

QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO CÂNCER DE COLO UTERINO

Neoadjuvant chemotherapy for uterine cervix cancer

EDUARDO SCHUNEMANN JÚNIOR¹ CÉLIO K. MIOSHI² EMERSON WANDER S. SOARES³
GUILHERME SIMAS A. CATANI⁴

O câncer de cérvix uterino é uma doença freqüente em países em desenvolvimento. No Brasil ele só perde em freqüência para o câncer de pele entre a população feminina e a maioria das lesões são diagnosticadas no estágio III. Nos casos avançados da doença pode ser indicado o uso da quimioterapia neo-adjuvante. Revisando a literatura médica nacional e estrangeira nos últimos 10 anos sobre o tema, observou-se uma grande variação nos resultados obtidos. A resposta completa oscilou entre 0% e 68,9% (média de 20%) e a resposta total variou de 23% a 91,8% (média de 60%). A quimioterapia neo-adjuvante aumentou a ressecabilidade das lesões na maioria dos artigos revisados. Quanto à sobrevida em 3 anos, a maior parte das pesquisas demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a favor das pacientes submetidas à quimioterapia em relação ao grupo-controle. Não há comprovação consistente do aumento da sobrevida em 5 anos.

Unitermos: Quimioterapia neo-adjuvante, câncer avançado-colo uterino.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, advanced cervix-uterine cancer.

Trabalho realizado pelo Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba, Paraná.

Apresentado no X Congresso Científico do Hospital de Clínicas e do Setor de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Paraná.

1 - Médico do Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças.

2 - Doutorando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

3 - Acadêmico Interno do Hospital Nossa Senhora das Graças.

4 - Doutorando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Dr. Eduardo Schunemann Júnior
- Hospital Nossa Senhora das Graças - Rua Alcides Munhoz,
433 - Mercês - CEP 80810-990 - Curitiba - PR.

Introdução

Nos últimos 40 anos, temos observado acentuada queda da incidência do câncer do colo de útero pelo desenvolvimento dos métodos de prevenção. Entretanto, do ponto de vista da terapêutica, poucos avanços reais têm sido conseguidos. A cirurgia e a radioterapia proporcionam respostas e sobrevida boas para estádios I e II. Já os estádios III e IV carecem de melhores e mais eficazes métodos terapêuticos, porque apresentam elevados índices de recidivas locais e metástases à distância. A quimioterapia antitumoral tem sido testada principalmente nos casos avançados e nas recidivas locorregionais. Contudo, a má vascularização da região conseqüente à fibrose actínica e/ou pós-cirúrgica, o comprometimento de vias excretoras urinárias, a mielodepressão provocada pela irradiação da pelve são situações que comprometem a eficácia dos quimioterápicos, além da fibrose pós-radioterapia dificultar a correta avaliação dos resultados. Por outro lado, em áreas não irradiadas e/ou não operadas previamente, nas quais as condições de vascularização

rização, oxigenação e penetração de fármacos antineoplásicos são muito mais favoráveis, os índices de resposta são mais elevados, o que indica certa sensibilidade intrínseca da neoplasia de colo uterino à quimioterapia (11, 18). Face aos insucessos observados nos casos de tumores do colo uterino em fase avançada submetidos à cirurgia e/ou radioterapia, e considerando-se que a incidência de recidivas locais e metástases aumenta proporcionalmente em razão do estadiamento do tumor, o papel da quimioterapia no carcinoma do colo uterino passou a ser avaliado de modo diferente. Isto quer dizer que a quimioterapia deixou de ser considerada apenas como um último recurso paliativo e passou a ser vista também como um instrumento para ser utilizado antes do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico em neoplasias localmente avançadas (25, 36). Trata-se da quimioterapia neo-adjuvante, cujo objetivo é a redução do volume do tumor inicial, propiciando condições mais adequadas para o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico subsequente, podendo ainda agir tanto na disseminação para os nódulos linfáticos como nas micrometástases à distância (23, 15, 19). A quimioterapia neo-adjuvante pode tornar ressecáveis tumores do colo uterino antes irressecáveis, não aumentando as dificuldades técnicas, nem as complicações na realização de cirurgias radicais (19). Entre as possíveis desvantagens da quimioterapia neo-adjuvante, podem ser citadas:

- a - aumento do tempo de tratamento;
- b - aumento da toxicidade;
- c - possibilidade de seleção de clones de células resistentes (23).

Os fármacos antineoplásicos mais eficientes no câncer do colo uterino são: cisplatina, ifosfamida, bleomicina, metotrexate, epirrubicina, vincristina, mitomicina-C, vimblastina e adriplastina (30, 31, 19, 34, 6, 18). A poliquimioterapia tem se mostrado mais eficiente do que a monoquimioterapia, pois a utilização racional de associação desses agentes possibilita a destruição de um maior número de células nas diferentes fases do ciclo celular. Os resultados da quimioterapia neo-adjuvante baseada em combinações usando cisplatina, são promissores, mas variam consideravelmente dependendo do esquema usado (8).

Resumo dos principais resultados dos trabalhos pesquisados

Symonds e col. (26) reportaram o uso de cisplatina, bleomicina e vincristina por 2 ciclos antes da radioterapia em 30 pacientes com estádios III ou IV. Relataram uma taxa de resposta total de 59% (17 pacientes) e uma taxa de sobrevida de 66% em 30 meses. Resposta total (RT) é definida como a soma das respostas completas (RC) e respostas parciais (RP).

Kirsten e col. (14) descreveram 47 pacientes tratadas com cisplatina, bleomicina e vimblastina com RT em 66% e RC em 11%.

Valle e col. (33) descreveram 28 pacientes em estágio III que foram submetidas à histerectomia radical pós-quimioterapia neo-adjuvante com adriamicina, bleomicina e cisplatina. Relataram RT em 88% e RC em 29%. Foi descrita uma taxa de sobrevida em 3 anos de 71% (20 pacientes) comparada com 52% do grupo-controle, tratado com radioterapia exclusiva. Para *Valle*, o emprego da quimioterapia neo-adjuvante é a forma adequada de indução terapêutica no câncer do colo uterino estágio III, com elevado índice de resposta.

Sardi e col. (24) usaram cisplatina, bleomicina e vincristina previamente ao uso de radioterapia e relataram resultados promissores comparados com controles históricos (radioterapia exclusiva). Para o estágio IIB, observaram RT em 85% versus 54% e para o estágio IIIB 66% versus 31%.

Panici e col. (19) usaram quimioterapia neo-adjuvante em 33 pacientes com doença avançada (IB a III). A terapia induziu RC em 12,1% (4 pacientes) e RT em 75,7% (25 pacientes) permitindo cirurgia radical nestas pacientes. Para *Panici*, os resultados indicam que a quimioterapia neo-adjuvante com cisplatina, bleomicina e metotrexate pode ser benéfica no manejo da doença localmente avançada.

Kim e col. (12) trataram 35 pacientes Ib, IIa e IIb, com cisplatina, vimblastina e bleomicina e obtiveram RT em 89% e RC em 46%.

Buxton e col. (4) relataram redução no tamanho do tumor primário de no mínimo 50%, em 11 de 14 pacientes (79%) tratadas com bleomicina, ifosfamida e cisplatina. A taxa de RT foi de 69%, com 20% de RC. *Buxton* (3) em outro artigo relata 32 pacientes com doença localmente avançada que receberam quimioterapia neo-adjuvante com o mesmo esquema acima descrito e depois foram submetidas à radioterapia. Foi descrita uma RT de 75%, comparada com 56% de RT em pacientes submetidas à radioterapia exclusiva.

Lara e col. (17) relataram 24 pacientes estágio IIIB que foram submetidas à radioterapia com quimioterapia neo-adjuvante (cisplatina e ifosfamida). Foi descrita uma taxa de RT de 62%. Após 38 meses de seguimento, 54% das pacientes estavam sem sinais de doença.

Tobias e col. (32) em estudo com 66 pacientes com doença avançada, relataram RC em 2 (6,2%) e RT em 24 de 32 pacientes (75%) tratadas com bleomicina, ifosfamida e cisplatina previamente ao uso de radioterapia, contra 19 de 34 pacientes (56%) tratadas com radioterapia exclusiva.

Sardi e col. (23) relataram estudo com 151 pacientes estágio IIB e IIIB submetidas à quimioterapia neo-adjuvante (vincristina, bleomicina e cisplatina) antes do tratamento convencional (cirurgia ou radioterapia). Com um seguimento de

2 anos a vantagem da quimioterapia neo-adjuvante foi evidente no estágio IIB com 79% das pacientes sem sinal de doença comparada com 47% do grupo-controle tratado com radioterapia exclusiva. Diferença estatisticamente significativa também foi obtida no estágio IIIB com 50% das pacientes sem sinal de doença contra 26% do grupo-controle (radioterapia exclusiva). Porém *Sardi* ressalta que estudos randomizados são necessários para confirmar estes resultados.

Rabinovich e col. (22) relataram uma taxa de RT de 23% (RC de 0%) com o uso de cisplatina, bleomicina e vincristina previamente ao uso de radioterapia.

Souhami e col. (28) relataram estudo com 107 pacientes estágio IIIB. Referem uma taxa de sobrevida em 5 anos de 39% para o grupo das pacientes que foram submetidas à radioterapia exclusiva, e uma taxa de 23% para o grupo das pacientes que foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante (com bleomicina, vincristina, mitomicina-c e cisplatina) antes da radioterapia. Concluem que a quimioterapia neo-adjuvante induz boa resposta tumoral em grande número de pacientes (RT em 61,5% e RC em 25,5%), porém afeta negativamente a sobrevida no estágio IIIB.

Garza e col. (9) sugerem que a quimioterapia neo-adjuvante com ifosfamida, mesna e 5-fluorouracil nos estádios IIIB e IV seguida de radioterapia tem resultado superior (RT em 69,5% e RC em 13%) ao obtido com radioterapia exclusiva.

Panici e col. (20) descrevem em 75 pacientes com doença avançada (de IB a III), que receberam quimioterapia neo-adjuvante com cisplatina, bleomicina e metotrexate, uma taxa de RT de 83% (62 pacientes) com RC de 15%. Estas pacientes com resposta clínica foram submetidas à cirurgia radical. Entre as pacientes operadas as taxas de 3 anos sem sinal de doença foram 100%, 81% e 66% para os estádios IB-IIA, IIB, e III respectivamente. *Panici* ressalta que um seguimento a longo prazo é necessário para definir se existe mudança na sobrevida.

Para *Alberts* (1) a quimioterapia com esquemas usando cisplatina antes da radioterapia mostrou ter pouco ou nenhum efeito na melhora da sobrevida das pacientes com tumores IIIB ou IVA.

Cardenas e col. (5) relataram um estudo com 28 pacientes estágio IIIB. Não houve vantagem nem na taxa de resposta clínica nem na sobrevida das pacientes tratadas com cisplatina e epirrubicina antes da radioterapia em comparação com as pacientes tratadas com radioterapia exclusiva.

Tattersall e col. (29), em estudo prospectivo e randomizado com 260 pacientes com doença avançada (de IIB a IVA), concluem que a quimioterapia neo-adjuvante com epirrubicina e cisplatina antes do tratamento com radioterapia resulta em boa resposta tumoral em um número significativo de pacien-

tes (RT em 63%), mas é acompanhada por um pior controle local e uma menor sobrevida quando comparada com radioterapia exclusiva.

Kim (13) fez uso de quimioterapia neo-adjuvante com vimblastina, bleomicina e cisplatina em pacientes com doença avançada. Observou recorrência da doença em 35,5% das pacientes tratadas apenas com histerectomia radical comparada com 18,5% das pacientes tratadas com quimioterapia neo-adjuvante seguida de histerectomia radical. Neste mesmo trabalho, 2 outros grupos de pacientes (IB, IIA e IIB) foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante seguida de histerectomia radical (grupo QNHR) ou quimioterapia neo-adjuvante seguida de radioterapia (grupo QNRT). No grupo QNHR houve 68,9% de RC e 91,8% de RT, enquanto que no grupo QNRT houve 65,3% de RC e 84,2% de RT. A taxa de sobrevida no grupo QNRT foi de 100% em 5 anos nas pacientes com RC. No grupo QNHR, as taxas foram de 100% em um ano e de 98,5% em 5 anos também nas pacientes com RC.

Brunet e col. (2) descrevem estudo com pacientes com doença avançada (III e IVA) que foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com bleomicina, metotrexate e cisplatina seguida de radioterapia. Relataram RT em 71,4% e RC em 8,5%. A sobrevida para todo o grupo foi de 45% em 5 anos. Nas pacientes com resposta clínica completa, a sobrevida em 5 anos foi de 74%. Concluem que a quimioterapia neo-adjuvante usada nesta combinação é efetiva e quando seguida de radioterapia permite um bom controle do tumor. O grupo de pacientes com resposta clínica completa teve uma baixa taxa de recorrência e uma chance de maior sobrevida.

Para *Souen* (27) e *Vermorken* (34, 35) a quimioterapia neo-adjuvante seguida por cirurgia oferece melhores resultados do que quando complementada por radioterapia.

Zanetta e col. (37) relataram estudos com pacientes com doença avançada (IIIB e IV) que foram submetidas à quimioterapia (cisplatina, vincristina e bleomicina) seguida de cirurgia e radioterapia. Em 3 anos, 84% (16/19) das pacientes tinham falecido por causa da doença.

Para *Garzetti* e col. (10) a atividade das células "natural killer" (NK) diminui com a terapia antitumoral. Mesmo que a poliquimioterapia reduza a disseminação tumoral, sua ação antineoplásica pode ser afetada por esta diminuição da imunidade.

Kumar e col. (16) em estudo prospectivo e randomizado com pacientes estádios IIB-IVA compararam quimioterapia (bleomicina, ifosfamida e cisplatina) seguida de radioterapia versus radioterapia exclusiva. Concluem que não houve diferença significativa na sobrevida entre os dois grupos.

Chiara e col. (7) em estudo prospectivo e randomizado com pacientes estádios IIB e III compararam quimioterapia (cisplatina) seguida de radioterapia versus radioterapia ex-

clusiva. Concluem que não houve diferença significativa entre os dois tratamentos, nem em termos de resposta objetiva nem em termos de sobrevida.

Análise dos resultados

1 - Quanto à resposta clínica

Os resultados obtidos com quimioterapia neo-adjuvante em combinação com radioterapia ou cirurgia, mostraram que a maioria dos tumores de colo uterino são quimio-sensíveis. Foram observadas taxas de RT variando de 23% a 91,8%, com valores médios de 60%. As taxas de RC variaram de 0% a 68,9%, com valores médios de 20%. Os melhores resultados foram obtidos por Kim e col. (13) com cisplatina, vimblastina e bleomicina e uma taxa de RT de 91,8% com RC de 68,9%. Rabinovich e col. (22) descreveram os piores resultados com cisplatina, bleomicina e vincristina com uma taxa de RT de apenas 23% e nenhuma paciente com RC.

Os esquemas terapêuticos mais usados foram vincristina/bleomicina/cisplatina e bleomicina/ ifosfamida/ cisplatina.

2 - Quanto à ressecabilidade

A quimioterapia neo-adjuvante provocou uma redução no

tamanho do tumor primário, e cerca de 60% a 70% dos tumores irresssecáveis tornaram-se ressecáveis (4, 20, 32).

3 - Quanto à sobrevida

Os resultados obtidos com quimioterapia neo-adjuvante na literatura foram controversos em relação à sobrevida. Em 3 anos a maioria dos trabalhos mostraram diferença estatisticamente significativa nas pacientes que foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante (26, 33). Poucos trabalhos relataram maus resultados (37).

Na literatura mundial, poucos são os trabalhos que relataram o uso da quimioterapia neo-adjuvante com acompanhamento por 5 anos, sendo os resultados da literatura bastante controversos. Falta ainda um maior número de trabalhos prospectivos e randomizados (28, 13, 2, 7).

4 - Perspectivas futuras

Para Pinheiro e Guimarães (21) o futuro do tratamento do câncer avançado de colo uterino está na quimioterapia neo-adjuvante.

Omura (18) ressalta que a procura por novos medicamentos, verdadeiramente ativos, deve continuar.

Drogas promissoras como topotecam, dibromodulcitol, taxotere, estão sendo testadas.

Summary

Cancer of the uterine cervix is a prevalent disease in developing countries. In Brazil, it is the second most frequent cancer among the female population after skin neoplasms, only. Unfortunately most cases present on stage III, and neoadjuvant chemotherapy may be used in the treatment of this advanced lesions. A review of the national and foreign literature in the last 10 years demonstrated large variations in the results. Complete response rate ranged from 0% to 68,9% (median of 20%) and the total response rates went from 23% to 91,8% (median of 60%). Neoadjuvant chemotherapy increased surgical ressecability in most literature series as well as 3 year survival rates. However no benefits in 5 year survival has been proved, yet.

Referências bibliográficas

- 1 - ALBERTS, D. S. - Cisplatin in advanced cancer of the cervix: an update. *Semin Oncol.*, 18(1):11-24, 1991.
- 2 - BRUNET, J. et al. - Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol.*, 34(7):941-4, 1995.
- 3 - BUXTON, J. - Cervical cancer. *Oncol Commun.*, 2(7):5, 1989.
- 4 - BUXTON, J. et al. - The role of ifosfamide in cervical cancer. *Semin Oncol.*, 16:60-7, 1989.
- 5 - CARDENAS, J. et al. - Neoadjuvant chemotherapy+radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IIIB cervical carcinoma. Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 11:232, 1992.
- 6 - CERVELINO, J. C. et al. - Cisplatin and ifosfamide in patient with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol.*, 34(2):257-9, 1995.
- 7 - CHIARA, S. et al. - Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol.*, 17(4):294-7, 1994.
- 8 - ELLIOT, P. - Lymph node metastases, cell type, age, HPV status and type, neoadjuvant chemotherapy and treatment failures in cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet.*, 49:17-25, 1995.
- 9 - GARZA, J. G. et al. - Neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide+mesna+5-fluoracil+radiotherapy in stage IIB/IV cervix carcinoma. 3rd International Congress on Neoadjuvant Chemotherapy Paris-France, February 6-9, 1991.
- 10 - GARZETTI, G. G. et al. - Influence of neoadjuvant polychemotherapy on natural killer cell activity in patients with locally advanced cervical squamous carcinoma. *Gynecol Oncol.*, 52(1):39-43, 1994.
- 11 - GIANNONE, L. et al. - And combination chemotherapy for patients with advanced carcinoma of the cervix: trial of mitomycin c, vincristine, bleomycin cisplatin. *Gynecol Oncol.*, 26:178-82, 1987.
- 12 - KIM, S. J. et al. - Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage IB, IIA and IIB with bulky tumor. *Gynecol Oncol.*, 29:321-32, 1988.
- 13 - KIM, S. J. - Multimodal treatment for the locally advanced stage IB, IIA, IIB patients of cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet.*, 49:49-57, 1995.
- 14 - KIRSTEN, F. et al. - Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Br J Obstet Gynecol.*, 94:583-8, 1987.
- 15 - KUEHNLE, J. et al. - Neoadjuvant therapy for cervical cancer. *Semin Oncol.*, 19:94-8, 1992.
- 16 - KUMAR, L. et al. - Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol.*, 54(3):307-15, 1994.
- 17 - LARA, P. C. et al. - Cisplatin-ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB cervical uterine squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 26:36-8, 1990.
- 18 - OMURA, G. A. - Chemotherapy for cervix cancer. *Semin Oncol.*, 21:54-62, 1994.

- 19 - PANICI, P. B. et al. - *Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study*. Obstet Gynecol., 71(3):344-8, 1988.
- 20 - PANICI, P. B. et al. - *Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer*. Cancer, 67:372-9, 1991.
- 21 - PINHEIRO, W. S.; GUIMARÃES, J. Q. R. - *Câncer do colo uterino: quimioterapia*. In: Halbe, H. W. Tratado de ginecologia. São Paulo. Editora Roca, vol. 2, pg.1832-9; 1994.
- 22 - RABINOVICH, M. G. et al. - *Neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma*. Obst Gynecol., 78:685-8, 1991.
- 23 - SARDI, J. E. et al. - *Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uterine*. Gynecol Oncol., 38:486-93, 1990.
- 24 - SARDI, J. E. et al. - *Results of a phase II trial with neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the cervix uteri*. Gynecol Oncol., 31:256-61, 1988.
- 25 - SCHUNEMANN, Jr. E. et al. - *Estudo preliminar de quimioterapia neo-adjuvante (pré-operatório) no carcinoma de colo de útero avançado*. XI Congresso Brasileiro de Oncologia, 1987.
- 26 - SYMONDS, R. P. et al. - *Combination chemotherapy prior to radical radiotherapy for stage III and IV carcinoma of the cervix*. Clin Radiol., 38:273-4, 1987.
- 27 - SOUEN, J. S. - *Conduta frente ao carcinoma avançado do colo*. Feminina, 23:921-8, 1995.
- 28 - SOUHAMI, L. et al. - *A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix*. J Clin Oncol., 9:970-7, 1991.
- 29 - TATTERSALL, M. H. et al. - *Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer*. J Clin Oncol., 13(2):444-51, 1995.
- 30 - THIGPEN, T. - *Cisplatinun in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix*. Cancer, 48:899-903, 1981.
- 31 - THIGPEN, T. - *The role of ifosfamide in gynecologic cancer*. Semin Oncol., 19(1):30-4, 1992.
- 32 - TOBIAS, J. et al. - *Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer*. Cancer Chemother Pharmacol., 26:59-62, 1990.
- 33 - VALLE, J. C. et al. - *Tratamento do câncer do colo do útero estágio III com adriamicina, bleomicina e cisplatina (ABC) neo-adjuvante, histerectomia radical modificada e ABC adjuvante*. Rev Bras Cancerol., 33(2):99-111, 1987.
- 34 - VERMORKEN, S. B. - *The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix; a review*. Int J Gynecol Cancer, 3:129-42, 1993.
- 35 - VERMORKEN, J. B. - *Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in cervical cancer: still promising?* Ann Oncol., 3:97-101, 1992.
- 36 - WITTES, R. E. - *Adjuvant chemotherapy: clinical trials and laboratory models*. Cancer Treat Rep., 70:87-103, 1986.
- 37 - ZANETTA, G. et al. - *Three-years results after neoadjuvant chemotherapy, radical surgery, and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma*. Obstet Gynecol., 82:447-50, 1993.