year survival rate is below 60% in low income countries compared to 70% in high income nations [2].

Alternative approaches, although pursued over the years, remain controversial. In 2011, the addition of gemcitabine to CRT followed by adjuvant chemotherapy was associated with increased survival with limiting toxicity profile, which precluded its use in clinical practice [7]. This data raised questions about the role of additional chemotherapy in this setting.

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) plays a yet unproved role in cervical cancer treatment, particularly when followed by CRT, where data is scarce [8]. The rationale for induction chemotherapy is that it may reduce tumor volume while controlling micrometastatic disease. Therefore, it could be considered as an alternative approach to adjuvant chemotherapy,

with a better toxicity profile, while hastening an effective treatment for those patients. In this trial, we evaluated efficacy and toxicity of NACT followed by platin based CRT in locally advanced cervical cancer (LACC) patients.

## **Methods**

### **Patient selection**

A phase II, non-randomized prospective trial was conducted at reference hospital (the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP) located in a low-income area at Recife, Brazil. Eligibility criteria consisted of patients with newly diagnosed LACC, FIGO [9] stage IB2-IVa squamous cell carcinoma who were suitable for CRT. Patients were required to have age 18 to 70, performance status 0-2 with no significant renal, hepatic or hematological impairment. Patients were excluded from the study if they had adenocarcinoma, adenosquamous or small cell carcinoma, a history of another cancer, pregnancy, previous oncologic treatment such as surgery, radiation or chemotherapy and contraindication to CRT.

### **Treatment schedule**

LACC patients (stage Ib2 - IVa) were treated with neoadjuvant cisplatin  $35\text{mg}/\text{m}^2$  administered by intravenous infusion over one hour followed by gemcitabine  $1000\text{ mg}/\text{m}^2$  intravenously infusion administered over 30-60 minutes on days 1 and 8, for 2 cycles with an interval of 21 days between them. Dexamethasone and ondansetron were given as premedication. Then, patients received standard treatment with CRT. Radiotherapy consisted of  $50.4\text{Gy}$  to the entire pelvic region in 28 fractions of  $1.8\text{Gy}/\text{d}$ , five days a week, over six weeks. A standard four-field box technique was administered using a linear accelerator  $6\text{MV}$  of energy. Cisplatin  $40\text{mg}/\text{m}^2$  was administered by intravenous infusion over 1 hour was administered weekly during radiation therapy. After pelvic radiation, high dose rate (HDR) intracavitary brachytherapy (BCT) of  $28\text{Gy}$  was applied to point A ( $7\text{Gy}$ , 4 fractions). A boost of  $10\text{Gy}$  was applied in those patients for whom BCT was not suitable. Figure 1 summarizes study design.

Gemcitabine dose was adjusted according to haematologic toxicity. Dose was reduced by 25% if neutrophil count was 1000 to 1500/ml and/or platelets were 100.000-75.000; dose was reduced by 50% if neutrophil count was 800-999 and platelets were  $\geq$  50.000. If neutrophil count was  $<$  800 or platelets  $<$  50.000, gemcitabine was discontinued until haematologic improvement to grade 1 was achieved.

### **Assessment**

At baseline, all patients were physically examined by a gynecological oncologist. They were submitted to pelvic magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET-CT), pregnancy test, full blood counts and biochemistry. During treatment, patients had oncologist visits before each day of chemotherapy during NACT and weekly visits during CRT. Gynecological oncologist examination was repeated after NACT, a month after BCT and again 3 months after treatment. PET-CT and pelvic MRI were repeated at least 3 months after treatment, when response rate was evaluated. Patients were followed up every 3 months during first two years and every six months thereafter. Supplement 1 summarizes the approach used for assessment and follow up.

### **Statistical Analysis**

Considering a response rate (RR) of 85% for CRT alone and 95% for CRT plus additional chemotherapy, based on Dueñas-Gonzalez phase III trial [7], we calculated a need of 49 patients, with 80% power and 5% significance(one-sided). Recruitment started in September 2013 and finished in December 2015. The trial was conducted according to International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline. All patients signed an informed consent form. The study protocol was approved by local Ethics Committee number 14120713.4.0000.5201 and was registered in *ClinicalTrial.gov* as NCT02309658.

Response rate and toxicity were primary endpoints. Response was assessed in accordance with the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) [10]. Toxicity was graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Adverse

events occurring after 6 months from the end of treatment were considered late toxicity. Survival was a secondary endpoint. Progression-free survival (PFS) was calculated from recruitment to the date of progressive disease, detected according to RECIST; those who died without progressive disease were censored. Overall survival (OS) was calculated from recruitment to date of death or last follow up. PFS and OS were calculated at one, two and three years. December 2016 was the date of last follow-up. Kaplan-Meier Method was used to calculate survival curves. STATA version 12.1 was used throughout the statistical analysis.

## **Results**

Between September 2013 and October 2015, 79 patients were eligible. Of these, 29 were excluded, 23 because of distant metastasis detected in PET-CT, 2 because they had undergone treatment at another hospital, 3 due to a delay in staging, and 1 because of concomitant ovarian tumor. Fifty patients initiated NACT and CRT. Median follow-up was 23.4 months (range 3.6 - 39.5 months), with follow-up exceeding 24 months for 44% of the patients. A CONSORT flow chart for this study is shown in Figure 2.

Among patients recruited, median age was 49.5 years (range 24-70). According to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Scale of Performance Status, 12% of the patients scored 0 and the remaining 88% scored 1. Sexual activity was evaluated according to the number of sexual partners, with 12% of the women reporting having had 1 previous partner, 14% reporting two previous partners and 74% reporting three or more previous sexual partners. Education level was poor in most cases, with 34% of the women being illiterate and 52% having attended school for less than 8 years. Some were only able to write their own name and only 14% had attended school for more than 8 years. Forty-eight percent of the women had never smoked, while 36% were smokers and 16% were former smokers. At the time of recruitment, 4% of the patients were stage Ib2, 10% were stage II, 44% were stage III and 42% were stage IVa.

## **Treatment and Compliance**

Treatment compliance is showed in Table 1. Ninety percent of patients received at least 75% of proposed NACT. The median interval between NACT and the beginning of CRT was 22 days (range 10-115 days). In one patient, CRT was delayed for 115 days due to uncontrolled diabetes and sepsis. Median duration of complete radiation therapy (external plus BCT) was 88 days (range 49-165 days). Delays occurred due to public holydays (International Soccer Federation [FIFA] World Cup in 2014), overcrowded schedule, equipment in maintenance and under repair and shortage of patients' daily transportation to the hospital. During CRT, the median number of cisplatin cycles was five (range 1-7).

Four patients failed to complete BCT treatment: two because they developed progressive disease following CRT, one because tumor geometry remained inadequate and she was given a booster dose of external beam radiotherapy, with a final total dose of 68Gy, and the fourth patient died from toxicity before BCT. All the patients were included in the intention-to-treat analysis.

## **Toxicity**

Overall, haematological and gastrointestinal toxicity were the most common, being most of them grade 1 and 2. The majority of events were manageable.

Grade 3-5 toxicity was present in 20% of patients during NACT and in 44% of patients during CRT. One death occurred as a result of toxicity one week after CRT. In the case of this patient, toxicity was manageable during NACT; however, during CRT she presented with diarrhea, nausea, weight loss and hematologic toxicity. She was seen by a physician weekly during that period and received symptomatic treatment with drugs such as ondansetron, dexamethasone and loperamide. Five days after the end of CRT, the patient suffered acute deterioration and died from vomiting and dehydration before reaching the hospital. Overall, 52% of the patients presented with some kind of severe adverse event at some time during treatment. Table 2 lists the cases of grade 3-5 toxicity and the categories of adverse events.

Grades 3-4 late adverse events consisted of actinic proctitis (5 patients – 10%), actinic cystitis (2 patients – 4%), fistulae (2 patients – 4%) and neuropathy (one patient – 2%). Overall, 20% of patients had some kind of late severe adverse event by the end of the follow-up period.

### **Efficacy**

RR was evaluated by RECIST in 48/50 patients. One patient died from toxicity before her response to treatment could be evaluated and another underwent hysterectomy due to persistent disease just after CRT. The overall response rate for the remaining 48 patients was 81%, as shown in Table 3. In order to make its data comparable to that of the other studies, a sensitivity analysis was performed for RR, considering the scenario of absence of PET-CT. In this case, our RR was 85%.

During follow up, 20 patients had progressive disease. They were treated with surgery, radiotherapy or chemotherapy, according to their physician discretion. Of note, three patients were operated on and remain alive. At a median follow up of 23.4 months (range 3.6 - 39.5), 11 patients have died. Ten of them died due to disease progression and, another one because of treatment toxicity as reported above. PFS at 1 and 3-years were 73.4% (CI 95% 58.7 – 83.6) and 53.9% (CI 95% 36.9 – 68.3), respectively. OS at 1 and 3 years were 93.9% (CI 95% 82.4 – 98.0) and 71.3% (CI 95% 53.3 - 83.3), respectively. They are displayed in table 3. Figures 3 shows survival curves.

### **Discussion**

This trial demonstrated that neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation is feasible and tolerable for patients with LACC, although it did not improve overall RR. However, some considerations must be pointed out.

First, our RR was evaluated by RECIST 1.1, taking into account PET-CT data, which provides the best accuracy, combined with pelvic MRI, in regard to cervical cancer [11]. Although FIGO staging system does not officially include imaging, the use of

MR imaging and PET/CT in the management of patients with cervical cancer is endorsed where these modalities are available. Actually, according to this trial design, an overall RR of 85% and 95% were required for CRT alone and for NACT plus CRT, respectively, to consider this result interesting. But, neither of them included such an accurate approach when the RR was analysed and, this difference may clearly interfere in our results.

The use of PET-CT and MRI may explain also the lower RR (81%) found in the present study compared to published NACT trials, where RR of 85% and 92.8% were reported [12,13], as the RR was analyzed by pelvic MRI and computed tomography. Interestingly, if we exclude PET-CT data from our analysis, RR observed would be higher. In addition, in the present study, PET-CT and pelvic MRI were performed for staging and to assess the patient's response to treatment. Although those images were not systematically required during follow up, whenever progressive disease was suspected, they were performed justifying also our higher accuracy on diagnose relapsed/metastatic disease.

Survival was evaluated in different points in time among the present trial and the previous ones. Our 1- and 3-years PFS was worse than previously reported in NACT and adjuvant trials [7,12,13]. Of note, Narayan *et al.* published in 2015 the results of a retrospective cohort of LACC patients treated either with or without NACT followed by CRT. While bearing in mind the limitations imposed by this kind of analysis, the authors observed better 5-year disease-free survival rate with NACT (58.3 x 41.8%  $p = 0.001$ ) [14]. Our result may reflect the adverse prognostic characteristics of patients recruited in the present trial (86% were stage III or IVa and 86% with low level of education). Besides that, most patients had radiotherapy duration longer than what can be considered ideal. There are data demonstrating that the duration of radiotherapy can negatively affect cervical cancer outcomes [15,16], with a magnitude of the time effect being approximately 1% loss of control per day of delay, especially in those women with more advanced disease [17]. As a result, overall RR and survival reported here may have been negatively biased.

After one year of follow-up, 22/28 (78%) patients from Singh *et al.* trial were alive without disease and, 3-year OS observed by McCormack *et al.* was 68% [12,13]. Our 1- and 3-year OS was higher, despite shorter PFS. Our OS favorable result is possibly related with higher accuracy for progressive disease confirmation, allowing surgical rescue for 3 patients who remain alive. Data evaluating the NACT approach in LACC is scarce. A systematic review published in 2016 demonstrated that NACT is either effective with small risk of disease progression as it has an acceptable toxicity [8]. Of note, only seven trials evaluating neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation were identified, making it hard to put our data into perspective.

With regard to the type of chemotherapy choice, platin-based and paclitaxel had been used in all trials and, one of them also added capecitabine as a third agent [8]. The present study is the first trial evaluating gemcitabine combined with cisplatin as neoadjuvant option. The decision to use this combination took into account the improvement in survival observed with these drugs when added to CRT in a phase III trial [7] and the avoidance of alopecia. Nevertheless, another phase III trial had already demonstrated that, although toxicity profile is distinct, those protocols have equivalent efficacy [18] and there are no data attesting to the superiority of dose-dense chemotherapy over standard regimens for the treatment of cervical cancer.

The incidence of severe adverse events found in the present study is comparable to rates reported in other NACT published trials. During NACT phase, overall grade 3-4 toxicity was 20% either in the present study as in the study conducted in the United Kingdom [12]. Singh *et al.* reported grade 3-4 hematologic and non-hematologic toxicity in 28.5% and 7% of patients, respectively. Conversely, we observed higher non-hematologic toxicity. Recent trials using neoadjuvant chemotherapy followed by surgery [19,20,21] reported distinct NACT toxicity profile. While severe neutropenia was described as 56% by Salihi *et al.*, grade 3-4 hematologic toxicity was described as 8% by Angioli *et al.* and 10% by us during NACT phase. This

difference may be due to differences in chemotherapy protocols. Likewise, grade 3-4 nausea and vomiting were the most non-hematologic toxicity described by us and Angioli et al., while it was not described by Salihi et al.

During CRT phase, there were 44% of patients with severe toxicity in our trial. McCormack *et al.* described toxicity in 52% of patients, while the Indian trial [13] described 29% and 24.8% hematological and non-hematological toxicity, respectively. Likewise, in the study conducted by Dueñas-Gonzalez, severe toxicity occurred in 46.3% of cases in the standard CRT arm, in which the approach was similar (radiation with concomitant cisplatin) [7]. In a systematic review of CRT trials, hematologic toxicity was reported as 27.6%, which is higher than that observed in this trial, but most of the included trial used doublet chemotherapy (with or without platin) [22]. Severe adverse gastrointestinal toxicity was reported as 8% which is clearly inferior to rates observed in the present trial. Although feasible, combined treatment add toxicity to standard approach. So, given the existing evidence, NACT can only be recommended in a research setting.

Late adverse events comprised most often urinary or intestinal actinic complications. Rates of late toxicity are not systematically described in CRT trials [23,24] and vary according to follow up duration. Long-term morbidity has been described as occurring in up to 23.3% [24,25] and is comparable with the rate of 20% found in the present study, but may be even higher as a result of under reporting [26]. In regard to those patients with stages IB2-IIa in our trial, for whom surgery would be recommended after NACT with a different toxicity profile (especially late toxicity), the choice for CRT was previously standard in our institution. This approach takes into consideration results of previous meta-analysis where the benefit of NACT followed by surgery is still not defined compared with CRT alone [27,28,29]. In addition to the biological rationale for using neoadjuvant chemotherapy to reduce tumor volume while controlling micrometastatic disease, this strategy was also explored in this trial as an alternative approach to precipitate the access of LACC patients to an effective treatment, thereby

minimizing associated morbidity such as pain and bleeding while waiting for the definitive CRT. A cohort study of Brazilian patients treated in a reference center in Rio de Janeiro observed a 5-year OS of 48% for all stages [30]. Those patients were mostly treated with CRT but early stages patients were also included and treated with surgery. More than anything, this data corresponds to Brazilian reality with a low social and economic condition of its population. Therefore, the present findings appear favorable, presumably highlighting the importance of immediate treatment and accurate care (through the use of PET-CT) for this population. Regarding to follow up, data reported above is comparable with this one since overall survival curves showed in those neoadjuvant trials display a plateau after 3-year follow up, suggesting that, after this period of disease control without relapse, mortality due to cervical cancer is negligible. In fact, previous studies of CRT have already demonstrated these findings [31,32].

We cannot ascertain the superiority of NACT followed by CRT over CRT alone, as there is no control arm. Even so, trying to solve a real and common problem bring us a question: in low resource scenario, where access to radiotherapy may take a long time, a non-inferiority effect of NACT followed by CRT would be enough to allow this approach? If yes, quality of life (QoL) data of this patients will be essential.

Moreover, the benefit in overall survival achieved with CRT decreases as the disease advances. In 5 years, this benefit varies from 10% for women with stages Ib to IIa cervical cancer to only 3% for those with stage III and Iva [3]. On the other hand, patients with stage III disease seem to benefit most from NACT [14], putting forward the idea that this subgroup could profit from a more intensive approach with NACT.

In conclusion, neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients did not show a meaningful improvement in ORR. Prospective and randomized phase III trials [33] should clarify the role of this approach. Those trials should take into account QoL data and identify adverse prognostic factors that would enable those patients most likely to benefit to be selected.

## **Disclaimers**

Other authors have no disclaimers.

## References

1. L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, et al., Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J. Clin.* 65 (2015) 87-108.
2. O. Ginsburg, F. Bray, M.P. Coleman, et al., The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health, *Lancet* 389 (2017) 847-860.
3. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials, *J. Clin. Oncol.* 26 (2008) 5802-5812.
4. R. Atun, D. Jaffray, M. Barton, et al., Expanding global access to radiotherapy, *Lancet Oncol.* 16 (2015) 1153-1186.
5. M.I. Nascimento, G.A. Silva, Effect of waiting time for radiotherapy on five-year overall survival in women with cervical cancer, 1995-2010, *Cad. Saude Publica* 31 (2015) 2437-2448.
6. C.E., S. Dahrouge, R. Samant, et al., Radical radiotherapy for cervix cancer: the effect of waiting time on outcome, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61 (2005) 1071-1077.
7. A. Dueñas-González, J.J. Zarbá, F. Patel, et al., Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix, *J. Clin. Oncol.* 29 (2011) 1678-1685.
8. C. de Azevedo, L. Thuler, M. Mello, et al., Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation in Cervical Carcinoma, *Int. J. Gynecol. Cancer* 26 (2016) 729-36.
9. American Joint Committee on Cancer, Cervix uteri, in: S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton, et al. (Eds.), *AJCC Cancer Staging Manual*, seventh ed., Springer, Chicago, 2010, pp 463-476.
10. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al., New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur. J. Cancer* 45 (2009) 228-247.
11. K. Kitajima, Y. Suenaga, Y. Ueno, et al., Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI, *Clin. Imaging.* 38 (2014) 464-469.
12. M. McCormack, L. Kadalayil, A. Hackshaw, et al., A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer, *Br. J. Cancer* 108 (2013) 2464-2469.
13. R.B. Singh, S. Chander, B.K. Mohanti, et al., Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study, *Gynecol. Oncol.* 129 (2013) 124-128.

14. S. Narayan, N. Sharma, A. Kapoor, et al., Pros and Cons of Adding of Neoadjuvant Chemotherapy to Standard Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer: a Regional Cancer Center Experience, *J. Obstet. Gynaecol. India* 66 (2016) 385-390.
15. A.I. Tergas, A.I. Neugut, L. Chen, et al., Radiation Duration in Women with Cervical Cancer Treated with Primary Chemoradiation: A Population-Based Analysis, *Cancer Invest.* 34 (2016) 137-147.
16. C.A. Perez, P.W. Grigsby, H. Castro-Vita, et al., Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (1995) 1275-1288.
17. A. Fyles, T.J. Keane, M. Barton, et al., The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer, *Radiother. Oncol.* 25 (1992) 273-279.
18. B.J. Monk, M.W. Sill, D.S. McMeekin, et al., Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study, *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 4649-4655.
19. R. Angioli, F. Plotti, R. Montera, et al., Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer, *Gynecol. Oncol.* 127 (2012) 290-296.
20. D. Luvero, F. Plotti, A. Aloisi, et al. Patients treated with neoadjuvant chemotherapy + radical surgery + adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcomes, survival and prognostic factors in a single-center 10-year follow-up, *Med. Oncol.* 33 (2016) 110.
21. R. Salihi, K. Leunen, P. Moerman, et al., Neoadjuvant Weekly Paclitaxel-Carboplatin Is Effective in Stage I-II Cervical Cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 27 (2017) 1256-1260.
22. J.M. Kirwan, P. Symonds, J.A. Green, et al., A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer, *Radiother. Oncol.* 68 (2003) 217-226.
23. J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney, et al., Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 358 (2001) 781-786.
24. J.M. Kirwan, P. Symonds, J.A. Green, et al., A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer, *Radiother. Oncol.* 68 (2003) 217-226.
25. B. Royal-Preyra, D. Bowes, G. Bahl, et al., Long-term Outcomes and Late Effects of Definitive Chemoradiotherapy in Patients with Cervical Cancer in Nova Scotia, *Cureus* 7 (2015) e343.

26. L.T. Tan, M. Zahra, Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 20 (2008) 358-364.
27. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration, Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials, *Eur. J. Cancer* 39 (2003) 2470-2486.
28. L. Rydzewska, J. Tierney, C.L. Vale, et al., Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.* 12 (2012) CD007406.
29. H.S. Kim, J.E. Sardi, N. Katsumata, et al., Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis, *Eur. J. Surg. Oncol.* 39 (2013) 115-124.
30. C.C. Carmo, R.R. Luiz, Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed in a Brazilian cancer center, *Rev. Saude Publica* 45 (2011) 661-667.
31. P.J. Eifel, K. Winter, M. Morris, et al., Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 872-880.
32. P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins, et al., Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 340 (1999) 1144-1153.
33. University College London, Induction chemotherapy plus chemoradiation as first line treatment for locally advanced cervical cancer (INTERLACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240>, 2016 (accessed 10.02.2017).

## **Tables titles**

**Table 1.** Treatment Compliance of cervical cancer patients – phase II trial (n=50)

**Table 2.** Cervical cancer patients' adverse events - phase II trial (n=50)

**Table 3.** Treatment efficacy in cervical cancer patients – phase II trial (n=50)

## Tables

**Table 1. Treatment compliance of cervical cancer patients – phase II trial (n=50)**

<b>Treatment</b>	<b>N(%)</b>
<b>NACT</b>	
100% proposed dose	31(62)
Reduction of $\leq 25\%$ of proposed dose	14(28)
Reduction of 26-50% of proposed dose	5(10)
<b>NACT – CRT interval (days)</b>	
Median (range)	22(10-115)
<b>CRT time (days)</b>	
Median (range)	51(37-120)
<b>Total radiation treatment time(days)</b>	
Median (range)	88(49-165)
<b>Brachytherapy</b>	46(92)
<b>Cisplatin cycles (number)</b>	
Median (range)	5.5(1-7)

NACT = neoadjuvant chemotherapy; CRT = chemoradiation; BCT =  
Brachytherapy

**Table 2. Cervical cancer patients' adverse events - phase II trial (n=50)**

Event	During NACT*		During CRT*		
	Number of patients (%)		Number of patients (%)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	0	0	2 (4)	0	0
Neutropenia	4(8)	1 (2)	7 (14)	0	0
Thrombocytopenia	0	1(2)	1 (2)	0	0
Febrile Neutropenia	1(2)	0	1 (2)	0	0
Any Haematologic	5(10)		9(18)		
Diarrhea	1(2)	0	14 (28)	0	0
Vomiting	2(4)	0	1 (2)	0	1 (2)
Nausea	3(6)	0	1 (2)	0	0
Infection	0	1(2)	1 (2)	0	0
Syncope	1(2)	0	2 (4)	0	0
Thrombosis	1(2)	0	-	-	-
Abdominal pain	1(2)	0	-	-	-
Hyperglycemia	1(2)	0	-	-	-
Fatigue	-	-	2 (4)	0	0
Dehydration	-	-	1 (2)	0	1(2)
Neurosensory toxicity	-	-	1 (2)	0	0
Hypokalemia	-	-	1 (2)	1 (2)	0
Hypocalcemia	-	-	1 (2)	0	0
Hypomagnesemia	-	-	0	1 (2)	0
Eye pain	-	-	1 (2)	0	0
Heart attack	-	-	1 (2)	0	0
Any non-haematologic	7(14)		19(38)		
<b>Any</b>	<b>8(16)</b>	<b>2(4)</b>	<b>20 (40)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>1 (2)</b>

NACT = neoadjuvant chemotherapy; CRT = chemoradiation

\*Patients could have had more than one adverse event

**Table 3. Treatment efficacy in cervical cancer patients – phase II trial (n=50)**

<b>Treatment efficacy</b>	
<b>Response*</b>	<b>Number of patients (%)</b>
Overall response	39 (81)
Complete	27 (56)
Parcial	12 (25)
Stable disease	0
Progressive disease	9 (19)
<b>Progression-free survival</b>	<b>% (IC 95%)</b>
1 year	73.4 (58.7 – 83.6)
2 years	64.9 (49.8 – 76.6)
3 years	53.9 (36.9 – 68.3)
<b>Overall survival</b>	
1 year	93.9 (82.4 – 98.0)
2 years	74.9 (57.6 – 85.9)
3 years	71.3 (53.3 - 83.3)

\* 48 patients were evaluated

## **FIGURE LEGEND**

Figure 1. Study Design

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; PS = performance status; PET-CT = Positron emission tomography-computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; Lab = laboratory tests

Figure 2. Trial consort

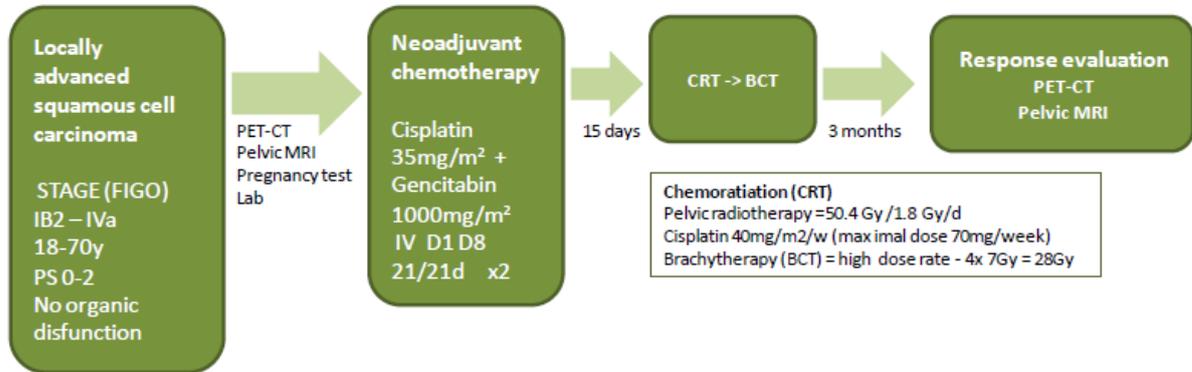
NACT – Neoadjuvant chemotherapy CRT – Chemoradiation therapy BCT – Brachytherapy

Figure 3. Survival Curves

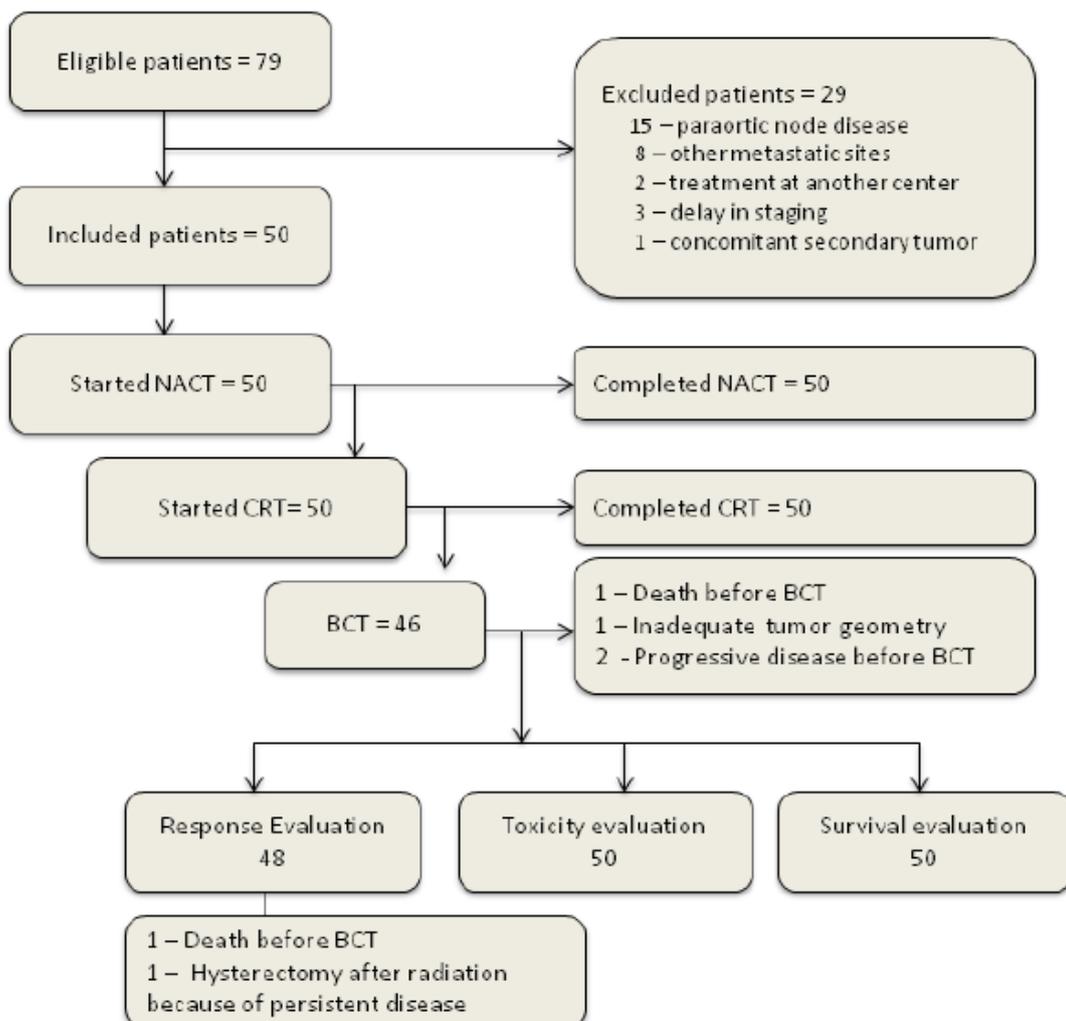
A – Progression-free survival B – Overall survival

## Figures

### Figure 1

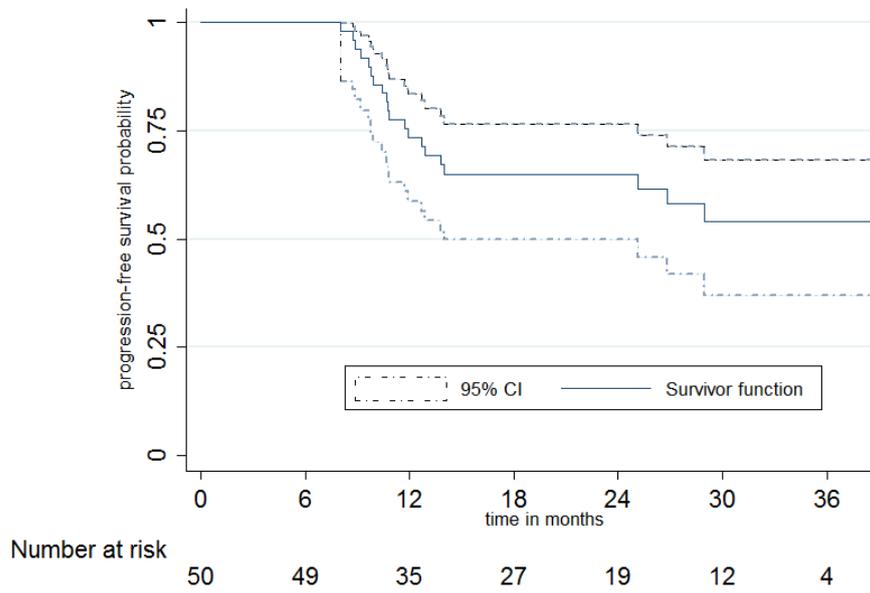


### Figure 2

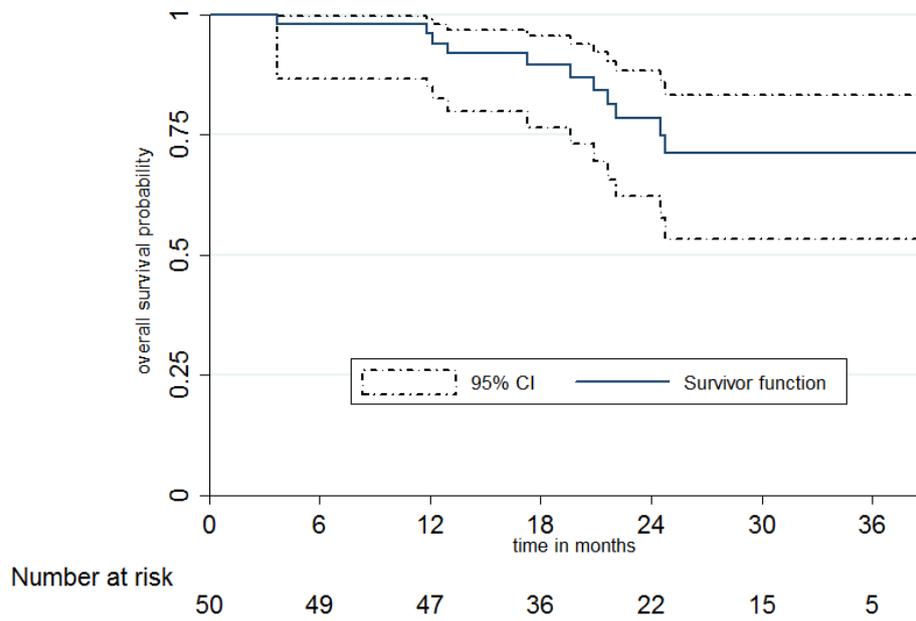


**Figure 3**

**A**



**B**



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mulheres com câncer de colo do útero têm sido tratadas sem qualquer inovação há mais de uma década. Em estudo prévio, a adição de quimioterapia adjuvante mostrou-se benéfica em termos de sobrevida, à custa de toxicidade proibitiva da maneira como foi oferecida (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al.*, 2011). Na tentativa de oferecer melhor tolerância a esse tratamento, a quimioterapia aqui realizada foi oferecida no cenário neoadjuvante. O desenho desse estudo explora um tópico ainda em aberto no tratamento do câncer de colo de útero localmente avançado – quimioterapia neoadjuvante seguida de quimioirradiação. Nossos resultados tentam minimizar o hiato existente nesse contexto, no tratamento dessas mulheres. A população aqui avaliada é o retrato puro e fiel da epidemiologia da doença em questão. Mulheres relativamente jovens, com vida sexual ativa e diversificada, com baixa instrução e proveniente de áreas de baixo recurso econômico representaram a maior parte da população estudada.

É digno de nota a elevada prevalência de mulheres com estadiamento clínico avançado (III e IVa), o que nos leva ao questionamento sobre o acesso e/ou a eficácia do programa de rastreamento disponível para esse grupo. O estadiamento preconizado pela FIGO é clínico entretanto, quando utilizado isoladamente observam-se limitações na avaliação de outros importantes fatores prognósticos da doença localmente avançada, como tamanho da lesão ou comprometimento linfonodal (ENDO *et al.*, 2015; KYUNG *et al.*, 2015). Mais ainda, a avaliação clínica isolada pode ser francamente insuficiente para o adequado estadiamento da doença (BIPAT *et al.*, 2003; PARK *et al.*, 2005; LOFT *et al.*, 2007). Nossos dados demonstram *up staging* em mais de 70% das pacientes quando considerado um ou outro método de imagem. Esse resultado é superior ao observado na literatura (BIPAT *et al.*, 2003; PARK *et al.*, 2005; LOFT *et al.*, 2007; KUSMIREK *et al.*, 2015) e deve ser consequência da maior acurácia na avaliação do tumor primário pela RM e do PET-CT na avaliação dos linfonodos e metástases a distância. Assim sendo, o prognóstico das pacientes com avaliação clínica isolada está certamente irreal (KIDD *et al.*, 2010).

Praticamente todas as pacientes apresentaram algum efeito adverso leve. Entretanto, toxicidade considerada grave foi observada em 52% das pacientes quando analisado o período completo de tratamento. Esse valor está bem abaixo da toxicidade observada no braço experimental com quimioterapia adjuvante do estudo de Dueñas-Gonzalez *et al.* (2011), que foi de 86,5%; contudo, próxima à toxicidade observada no braço do tratamento padrão com radioterapia concomitante a cisplatina desse mesmo estudo, que foi 46,3% (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al.*, 2011). De maneira semelhante ao observado em nosso estudo, Singh *et*

*al.*(2013) e McCormack *et al.* (2013) relataram efeitos adversos considerados graves em menos de 30% das pacientes, quando avaliado o período de tratamento neoadjuvante, especificamente (MCCORMACK *et al.*, 2013; SINGH *et al.*, 2013). Além disso, considerando que 90% das pacientes receberam 75% ou mais da dose de quimioterapia neoadjuvante planejada e que a média de ciclos de cisplatina durante a radioterapia foi de cinco, é possível inferir que o tratamento neoadjuvante não interferiu na radioterapia posterior. Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante pode ser considerada uma alternativa atraente de intensificar o tratamento dessas doentes, com possíveis benefícios em sobrevida, sem agregar aumento de toxicidade. Esses dados demonstram a melhor tolerância dessa abordagem em comparação ao tratamento adjuvante e merecem ser considerados no desenho de estudos futuros.

O tempo total prolongado de tratamento radioterápico aqui observado é justificado em princípio, pelo próprio desenho do estudo, que contemplava o início da braquiterapia apenas após o término da radioterapia pélvica, sendo, portanto, maior que os 56 dias preconizados; como também por interferências logísticas (a parada do funcionamento do aparelho de radioterapia foi comum por quebra ou manutenção, assim como feriados extras no período da Copa do Mundo realizada no Brasil, no período do estudo). Embora o efeito prognóstico negativo do tempo prolongado de tratamento radioterápico já tenha sido demonstrado (FYLES *et al.*, 1992), mais recentemente o peso dessa interferência poderia ser questionado, tendo em vista que metanálise de dados individuais de mais de 3 mil pacientes não demonstrou pior evolução das pacientes cujo tratamento durou mais de 8 semanas (CHEMORADIO THERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2008). De toda maneira, esse tempo prolongado pode ter contribuído para a menor taxa de resposta de nossas pacientes quando comparada aos outros ensaios clínicos.

Em relação à taxa de resposta global, as pacientes foram avaliadas por nós e por McCormack *et al.* (2013) em 12 semanas após o término do tratamento, e por Singh *et al.* (2013), 24 semanas após esse término; as taxas de respostas globais encontradas foram 81%, 85% e 92,8%, respectivamente, inferiores aos 95,8% demonstrado no braço experimental do estudo de Dueñas-Gonzalez *et al.* (2011). Aqui novamente há de se considerar o efeito próprio do esquema de quimioterapia utilizado, explicando o nosso resultado ligeiramente inferior em relação aos outros estudos de fase II. É interessante observar que a avaliação de resposta mais tardiamente, como fizeram Singh *et al.* (2013) pode estar relacionada a melhores resultados, considerando o efeito tardio e prolongado da radioterapia nesses tumores. A taxa de resposta demonstrada no estudo randomizado não foi atingida em nenhum estudo de fase II. Entretanto há de se observar que mesmo o braço de tratamento padrão daquele estudo apresentou taxa de resposta de 93,4%, e que esse resultado não foi estatisticamente diferente da taxa de resposta

observada no braço de tratamento experimental (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al.*, 2011), podendo sugerir uma condição inerente àquele estudo.

Considerando as características sociais da população comumente acometida pelo câncer de colo de útero, consideramos que o uso do PET-CT, embora tenha trazido maior acurácia técnica na avaliação de nossas pacientes, seja uma limitação na reprodutibilidade do estudo, tendo em vista o alto custo e a baixa disponibilidade do exame, especialmente na rede de assistência pública dos países em desenvolvimento.

Identificamos ao longo do estudo dificuldades por parte das pacientes em seguir o planejamento proposto, a despeito de intensa orientação e acompanhamento. Esta observação levanta a discussão a respeito da globalização da pesquisa clínica e do desenvolvimento de protocolos de pesquisa em populações de países em desenvolvimento, em especial onde é baixo o nível educacional (BARRIOS; WERUTSKY; MARTINEZ-MESA, 2015). O câncer de colo de útero atinge um nicho populacional específico, determinado por condições sociais e educacionais, numa primeira instância, e que resulta no ônus maior aos países em desenvolvimento. É indubitavelmente de interesse e responsabilidade desses países, a expansão dos estudos em mulheres com câncer de colo de útero, seja no cenário de prevenção ou do tratamento da neoplasia avançada.

## **5. CONCLUSÃO**

Neste estudo, quimioterapia neoadjuvante seguido de quimiorradioterapia para pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado não aumentou a taxa de resposta. O manejo da toxicidade observada é aceitável e a chance de progressão da doença durante o tratamento é baixa. A quimioterapia neoadjuvante merece ser melhor avaliada em estudos de fase III, e talvez ser uma alternativa no tratamento dessas pacientes, agregando o pronto acesso delas a um tratamento eficaz, enquanto é aguardado o início da terapia local curativa, especialmente onde o acesso a radioterapia é limitado.

## 6. REFERÊNCIAS

AJANI, J. A. *et al.* Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 26, n. 28, p. 4551-4556, 2008.

ALI-RISASI, C. *et al.* Knowledge, attitude and practice about cancer of the uterine cervix among women living in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. **BMC Women's Health**, London, v. 14, n. 1, p. 30, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24548698/>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Cervix Uteri. In: AMIN, M. B. *et al.* (Ed.). **AJCC Cancer Staging Handbook**. 7. ed. Chicago: Springer, 2010. p. 473-479.

AMPIL, F.; MILLS, G.; BURTON, G. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiation for cervical esophageal cancer. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 94, n. 8, p. 2325-2356, 1999.

ANGIOLI, R. *et al.*, Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 127, n. 2, p. 290-296, 2012.

ATUN, R. *et al.* Expanding global access to radiotherapy. **The Lancet. Oncology**, London, v. 16, n. 10, p. 1153-1186, 2015.

BARRIOS, C. H.; WERUTSKY, G.; MARTINEZ-MESA, J. The global conduct of cancer clinical trials: challenges and opportunities. In: DIZON, D. S. (Ed.). **American Society of Clinical Oncology Educational Book**. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 2015. p. e132-139.

BENEDETTI-PANICI, P. *et al.* Long term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 34, n. 3, p. 341-346, 1998.

BIPAT, S. *et al.* Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 91, n. 1, p. 59-66, 2003.

BURCH, P. A. *et al.* Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer: a North Central Cancer Treatment Group Trial. **American Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 2, p. 195-200, 2005.

BURRIS, H. A. 3rd; HURTIG, J. Radiation recall with anticancer agents. **The Oncologist**, Dayton, v. 15, n. 11, p. 1227-1237, 2010.

CARMO, C. C.; LUIZ, R. R. Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed in a Brazilian cancer center. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 661-667, 2011.

CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 26, n. 35, p. 5802-5812, 2008.

CHOI, H. J. *et al.* Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. **Cancer**, New York, v. 106, n. 4, p. 914-922, 2006.

CLAMON, G. *et al.* Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 17, n. 1, p. 4-11, 1999.

DARRAGH, T. M. *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions. **International Journal of Gynecological Pathology**, New York, v. 32, n. 1, p. 76-115, 2013.

DE AZEVEDO, C. R. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in cervical carcinoma: a review. **International Journal of Gynecological Pathology**, New York, v. 26, n. 4, p. 729-736, 2016.

DE VILLIERS, E. M. *et al.* Classification of papillomaviruses. **Virology**, New York, v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004.

DUEÑAS-GONZÁLEZ, A. *et al.* Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 13, p. 1678-1685, 2011.

E, C. *et al.* Radical radiotherapy for cervix cancer: the effect of waiting time on outcome. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, Elmsford, v. 61, n. 4, p. 1071-1077, 2005.

EIFEL, P. J. *et al.* Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 22, n. 5, p. 872-880, 2004.

EISENHAUER, E. A. *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 45, n. 2, p. 228-247, 2009.

EKECHI, C. *et al.* Knowledge of cervical cancer and attendance at cervical cancer screening: a survey of Black women in London. **BMC Public Health**, London, v. 14, p. 1096, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216339/>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

ENDO, D. *et al.* Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. **Journal of Gynecologic Oncology**, Seoul, v. 26, n. 1, p. 12-18, 2015.

FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, New York, v. 105, n. 2, p. 103-104, 2009.

FORMAN, D. *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. **Vaccine**, Guildford, v. 30, suppl. 5, p. F12-23, 2012.

FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 356, n. 19, p. 1915-1927, 2007.

FYLES, A. *et al.* The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 25, n. 4, p. 273-279, 1992.

GALIC, V. *et al.* Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 125, n. 2, p. 287-291, 2012.

GINSBURG, O. *et al.* The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. **Lancet**, London, v. 389, n. 10071, p. 847-860, 2017.

GONZÁLEZ-MARTÍN, A. *et al.* The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 110, n. 3, suppl. 2, p. S36-40, 2008.

GRAHAM, K. *et al.* Evaluating the efficacy and survival outcome of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radiotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix.

In: BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY, 14., 2012, Vancouver. **The International Journal of Gynecological Cancer. Meeting Abstracts**, Vancouver, v. 22, n. 8, suppl. 3, p. 612, 2012. Disponível em: <<http://journals.lww.com/ijgc/Documents/IJGC%20Supplement%20Oct%203.pdf>>. Acesso em 12 jan. 2017.

GREEN, J. A. *et al.* Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, London, v. 358, n. 9284, p. 781-786, 2001.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Globocan 2012**: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. France: World Health Organization, c2017. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>>. Acesso em: 10 jul. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Human Papillomaviruses**. Lyon: World Health Organization, 2007. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 90).

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER *et al.* Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. **International Journal of Cancer**, New York, v. 118, n. 6, p. 1481-1495, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Atlas da Mortalidade**. [2014]. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

JAMES, K. *et al.* Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 91, n. 6, p. 523-528, 1999.

JAYSHREE, R. S. *et al.* Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. **The Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 130, n. 3, p. 286-295, 2009.

JEMAL, A. *et al.* Global cancer statistics. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.

JOURA, E. A. *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 8, p. 711-723, 2015.

KIDD, E. A. *et al.* Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 12, p. 2108-2113, 2010.

KIES, M. S. *et al.* Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer: improved disease control and survival. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 8, p. 2715-2721, 1998.

KIM, H. S. *et al.* Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 39, n. 2, p. 115-124, 2013.

KIRWAN, J. M. *et al.* A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 68, n. 3, p. 217-226, 2003.

KITAJIMA, K. *et al.*, Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI. **Clinical Imaging**, New York, v. 38, n. 4, p. 464-469, 2014.

KOKKA, F. *et al.* Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 4, p. CD010260, 2015.

KUSMIREK, J. *et al.* PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. **Abdominal Imaging**, v. 40, n.7, p. 2486-2511, 2015.

KYUNG, M. S. *et al.* Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. **Oncology Letters**, Athens, v. 9, n. 5, p. 2218-2224, 2015.

LANDONI, F. *et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. **Lancet**, London, v. 350, n. 9077, p. 535-540, 1997.

LOFT, A. *et al.* The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 106, n. 1, p. 29-34, 2007.

LUU, H. N. *et al.* Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain

reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, Malden, v. 2, n. 3, p. 367-390, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699849/>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

LUVERO, D. *et al.* Patients treated with neoadjuvant chemotherapy + radical surgery + adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcomes, survival and prognostic factors in a single-center 10-year follow-up. **Medical Oncology**, Northwood, v. 33, n. 10, p. 110, 2016.

MARINHO-DIAS, J.; SOUSA, H. Cytomegalovirus Infection and Cervical Cancer: from Past Doubts to Present Questions. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 26, n. 2, p. 154-160, 2013.

MCCORMACK, M. *et al.* A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 108, n. 12, p. 2464-2469, 2013.

MONK, B. J. *et al.* Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 27, n. 28, p. 4649-4655, 2009.

MONK, B. J.; TEWARI, K. S.; KOH, W. J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 25, n. 20, p. 2952-2965, 2007.

MORRIS, M. *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 15, p. 1137-1143, 1999.

MUÑOZ, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003.

NAGAI, Y. *et al.* Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation with paclitaxel plus cisplatin for cervical cancer with common iliac and/or para-aortic node enlargement. In: BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY, 14., 2012, Vancouver. **The International Journal of Gynecological Cancer. Meeting Abstracts**, Vancouver, v. 22, n. 8, suppl. 3, p. e681, 2012. Disponível em: <<http://journals.lww.com/ijgc/Documents/IJGC%20Supplement%20Oct%203.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

NARAYAN, S. *et al.* Pros and Cons of Adding of Neoadjuvant Chemotherapy to Standard Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer: A Regional Cancer Center Experience. **Journal of Obstetrics and Gynaecology of India**, New Delhi, v. 66, n. 5, p. 385-390, 2016.

NASCIMENTO, M. I.; SILVA, G. A. Effect of waiting time for radiotherapy on five-year overall survival in women with cervical cancer, 1995-2010. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 11, p. 2437-2448, 2015.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 39, n. 17, p. 2470-2486, 2003.

NOGUEIRA-RODRIGUES, A. *et al.* Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: A population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 135, n. 2, p. 292-296, 2014.

NOGUEIRA-RODRIGUES, A. *et al.* Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy inpatients with locally advanced cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 120, n. 8, p. 1187-1193, 2014.

PAAVONEN, J. *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. **Lancet**, London, v. 369, n. 9580, p. 2161-2170, 2007.

PARK, W. *et al.* The Usefulness of MRI and PET Imaging for the Detection of Parametrial Involvement and Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, Tokyo, v. 35, n. 5, p. 260-264, 2005.

PAULSON, G. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: Experience at the Instituto Oncologico Nacional SOLCA Guayaquil. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING, 2012, Chicago. **Journal of Clinical Oncology**, [New York], v. 30, suppl, abstr e15571, 2012. Disponível em: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/100472-114>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

PEREZ, C. A. *et al.*, Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, Elmsford, v. 32, n. 5, p. 1275-1288, 1995.

PETERS III, W. *et al.* Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 18, n. 8, p. 1606-1613, 2000.

PIERSMA, S. J. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients. **Cancer Microenvironment**, Netherlands, v. 4, n. 3, p. 361-375, 2011.

POSNER, M. R. *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 17, p. 1705-1715, 2007.

REED, N. *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced cervical cancer: west of scotland experience. In: BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY, 13., 2010, Prague. **The International Journal of Gynecological Cancer. Meeting Abstract**, [Prague], 2010, abstr 1087.

RICHART, R.; BARRON, B. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 105, n. 3, p. 386-393, 1969.

RODRIGUEZ-RIAO, J. J.; OBLITAS, G.; COLON, V. Induction in locally advanced uterine cervix carcinoma with cisplatin, paclitaxel, and capecitabine: response and tolerability. In: AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING, 2013, Chicago. **Journal of Clinical Oncology**, [Chicago], v. 31, p. e16521, 2013.

ROMANCZUK, H.; HOWLEY, P. M. Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 89, n. 7, p. 3159-3163, 1992.

RONCO, G. *et al.* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. **The Lancet. Oncology**, London, v. 11, n. 3, p. 249-257, 2010.

ROSE, P. G. *et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 15, p. 1144-1153, 1999.

ROTMAN, M. *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, Elmsford, v. 65, n. 1, p. 169-176, 2006.

ROYAL-PREYRA, B. *et al.* Long-term Outcomes and Late Effects of Definitive Chemoradiotherapy in Patients with Cervical Cancer in Nova Scotia. **Curēus**, Palo Alto, v. 7, n. 10, p. e343, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641723/>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

RYDZEWSKA, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 12, n. 1, CD007406, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub2>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

SASAGAWA, T.; TAKAGI, H.; MAKINODA, S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. **Journal of Infection and Chemotherapy**, Tokyo, v. 18, n. 6, p. 807-815, 2012.

SALAD, J. *et al.* "A Somali girl is Muslim and does not have premarital sex. Is vaccination really necessary?" A qualitative study into the perceptions of Somali women in the Netherlands about the prevention of cervical cancer. **International Journal for Equity in Health**, London, v. 14, p. 68, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546144/>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

SALIHI, R. *et al.* Neoadjuvant Weekly Paclitaxel-Carboplatin Is Effective in Stage I-II Cervical Cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, Cambridge, v. 27, n. 6, p. 1256-1260, 2017.

SCHNEIDER, E. *et al.* Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. **MMWR. Recommendations and Reports**, Atlanta, v. 57, n. RR-10, p. 1-12, 2008.

SENAPATI, R.; SENAPATI, N. N.; DWIBEDI, B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. **Infectious Agents and Cancer**, London, v. 11, p. 59, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123406/>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

SINGH, R. B. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 129, n. 1, p. 124-128, 2013.

SMITH, H. O. *et al.* The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 78, n. 2, p. 97-105, 2000.

SOLOMON, D. *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 16, p. 2114-2119, 2002.

SOUTHERN, S. A.; HERRINGTON, C. S. Molecular events in uterine cervical cancer. **Sexually Transmitted Infections**, London, v. 74, n. 2, p. 101-109, 1998.

STANLEY, M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 109, n. 2 Suppl, p. S15-21, 2008.

STANLEY, M. A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 25, n. 2, p. 215-222, 2012.

STEMMLER, H. J. *et al.* High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. **Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, London, v. 17, n. 8, p. 630-5, 2005.

STEMMLER, H. J. *et al.* Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 104, n. 7, p. 1071-8, 2011.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: World Health Organization, 2014.

STOLER, M. H.; SCHIFFMAN, M.; ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE-LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION TRIAGE STUDY (ALTS) GROUP. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 11, p. 1500-1505, 2001.

SUBAK, L. L. *et al.* Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 86, n. 1, p. 43-50, 1995.

TAN, L. T.; ZAHRA, M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. **Clinical Oncology: a journal of the Royal College of Radiologists**, London, v. 20, n. 5, p. 358-364, 2008.

TERGAS, A. I. *et al.*, Radiation Duration in Women with Cervical Cancer Treated with Primary Chemoradiation: A Population-Based Analysis. **Cancer Investigation**, New York, v. 34, n. 3, p. 137-147, 2016.

THERASSE, P. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 92, n. 3, p. 205-216, 2000.

THOMAS, G. Are we making progress in curing advanced cervical cancer? **Journal of Clinical**

**Oncology**, New York, v. 29, n. 13, p. 1654-1656, 2011.

THULER, L. C. S.; AGUIAR, S. S.; BERGMANN, A. Determinantes do diagnóstico em estágio avançado do câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.36, n. 6, p. 237-246, 2014.

THULER, L. C. S.; BERGMANN, A.; CASADO, L. Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 3, p. 351-357, 2012.

TORRE, L. A. *et al.* Global Cancer Statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

UNIVERSITY COLLEGE LONDON. Induction chemotherapy plus chemoradiation as first line treatment for locally advanced cervical cancer (INTERLACE). **ClinicalTrials.gov**, London, 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

VALE, D. B. *et al.* Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. **Cancer Causes & Control: CCC**, Oxford, v. 27, n. 7, p. 889-896, 2016.

VERMORKEN, J. B. *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 17, p. 1695-1704, 2007.

VOKES, E. E. *et al.* Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non – Small-Cell Lung Cancer : Cancer and Leukemia Group B. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 25, n. 13, p. 1698-1704, 2009.

WALBOOMERS, J. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, London, v. 189, n. 1, p. 12-19, 1999.

WALLIN, K. L. *et al.* A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. **International Journal of Cancer**, New York, v. 101, n. 4, p. 371-374, 2002.

WANG, C.C. *et al.* A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 137, n. 3, p. 462-467, 2015.

WAXMAN, A. G. *et al.* Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 120, n. 6, p. 1465-1471, 2012.

WHITNEY, C. W. *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. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 17, n. 5, p. 1339-1348, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancers of the Female Reproductive Tract. In: STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. (Eds.). **World Cancer Report**. Lyon: IARC Press, 2003. p. 215-17.

ZHU, H. *et al.* Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: a Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 95, n. 13, p. e3077, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998531/>>. Acesso em 12 jan. 2017.

## **APÊNDICE A – METODOLOGIA DETALHADA**

### **A.1 Delineamento do estudo**

Ensaio Clínico Fase IIa

### **A.2 Local onde foi realizado o estudo**

Ambulatório de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Imip), no Recife, Pernambuco.

### **A.3 População**

Pacientes com diagnóstico de câncer de colo de útero localmente avançado atendidas como casos novos.

### **A.4 Período**

O período de recrutamento foi de setembro/2013 a dezembro/2015.

### **A.5 Amostra**

Uma vez que os valores de taxa de resposta obtidos em estudos de fase III com radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em platina considerados padrão são de 85% e considerando que o tratamento contendo gencitabina proporcione taxa de resposta de 96,5% (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al.*, 2011), calculamos o tamanho amostral de 49 pacientes. Foi considerado erro alfa de 5% e poder de 80%.

### **A.6 Critérios de inclusão**

Idade entre 18 e 70 anos; diagnóstico histológico confirmado de carcinoma de colo de útero; estadiamento clínico FIGO Ib2 a IVa; performance status 0-2 (escala ECOG); hemoglobina  $\geq 10$ g/dl (após transfusão, se necessário), neutrófilos  $\geq 1500$  /mm<sup>3</sup>, plaquetas  $\geq 100.000$ /mm<sup>3</sup>; creatinina  $< 1,5$  mg/dl, bilirrubina total  $< 1,6$  mg/dl e transaminases (AST e ALT)  $< 2$ x limite superior da normalidade; e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

### **A.7 Critérios de exclusão**

Histologia compatível com adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso e carcinoma de pequenas células do colo de útero; metástase a distância e em linfonodos (LND) para-aórticos, diagnosticados por método de imagem; gestação e lactação; quimioterapia, radioterapia ou

cirurgia do útero prévias; comorbidade relevante que contraindique o uso de quimioterapia; neoplasia prévia, exceto câncer de pele não melanoma.

## A.8 Recrutamento

As pacientes admitidas no ambulatório de Oncologia com diagnóstico de câncer de colo de útero foram avaliadas quanto aos critérios de elegibilidade. A avaliação inicial incluiu hemograma completo, creatinina e ureia séricas, bilirrubinas totais e frações, transaminases hepáticas e teste de gravidez (bHCG). As pacientes também foram estadiadas por método de imagem. A RNM de pelve foi utilizada para avaliação do tumor primário e sua extensão local/regional. O PET-CT foi utilizado para avaliação do comprometimento linfonodal pélvico, para-aórtico e de metástases a distância. Aquelas elegíveis foram esclarecidas quanto aos objetivos, ao protocolo de tratamento, aos efeitos adversos e à não obrigatoriedade da participação (termo de consentimento livre e esclarecido), conforme Apêndice 2. Mediante aceitação, as pacientes foram encaminhadas para início do tratamento quimioterápico e para avaliação na radioterapia.

## A.9 Intervenção

O tratamento quimioterápico foi realizado com medicação fornecida rotineiramente pela farmácia da quimioterapia do setor de Oncologia do Imip. As pacientes receberam, antes de iniciar a quimioterapia, hidratação com soro fisiológico 500 a 2.000ml, para manter o débito urinário de 100ml/h nas 24h após a administração do tratamento; como também dexametasona 20mg e ondansetrona 16mg, podendo chegar a 32mg. A quimioterapia foi oferecida conforme quadro abaixo.

<b>Doses de quimioterapia</b>	
<b>Quimioterapia</b>	<b>Modo de administração</b>
Cisplatina	35mg/m <sup>2</sup> diluída em 350ml de soro fisiológico e 150ml de manitol a 20%. Infusão em 60 minutos
Gencitabina	1.000mg/m <sup>2</sup> diluída em 300 a 500ml de soro fisiológico. Infusão em 30 minutos

Essas medicações foram administradas no D1 e D8 de cada ciclo, e são programados 2 ciclos de quimioterapia neoadjuvante. Além disso, receberam medicação antiemética

(ondansetrona, metoclopramida e dexametasona) para uso domiciliar por 3-5 dias conforme rotina do serviço.

Duas semanas após a última dose (D8) do segundo ciclo, foi iniciada a fase de quimioterapia concomitante à radioterapia e à braquiterapia, oferecidas conforme o protocolo institucional. A radioterapia pélvica consistia em uma dose de 45-55 Gy, em frações de 1,8-2,0 Gy/dia, com *boost* de 10 Gy nas pacientes que não conseguiam realizar a braquiterapia. Concomitante a ela, cisplatina 40mg/m<sup>2</sup>/semana (dose máxima 70mg/semana) foi administrada nas diluições acima descritas. Após o término dessa fase, braquiterapia com baixa taxa de dose foi ofertada em quatro doses de 7Gy, totalizando 28Gy. A dose final foi de 85-95 Gy.

### **Modificação de dose**

A dose de quimioterapia foi ajustada de acordo com os parâmetros de toxicidade avaliados no D8 de cada ciclo. Neutrófilos 1.000-1.500 e/ou plaquetas 50.000-75.000, administrar 75% da dose da gencitabina; neutrófilos 800-999 e plaquetas  $\geq$  50.000, administrar 50% da dose desse fármaco; neutrófilos  $<$  800 ou plaquetas  $<$  50.000, não administrar a medicação. A quimioterapia só foi administrada quando a creatinina fosse  $\leq$  1,5mg/dl. Em caso de clearance de creatinina estimado (fórmula de Cockcroft-Gault) 10-50ml/min, foi administrado 75% da dose da cisplatina. Não foi administrado cisplatina com clearance de creatinina  $<$  10ml/min. Se houvesse atraso da aplicação por mais que 4 semanas, a paciente deveria ser retirada do estudo.

### **Interrupção do tratamento**

A interrupção do protocolo de tratamento ocorreria quando observado desejo da paciente, progressão de doença oncológica, toxicidade grau IV (OMS) ou condição que coloque em risco a vida da paciente, a critério do investigador principal.

### **A.10 Seguimento**

As pacientes foram avaliadas pelo oncoginecologista antes de iniciar o tratamento, após a quimioterapia neoadjuvante e 30 dias após a braquiterapia. Durante o tratamento, foram avaliadas com exame clínico, hemograma, função renal, bilirrubinas e transaminases antes do D1 e D8, na fase de quimioterapia neoadjuvante, e semanalmente na fase de radioterapia concomitante à quimioterapia. Noventa dias após a braquiterapia, RNM de pelve e PET-CT foram realizados. O seguimento foi então trimestral e incluiu exame físico e exames laboratoriais semelhante à avaliação inicial. A RNM de pelve era indicada caso houvesse suspeita de recidiva pelo exame clínico. O seguimento das pacientes foi feito pelo período de um ano.

## **A.11 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada durante a avaliação clínica e o exame físico, bem como pela análise do prontuário e da ficha de atendimento específica (Apêndice 3).

## **A.12 Variáveis**

### **Independentes**

**IDADE:** Idade da paciente na data do diagnóstico.

**PROCEDÊNCIA:** Definida como Região Metropolitana ou interior do Estado.

**ESCOLARIDADE:** Definida como analfabeta/semianalfabeta, até 8 anos de estudo ou mais de 8 anos de estudo.

**PERFORMANCE STATUS(PS):** Foi utilizado a escala de Zubrod (ECOG), estratificado conforme descrito no Apêndice3.

**HISTÓRIA SEXUAL:** Incluindo número de gestações/partos e abortos, idade da coitarca e número de parceiros sexuais até o momento.

**TABAGISMO:** Definido como negativo, tabagista atual ou ex-tabagista.

**ESTADIAMENTO:** Foi utilizado estadiamento clínico da Figo, estratificado conforme descrito no Apêndice 3.

**DATA DA INCLUSÃO:** Corresponde à data da inclusão da paciente no estudo.

**DATA DO DIAGNÓSTICO:** Corresponde à data da primeira biópsia confirmando o diagnóstico de câncer.

**HEMOGLOBINA INICIAL:** Corresponde ao valor de hemoglobina antes do início do tratamento.

### **Dependentes**

**TOXICIDADE:** A toxicidade foi avaliada pelos critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 4.0. Foram avaliadas as toxicidades hematológica (anemia, neutropenia, plaquetopenia e neutropenia febril), gastrointestinal (diarreia, náuseas e vômitos), renal (alteração de creatinina sérica) e hepática (alterações de TGO e TGO). As alterações foram graduadas de acordo com o CTCAE. Foram analisadas em conjunto as toxicidades graus 1 e 2, consideradas leves, e as toxicidades graus 3 e 4, consideradas graves.

**TAXA DE RESPOSTA:** A avaliação de resposta foi realizada utilizando os critérios do RECIST (JAMES *et al.*, 1999), através da RNM de pelve.

## Critérios de Resposta do RECIST

<b>Resposta</b>	<b>Conceito</b>
<b>Completa (RC)</b>	Desaparecimento de todas as lesões
<b>Parcial (RP)</b>	Redução $\geq 30\%$ da somatória dos maiores diâmetros das lesões, quando comparado ao exame inicial.
<b>Progressão de doença (PD)</b>	Aumento de $\geq 20\%$ da somatória dos maiores diâmetros das lesões, quando comparado ao exame inicial ou aparecimento de novas lesões
<b>Doença estável (DE)</b>	Não preenche critério para RP ou PD

A avaliação de resposta foi realizada 90 dias após a braquiterapia, considerada TAXA DE RESPOSTA ao tratamento.

**PROGRESSÃO LOCAL:** A progressão de doença local foi definida como a aquela que ocorre no tumor primário e/ou em linfonodos pélvicos. A data da progressão foi considerada aquela do exame de imagem que confirma a progressão.

**PROGRESSÃO A DISTÂNCIA:** A recorrência a distância foi definida como a recidiva fora da pelve, incluindo linfonodos para-aórticos. A data da progressão foi considerada aquela do exame de imagem que confirma a progressão sistêmica, que foi estratificada em gânglios, onde se inclui o acometimento de linfonodos para-aórticos, pulmão, fígado, osso e sistema nervoso central (SNC).

**SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO:** A sobrevida livre de progressão foi calculada a partir da data do recrutamento até a data da constatação da progressão, seja local ou a distância.

**SOBREVIDA GLOBAL:** A sobrevida global foi calculada a partir da data do recrutamento até o óbito ou último seguimento.

O seguimento foi atualizado em cada consulta e serão consideradas as seguintes possibilidades: vivo sem doença, vivo com doença, morte por câncer, morte por outra causa e perda de seguimento.

### A.13 Avaliação estatística

Foi utilizado o programa de computador STATA 12.1. Foi realizada análise descritiva das variáveis da população estudada. As variáveis numéricas normais foram descritas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis numéricas não paramétricas foram descritas como medianas

(intervalo interquartilico). Os dados categóricos foram descritos como percentagem do total. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier. Uma vez que se trata de estudo de fase II com braço único, não foi possível realizar comparações entre grupos.

#### **A.14 Revisão sistemática**

Foi realizada uma revisão sistemática incluindo estudos que avaliassem quimioterapia neoadjuvante seguida de quimiorradioterapia em câncer de colo de útero localmente avançado.

Os estudos foram identificados através de busca nos bancos de dados MEDLINE, LILACS e base de dados da Cochrane, no período de 2003 a 2013. A estratégia de busca incluiu as seguintes palavras-chaves: “cervical uterine cancer”, “cervical uterine neoplasm”, “neoadjuvant therapy”, “neoadjuvant treatment” e “locally advanced”. Foram incluídos estudos clínicos e estudos de coorte, em língua portuguesa ou inglesa. A seleção inicial foi realizada através do título ou resumo; aqueles que descreviam claramente uma mesma população foram excluídos. A busca incluiu também anais de congresso em formato eletrônico das seguintes conferências: congresso anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) nos anos 2009 a 2013; congresso bienal da Sociedade Internacional de Câncer Ginecológico (IGCS) nos anos 2008 a 2012 e congresso bienal da Sociedade Europeia de câncer Ginecológico (ESGO) nos anos 2009 a 2013. Os autores dos resumos foram contatados por correio eletrônico para atualização de dados, se disponível. Ainda, foi realizada uma busca manual por possíveis potenciais estudos nas listas de referências das principais publicações e revisões.

Os dados foram coletados e estratificados por autor, ano de publicação, desenho do estudo, número de participantes, critérios de elegibilidade, tratamento realizado, taxa de resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e toxicidades.

## APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Instituto de Medicina Integral de Pernambuco - IMIP

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante baseado em gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e associação com a expressão do transportador de nucleosídeo humano equilibrante 1(hENT1).

2. PESQUISADOR : **Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo**

CARGO/FUNÇÃO: Oncologista Clínico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 18971

UNIDADE DO IMIP: Ambulatório de oncologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernandes Figueira – IMIP, em Recife, Pernambuco.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses.

5. OBJETIVOS

a) Você está sendo convidada a participar desse estudo que tem o objetivo de explorar uma forma diferente de se oferecer tratamento quimioterápico, buscando diminuir a toxicidade em relação a pesquisas anteriores (e não em relação ao tratamento atual) e mantendo a eficácia. Dessa forma, queremos saber se a quimioterapia antes da radioterapia tem toxicidade aceitável sem aumentar o risco de complicações relacionadas ao tratamento. O benefício direto com o tratamento é a possibilidade de redução do tumor enquanto se aguarda o início da radioterapia. De forma indireta, o benefício se dá em beneficiar outras mulheres com câncer de colo de útero que venham necessitar de tratamento posteriormente, pois determinaremos uma nova forma de tratamento e como escolher para esse tratamento.

b) O tratamento das pacientes com câncer de colo de útero é radioterapia e cisplatina, que demora cerca de um mês para começar. Nesse estudo, você receberá quatro (4) aplicações de quimioterapia enquanto aguarda o início desse tratamento. O esquema de quimioterapia que propomos estudar inclui dois remédios chamados GENCITABINA e CISPLATINA, que já são utilizados em outros tumores e mesmo em outras pacientes com câncer de colo de útero com metástase. A aplicação será uma vez por semana e haverá descanso de uma semana após a segunda dose. Essa quimioterapia poderá dificultar a sua tolerância a radioterapia posterior. Quando terminar a quimioterapia, você será encaminhada para

realizar o tratamento de rotina, isto é, radioterapia e cisplatina. Você realizará exames de sangue, ressonância magnética e PET-CT antes e depois do tratamento. Será realizado também um estudo no material da sua biópsia do colo do útero com um marcador chamado hENT1 por imunohistoquímica, que tem relação com a gencitabina. Durante o tratamento, você será avaliada antes de cada aplicação, e uma vez por semana na fase de radioterapia. Após o tratamento, as consultas serão realizadas a cada 3 meses pelo período de dois anos.

c) Na fase da quimioterapia inicial, a toxicidade esperada é, em sua maior parte, conhecida e controlável. São descritas toxicidades como anemia e queda da imunidade, alterações nos rins, diarreia, vômito e enjojo. Em geral, esses sintomas são controlados com medicações aplicadas tanto antes da quimioterapia, aqui no hospital, quanto orientadas para uso domiciliar. As pacientes receberão antes de iniciar a quimioterapia hidratação com soro fisiológico, como também dexametasona e ondasetrona, que são potentes medicamentos contra vômitos. Essas medidas têm o objetivo de reduzir o risco de toxicidade nos rins, náuseas e vômitos. Além disso, receberão medicação de vômitos (ondasetrona, metoclopramida e dexametasona) para uso em casa por 3-5 dias conforme rotina do serviço. As pacientes serão avaliadas com exame clínico e exames de sangue antes de cada quimioterapia, para monitorização de toxicidade hematológica e as demais toxicidades renais e gastrintestinais. Ainda assim, existe o risco de complicações graves como infecções com imunidade baixa e insuficiência renal. A segunda fase de tratamento já é feita de rotina, radioterapia e cisplatina, e a toxicidade é semelhante a das mulheres que não participam do estudo. A interrupção do tratamento ocorrerá se observado desejo seu, piora do tumor, toxicidade grave ou condição que coloque em risco a sua vida, a critério do investigador principal.

d) Trata-se de um estudo experimental, testando a hipótese de que quimioterapia antes da radioterapia é bem tolerada, segura e eficaz. Dessa forma, apenas após o final do estudo poderemos concluir sobre a segurança e eficácia da quimioterapia.

e) Caso você não queira participar do estudo, será encaminhada para realizar a radioterapia concomitante a cisplatina, conforme a rotina do hospital.

f) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento nem diferenciação no cuidado ao seu bem-estar na instituição. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo, que pode ser encontrado no endereço Rua dos Coelhos, 300 3º andar - Ambulatório de Oncologia Clínica. Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070-550. Telefone(s) 2122-4100 ou 2125-7542.

g) Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do IMIP (CEP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. Está situado na Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar. CEP 50070-550. Telefone 2122-4756, email:

[comitedeetica@imip.org.br](mailto:comitedeetica@imip.org.br). O CEP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde).

h) As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

i) Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação do paciente. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, por parte da instituição e da pesquisadora.

j) O pesquisador utilizará os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante baseado em gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e associação com a expressão do transportador de nucleosídeo humano equilibrante 1(hENT1).”

Eu discuti com a Dra. Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse Serviço.

---

Assinatura da testemunha

Data / /

---

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desse paciente ou representante legal para a participação nesse estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo

Data    /    /

# APÊNDICE C – FICHA DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO - IMIP

## Ficha de Atendimento de Pacientes com Câncer de Colo de Útero – IMIP Protocolo de Pesquisa

- 1) Identificação: Nome (iniciais): Registro: \_\_\_\_\_
- 2) Idade: \_\_\_\_\_ 3) Procedência: ( ) Região metropolitana ( ) Interior
- 4) Data da inclusão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 5) Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- 6) Data da citologia oncótica suspeita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- 7) Data do diagnóstico (data da 1º Bx): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- 8) Data 1º consulta com especialista (cirurgião/ radioterapeuta/ oncologista): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 9) Performance Status (marcar):

**Esala de Zubrod (ECOG)**

PS 0 - Atividade normal

PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal

PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo

PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos

PS 4 - Preso ao leito

### 10) Estadiamento (marcar):

#### Estádio I:

Ia – O câncer invasor é identificado somente microscopicamente. Todas as lesões macroscópicas, ainda que com invasão superficial, são do estágio Ib.

Ia1 – A invasão do estroma em profundidade não excede 3 mm e não é maior que 7 mm de extensão.

Ia2 – A invasão do estroma mede entre 3 a 5 mm de profundidade e não excede os 7 mm de extensão.

Ib – Lesões clínicas limitadas ao cólio do útero ou lesões pré-clínicas maiores que o estágio clínico Ia.

Ib1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ib2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

#### Estádio II

Carcinoma Essende-se além da cérvice, mas não atinge a parede pélvica. O carcinoma pode envolver a vagina, mas não até o seu terço inferior.

Ia – Envolvimento não evidente do paramétrio. Não invade terço inferior da vagina.

Ia1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ia2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

Ib – Envolvimento do paramétrio evidente, porém não atingindo a parede pélvica.

#### Estádio III

Gesta \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_ Aborto \_\_\_\_\_

Idade da coitarca \_\_\_\_\_

Nº de parceiros sexuais: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3

ou >

Tabagismo: ( ) não ( ) tabagista atual

( ) ex tabagista há > 5ª

Escolaridade:

( ) analfabeta 0 (inclui quem só assina o nome)

( ) 0-8anos ( ) 8-12a ( ) > 12a -3

Hemoglobina inicial: \_\_\_\_\_

Carcinoma Essende-se à parede pélvica. Ao toque retal não há espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. O tumor pode envolver o terço inferior da vagina. Todos os carcinomas com hidronefrose ou exclusão renal se incluem nesse estágio.

IIIa – Não há extensão à parede pélvica, porém envolve o terço inferior da vagina.

IIIb – Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou exclusão renal.

Obs.: Deve ser considerado IIIb se o paramétrio for nodular/tumoral até a parede pélvica ou se houver extensão direta tumoral.

**Estádio IV**

O carcinoma Essende-se além da pelve verdadeira ou clinicamente, envolve a mucosa da bexiga ou reto. O edema bolhoso (mucosa vesical) não permite classificar o caso de estágio IV.

IVa – O tumor Essende-se aos órgãos adjacentes (bexiga ou reto).

IVb – Metástases a distância (inclui linfonodos inguinais e periaorticos).

12) **Cirurgia**(data): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1	Sim	2	Não
---	-----	---	-----

**13) Radioterapia:**

Início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Término: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dose final

**15) Braquiterapia – Número de aplicações:**

Dose final

**16) Quimioterapia Neoadjuvante Altura: \_\_\_\_\_**

	D1C1	D8C1		D1C2	D8C2
Data					
Peso/SC					
Dose de GZ (por m <sup>2</sup> )					
Dose de CDDP (por m <sup>2</sup> )					

	D1C1	D8C1		D1C2	D8C2
Anemia					
Neutropenia					
Plaquetopenia					
Neutropenia Febril					
Diarréia					
Vômitos					
Nausea					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					

\* Colocar o grau

17) Resposta: 1- RC 2-RP 3-DE 4-PD

**18) Quimioterapia concomitante a RDT**

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	
Data							
Peso/SC							
Dose CDDP (por m <sup>2</sup> )							

	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	
Anemia							
Neutropenia							
Plaquetopenia							
Neutropenia Febril							
Diarréia							
Vômitos							
Nausea							
Creatinina							
AST/TGO							
ALT/TGP							

\* Colocar o grau

19) Resposta: 1- RC 2-RP 3-DE 4-PD

20) Data da PD: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

21) Local de PD: 1) Locorregional 2) Sistêmica

22) Se sistêmica, em qual órgão?

1) Gânglios 2) Pulmão 3) Fígado 4) Osso 5) SNC 6) Outros

23) Data do último seguimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

a) Vivo sem doença b) Vivo com doença c) Morte por câncer

d) Morte por outra causa e) Perda de seguimento

## ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEP

Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



CÓPIA

### DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 3604 - 13 intitulado “**Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante baseada em gemcitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e a associação com a expressão do transportador de nucleosídeo equilibrante humano 1(hENT1).**” apresentado pela pesquisadora **Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em 21 de agosto de 2013

Recife, 22 de agosto de 2013

Gláucia Guerra  
Ginecologia / Obstetrícia  
CRM 8277

**Dra. Gláucia Virgínia de Queiroz Lins Guerra**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67  
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64  
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81  
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1  
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento  
CNPJ: 10.988.301.0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista  
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550  
PABX: (81) 2122.4100  
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393  
e-mail: imip@imip.org.br  
www.imip.org.br

## ANEXO B – CADASTRO DO TRABALHO NO CLINICALTRIALS.COM

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Trial record **4 of 291** for: cervical cancer neoadjuvant  
[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

### Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients

<p><b>This study has been completed.</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute</p> <p><b>Collaborator:</b> Instituto Nacional de <b>Cancer</b>, Brazil</p> <p><b>Information provided by (Responsible Party):</b> Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo, Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute</p>	<p><b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b> NCT02309658</p> <p>First received: December 1, 2014 Last updated: October 14, 2015 Last verified: October 2015 <a href="#">History of Changes</a></p>
---	--