

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES PORTADORAS DE
CÂNCER DE COLO UTERINO LOCALMENTE AVANÇADO, TRATADAS
COM RADIOQUIMIOTERAPIA DEFINITIVA COM ESQUEMA
CISPLATINA/GENCITABINA VERSUS CISPLATINA SEMANAL**

FLÁVIA MOTA DE ALENCAR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente em
Parceria com a Santa Casa de Misericórdia de Maceió, para
obtenção de título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

A368 Alencar, Flávia Mota de

Análise de sobrevida das pacientes portadoras de câncer de colo uterino localmente avançado, tratadas com radioquimioterapia definitiva com esquema Cisplatina/Gencitabina versus cisplatina semanal / Flávia Mota de Alencar – São Paulo, 2020.

73p.

Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Alexandre André Balieiro Anastácio da Costa

Descritores. 1. Neoplasias do colo de útero/Uterine Cervical Neoplasms. 2. Radioterapia/Radiotherapy. 3. Quimioterapia/Drug Therapy. 4. Análise de sobrevida/Survival Analysis. 5. Estudos de Coortes/Cohort Studies. 6. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

Dedido este trabalho a Deus, incondicionalmente, e a Nossa Mãe, Nossa Senhora!

A minha família, que é minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tudo; a meu marido e meus filhos Bernardo e Beatriz, pelo apoio e amor; ao meu orientador Dr. Alexandre, por toda dedicação e ensinamentos.

RESUMO

Alencar FM. **Análise de sobrevida das pacientes portadoras de câncer de colo uterino localmente avançado, tratadas com radioquimioterapia definitiva com esquema Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina semanal.** [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió; 2020.

Introdução: o tratamento de mulheres com câncer de colo de útero avançado ainda é um desafio, sendo a recidiva pélvica com ou sem recidiva sistêmica um problema frequente para essas pacientes. Apesar dos resultados encorajadores dos estudos de quimioterapia de consolidação e de combinação de drogas com a platina durante a radioquimioterapia concomitante, os resultados ainda não foram incorporados à prática clínica de forma padrão. **Objetivos:** avaliar a sobrevida global das pacientes portadoras de câncer de colo de útero tratadas com radioquimioterapia seguida e das tratadas com radioquimioterapia seguida por quimioterapia de consolidação, na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, entre o período de janeiro de 2012 e dezembro de 2017. Avaliar também a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta entre esses dois grupos; correlacionando fatores prognósticos clínicos e patológicos que pudessem interferir nos desfechos acima citados. **Metodologia:** trata-se de estudo retrospectivo, a partir da análise de prontuários de pacientes portadoras de câncer de colo de útero estágios IB2 a IVB pela FIGO 2010 (sendo IVB apenas as com comprometimento de linfonodo paraaórtico), tratadas na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, entre o período de janeiro de 2012 e dezembro de 2017, com radioquimioterapia com cisplatina semanal 40mg/m² (braço padrão) versus cisplatina 40mg/m² e gencitabina 125mg/m², uma vez por semana, durante as 6 semanas concomitantes à radioterapia, seguido de quimioterapia de consolidação com cisplatina 50mg/m² no dia 1 e gencitabina 1.000mg/m² nos dias 1 e 8. **Resultados:** 397 prontuários de pacientes foram incluídos. Com um tempo de seguimento mediano de 47,6 meses, a sobrevida global mediana foi de 88,3 meses (IC 95%, 83,4-93,2) para as pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, versus 73,7 meses (IC 95%, 67,6-79,7) para aquelas que não fizeram a consolidação (p=0,139). A quimioterapia de consolidação

conferiu uma redução do risco de óbito de 32%, mas que não alcançou significância estatística [HR= 0,68; IC95%,0,43-1,08); p= 0,109]. A sobrevida livre de progressão é de 85,1 meses (IC 95%, 79,7-90,4) para o braço da consolidação versus 72,1 meses (IC 95%, 65,8-78,6) para as sem consolidação (p=0,357). Ao ser realizada análise univariada e multivariada, observamos que doença no estágio IB a IIB (FIGO 2010) foi a única variável que obteve ganho estatístico em sobrevida global, sobrevida livre de progressão, bem como em sobrevida livre de recorrência à distância e sobrevida livre de recorrência locorregional com a incorporação da quimioterapia de consolidação. Apesar do comprometimento linfonodal ter se mostrado associado à pior sobrevida global na análise univariada, não foi realizada análise multivariada, pelo baixo número de dados registrados (status desconhecido em 68% dos casos), o que poderia interferir no resultado estatístico. Não houve diferença nas taxas de resposta clínica (TRC) em relação àquelas que fizeram ou não quimioterapia de consolidação, sendo 92,8% versus 89,7% (p 0,312), respectivamente.

Conclusão: o presente estudo não mostrou benefício do acréscimo de quimioterapia de consolidação em pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioquimioterapia definitiva, apesar das sobrevidas global e livre de progressão no grupo da combinação de drogas e quimioterapia de consolidação serem numericamente superiores.

Descritores. Neoplasias do colo de útero. Radioterapia. Quimioterapia. Análise de sobrevida. Estudos de Coortes. Estudos Retrospectivos.

ABSTRACT

Alencar FM. **[Survival analysis of patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive radiochemotherapy with Cisplatin/Gencitabine versus weekly Cisplatin].**

São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com Santa Casa de Misericórdia de Maceió; 2020.

Introduction: the treatment of advanced cervical cancer is still a challenge, with pelvic recurrence with or without systemic recurrence being a frequent problem for these patients. Despite the encouraging results of consolidation chemotherapy and platinum drug combination studies during concomitant radiotherapy, the results have not yet been incorporated into clinical practice in a standard way. **Objectives:** assess the overall survival of patients with cervical cancer treated with chemoradiotherapy and those treated with chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy, at Santa Casa de Misericórdia in Maceio, between January 2012 and December 2017. Assess the progression-free survival and response rate between these two groups; correlating clinical and pathological prognostic factors that could interfere with the mentioned outcomes.

Methodology: this is a retrospective study, based on the analysis of medical records of patients with cervical cancer stages IB2 to IVB by FIGO 2010 (IVB being only those with involvement of the paraaortic lymph node), treated at Santa Casa de Misericórdia de Maceio, between January 2012 and December 2017, with radiotherapy with cisplatin 40mg/m² weekly (standard arm) versus cisplatin 40mg/m² and gemcitabine 125mg/m², once a week, during the 6 weeks concomitant to radiotherapy, followed by consolidation chemotherapy with cisplatin 50mg/m² on day 1 and gemcitabine 1,000mg/m² on days 1 and 8. **Results:** 397 patient records were included. With a median follow-up of 47.6 months, the median overall survival was 88.3 months (95% CI, 83.4-93.2) for patients undergoing consolidation chemotherapy, versus 73.7 months (95% CI, 67.6-79.7) for those who did not (p = 0.139). Consolidation chemotherapy reduced the risk of death by 32%, but did not reach statistical significance [HR= 0.68; IC95%,0.43-1.08); p= 0.109]. Progression-free survival is 85.1 months (95% CI, 79.7-90.4) for the consolidation arm versus 72.1 months (95% CI, 65.8-78.6) for those without consolidation (p = 0.357). When univariate and

multivariate analysis was performed, we observed that disease stage IB to IIB (FIGO 2010) was the only variable that obtained statistical gain in overall survival, progression-free survival, as well as in distant metastasis free survival and locoregional disease free survival with the incorporation of consolidation chemotherapy. Although lymph node involvement was shown to be associated with worse overall survival in univariate analysis, multivariate analysis was not performed, due to the low number of data recorded (status unknown in 68% of cases), which could interfere with the statistical result. There was no difference in the rates of clinical response (CRT) in relation to those who did or did not undergo consolidation chemotherapy, with 92.8% versus 89.7% (p 0.312), respectively. **Conclusion:** the present study did not show any benefit from the addition of consolidation chemotherapy in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy, despite the overall and progression-free survival in the drug combination and consolidation chemotherapy group being numerically superior.

Keywords. Uterine Cervical Neoplasms. Radiotherapy. Drug Therapy. Survival Analysis. Cohort Studies. Retrospective Studies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida Global de todas as pacientes.....	28
Figura 2	Sobrevida Global, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação.....	29
Figura 3	Sobrevida Global, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia	30
Figura 4	Sobrevida Global das pacientes com doença estágio IB-IIB versus doença IIIA-IVb (linfonodo paraórtico)	31
Figura 5	Sobrevida Global das pacientes com e sem comprometimento linfonodal .	31
Figura 6	Sobrevida Livre de Progressão de todas as pacientes.....	34
Figura 7	Sobrevida Livre de Progressão, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação	35
Figura 8	Sobrevida Livre de Progressão, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia	35
Figura 9	Sobrevida Livre de Progressão das pacientes com doença estágio IB-IIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraórtico)	36
Figura 10	Sobrevida Livre de Progressão das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.....	37
Figura 11	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância de todas as pacientes	39

Figura 12	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação.....	39
Figura 13	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia	40
Figura 14	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com doença estágio IB-IIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraórtico)	41
Figura 15	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.....	41
Figura 16	Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional de todas as pacientes.....	44
Figura 17	Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação	45
Figura 18	Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia	45
Figura 19	Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional das pacientes com doença estágio IB-IIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraórtico)	46
Figura 20	Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.....	46
Figura 21	Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com ou sem quimioterapia de consolidação nos subgrupos estádios IB-IIB e IIIA-IVB (linfonodo paraaórtico apenas)	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e patológicas das 397 pacientes	23
Tabela 2	Características das Pacientes com ou sem Quimioterapia de Consolidação	25
Tabela 3	Características das Pacientes CDDP x CDDP/Gencitabina (QT concomitante à RXT).....	27
Tabela 4	Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Global	33
Tabela 5	Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Progressão.....	38
Tabela 6	Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Recorrência à Distância	43
Tabela 7	Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional.....	48
Tabela 8	Teste de associação entre as características clínicas e resposta clínica após o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes.....	51
Tabela 9	Teste de associação entre as características clínicas e resposta completa após o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes	53
Tabela 10	Comparação entre o atual estudo e os 3 estudos randomizados em câncer de colo uterino submetidas à radioquimioterapia e quimioterapia de consolidação	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papiloma Vírus Humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET-CT	Tomografia por Emissão de Prótons
RXT	Radioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results on cancer
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SLRD	Sobrevida Livre de Recorrência à Distância
SLRL	Sobrevida Livre de Recorrência Local
TC	Tomografia Computadorizada
TRC	Taxa de Resposta Clínica
TRCC	Taxa de Resposta Clínica Completa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia e fatores de risco do câncer de colo de útero	1
1.2	Estadiamento e diagnóstico	2
1.3	Tratamento do câncer de colo de útero	5
1.3.1	Radioquimioterapia definitiva	6
1.3.2	Quimioterapia Neoadjuvante	7
1.3.3	Radioquimioterapia definitiva com quimioterapia de consolidação	8
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Geral	18
2.2	Objetivos Específicos	18
3	METODOLOGIA	19
3.1	Desenho do Estudo	19
3.2	Casuística	19
3.2.1	Critérios de Inclusão	19
3.2.2	Critérios de Exclusão	20
3.3	Análise Estatística	20
4	RESULTADOS	22
4.1	Características das pacientes	22
4.2	Sobrevida global	28
4.3	Sobrevida livre de progressão	34
4.4	Sobrevida livre de recorrência à distância	39
4.5	Sobrevida livre de recorrência locorregional	44
4.6	Análise de subgrupo	49
4.7	Resposta ao tratamento de radioquimioterapia	49
4.7.1	Resposta clínica	50
4.7.2	Resposta clínica completa	52

5	DISCUSSÃO.....	54
5.1	Características das pacientes	54
5.1.1	Comprometimento linfonodal.....	55
5.2	Sobrevida global e Sobrevida livre de progressão	55
5.3	Sobrevida livre de recorrência à distância e Sobrevida livre de recorrência locorregional	58
5.4	Aderência ao Tratamento/ Toxicidade	59
5.5	Resposta ao Tratamento	60
5.6	Dados sobre a Radioterapia.....	61
5.7	Considerações Finais	61
6	CONCLUSÃO	64
7	REFERÊNCIAS.....	65

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta de dados

1 INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O câncer de colo uterino é a quarta neoplasia mais comum em mulheres, sendo 85% dos casos encontrados nos países em desenvolvimento, onde lideram as causas de morte por câncer entre as mulheres) (International Agency for Research on Cancer IARC 2018; Siegel et al. 2019). O número de casos novos de câncer do colo do útero estimados pelo INCA para o Brasil em 2020 é de 16.710. Na região do nordeste, esta neoplasia ocupa a segunda posição mais frequente, perdendo apenas para os tumores de mama, quando examinados os cânceres não-pele na população feminina (Ministério da Saúde 2020, National Cancer Institute-NCI 2020).

O tipo histológico predominante é o carcinoma epidermóide, comprometendo 69% das mulheres com diagnóstico de câncer de colo de útero, seguido pelo adenocarcinoma, em 25% dos casos (Ries et al. 2007). Nos países em desenvolvimento há um declínio na incidência e mortalidade do carcinoma epidermóide de colo de útero, devido às políticas de rastreamento. Houve incremento na incidência do adenocarcinoma, visto que não apresentou a mesma sensibilidade no diagnóstico à colpocitologia oncótica (Sasieni et al. 2009).

A infecção crônica pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) tem papel central na patogênese tumoral, estando presente em cerca de 99,7% das mulheres diagnosticadas, tanto para a histologia epidermóide quanto para adenocarcinoma (Walboomers et al. 2009). Outros fatores contribuem para o desenvolvimento do câncer de colo de útero, principalmente quando consideramos a histologia epidermóide: início precoce da vida sexual (mulheres que iniciaram antes dos 16 anos de idade têm um risco maior de desenvolver câncer de colo de útero em relação às que iniciaram suas atividades sexuais após os 20 anos de idade ou mais), existência de múltiplos parceiros sexuais e história prévia de outras infecções sexualmente transmissíveis. Na histologia adenocarcinoma, esses fatores sexuais e socioeconômicos parecem estar menos relacionados à ocorrência da doença (Brinton et al. 1993).

A vacinação contra o HPV tem papel importante na redução da incidência de câncer de colo de útero, bem como na incidência de lesões precursoras, sendo, assim, uma estratégia custo-efetiva (Garland et al. 2007; FUTURE II Study Group 2007; Kim e Goldie 2008; Paavonen et al. 2009; Hildesheim et al. 2014). Como há uma latência de cerca de 10 a 15 anos entre a infecção pelo vírus e o diagnóstico clínico do câncer, é necessário um tempo para que a redução na incidência causada pela vacinação seja evidente. No Brasil, a vacina quadrivalente encontra-se disponível no calendário nacional de vacinação e inclui como público-alvo meninos entre 11 a 14 anos de idade e meninas entre 09 e 14 anos de idade, que devem receber duas doses com intervalo de 06 meses; além de mulheres portadoras do vírus HIV entre 09 e 26 anos, que devem receber 03 doses (com 02 e 06 meses de intervalo da primeira) (Ministério da Saúde 2014).

1.2 ESTADIAMENTO E DIAGNÓSTICO

O estadiamento clínico é determinado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) associada a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Foi atualizado em 2018, de forma a incluir os achados patológicos e de exames de imagem no estadiamento (Bhatla et al. 2019).

Dessa forma, o câncer de colo de útero deve ser estadiado como:

0: carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial grau III.

IA/T1a: carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm;

IA1/T1a1: invasão do estroma ≤ 3 mm;

IA2/T1a2: invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm;

IB/T1b: carcinoma invasivo confinado ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estágio IA;

IB1/T1b1: carcinoma invasivo ≥ 5 mm de invasão estromal, e < 2 cm na maior dimensão;

IB2/T1b1: carcinoma invasivo ≥ 2 cm de invasão estromal e < 4 cm na maior dimensão;

IB3/T1b2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maior dimensão.

II/T2: tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina;

IIA/T2a: sem invasão de paramétrios;

IIA1/T2a1: carcinoma invasivo < 4 cm na maior dimensão;

IIA2/T2a2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maior dimensão;

IIB/T2b: com invasão óbvia de paramétrios.

III/T3: tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou linfonodos para-aórticos;

IIIA/T3a: envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica;

IIB/T3b: extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (exceto se sabidamente por outra causa);

IIIC/N1: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (especificado se “r” se achado de imagem ou “p” se achado patológico);

IIIC1/N1: metástases apenas em linfonodos pélvicos;

IIIC2/N1: metástases em linfonodos para-aórticos.

IV: extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado no estágio IV;

IVA/T4: invasão de órgãos adjacentes;

IVB/M1: doença à distância.

Porém a maior parte dos estudos que aqui serão discutidos se baseiam no estadiamento FIGO/AJCC TNM *staging* 2010 (Pecorelli 2010), que se baseava principalmente nos achados do exame físico, e consiste em:

0: carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial grau III.

IA/T1a: carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm e a extensão ≤ 7 mm;

IA1/T1a1: invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm;

IA2/T1a2: invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm;

IB/T1b: lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estágio IA;

IB1/T1b1: lesão clínica ≤ 4 cm;

IB2/T1b2: lesão > 4 cm.

II/T2: tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina;

IIA/T2a: sem invasão de paramétrios;

IIA1/T2a1: lesão clínica ≤ 4 cm; **IIA2/T2a2:** lesão clínica > 4 cm;

IIb/T2b: com invasão óbvia de paramétrios.

III/T3: tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante;

IIIA/T3a: envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica;

IIb/T3b: extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante;

IIb/N1: metástases para linfonodos regionais.

IV: extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto.

IVA/T4: invasão de órgãos adjacentes;

IVb/M1: doença à distância.

Agrupamento:

I: T1N0M0; **IA:** T1aN0M0; **IA1:** T1a1N0M0; **IA2:** T1a2N0M0; **IB:** T1bN0M0; **IB1:** T1b1N0M0; **IB2:** T1b2N0M0; **II:** T2N0M0; **IIA:** T2aN0M0; **IIA1:** T2a1N0M0; **IIA2:** T2a2N0M0; **IIb:** T2bN0M0; **III:** T3N0M0; **IIIA:** T3aN0M0; **IIb:** T3bN0-1M0, T1-3N1M0; **IVA:** T4N0-1M0; **IVb:** T1-3N0-1M1

Por ser uma patologia predominante em países em desenvolvimento, onde os recursos e acesso à saúde são limitados, até poucos anos, a FIGO determinava que para o estadiamento do câncer de colo de útero fossem feitos colposcopia, biópsia da lesão de colo de útero e exames laboratoriais (hemograma, função hepática, renal e eletrólitos) para estadiamento do câncer de colo de útero. Cistoscopia e retossigmoidoscopia deveriam ser realizados apenas para as pacientes com suspeita clínica de invasão de parede de bexiga e reto, respectivamente (Pecorelli 2009).

Porém, após a atualização do estadiamento FIGO em 2018 os exames de imagem foram incorporados no estadiamento dessas pacientes. Sendo assim, indica-se tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome total, ou tomografia por emissão de prótons (PET-CT) quando disponível, além da ressonância magnética (RNM) da pelve para melhor avaliação de infiltração local da doença (Sala et al. 2015; Bhatla et al. 2019). O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) determina que os pacientes com estadiamento clínico/cirúrgico I devem ser submetidos à radiografia de tórax, RNM pelve (preferencial para estágio IB2), além de TC tórax, abdome e pelve ou PET-CT para estadiamento; e as pacientes com estágio clínico II a IV devem ser submetidas ao PET-CT (preferencialmente)

ou TC tórax, abdome e pelve. A RNM pelve para estas pacientes deverá ser opcional, a fim de melhor avaliar a extensão de doença local. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).

1.3 TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O tratamento primário para o câncer de colo uterino localizado pode ser cirúrgico ou com quimiorradioterapia concomitantes. A cirurgia está reservada para pacientes com lesões pequenas, estádios IA1, IB1, IB2 e casos selecionados de IIA1, bem como para pacientes que desejam preservar fertilidade (Landoni et al. 1997; ACOG *practice bulletin* 2002; Bansal et al. 2009).

Para as pacientes com doença localmente avançada, estádios clínicos IB3 (antigo IB2 pela FIGO 2010) a IVA, a radioterapia com quimioterapia concomitante é o tratamento de escolha. Cinco grandes estudos clínicos demonstraram a superioridade em sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) nas pacientes tratadas com tratamento combinado, principalmente com os esquemas baseados em cisplatina (Keys et al. 1999; Morris et al. 1999; Whitney et al. 1999; Rose et al. 1999; Peters et al. 2000). Recente estudo fase III também corrobora o uso de radioquimioterapia definitivos, com uma sobrevida livre de progressão que foi pior para as pacientes que se submeteram a tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia (SLP 69,3% versus 76,7% em 5 anos) (Gupta et al. 2018).

Para as pacientes que possuem lesões pequenas e ressecáveis, e possuem contraindicação à cirurgia, o tratamento radioquimioterápico, também, se impõe (Baalbergen et al. 2010).

A radioterapia e/ou quimiorradioterapia pélvica, frequentemente, levam à falência ovariana nas mulheres em pré-menopausa. Assim, para preservação hormonal, sugere-se que as pacientes com menos de 45 anos de idade e portadores de carcinoma epidermóide de colo de útero sejam submetidas à transposição cirúrgica ovariana antes do início da radioterapia pélvica (Morice et al. 2000; Pahisa et al. 2008; Wo e Viswanathan 2009).

1.3.1 Radioquimioterapia definitiva

Desde meados de 1999, quando foram publicados os estudos mostrando a superioridade em sobrevida livre de progressão e sobrevida global da combinação de

radioterapia e quimioterapia em relação às que tinham sido submetidas à cirurgia, o tratamento combinado de radioquimioterapia definitiva tornou-se o padrão para o tratamento das pacientes estadiamento II a IVA (Keys et al. 1999; Morris et al. 1999; Whitney et al. 1999; Rose et al. 1999; Thomas 1999; Peters et al. 2000; Eifel et al. 2004; Rose et al. 2007; Stehman et al. 2007; CCCMAC *Metaanalysis Group* 2008).

A adição de um agente quimioterápico durante a radioterapia age causando uma radiosensibilização das células tumorais, tanto por citotoxicidade direta das células tumorais quanto por inibição do reparo de danos induzidos por radiação (Rose et al. 1999).

Uma metanálise em 2010 comparou as pacientes que haviam feito radioterapia isolada com as receberam quimioterapia concomitante à radioterapia, e observou redução do risco de morte (*hazard ratio* [HR] 0.69, 95% CI 0.61-0.77), redução do risco de recorrência (HR 0.66, 95% CI 0.59-0.73), redução do risco de recorrência local (*odds ratio* [OR] 0.59, 95% CI 0.50-0.69) e tendência de redução de recidiva à distância (OR 0.81, 95% CI 0.65-1.01) a favor do grupo da radioquimioterapia (CCCMAC *Metaanalysis Group* 2010).

Vários esquemas têm sido estudados, tanto com cisplatina isolada ou combinada a outras drogas, como fluorouracil, e todos resultam num decréscimo que varia de 30 a 50% do risco de morte destas pacientes quando comparado a radioterapia isolada, mas com aumento expressivo de toxicidade quando usamos mais de uma droga combinada à radioterapia (Whitney et al. 1999; Rose et al. 1999, Thomas 1999; Peters et al. 2000; Eifel et al. 2004; Rose et al. 2007; *Metaanalysis Group* 2008).

Um estudo retrospectivo constatou que pacientes consideradas de alto risco, como as com comprometimento linfonodal e/ou com estadiamento FIGO avançados, têm um risco de 40% de recidiva à distância, e esse risco diminui com a quantidade de ciclos de quimioterapia que conseguiam fazer concomitantes à radioterapia (Schmid et al. 2014). Além disso, estudos evidenciaram que o risco de recidiva à distância era maior que recidiva local nessas pacientes de alto risco (Kobayashi et al. 2016).

Então, observando que as recidivas de doença ocorriam principalmente fora do campo irradiado e no intuito de otimizar o controle à distância, intensificar o esquema de quimioterapia foi o racional para os estudos que vieram a seguir, trazendo o conceito de quimioterapia de consolidação: quando se utiliza a quimioterapia após o término da radioquimioterapia padrão. Outro conceito também estudado, principalmente em países

em desenvolvimento, onde o tempo para início da radioterapia é longo, é o de quimioterapia neoadjuvante.

1.3.2 Quimioterapia neoadjuvante

O uso da quimioterapia neoadjuvante, antes da radioterapia tem o racional de, potencialmente, erradicar metástase subclínica à distância, reduzir o tamanho do tumor e a distorção correta da anatomia pélvica e, finalmente, permitir melhor entrega de radiação. Há pouco mais de 20 estudos clínicos randomizados que abordam o papel da quimioterapia neoadjuvante antes da radioterapia pélvica. Lapresa et al. (2015) fizeram uma revisão, mas todos com resultados frustos; apenas os com carboplatina e paclitaxel em dose densa trouxeram resultados promissores.

Quarenta e cinco pacientes em estágio FIGO IB2-IVA, sendo 25 pacientes (55,5%) estágio IIB e 9 casos (20,0%) estágio III, receberam quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel 80 mg/m² e carboplatina AUC 2, por 6 semanas, seguido de radioterapia IMRT. Envolvimento de linfonodos pélvicos foi documentado em 38 (84,4%) pacientes. Posteriormente, as pacientes responsivas foram submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica-aórtica. Resposta patológica completa, objetivo primário do estudo, foi documentada em 18 dos 40 pacientes (45,0%). Sobrevida Livre de progressão e global aos três anos foram 66,0% e 86,0%, respectivamente. Toxicidade hematológica graus 3/4 após a quimioterapia neoadjuvante ocorreu em apenas 4 pacientes; sendo considerado um tratamento seguro e eficaz (Ferrandina et al. 2018).

Outro estudo que aborda o conceito de quimioterapia neoadjuvante seguido de radioquimioterapia é um estudo brasileiro, fase II, em que 107 pacientes foram randomizadas para 3 ciclos de quimioterapia neoadjuvante com cisplatina 50mg/m² no dia 1 e gencitabina 1.000mg/m² nos dias 1 e 8, a cada 21 dias, seguido de radioquimioterapia com cisplatina semanal; ou para o braço controle de radioquimioterapia padrão com cisplatina semanal (da Costa et al. 2019). Com seguimento mediano de 37,1 meses, e apesar dos resultados encorajadores de estudo fase II semelhante prévio (de Azevedo et al. 2017), que atingiu taxa de resposta de 81% e sobrevida livre de progressão em 3 anos de 53,9%, os resultados desse estudo randomizado foram negativos, com piores desfechos de sobrevida livre de progressão em 3 anos (objetivo primário do estudo, 40,9% no braço da neoadjuvância versus 60,4% braço radioquimioterapia padrão [HR 1,84; IC95%, 1,04 a 3,26;

P = 0,033]], sobrevida global em 3 anos (60,7% no braço da neoadjuvância versus 86,8% braço radioquimioterapia padrão [HR 2,79; IC95%, 1,29 a 6,01; P = 0,006]), e taxa de resposta (56,3% versus 80,3%, p=0,008) para o grupo da quimioterapia neoadjuvante.

Estudo randomizado fase III em recrutamento, o INTERLACE (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01566240), ajudará a confirmar se esta é uma opção viável de tratamento.

Há ainda o racional do uso da quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia, mas esse conceito também foi abandonado da prática clínica após estudo randomizado incluindo 620 pacientes com estágio FIGO IB2-IIb; que randomizou entre quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia (braço 1, N = 311 pacientes) ou quimiorradioterapia concomitante padrão (braço 2, N = 309 pacientes). As pacientes receberam três ciclos de carboplatina mais paclitaxel seguido de cirurgia, podendo ser utilizado ainda radioterapia adjuvante caso necessário (braço 1), e o braço de quimiorradioterapia recebeu cisplatina semanal durante 5 semanas em conjunto com radioterapia externa e braquiterapia em altas doses (braço 2). A sobrevida global em 5 anos foi de 72% no braço 1 e 76% no braço 2 (não estatisticamente significativa, diferença = 4,0% (IC 95%: -4% - 12%); HR 0,87; IC 95%, 0,65-0,15; p = 0,332) (Kenter et al. 2019).

1.3.3 Radioquimioterapia com quimioterapia de consolidação

A recidiva à distância ainda é comum nessas pacientes com câncer de colo de útero avançado, e a quimioterapia de consolidação após radioquimioterapia entra nesse cenário como uma possibilidade de intensificar o controle da doença micrometastática.

São poucos os estudos sobre quimioterapia de consolidação em pacientes com câncer de colo de útero, sendo a maioria deles, estudos fase II ou retrospectivos.

Um dos primeiros estudos abordando a consolidação foi publicado em 2003, em que 926 pacientes com carcinoma localmente avançado do colo do útero, FIGO estágio IIB-IVA, foram randomizados em quatro braços: Braço 1= radioterapia convencional (RT); Braço 2= RT e quimioterapia adjuvante; Braço 3= RT mais quimioterapia concomitante; Braço 4= RT mais quimioterapia concomitante e quimioterapia adjuvante. A quimioterapia simultânea consistia em mitomicina C, endovenosa, 10 mg/m² nos dias 1 e 29, e 5-fluorouracil, oral, 300 mg/dia nos dias 1-14 e 29-42 durante a RT. A quimioterapia adjuvante era composta por 5-fluorouracil via oral 200 mg/dia, por 4 semanas, acrescido de um descanso de 2 semanas, totalizando 3 ciclos de 6 semanas.

A sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos foi de 48,2%, 54,1%, 64,5% e 59,7% para os braços 1, 2, 3 e 4, respectivamente. A recorrência local foi de 25,5%, 20,6%, 14,3% e 17,6% para os braços 1, 2, 3 e 4, respectivamente, não sendo significativamente diferentes entre os quatro braços. O estudo serviu, portanto, para comprovar o benefício da adição da quimioterapia à radioterapia, mas não demonstrou ganho com o acréscimo da quimioterapia de consolidação (Lorvidhaya et al. 2003).

Nesse mesmo perfil, foi publicado em 2005, um estudo com 62 pacientes estágios IB2-bulky a IVa (FIGO 2010), dessa vez, com resultados mais animadores. As pacientes foram tratadas com 25 frações de radioterapia pélvica na dose 2Gy/dia, num total de 50Gy, além de braquiterapia “low-dose” com duas aplicações de 30Gy no ponto A (uma na segunda semana de radioterapia e outra com o intervalo de 3 semanas). O esquema de quimioterapia utilizado foi com 2 ciclos de cisplatina 75mg/m² em infusão intravenosa por 60 minutos; e ifosfamida na dose de 2.000mg/m², em infusão intravenosa de 24 horas, concomitantes à braquiterapia. Após término da braquiritradioterapia, as pacientes foram submetidas a mais 4 ciclos, também de cisplatina e ifosfamida, agora nas dosagens de 75mg/m² no D1 e 2.000mg/m² D1-D5, com intervalos de 21 dias entre os ciclos.

A grande maioria (82%) dos pacientes no estudo apresentavam estadiamento IB2-IIB ao diagnóstico, e não houve informação em relação ao status linfonodal dos mesmos.

Apenas cinquenta por cento dos pacientes conseguiu completar os 06 ciclos de quimioterapia previstos no estudo. O intervalo médio entre os ciclos de quimioterapia de consolidação foi de 24,4 dias, sendo que não houve redução de dose em nenhum dos pacientes.

O tratamento foi geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais mais frequentemente observados foram leucopenia, anemia, náuseas e vômitos. Foram detectadas leucopenias grau 3 e 4 em 25% e 11% dos casos, respectivamente. No entanto, neutropenia febril ocorreu em apenas 7 (11%) pacientes.

O estudo alcançou taxa de resposta completa em 100% das pacientes, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Com o acompanhamento médio de 49 meses, a sobrevida global da população estudada foi 88,7%. A sobrevida livre de doença foi de 88,7%, sendo considerado um esquema altamente eficiente e promissor (Vrdoljak et al. 2005).

No mesmo ano, estudo fase I/II avaliou sessenta e três pacientes com estadiamento IIB-IVA de câncer de colo de útero. As pacientes receberam 02 ciclos de cisplatina na dose de 50-80mg/ m², administrados nas semanas 1 e 5 durante a radioterapia, além de mais 02 ciclos de cisplatina (60-80 mg/ m²) por 1 dia e 5 -fluorouracil (600-800 mg/ m²) por 4 dias aos 1 e 2 meses após a conclusão da radioterapia. Braquiterapia também foi incluída no tratamento, e radioterapia campo estendido para região para-aórtica era permitido. O esquema foi bem tolerado (toxicidade aguda grau III pelo RTOG gastrointestinal de 2% e hematológica 10%), e os resultados encorajadores, com taxa de controle locorregional, sobrevida livre de metástases à distância e sobrevida global em 5 anos de 86%, 81% e 77%, respectivamente (Chung et al. 2005).

Em 2007, um estudo coreano fase II, utilizou cisplatina combinado a fluorouracil, e também obteve resultados encorajadores com a quimioterapia de consolidação, com taxas de resposta completa de 87%, e recidiva de doença em 17% das pacientes após 27 meses de seguimento mediano. (Choi et al. 2007). Posteriormente, Choi et al. em 2010 publicaram um estudo de casos pareados comparando o braço da quimiorradioterapia seguido de consolidação (grupo 1) com o braço controle de quimiorradioterapia concomitantes (grupo 2). Incluiu 39 casos em cada braço, entre os anos de 2001 e 2007, estádios clínicos IIB a IVA, sem linfonodomegalia paraaórtica, performance status ECOG 0 a 2 (Oken et al. 1982). Os braços foram pareados em relação à idade ao diagnóstico, estadiamento FIGO, histologia e ano que iniciaram o tratamento. Sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram os *end-points* primários, e toxicidade e padrão da recidiva (se local ou à distância) foram os *end-points* secundários.

Os pacientes foram submetidos à radioterapia pélvica com 50,4Gy no total (1,8Gy ao dia, cinco vezes por semana), seguido de “*high-dose*” braquiterapia (média de 24Gy no total no ponto A, com 4Gy por fração, duas vezes por semana, por 3 semanas), 4-5 semanas após o término da radioterapia.

A quimioterapia consistia em: cisplatina 60mg/m² em infusão intravenosa por 15 minutos no dia 1; e fluourouracil na dose de 1.000mg/m² por dia, administrados em infusão intravenosa de 12 horas entre os dias 1 a 5. A quimioterapia era repetida a cada 3 semanas, iniciando concomitante à radioterapia. Três ou seis ciclos de quimioterapia foram planejadas de acordo com a inclusão do estudo para quimioterapia de consolidação ou não.

Como uma alternativa, cisplatina semanal intravenosa na dose de 40mg/m² por 6 semanas poderia ser utilizada na fase concomitante à radioterapia.

Na população do estudo, cinquenta e três por cento eram estágio IIB e trinta e cinco por cento estágio III; setenta por cento apresentavam linfonodos pélvicos comprometidos.

Apenas 06 dos 78 pacientes não completaram o tratamento por toxicidade, sendo 02 no grupo que recebeu a quimioterapia de consolidação após a radioquimioterapia concomitante (grupo 1). A taxa de resposta completa foi semelhante entre os dois grupos na conclusão da radioterapia (79,5% para grupo 1 vs. 74,4% para o grupo 2, $p=0,59$) e aos 3 meses após a radioterapia (92,3% vs. 84,6%, $p=0,29$). No Grupo 1, a taxa de resposta completa 3 meses após o término da radioterapia foi superior à taxa de resposta ao término da radioterapia (92,3% vs. 79,5%, $p=0,06$). No entanto, esse achado na taxa de resposta também foi similarmente observado no grupo 2 (84,6% vs. 74,4%).

Durante um período médio de acompanhamento de 35 meses, 10 (25,6%) e 16 (41,0%) pacientes apresentaram progressão da doença nos Grupos 1 e 2, respectivamente. Recorrência à distância ocorreu com maior frequência no Grupo 2 do que no Grupo 1, embora não seja estatisticamente significativa (7,7% grupo 1 vs. 23,1% grupo 2, $p=0,06$). No entanto, não houve diferença na recorrência locorregional entre os dois grupos (5,1% grupo 1 vs. 10,3% grupo 2, $p=0,04$).

A taxa de sobrevida global foi maior no Grupo 1 do que no grupo 2 (92,7% vs. 69,9%, $p=0,042$), embora não haja diferença em sobrevida livre de progressão (70,1% vs. 55,1%, $p=0,079$). Após o ajuste para outros fatores em um modelo de Cox, o significado prognóstico da quimioterapia de consolidação ($p=0,043$) permaneceu, com uma taxa de risco de 0,20 (IC 95%, 0,04–0,95).

As toxicidades graus 3 e 4, pela classificação da OMS, mais comuns foram neutropenia (9,0%) e náuseas/vômitos (6,9%). Embora não seja estatisticamente significativa, neutropenia foi mais comum no grupo 1 do que no grupo 2 (10,9% vs. 4,7%, $p=0,07$) (Choi et al. 2010).

O maior estudo fase III internacional existente até o momento randomizou pacientes com câncer de colo uterino IIB a IVa (FIGO 2010) para um esquema mais intenso com a adição de uma segunda droga a concomitância à radioterapia, além de uma fase de quimioterapia de consolidação. O primeiro braço do estudo (braço “A”) consistiu em gencitabina mais quimiorradioterapia com cisplatina por 6 semanas. O outro grupo (braço

“B”) consistiu em quimiorradioterapia com cisplatina durante 6 semanas. Todos os pacientes receberam 28 frações de 1,8 Gy por dia, 5 dias por semana, durante as 6 semanas de quimiorradioterapia. Após a quimiorradioterapia, todos os pacientes foram programados para receber 30 a 35 Gy de braquiterapia a partir da semana 7. Após a braquiterapia e um descanso posterior de 2 semanas, os pacientes atribuídos aleatoriamente ao braço “A” receberam quimioterapia adjuvante com cisplatina 50 mg/m² no dia 1 mais gencitabina 1.000 mg/m² nos dias 1 e 8, a cada 3 semanas por dois ciclos (Duenas-Gonzalez et al. 2011).

O estudo foi realizado em 8 países em desenvolvimento (Argentina, Bósnia-Herzegovina, Índia, México, Paquistão, Panamá, Peru e Tailândia). 515 pacientes foram incluídos e recrutados entre maio/2002 e março/2004, tendo sido randomizados para os dois braços de tratamento. A dose mediana de radioterapia e braquiterapia foram semelhantes nos dois braços, mas a duração da radioterapia foi maior no braço A (49 dias; intervalo de QI, 44 a 55 dias) do que no braço B (45 dias; intervalo de QI, 42 a 50 dias; $P < 0,001$).

Os resultados foram encorajadores, com Sobrevida Livre de Progressão em 3 anos de 74,4% *versus* 65% para o braço com adição da gencitabina. O grupo experimental obteve ganho em Sobrevida Livre de Progressão ($\log$ -rank $P = .0227$; *hazard ratio* [HR], 0.68; 95% CI, 0.49 a 0.95), sobrevida global ($\log$ -rank $P = .0224$; HR, 0.68; 95% CI, 0.49 to 0.95), e tempo para progressão de doença ($\log$ -rank $P = .0012$; HR, 0.54; 95% CI, 0.37 a 0.79), às custas, porém, de uma maior toxicidade, sendo graus 3 e 4 mais comum no braço da adição da gencitabina: 86.5% *v* 46.3% ($P = .001$). Toxicidade hematológica graus 3 ou 4 foram predominantes no braço “A” (71,9% x 23,9%), sendo mais comum neutropenia. Em relação às toxicidades não hematológicas graus 3 ou 4, incluindo vômitos e diarreia, no braço “A” também foi mais frequente que no braço “B” ($P = 0,002$). Da mesma forma, análises exploratórias, nas quais a toxicidade foi avaliada separadamente entre o tratamento concomitante à radioterapia e a fase adjuvante, mostraram que o braço da adição da gencitabina apresentou mais toxicidade durante a fase concomitante à radioterapia, do que o braço “B”; e que a incidência de novas toxicidades na fase de tratamento adjuvante era geralmente baixo.

Apesar de ter sido evidenciado maior taxa de toxicidade, outros dados se mostram mais vantajosos no braço “A”, da adição da gencitabina: a taxa de resposta foi

numericamente maior, mas estatisticamente não significativa (95.8% versus 93.4%; $P = .249$); a taxa de recidiva local foi menor no braço “A” (11,2%) em relação ao braço “B” (16,4%), mas essa diferença também não foi estatisticamente significativa ($P = 0,097$). Análises exploratórias mostraram que a taxa de recidiva à distância foi menor no braço A (8,1%) do que no braço B (16,4%; $P = 0,005$).

O mesmo esquema de quimioterapia do estudo mexicano (Duenas-Gonzalez et al. 2011), com a diferença da quimioterapia concomitante à radioterapia ser composta apenas por 5 ciclos, foi avaliado de forma retrospectiva em 17 pacientes IB2-IIIB mas tendo radioterapia conformacional de alta dose como padrão. Entretanto só 29% das pacientes conseguiram concluir os cinco ciclos da concomitância, e apenas 53% fizeram a consolidação, devido toxicidade hematológica, principalmente (Cihoric et al. 2010).

Um outro estudo fase III avaliou o papel da quimioterapia sistêmica acrescentado ao tratamento de quimiorradioterapia definitiva, só que com a particularidade de ter incluído apenas pacientes com adenocarcinoma; e comparou o braço de tratamento padrão de radioquimioterapia usando cisplatina 40mg/m² semanalmente com o braço experimental que usava o mesmo esquema de quimiorradioterapia, porém acrescentava um ciclo de cisplatina 75mg/m² e paclitaxel 135mg/m², ambos no D1, antes da radioterapia, e mais dois ciclos do mesmo esquema de cisplatina e paclitaxel, com intervalo de 3 semanas, após o término da radioterapia. Tang et al. (2012) incluíram um grande número de pacientes, 880 no total, estádios IIB- IIIA, entre os anos de 1998 e 2007. A dose total de radioterapia foi 48-50 Gy no ponto B, sendo administrado uma dose diária de 2 Gy. Todas as pacientes tiveram resposta no braço experimental, sendo a taxa de resposta completa de 95%, sendo significativamente melhor do que no grupo de quimiorradioterapia padrão ($p<0.05$), particularmente nas pacientes com tumores de maior volume (diâmetro > 4 cm). A taxa de controle locorregional para ambos os grupos foram de 74,7% (braço experimental) e 62,9% (braço controle) em 5 anos ($p<0.05$). A sobrevida livre de recorrência e sobrevida global em 5 anos no braço da quimioterapia de consolidação foi de 71,4% e 74,3%, respectivamente, significativamente superior quando comparado ao grupo de radioquimioterapia com cisplatina semanal concomitante ($p<0.05$).

Também em 2012, outro estudo fase II foi publicado, buscando identificar eficácia e toxicidade do esquema carboplatina e paclitaxel como quimioterapia de consolidação. Foram apenas 18 pacientes com estadiamentos IIB-IVA (FIGO 2010) e que receberam três

ciclos de quimioterapia usando paclitaxel (135 mg/m²) e carboplatina (AUC 5) administrados a cada 3 semanas, de forma concomitante à radioterapia, e mais três ciclos de consolidação com paclitaxel (175 mg/m²) e carboplatina (AUC 5), também a cada 3 semanas. Noventa e quatro por cento dos pacientes apresentavam comprometimento linfonodal pélvico. As taxas de resposta completa e parcial foram de 77,8% e 22,2%. Com o seguimento clínico de três anos, as taxas de sobrevida livre de progressão e global foram de 51,9% e 60%, respectivamente. No estudo em questão, apesar de ter tido um número muito pequeno de participantes, esses achados foram comparados com resultados históricos, encontrando uma menor taxa de resposta completa (77,8% vs. 87-100%, respectivamente) e menor sobrevida livre de progressão (51,9-62,7% vs. 81-86%, respectivamente) e sobrevida global (60-90,9% vs. 81-95%, respectivamente), embora com taxas de toxicidade similares (Kim et al. 2012).

Essas mesmas drogas foram avaliadas em estudo retrospectivo com 30 pacientes submetidas à radioquimioterapia com paclitaxel 35mg/m² e carboplatina AUC 2, por 5 ciclos semanais, seguido de mais 3 ciclos adjuvantes de paclitaxel 175mg/m² e carboplatina AUC 5, a cada 3-4 semanas. Setenta e três por cento das pacientes apresentavam comprometimento linfonodal ao diagnóstico. Os resultados foram comparados com registros históricos de radioterapia isolada (RT) e de radioterapia combinada à cisplatina semanal (RTCC). Setenta e três por cento das pacientes completaram o esquema, com toxicidade aceitável. A sobrevida livre de progressão estimada em 3 anos e sobrevida global foram de 67,9% e 90,8%, respectivamente. Em comparação aos controles históricos, o resultado de sobrevida global do grupo da consolidação foi significativamente superior ao grupo RTCC ($p = 0,011$), e estatisticamente superior ao grupo RT, tanto em SLP ($p = 0,009$) quanto em SG ($p < 0,001$) (Mabuchi et al. 2017).

Como os resultados dos estudos com quimioterapia de consolidação apresentavam controvérsias em relação aos ganhos obtidos, a metanálise em 2014 estudou se a intensificação da quimioterapia concomitante à radioterapia com *doublet* de platina seria por si só suficiente para maior eficácia do tratamento quimiorradioterápico, em comparação ao uso da cisplatina isolada. Incluiu quatro ensaios clínicos randomizados e quatro estudos retrospectivos, num total de 1500 pacientes, todos com histologia escamosa e sem comprometimento de linfonodo paraaórtico; mostrando que, para câncer de colo de útero localmente avançado, a incorporação do *doublet* de platina em

comparação a cisplatina isolada, concomitantes à radioterapia, melhorou significativamente a sobrevida global (OR, 0,65; IC 95%, 0,51-0,81; $p = 0,0002$), sobrevida livre de progressão (OR, 0,71; IC 95%, 0,55-0,91; $p = 0,006$) e taxa de recidiva locorregional (OR, 0,64; IC 95%, 0,47–0,89; $p = 0,008$). Redução absoluta do risco de morte, progressão e recorrência à distância na ordem de 8%, 7% e 3%, respectivamente. Uma análise de subgrupo mostrou que o benefício significativo em SG, SLP e taxa de recorrência locorregional não se mostrou para os esquemas que incluíram cisplatina e fluourouracil. Mesmo com o aumento da incidência de toxicidade hematológica e gastrointestinal nos braços de quimioterapia combinada, como já esperado, a taxa de conclusão dos protocolos de quimioterapia foi maior nos braços de *doublets* de platina, e o tempo de duração do tratamento radioterápico foi semelhante entre os braços (Petrelli et al. 2014).

Outro esquema de combinação de quimioterapia concomitante e de consolidação foi avaliado em fase II com paclitaxel (35 mg/m²) e nedaplatina (20 mg/m²) semanal por 6 semanas, concomitante à radioterapia, seguido de quimioterapia de consolidação com paclitaxel (135 mg/m²) e nedaplatina (60 mg/m²) a cada 3 semanas por 4 ciclos. O esquema foi bem tolerado, com todos as pacientes realizando a fase concomitante, e 82% concluindo a quimioterapia de consolidação. Para as que completaram o tratamento, a taxa de resposta foi de 88% (IC 95%, 73-96%). As toxicidades mais comuns de grau 3 ou superior (pela OMS) foram leucopenia /neutropenia (10,9% dos casos). Durante um acompanhamento médio de 23 meses (variação de 14 a 30 meses), 5 pacientes apresentaram falha locorregional e 1 paciente apresentou metástase à distância. A sobrevida livre de progressão estimada em 2 anos e a sobrevida global foi de 82% (IC95%, 68-95%) e 93% (IC95%, 83-100%), respectivamente (Zhang 2010).

Cochrane Database of Systematic Reviews (Tangjitamol et al. 2014) tentou fazer uma metanálise para avaliar o uso da quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia, mas como os únicos dois estudos randomizados para o tema divergiam muito entre si, foi feito apenas uma revisão sistemática. Foi considerado que não havia evidência suficiente para suportar o uso da consolidação como tratamento padrão. Relata que o estudo mexicano (Duenas-Gonzalez et al. 2011) usou braços diferentes de quimioterapia durante a concomitância com a radioterapia, sendo um possível viés; e ressaltando que o segundo estudo randomizado foi negativo para sobrevida global e sobrevida livre de doença (Lorvidhaya et al. 2003).

Posteriormente, um dos mesmos autores da revisão sistemática Cochrane, fez um estudo randomizado, entre radioquimioterapia padrão com cisplatina semanal (braço 1) ou com o acréscimo de quimioterapia de consolidação com esquema paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5, a cada 4 semanas por 3 ciclos (braço 2). O esquema foi bem tolerado, sendo a toxicidade de graus 3-4 mais frequentemente observada a neutropenia, presente em 6,2% nas pacientes do braço A e 13,1% no braço B. Após um seguimento mediano de 27,4 meses, as 254 pacientes, com estadiamento IIB-IVA FIGO 2009, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de recidiva geral ou loco-regional. Apenas as recorrências sistêmicas foram significativamente menores no braço da quimioterapia de consolidação: 10,1% no braço 1 *versus* 5,4% no braço 2 ($p = 0,029$). A sobrevida livre de progressão e global em três anos, em ambos os braços, não foi estatisticamente diferente: SLP 66,6% vs. 63,4% ($p=0.293$) e SG 83,7% vs. 77,7% ($p=0.219$) (Tangjitamol et al. 2019).

Os estudos de quimioterapia de consolidação receberam algumas críticas quanto aos seus desenhos estatísticos e toxicidades encontradas, de forma que a quimioterapia de consolidação ainda não é considerada o tratamento padrão pelos guidelines internacionais como NCCN e ESMO. O estudo mexicano de Duenas-Gonzalez et al. (2011) recebeu críticas em relação ao desenho do estudo, pois apresenta duas modificações no braço experimental em relação ao controle, tanto no esquema de quimioterapia utilizado na fase concomitante quanto na fase de consolidação. Dessa forma, não é possível afirmar se o benefício encontrado foi decorrente da intensificação da quimioterapia concomitante à radioterapia ou se pela adição da consolidação. Além disso, os registros sobre qualidade da radioterapia são deficientes, podendo ter existido um braço controle subótimo.

O estudo chinês de Tang et al. (2012) que utilizou a consolidação com cisplatina e paclitaxel em adenocarcinoma foi criticado em relação ao desenho estatístico pouco claro, chamando atenção ainda para um grande número de pacientes para um estudo que incluiu apenas adenocarcinoma, além dos dados precários em relação a qualidade da radioterapia.

O estudo tailandês do autor Tangjitamol et al. (2019), foi o único estudo negativo, no qual, apesar de existirem pequenas diferenças entre os resultados dos dois grupos, não se encontra significância estatística. Porém o que chama mais atenção, entretanto, é que a taxa de resposta após término de tratamento radioquimioterápico foi menor no grupo de consolidação. Isso não teria muito sentido uma vez que a fase concomitante foi exatamente igual nos dois grupos, levando a uma suspeita de que o braço da consolidação fosse

constituído provavelmente por pacientes com doença mais resistente/pior prognóstico, mas que isso não conseguiu ser captado por nenhuma das variáveis analisadas uma vez que estas se apresentam aparentemente equilibradas entre os dois grupos. Outro fator limitante do estudo é ter sido fechado precocemente, por futilidade após análise interina de cerca de pouco mais de 50% da amostra inicialmente prevista e estatisticamente desenhada, mostrando um ganho de 15% na SLP em 3 anos, o que ter impactado os resultados negativos em SLP e SG encontrados na análise final.

Então, apesar do câncer de colo uterino ser tratado em sua maioria dos casos com radioquimioterapia concomitantes definitivos, pouco se têm evoluído nos esquemas quimioterápicos que tragam benefício clínico e ganho em sobrevida às pacientes, sendo a cisplatina semanal isolada combinada à radioterapia ainda considerada o tratamento padrão.

Vários protocolos utilizando quimioterapia de consolidação vêm sendo estudados, mas muitas dúvidas ainda existem em relação aos estudos em questão: será que o ganho é para todos os estadiamentos clínicos? O ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão evidenciados foram decorrentes da adição de outra droga durante a radioterapia? Pelo emprego da consolidação? Por ambos? Pelo esquema de drogas utilizados? Ou pela dose total de platina e gencitabina que estas pacientes receberam?

Considerando que somos um país em desenvolvimento e com alta incidência de câncer de colo de útero, informações, mesmo que retrospectivas, acerca da experiência clínica e desfechos das pacientes submetidas ao esquema de tratamento em questão, trarão maior segurança e dados clínicos e estatísticos no momento da definição terapêutica de cada paciente e na incorporação de novos protocolos para prática clínica mundial.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a sobrevida global de pacientes tratadas com radioquimioterapia com a sobrevida global das pacientes tratadas com radioquimioterapia seguida por quimioterapia de consolidação.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a sobrevida livre de progressão e taxa de resposta das pacientes tratadas com radioquimioterapia e das tratadas com radioquimioterapia seguida por quimioterapia de consolidação;
- Avaliar fatores prognósticos clínicos e patológicos para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta;
- Avaliar fatores de risco de recidiva à distância e de recidiva locorregional.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectiva.

3.2 CASUÍSTICA

Foram avaliados retrospectivamente os dados de 397 pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino, estadiamento clínico IB2 a IVa pela FIGO *staging* 2010, submetidas à radioquimioterapia concomitantes definitivas, na Santa Casa de Misericórdia de Maceió no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

Os pacientes foram identificados no banco de dados eletrônico da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, por meio de uma busca pelo código internacional da doença (CID-10). Os dados clínicos coletados a partir dos registros em prontuário médico, foram preenchidos em ficha de coleta de dados elaborada especificamente para este estudo (Apêndice 1).

3.2.1 Critérios de inclusão

- Prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino, confirmado por biópsia;
- Estadiamento clínico IB2 a IVA pelo estadiamento da FIGO 2010; ou com linfonodo paraaórtico comprometido – estadiamento IVB (apenas se sem outros sítios de metástase à distância);
- Submetidas à radioquimioterapia concomitantes definitivas no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, em que o esquema de quimioterapia utilizado fosse Cisplatina semanal 40mg/m² por 6 semanas, concomitante à radioterapia; ou Cisplatina 40mg/m² e Gentamicina 125mg/m², também semanais e concomitantes a radioterapia, por 6 semanas, seguido de quimioterapia de consolidação com Cisplatina 50mg/m² no dia 1 e

Gencitabina 1.000mg/m² nos dias 1 e 8, independente do esquema e dose de radioterapia empregado.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes sem confirmação histopatológica de câncer de colo uterino;
- Pacientes com performance status ECOG 3 e 4;
- Pacientes que não tenham completado ao menos uma semana de tratamento da radioterapia definitiva.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizada estatística descritiva para caracterização das amostras com determinação de frequências, medianas e medidas de dispersão central.

Considerou-se como taxa de resposta objetiva a porcentagem de pacientes com resposta parcial ou resposta completa de acordo com registro no prontuário pelo médico assistente.

Considerou-se como taxa de resposta completa a porcentagem de pacientes com resposta completa de acordo com registro no prontuário pelo médico assistente.

O teste de qui-quadrado ou exato de Fischer foi utilizado para análise de associação entre variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para comparação entre variáveis contínuas. A análise multivariada para associação entre variáveis categóricas com a taxa de resposta objetiva, e a taxa de resposta completa foi realizada por regressão logística.

As curvas de sobrevida foram geradas pelo método de Kaplan-Meier e o impacto das diversas variáveis na sobrevida foi avaliado através do teste *log-rank*.

A sobrevida global foi definida como o tempo decorrido entre o início da radioquimioterapia e a morte por qualquer causa.

A sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo entre o início da radioquimioterapia e a ocorrência de progressão (conforme registrada pelo médico assistente no prontuário) ou morte.

Foram consideradas como perda de seguimento as pacientes sem dados de seguimento nos últimos 18 meses da última data de coleta dos dados. As pacientes com perda de seguimento e aquelas vivas na última data de seguimento foram consideradas

como censura nas curvas de sobrevida global, e aquelas com perda de seguimento sem progressão e aquelas com seguimento completo, porém sem progressão na última avaliação, serão consideradas como censura nas curvas de sobrevida livre de doença.

A análise multivariada foi empregada para predição do impacto combinado de variáveis independentes na sobrevida, usando-se o modelo de regressão de Cox com riscos proporcionais. Foram selecionadas para análise multivariada as variáveis com $p < 0,25$ na análise univariada. A modelagem será feita, por meio do procedimento *stepwise forward*, com pontos de corte do valor de $p < 0,2$ para inclusão da variável no modelo e $p > 0,10$ para exclusão.

Foram consideradas estatisticamente significativas as análises cujos valores de p foram menores que 0,05. Foi empregado o pacote estatístico SPSS v21.0 para Macintosh para todas as análises.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 397 prontuários de pacientes portadoras de câncer de colo de útero estágios IB2 a IVB pela FIGO 2010 (sendo IVB apenas as com comprometimento de linfonodo paraaórtico, excluindo as com sítios de metástase à distância), tratadas na Santa Casa de Misericórdia de Maceió com radioquimioterapia definitiva tratadas entre o período de janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

4.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

A mediana de idade encontrada foi de 49 anos. A grande maioria das pacientes apresentavam Performance Status ECOG 1 ao diagnóstico. A histologia epidermóide foi encontrada em mais de 90% das pacientes, sendo o grau de diferenciação moderado o mais comum. Doença localmente avançada ao diagnóstico também é a característica da grande maioria da população analisada, mas avaliação linfonodal é desconhecida em 68% dos casos. Disfunção renal foi evidenciada em apenas 03 pacientes (0,75%). A combinação de cisplatina e gencitabina foi o esquema de quimioterapia concomitante à radioterapia utilizado em dois terços das pacientes analisadas no estudo. Vinte e cinco por cento das pacientes não conseguiram completar os 6 ciclos de quimioterapia concomitante, sem diferença estatisticamente significativa se eram pertencentes ao esquema do braço da cisplatina isolada ou combinada a gencitabina (Tabelas 1 e 3). Duzentos e trinta e sete das 254 (90,9%) pacientes submetidas a radioquimioterapia com cisplatina/gencitabina conseguiram ser submetidas à quimioterapia de consolidação (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas e patológicas das 397 pacientes

Característica		Freq. (%)
Idade (mediana /P25-75)		49 (40,6-60,8)
ECOG performance status		
	0	111 (28)
	1	257 (64,8)
	2	21 (5,3)
	3	1 (0,3)
	Não informado	6 (1,6)
Histologia		
	Carcinoma Epidermóide	360 (90,7)
	Adenocarcinoma	31 (7,8)
	Outras/desconhecido	6 (1,5)
Grau de diferenciação		
	1	29 (7,3)
	2	229 (57,7)
	3	63 (15,9)
	Desconhecido/ Não informado	76 (19,1)
Estadiamento FIGO/2010		
	IB	3 (0,8)
	IIA1	7 (1,8)
	IIA2	13 (3,3)
	IIB	122 (30,7)
	IIIA	23 (5,8)
	IIIB	197 (49,6)
	IVA	17 (4,2)
	IVB (apenas as com LNF paraaórtico)	9 (2,3)
	Desconhecido/ Não informado	6 (1,5)
Linfonodos		
	Negativo	57 (14,4)
	Pélvico	59 (14,9)
	Paraaórtico	9 (2,3)
	Desconhecido/ Não informado	272 (68,4)
Creatinina		
	≤1,2	381 (96)
	>1,2	12 (3)
	Desconhecido/ Não informado	4 (1)
Quimioterapia Concomitante à RXT		
	Cisplatina	143 (36)
	Cisplatina/Gencitabina	254 (64)
Número de ciclos QT Concomitante à RXT		
	<6	100 (25,1)
	6	296 (74,6)
	Desconhecido/ Não informado	1 (0,3)
Quimioterapia Consolidação		
	Sim	237 (59,7)
	Não	160 (40,3)
Número de ciclos de QT Consolidação		
	1	13 (5,5)
	2	224 (94,5)

*O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018). G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

Quando comparamos as características das pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação com àquelas que não foram submetidas, observamos que as primeiras eram mais jovens e tinham uma melhor performance status clínico ao diagnóstico. As outras variáveis clínicas e patológicas, como histologia, grau de diferenciação, comprometimento linfonodal, estadiamento e função renal, eram semelhantes entre os dois grupos. A combinação de cisplatina e gencitabina foi o esquema de quimioterapia concomitante à radioterapia utilizado na quase totalidade das pacientes que fizeram a consolidação. Não houve diferença com significância estatística na porcentagem de pacientes que conseguiram concluir os 6 ciclos de quimioterapia concomitantes à radioterapia (Tabela 2).

Tabela 2 - Características das Pacientes com ou sem Quimioterapia de Consolidação

Características	Freq. (%)		p†
	Sem QT consolidação	QT consolidação	
Número de pacientes	160 (40,3)	237 (59,7)	
Idade (mediana/P25-P75)	57,9 (47,1-67,3)	45 (37,7- 54,9)	
	≤60	84 (53,5)	<0,001
	>60	73 (46,5)	
ECOG Performance Status			
	0	23 (14,7)	<0,001
	1	117 (75)	
	≥2	16 (10,3)	
Estadiamento FIGO/2010			
	IB- IIA	10 (6,6)	0,056
	IIB – IVB*	142 (93,4)	
Histologia			
	Carcinoma Epidermóide	149 (94,3)	0,179
	Adenoca/Adenoescamoso	9 (5,7)	
Grau de diferenciação			
	G1/G2	103 (81,1)	0,790
	G3	24 (18,9)	
Linfonodos			
	Negativo	23 (48,9)	0,702
	Pélvico	20 (42,6)	
	Paraaórtico	4 (8,5)	
Creatinina			
	≤ 1,2	152 (96,2)	0,494
	> 1,2	6 (3,8)	
QT Concomitante à RXT			
	Cisplatina	137 (85,6)	< 0,001
	Cisplatina/Gencitabina	23 (14,4)	
Nº ciclos QT Concomitantes à RXT			
	< 6	46 (28,9)	0,168
	6	113 (71,1)	
Resposta Clínica a QT/RXT			
	Resposta completa	114 (83,8)	0,720
	Resposta parcial	8 (5,9)	
	Doença estável	1 (0,7)	
	Progressão de doença	13 (9,6)	

* O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018).

† Todos valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado. A percentagem de pacientes se refere aos dados válidos. G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

Quando comparamos as características das pacientes em relação ao esquema de quimioterapia utilizado durante a radioterapia, observamos mais uma vez que as submetidas a combinação das drogas cisplatina e gencitabina eram mais jovens e com melhor performance status clínico, do as pacientes do grupo de cisplatina isolada. Evidenciamos ainda uma maior proporção de doença localmente avançada no braço da combinação. As demais características clínicas e patológicas, como histologia, grau de diferenciação, comprometimento linfonodal e função renal não apresentaram diferenças com significância estatística entre os dois braços, nem em relação a taxa de descontinuação do tratamento radioquimioterápico (Tabela 3).

Vinte e três das 254 pacientes (9,0%) que utilizaram o esquema combinado de cisplatina/gencitabina durante a radioterapia, não foram para a fase de quimioterapia de consolidação, sendo a causa principal abandono/perda de seguimento do tratamento (8 pacientes; 34,8%), seguido por toxicidade (5 pacientes; 21,7%), perda de performance clínico (2 pacientes; 8,7%), cirurgia de urgência (2 pacientes; 8,7%), cirurgia ginecológica (2 pacientes; 8,7%), progressão de doença (2 pacientes; 8,7%) e intercorrências clínicas (2 pacientes; 8,7%).

Tabela 3 - Características das Pacientes CDDP x CDDP/Gencitabina (QT concomitante à RXT)

Características	Freq. (%)		p†
	CDDP	CDDP/Gencitabina	
Número de pacientes	143 (36)	254 (64)	
Idade (mediana/P25-P75)	59 (48,5-67,8)	45,1 (37,7- 55,2)	
≤60	73 (52,1)	216 (85,7)	<0,001
>60	67 (47,9)	36 (14,3)	
ECOG Performance Status			
0	21 (15,1)	90 (36)	<0,001
1	102 (73,4)	154 (61,6)	
≥2	16 (11,5)	6 (2,4)	
Estadiamento FIGO/2010			
IB- IIA	15 (10,8)	8 (3,2)	0,032
IIB – IVB*	124 (89,2)	244 (96,8)	
Histologia			
Carcinoma Epidermóide	135 (95,1)	225 (90,4)	0,0971
Adenoca/Adenoescamoso	7 (4,9)	24 (9,6)	
Grau de diferenciação			
G1/G2	91 (81,3)	167 (79,9)	0,772
G3	21 (18,7)	42 (20,1)	
Linfonodos			
Negativo	25 (56,8)	32 (39,5)	0,096
Pélvico	15 (34,1)	44 (54,3)	
Paraaórtico	4 (9,1)	5 (6,2)	
Creatinina			
≤ 1,2	137 (96,5)	244 (97,2)	0,685
> 1,2	5 (3,5)	7 (2,8)	
Nº ciclos QT Concomitante à RXT			
< 6	38 (26,8)	62 (24,4)	0,606
6	104 (73,2)	192 (75,6)	
QT de consolidação			
Sim	6 (4,2)	231 (90,9)	<0,001
Não	137 (95,8)	23(9,1)	
Resposta Clínica à QT/RXT			
Resposta completa	108 (86,4)	200 (86,2)	0,953
Resposta parcial	6 (4,8)	13 (5,7)	
Doença estável	1 (0,8)	2 (0,8)	
Progressão de doença	10 (8)	17 (7,3)	

* O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018).

† Todos valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado. A porcentagem de pacientes se refere aos dados válidos. G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.2 SOBREVIDA GLOBAL

Com o tempo de seguimento mediano de 47,6 meses, a sobrevida global mediana foi de 85,9 meses (IC 95% 81,8- 90), com sobrevida global aos 3 e 5 anos de 79,8% e 75,2%, respectivamente (Figura 1).

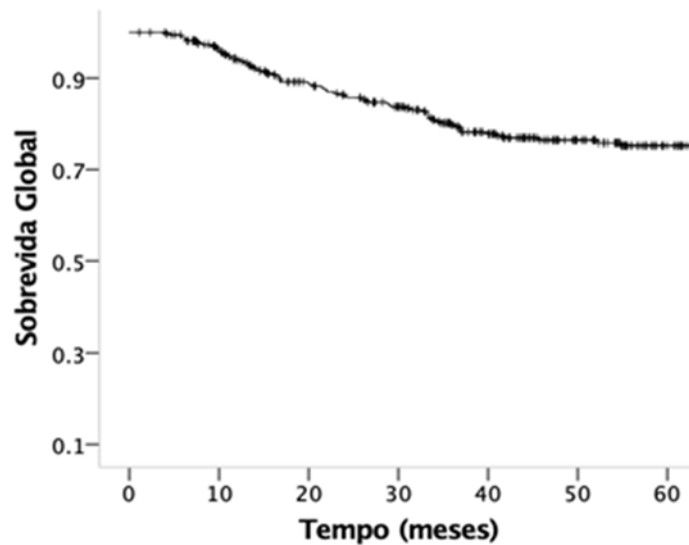


Figura 1 - Sobrevida Global de todas as pacientes.

Quando analisamos as pacientes que foram submetidas à quimioterapia de consolidação, sobrevida global mediana foi de 88,3 meses (IC 95%, 83,4-93,2) versus 73,7 meses (IC 95%, 67,6-79,7) para aquelas que não fizeram a consolidação ($p=0,139$). A sobrevida global aos 3 e 5 anos foi de 83,6% e 78,1%, para o grupo da consolidação e de 74,5% e 70,3%, para o grupo sem consolidação, respectivamente (Figura 2).

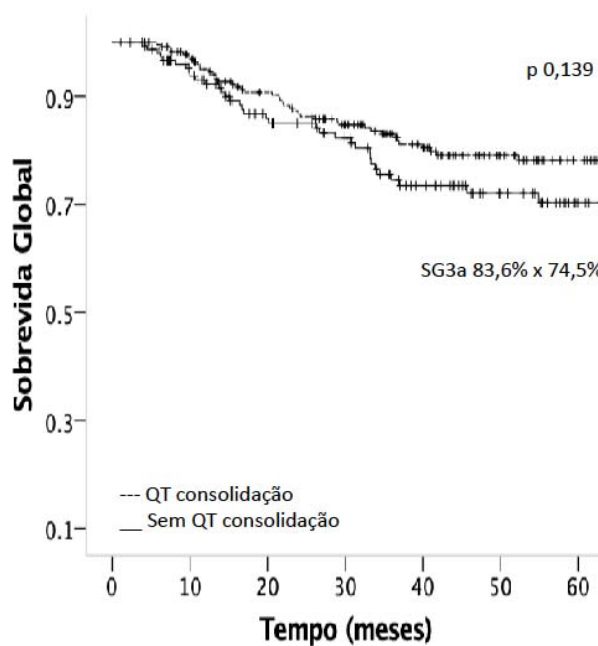


Figura 2 - Sobrevida Global, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação. QT, quimioterapia.

O grupo da combinação de cisplatina e gencitabina durante a fase concomitante à radioterapia apresentou sobrevida global mediana de 87,2 meses (IC 95%, 82,3-92,1) versus 74,9 meses (IC 95%, 68,8-81,2) para as que fizeram apenas cisplatina isolada ($p=0,391$). A sobrevida global aos 3 e 5 anos foi de 81,5% e 76,9%, para o grupo da combinação de drogas durante a radioterapia e de 76,5% e 71,9%, para o grupo que fez cisplatina isolada, respectivamente (Figura 3).

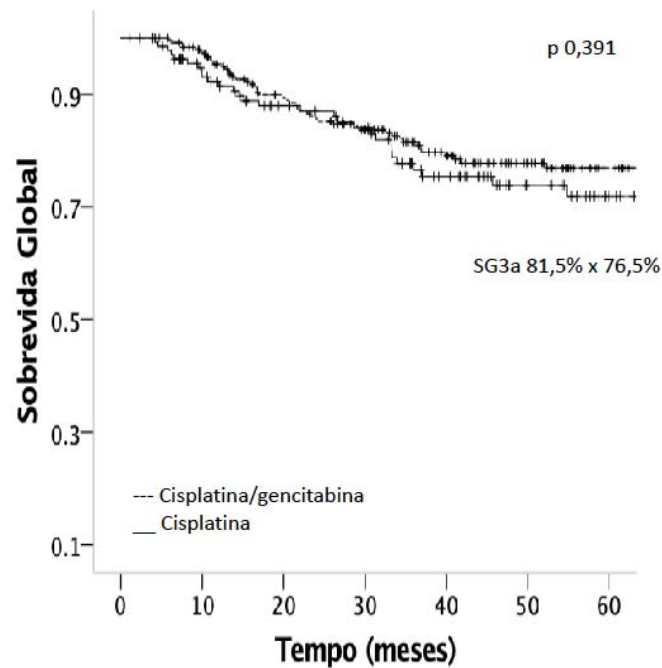


Figura 3 - Sobrevida Global, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia.

Testando a associação das variáveis clínicas com a sobrevida global, observou-se que doença com estágio IIIA a IVB se relacionou a uma pior SG. Vale ressaltar que foram incluídas apenas as pacientes com estágio IVB devido ao comprometimento linfonodal paraaórtico e excluindo outros sítios de metástase à distância (Tabela 4).

O subgrupo de pacientes com doença mais inicial (IB a IIB) apresentou uma sobrevida global mediana de 87,6 meses (IC95% 83,3-92,0) versus 79,6 meses (IC95% 74-85,2) entre as pacientes com estágio IIIA a IVB ($p < 0,001$) e SG em 3 anos de 91% versus 73,5%, respectivamente (Figura 4).

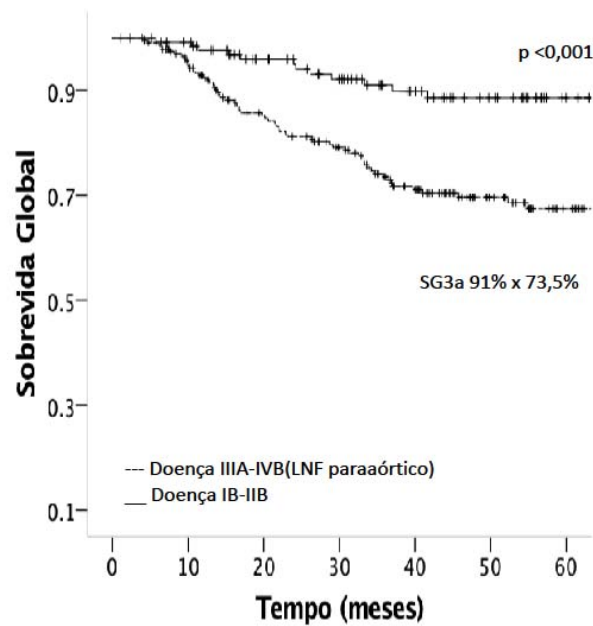


Figura 4 - Sobrevida Global das pacientes com doença estágio IB-IIIB ao diagnóstico versus IIIA-IVB (linfonodo paraaórtico).

O subgrupo de pacientes sem comprometimento linfonodal apresentou uma SG em 3 anos de 81,3% e SG mediana de 68,1 meses (IC95% 62,0-74,2) versus SG em 3 anos de 70,6% e mediana de 62,0 meses (IC95% 53,9-70,1) no grupo com comprometimento linfonodal ao diagnóstico ($p=0,069$) (Figura 6).

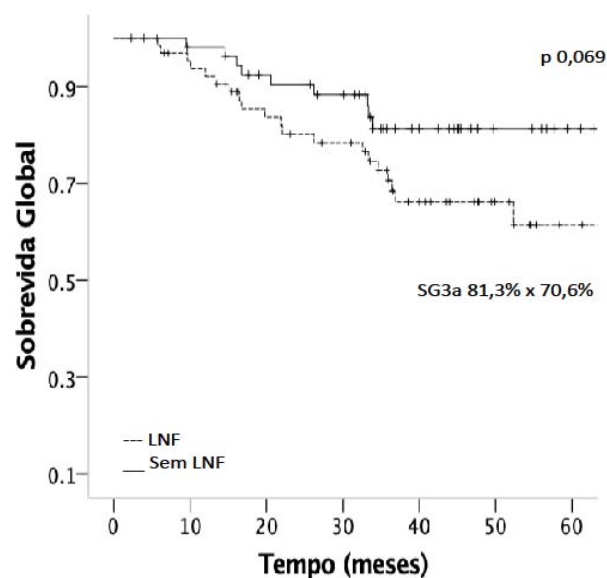


Figura 5 - Sobrevida Global das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.

As variáveis estadiamento, número de ciclos de quimioterapia concomitantes à radioterapia e quimioterapia de consolidação que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram levadas para análise multivariada por regressão de Cox. Na análise multivariada, a variável que permaneceu associada com a sobrevida global foi doença em estádios IIIa-IVB [HR= 3,13 (1,68-5,83), $p < 0,001$]. A quimioterapia de consolidação conferiu uma redução do risco de óbito de 32%, que, entretanto, não foi estatisticamente significativa [HR= 0,68 (0,43-1,08), $p = 0,109$]. Apesar do comprometimento linfonodal ter se mostrado associado à pior sobrevida global na análise univariada, esta variável não foi incorporada na análise multivariada devido à grande quantidade de pacientes com dado ausente sobre ela, de forma que o modelo análise multivariada incluindo o acometimento linfonodal apresentaria apenas 28 eventos de óbito, limitando o poder estatístico da análise (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Global

Características		Univariada		Multivariada	
		HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Idade	≤ 60	1	0,822		
	> 60	0,94 (0,55-1,60)			
ECOG performance status	0	1	0,300		
	≥ 1	1,32 (0,78-2,25)			
Estadiamento	IB2- IIB	1	<0,001	1	<0,001
	IIIA- IVB*	3,21 (1,73-5,95)		3,13 (1,68-5,83)	
Histologia	Epidermóide	1	0,836		
	Adeno/adenocarcinoma	1,09 (0,47-2,5)			
Grau de diferenciação	G1/G2	1	0,761		
	G3	1,10 (0,59-2,03)			
Lindónodos	Negativos	1	0,075		
	Positivos	2,04 (0,93-4,49)			
Nº ciclos QT Concomitante a RXT	6	1	0,135	1	0,263
	<6	1,45 (0,89-2,37)		1,32 (0,80-2,17)	
QT Consolidação	Não	1	0,141	1	0,109
	Sim	0,71 (0,45-1,11)		0,68 (0,43-1,08)	
Nº ciclos QT Consolidação	2	1	0,149		
	<2	0,46 (0,16-1,31)			
Doença residual	Não	1	<0,001		
	Sim	7,52 (3,49-14,33)			
Resposta Completa	Não	1	<0,001		
	Sim	0,04 (0,02-0,08)			

*O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018). G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.3 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

A sobrevida livre de progressão mediana foi de 82,8 meses (IC 95% 78,4-87,4), com uma sobrevida livre de progressão aos 3 e 5 anos de 78,3% e 74,6%, respectivamente. (Figura 6)

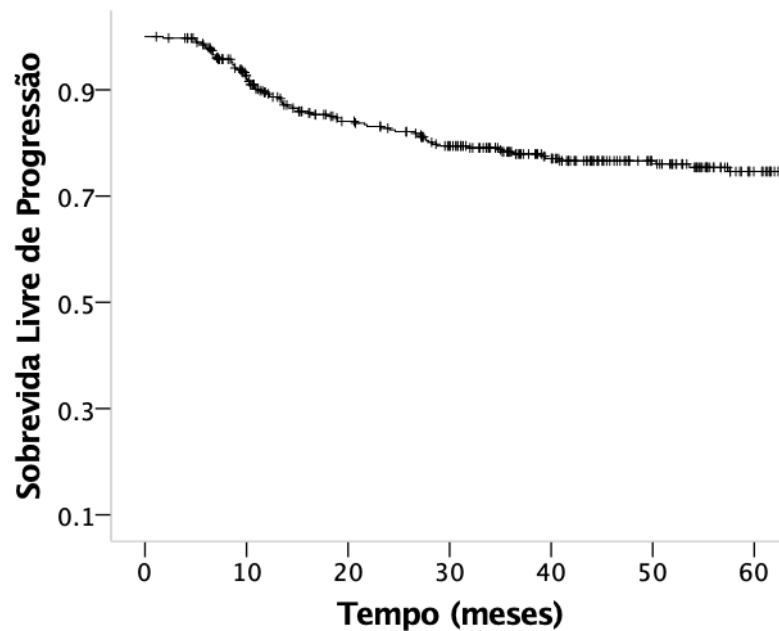


Figura 6 - Sobrevida Livre de Progressão de todas as pacientes.

Nas pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, a sobrevida livre de progressão é numericamente maior, mas sem significância estatística, em relação às que não fizeram, sendo de 85,1 meses (IC 95%, 79,7-90,4) para o braço da consolidação versus 72,1 meses (IC 95%, 65,8-78,6) para as sem consolidação ($p=0,357$). A SLP aos 3 e 5 anos foi de 79,2% e 76,3%, respectivamente, para o grupo da quimioterapia de consolidação e de 76,9% e 74,0%, respectivamente, para o grupo que não fez consolidação. (Figura 7).

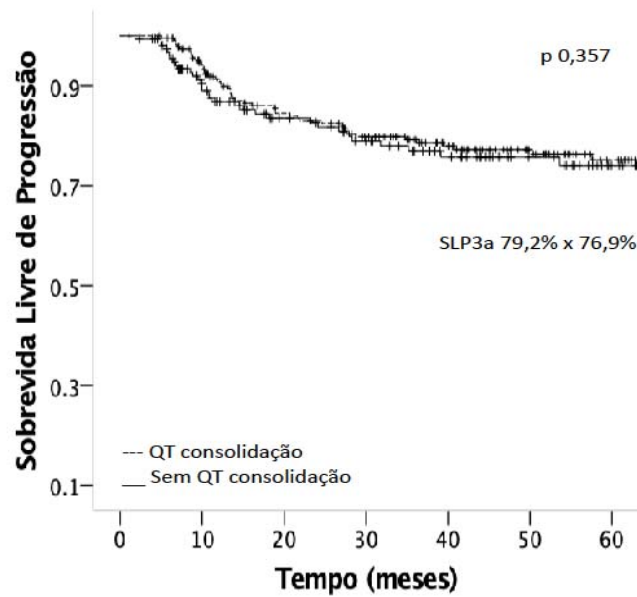


Figura 7 - Sobrevida Livre de Progressão comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação. QT, quimioterapia.

O mesmo acontece quando avaliamos a SLP em 3 anos das submetidas à combinação de drogas durante a radioquimioterapia, em comparação às que fizeram apenas cisplatina isolada, sendo de 78,2% para o esquema combinado versus 78,5% para o grupo de cisplatina isolada ($p=0,918$) (Figura 8).

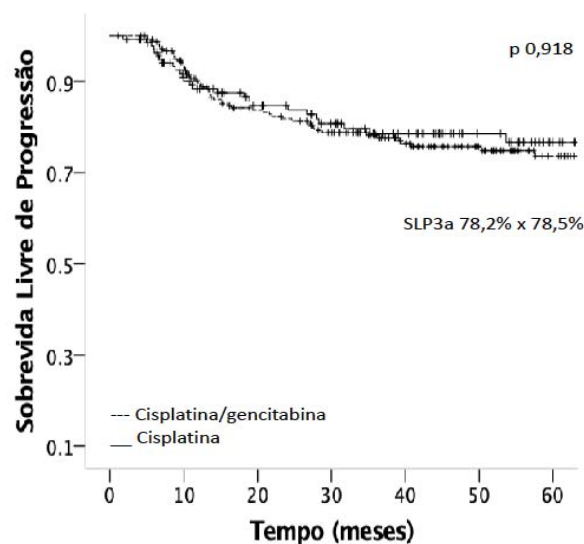


Figura 8 - Sobrevida Livre de Progressão comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia.

Testando a associação das variáveis clínicas com a sobrevida livre de progressão, observou-se que doença estágio IIIA a IVB se relacionou a uma pior SLP (Tabela 5).

O subgrupo de pacientes com doença estágio IB a IIB apresentou uma sobrevida livre de progressão mediana de 82,9 meses (IC95% 77,6-88,2) versus 77,6 meses (IC95% 71,1-84,0) do grupo de doença estágio IIIA a IVB ($p=0,005$) e SLP em 3 anos de 85,2% versus 74,2%, respectivamente (Figura 9).

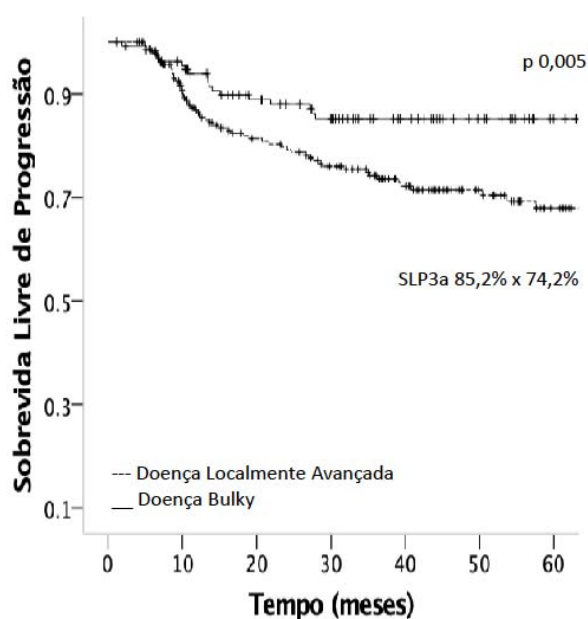


Figura 9 - Sobrevida Livre de Progressão das pacientes com doença estágio IB-IIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraaórtico).

O subgrupo de pacientes sem comprometimento linfonodal apresentou uma SLP mediana de 67,3 meses (IC95% 60,8-73,9) versus 59,3 meses (IC95% 50,9-67,8) no grupo com comprometimento linfonodal ao diagnóstico ($p=0,069$), e SLP em 3 anos de 82,8% versus 72,9%, respectivamente (Figura 10).

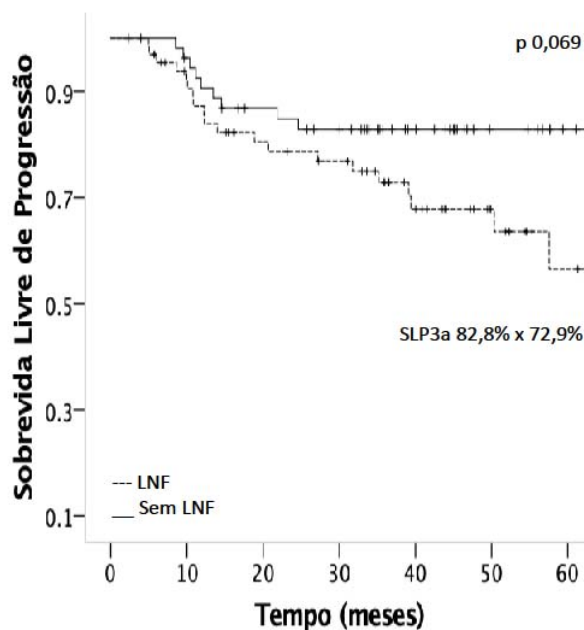


Figura 10 - Sobrevida Livre de Progressão das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.

As variáveis estadiamento, performance status e grau de diferenciação que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram levadas para análise multivariada por regressão de Cox. Na análise multivariada, a variável que permaneceu associada com a sobrevida livre de progressão foi a doença estágio IIIA a IVB [HR= 1,82 (0,78-3,21), $p=0,039$].

Quando avaliamos o impacto da quimioterapia de consolidação na sobrevida livre de progressão ajustando o efeito pelos fatores prognósticos com valor de $p < 0,2$ na análise univariada, observamos que não houve impacto do uso da quimioterapia de consolidação [HR= 0,92 (0,56-1,52), $p= 0,758$] (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise Univariada e multivariada para Sobrevida Livre de Progressão

Características		Univariada		Multivariada	
		HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Idade	≤ 60	1	0,685		
	> 60	1,10 (0,68-1,78)			
ECOG performance status	0	1	0,116	1	0,444
	≥ 1	1,52 (0,90-2,56)		1,24 (0,71-2,16)	
Estadiamento	IB- IIB	1	0,006	1	0,039
	IIIA- IVB*	2,07 (1,23-3,47)		1,82 (0,78-3,21)	
Histologia	Epidermóide	1	0,795		
	Adeno/adenoescamoso	1,10 (0,51-2,40)			
Grau de diferenciação	G1/G2	1	0,178	1	0,289
	G3	1,44 (0,84-2,46)		1,34 (0,78-2,30)	
Lindónodos	Negativos	1	0,075		
	Positivos	2,04 (0,93-4,49)			
Nº ciclos QT Concomitante à RXT	6	1	0,553		
	<6	1,16 (0,71-1,88)			
QT Consolidação	Não	1	0,358	1	0,758
	Sim	0,81 (0,52-1,26)		0,92 (0,56-1,52)	
Nº ciclos QT de Consolidação	2	1	0,736		
	<2	0,81 (0,25-2,63)			
Doença residual	Não	1	<0,001		
	Sim	19,08 (10,39-35,04)			
Resposta Completa	Não	1	<0,001		
	Sim	0,04 (0,02-0,07)			

*O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018). G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.4 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA À DISTÂNCIA

A sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD) mediana foi de 91,7 meses (IC 95% 87,9-95,6), com uma SLRD em 3 e 5 anos de 86,7% e 83,6%, respectivamente (Figura 11).

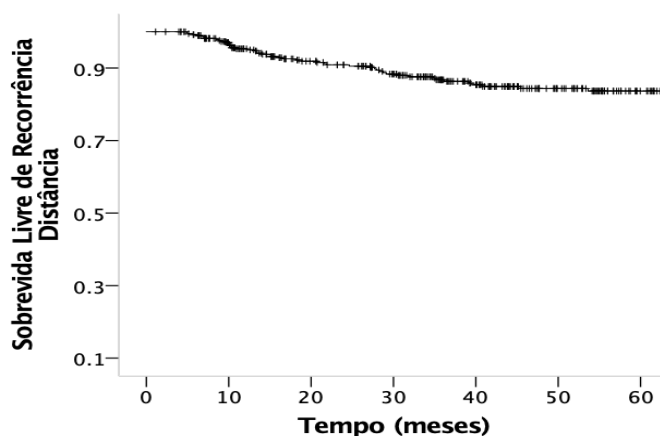


Figura 11 - Sobrevida Livre de Recorrência à Distância de todas as pacientes.

Nas pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, a SLRD em 3 anos é de 86,4% no braço da consolidação versus 87,4% no braço sem consolidação ($p=0,850$) (Figura 12).

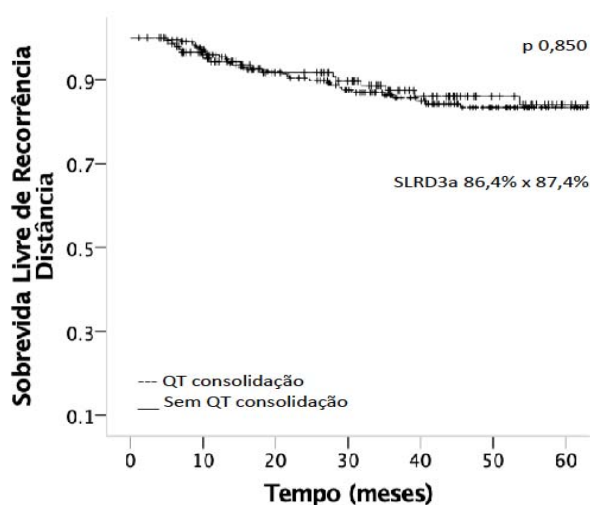


Figura 12 - Sobrevida Livre de Recorrência à Distância, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação. QT, quimioterapia.

Quando avaliamos a SLRD das submetidas à combinação de drogas durante a radioquimioterapia, em comparação às que fizeram apenas cisplatina isolada, a SLRD mediana é de 91,8 meses (IC 95%, 87,3-96,4) para o esquema combinado versus 82,1 meses (IC 95%, 76,3-87,9) para o grupo de cisplatina isolada ($p=0,796$), com uma SLRD em 3 anos de 86,1% e 87,9%, respectivamente (Figura 13).

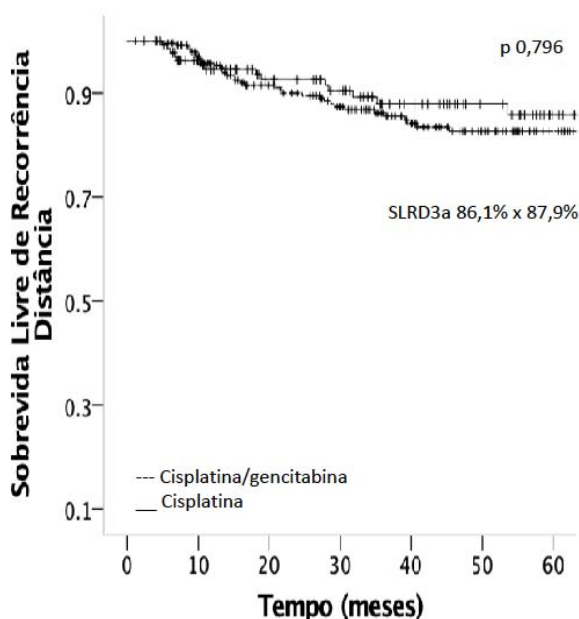


Figura 13 - Sobrevida Livre de Recorrência à Distância, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia.

Testando a associação das variáveis clínicas e patológicas com a sobrevida livre de recorrência à distância, observou-se que doença estágio IIIA a IVB se relacionou a uma pior SLRD. (Tabela 6).

O subgrupo de pacientes com doença estágio IB a IIB apresentou SLRD mediana de 89,3 meses (IC95% 84,2-94,4) versus 87,5 meses (IC95% 83,1-91,9) no grupo de doença estágio IIIA a IVB ($p=0,041$), e SLRD em 3 anos de 91,5% e 83,65, respectivamente (Figura 14).

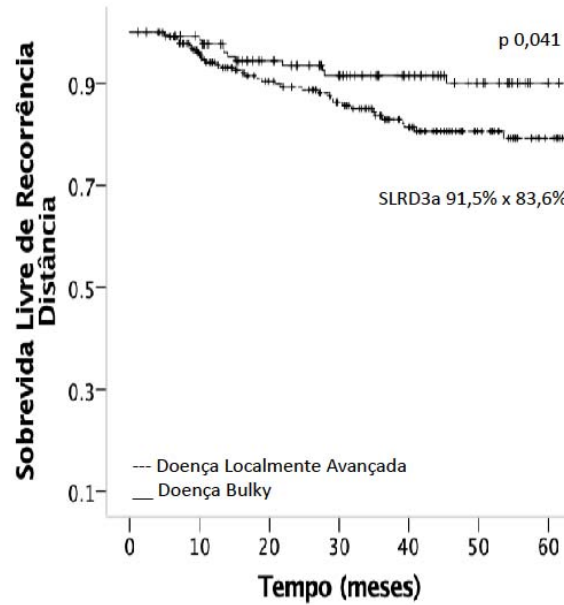


Figura 14 - Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com doença estágio IB-IIIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraaórtico).

O subgrupo de pacientes sem comprometimento linfonodal apresentou SLRD mediana de 73,5 meses (IC95% 68,9-78,1) versus 66,5 meses (IC95% 58,8-74,1) no grupo com comprometimento linfonodal ($p=0,023$), e SLRD em 3 anos de 91,9% e 77,4%, respectivamente (Figura 15).

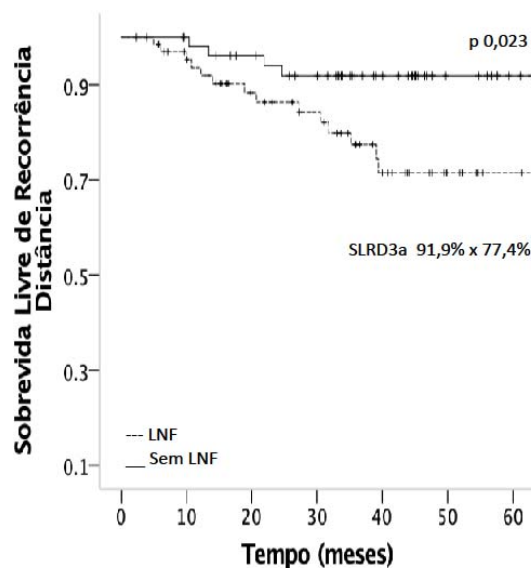


Figura 15 - Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.

As variáveis estadiamento e performance status e grau de diferenciação que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram levadas para análise multivariada por regressão de Cox. Na análise multivariada, doença localmente avançada apresentou aumento de risco de recorrência a distância, porém sem significância estatística [HR= 1,93 (0,97-3,83), $p=0,058$]. Quando avaliamos o impacto da quimioterapia de consolidação na SLRD ajustando o efeito pelos fatores prognósticos com valor de $p < 0,2$ na análise univariada, observamos que não houve impacto do uso da quimioterapia de consolidação [HR= 1,21 (0,65-2,25), $p= 0,538$]. Apesar do comprometimento linfonodal ter se mostrado associado à sobrevida livre de recidiva à distância na análise univariada, esta variável não foi incorporada na análise multivariada devido à grande quantidade de pacientes com dado ausente sobre ela, de forma que o modelo análise multivariada incluindo acometimento linfonodal apresentaria apenas 17 eventos de óbito, limitando o poder estatístico da análise (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Recorrência à Distância.

Características	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Idade				
≤ 60	1	0,292		
> 60	1,37 (0,76-2,49)			
ECOG performance status				
0	1	0,081	1	0,212
≥ 1	1,90 (0,92-3,92)		1,59 (0,76-3,33)	
Estadiamento				
IB2- IIB	1	0,045	1	0,058
IIIA- IVB*	1,95 (1,01-3,76)		1,93 (0,97-3,83)	
Histologia				
Epidermóide	1	0,516		
Adeno/adenoescamoso	1,35 (0,53-3,42)			
Grau de diferenciação				
G1/G2	1	0,529		
G3	0,77 (0,34-1,73)			
Lindonodos				
Negativos	1	0,032		
Positivos	3,37 (1,10-10,24)			
Nº ciclos QT Concomitante à RXT				
6	1	0,404		
<6	1,30 (0,70-2,41)			
QT Consolidação				
Não	1	0,850	1	0,538
Sim	0,94 (0,53-1,67)		1,21 (0,65-2,25)	
Nº ciclos QT Consolidação				
2	1	0,707		
<2	0,70 (0,20-10,75)			
Doença residual				
Não	1	<0,001		
Sim	4,73 (1,97-11,36)			
Resposta Completa				
Não	1	<0,001		
Sim	0,08 (0,04-0,17)			

*O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018). G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.5 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA LOCORREGIONAL

A sobrevida livre de recorrência locorregional (SLRL) mediana foi de 90 meses (IC 95% 85,9-94,1), com uma SLRL aos 3 e 5 anos de 84,6% e 82,8%, respectivamente (Figura 16).

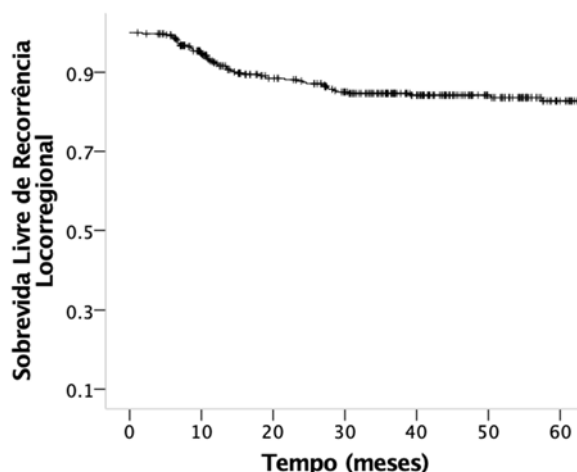


Figura 16 - Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional de todas as pacientes.

Nas pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, a SLRL é numericamente maior, mas sem significância estatística, em relação às que não fizeram, sendo a mediana de 92,0 meses (IC 95%, 87,4-96,7) para o braço da consolidação versus 78,6 meses (IC 95%, 72,8-84,5) para as que não fizeram consolidação ($p=0,327$), e a SLRL em 3 anos de 85,3% e 83,9%, respectivamente (Figura 17).

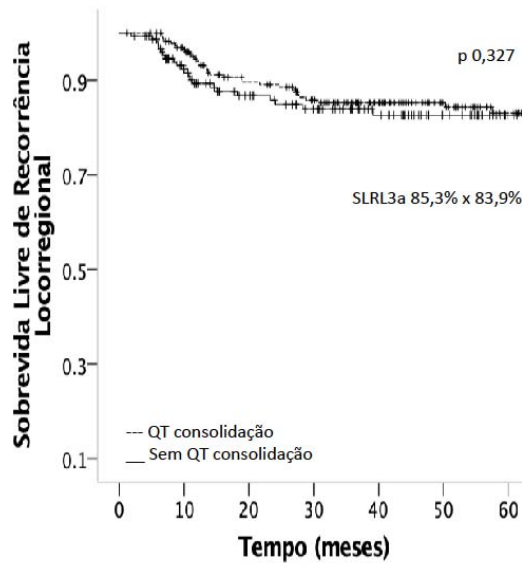


Figura 17 - Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional, comparando as pacientes submetidas ou não à quimioterapia de consolidação. QT, quimioterapia.

Ao avaliarmos a SLRL das submetidas à combinação de drogas durante a radioquimioterapia, em comparação às que fizeram apenas cisplatina isolada, a SLRL mediana de é 90,7 meses (IC 95%, 86,0-95,4) para o esquema combinado versus 80,5 meses (IC 95%, 74,7-86,4) para o grupo de cisplatina isolada ($p=0,949$), e a SLRL em 3 anos de 84,3% e 85,5%, respectivamente (Figura 18).

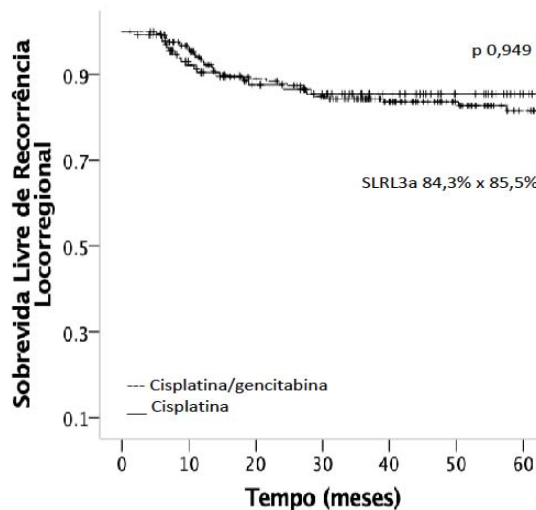


Figura 18 - Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional, comparando as pacientes tratadas com Cisplatina/Gencitabina versus Cisplatina concomitante à radioterapia.

O subgrupo de pacientes com doença estágio IB a IIB apresentou uma SLRL mediana de 86,2 meses (IC95% 81,5-90,9) versus 86,4 meses (IC95% 80,3-92,5) no grupo de doença estágio IIIA a IVB ($p=0,048$), sendo a SLRL em 3 anos de 89,2% e 82,2%, respectivamente (Figura 19).

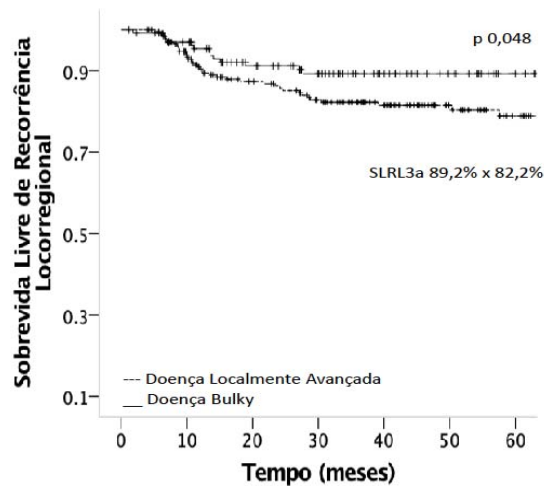


Figura 19 - Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional das pacientes com doença estágio IB-IIB versus estágio IIIA-IVB (linfonodo paraórtico).

O subgrupo de pacientes sem comprometimento linfonodal apresentou SLRL em 3 anos de 88,3% versus 81,5% no grupo com comprometimento linfonodal ($p=0,115$) (Figura 20).

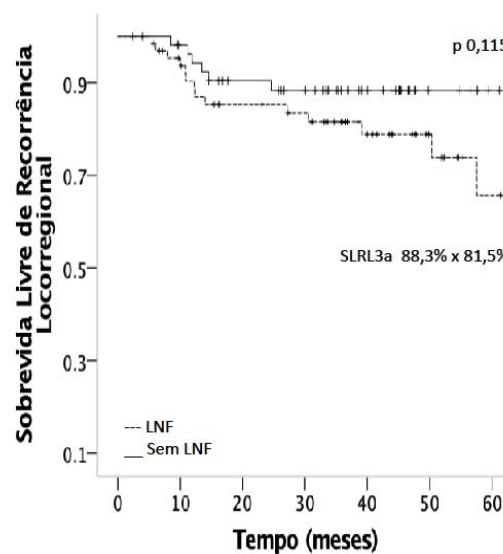


Figura 20 - Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional das pacientes com e sem comprometimento linfonodal.

Testando a associação das variáveis clínicas com a sobrevida livre de recorrência locorregional, observou-se que doença em estágio IIIA a IVB foi a única variável que se relacionou a uma pior SLRL (Tabela 7).

As variáveis estadiamento e tipo histológico que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram levadas para análise multivariada por regressão de Cox. Na análise multivariada, doença localmente avançada permaneceu associada à SLRL [HR= 1,91 (1,03-3,54), $p=0,039$]. Quando avaliamos o impacto da quimioterapia de consolidação na SLRL ajustando o efeito pelos fatores prognósticos com valor de $p < 0,2$ na análise univariada, observamos que não houve impacto do uso da quimioterapia de consolidação [HR= 0,73 (0,42-1,26), $p= 0,271$] (Tabela 7).

Tabela 7 – Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Recidiva Local

Características	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	P
Idade				
≤ 60	1	0,232		
> 60	1,40 (0,80-2,46)			
ECOG performance status				
0	1	0,929		
≥ 1	1,03 (0,57-1,83)			
Estadiamento				
IB2- IIB	1	0,051	1	0,039
IIIA- IVB*	1,83 (0,99-3,38)		1,91 (1,03-3,54)	
Histologia				
Epidermóide	1	0,168	1	0,232
Adeno/adenocarcinoma	1,74 (0,79-3,85)		1,68 (0,71-3,97)	
Grau de diferenciação				
G1/G2	1	0,240		
G3	1,48 (0,76-2,85)			
Lindonodos				
Negativos	1	0,124		
Positivos	2,12 (0,81-5,51)			
Nº ciclos QT Concomitante à RXT				
6	1	0,881		
<6	0,95 (0,51-1,77)			
QT Consolidação				
Não	1	0,328	1	0,271
Sim	0,76 (0,45-1,30)		0,73 (0,42-1,26)	
Nº ciclos QT Consolidação				
2	1	0,744		
<2	0,78 (0,19-3,29)			
Doença residual				
Não	1	<0,001		
Sim	20,95 (10,80-40,64)			
Resposta Completa				
Não	1	<0,001		
Sim	0,04 (0,02-0,07)			

*O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018). G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.6 ANÁLISE DE SUBGRUPO

Ao realizar uma análise de subgrupo, foi evidenciado que a incorporação de quimioterapia de consolidação traz ganho em sobrevida global entre as pacientes com estágio IIIA-IVB ($p=0,022$), o que se evidencia nas pacientes estágio IB-IIIB ($p=0,355$). Tanto em relação a SLP e SLRD não houve diferença com significância estatística entre os subgrupos, quando avaliados em relação à incorporação de quimioterapia de consolidação (Figura 21).

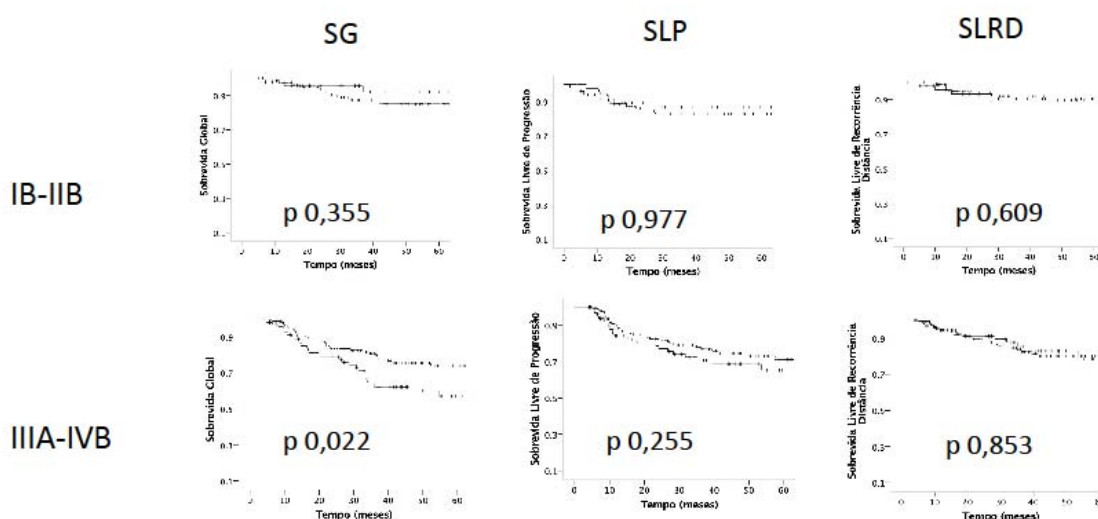


Figura 21 – Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Livre de Recorrência à Distância das pacientes com ou sem quimioterapia de consolidação nos subgrupos estádios IB-IIIB e IIIA-IVB (linfonodo paraaórtico apenas). SG, Sobrevida Global; SLP, Sobrevida Livre de Progressão; SLRD, Sobrevida Livre de Recorrência à Distância; QT, quimioterapia.

4.7 RESPOSTA AO TRATAMENTO DE RADIOQUIMIOTERAPIA

Resposta completa foi definida como o desaparecimento de todos os aspectos clínicos e radiológicos de evidência de tumor após pelo menos 1 mês após a conclusão da

radioterapia. A resposta parcial foi definida como maior que 50% de redução do tumor tamanho após pelo menos 1 mês da conclusão da radioterapia e nenhuma evidência de progressão da doença. Doença estável foi definida como nenhuma alteração ou redução inferior a 50% do tamanho do tumor. Progressão de doença foi definido como o aparecimento de uma nova lesão durante o tratamento ou um aumento superior a 25% no tamanho do tumor local.

Todas as pacientes tiveram uma avaliação de resposta com pelo menos 1 mês do término do tratamento feita por exame físico, e algumas realizaram exames complementares. Tomografia computadorizada foi o exame complementar mais comumente realizado (50% das pacientes), seguido por ressonância magnética como exame para avaliação de resposta em 31,6% das pacientes, e tomografia por emissão de prótons (PET-CT) em apenas 4,2%. Biópsia tecidual foi realizada em 12,8% das pacientes como avaliação de resposta.

4.7.1 Resposta clínica

Define-se resposta clínica quando se obtém resposta clínica completa ou parcial. Quarenta pacientes não possuíam dados para avaliação de resposta disponíveis. Das 357 pacientes com dados disponíveis, 327 (91,5%) obtiveram resposta clínica ao tratamento de radioquimioterapia instituído.

Não houve diferença nas taxas de resposta clínica (TRC) entre as pacientes que foram submetidas à combinação de drogas durante a concomitância da radioterapia, em comparação às que fizeram cisplatina isolada, sendo de 91,8% versus 91,2% (p 0,843), respectivamente; nem em relação às que fizeram ou não quimioterapia de consolidação, sendo 92,8% versus 89,7% (p 0,312), respectivamente (Tabela 8).

Ao realizar o teste de associação entre variáveis clínicas e resposta clínica ao tratamento, apenas a presença ou não de comprometimento linfonodal ao diagnóstico apresentou-se como fator preditivo de resposta ao tratamento com significância estatística, sendo a TRC de 96,4% nas que não apresentam comprometimento linfonodal versus 84,7% nas que apresentam linfonodomegalia (p 0,036) (Tabela 8).

Tabela 8 - Teste de associação entre as características clínicas e resposta clínica após o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes.

Características		Freq. (%)		p†
		Ausência de Resposta Completa ou Parcial	Presença de Resposta Completa ou Parcial	
Número de pacientes		30 (7,6)	327 (82,4)	
Idade				
	≤60	24 (9,1)	239 (90,9)	0,470
	>60	6 (6,7)	84 (93,3)	
ECOG Performance Status				
	0	7 (6,8)	96 (93,2)	0,567
	1	20 (8,8)	208 (91,2)	
	≥2	3 (15,7)	16 (84,3)	
Estadiamento FIGO/2010				
	IB- IIA	1 (4,4)	22 (95,6)	0,215
	IIB – IVB*	29 (6,8)	300 (93,2)	
Histologia				
	Carcinoma Epidermóide	27 (8,3)	297 (91,7)	0,665
	Adenoca/Adenoescamoso	3 (10,7)	25 (89,3)	
Grau de diferenciação				
	G1/G2	17 (7,4)	214 (92,6)	0,212
	G3	7 (12,5)	49 (87,5)	
Linfonodos				
	Negativo	2 (3,6)	53 (96,4)	0,036
	Positivo	9 (15,3)	50 (84,7)	
Creatinina				
	≤ 1,2	30 (8,7)	315 (91,3)	0,355
	> 1,2	0 (0)	9 (100)	
QT Concomitante à RXT				
	Cisplatina	11 (8,8)	114 (91,2)	0,843
	Cisplatina/Gencitabina	19 (8,2)	213 (91,8)	
Nº ciclos QT Concomitantes à RXT				
	< 6	7 (8,4)	76 (91,6)	0,998
	6	23 (8,4)	250 (91,6)	
QT consolidação				
	Sim	16 (7,2)	205 (92,8)	0,312
	Não	14 (10,3)	122 (89,7)	
Braquiterapia				
	Sim	21 (12,3)	150 (87,7)	0,007
	Não	4 (44,4)	5 (55,6)	

, O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018).

† Todos valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado. A porcentagem de pacientes se refere aos dados válidos. G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

4.7.2 Resposta clínica completa

Das 357 pacientes com dados de avaliação de resposta disponíveis, 308 pacientes (86,3%) obtiveram resposta clínica completa após o tratamento de radioquimioterapia instituído.

Não houve diferença nas taxas de resposta clínica completa (TRCC) entre as pacientes que foram submetidas à combinação de drogas durante a concomitância da radioterapia, em comparação às que fizeram cisplatina isolada, sendo de 86,2% versus 86,4% (p 0,960), respectivamente; nem em relação às que fizeram ou não quimioterapia de consolidação, sendo 92,8% versus 89,7% (p 0,312), respectivamente (Tabela 9).

Ao realizar o teste de associação entre variáveis clínicas e resposta clínica completa ao tratamento, apenas a presença de comprometimento linfonodal ao diagnóstico se apresentou como fator preditivo de resposta com significância estatística, sendo a TRCC de 92,7% nas que não apresentaram comprometimento linfonodal versus 79,7% nas que apresentaram linfonodomegalia (p 0,036). As pacientes submetidas à braquiterapia tiveram maior taxa de resposta clínica completa do que as que não fizeram [83,6% x 55,6% (p 0,032)]. As taxas de resposta clínica completa foram numericamente maiores, mas sem significância estatística, entre as pacientes com tumores mais bem diferenciados do que indiferenciados [87,4% x 80,4% (p 0,169)] (Tabela 9).

Tabela 9 - Teste de associação entre as características clínicas e resposta completa após o tratamento de radioterapia e quimioterapia concomitantes.

Características		Freq. (%)		p†
		Ausência de Resposta Completa	Presença de Resposta Completa	
Número de pacientes		49(12,3)	308 (77,6)	
Idade				
	≤60	39 (14,8)	224 (85,2)	0,379
	>60	10 (11,1)	80 (88,9)	
ECOG Performance Status				
	0	13 (12,6)	90 (87,4)	0,026
	1	30 (13,2)	198 (86,8)	
	≥2	6 (31,5)	13(68,5)	
Estadiamento FIGO/2010				
	IB- IIA	3 (13,1)	20 (86,9)	0,379
	IIB – IVB*	46 (14)	283 (86)	
Histologia				
	Carcinoma Epidermóide	45 (13,9)	279 (86,1)	0,954
	Adenoca/Adenoescamoso	4 (14,3)	24 (85,7)	
Grau de diferenciação				
	G1/G2	29 (12,6)	202 (87,4)	0,169
	G3	11(19,6)	45 (80,4)	
Linfonodos				
	Negativo	4 (7,3)	51 (92,7)	0,045
	Positivo	12 (20,3)	47 (79,7)	
Creatinina				
	≤ 1,2	49 (14,2)	296 (85,8)	0,223
	> 1,2	0 (0)	9 (100)	
QT Concomitante à RXT				
	Cisplatina	17 (13,6)	108 (86,4)	0,960
	Cisplatina/Gencitabina	32 (13,8)	200 (86,2)	
Nº ciclos QT Concomitantes à RXT				
	< 6	14 (16,9)	69 (83,1)	0,349
	6	35 (12,8)	250 (91,6)	
QT consolidação				
	Sim	27 (12,2)	194 (87,8)	0,291
	Não	22 (16,2)	114 (83,8)	
Braquiterapia				
	Sim	28 (16,4)	143 (83,6)	0,032
	Não	4 (44,4)	5 (55,6)	

* O estadiamento IVB baseia-se no comprometimento de linfonodo paraaórtico pela FIGO2010 (atualmente considerados IIIC pelo estadiamento FIGO2018).

† Todos valores de p calculados pelo teste do qui-quadrado. A porcentagem de pacientes se refere aos dados válidos. G1 bem diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 pouco diferenciado; QT quimioterapia; RXT radioterapia.

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados 397 prontuários de pacientes portadoras de câncer de colo de útero estádios IB2 a IVA pelo estadiamento FIGO 2010 (Pecorelli 2009), e as com comprometimento de linfonodo paraaórtico, tratadas na Santa Casa de Misericórdia de Maceió com radioquimioterapia definitiva tratadas entre o período de janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

Dois terços das pacientes foram submetidas ao esquema de radioquimioterapia com a combinação de Cisplatina e Gencitabina, seguidos de mais 2 ciclos de quimioterapia adjuvante, de consolidação, nos moldes do estudo mexicano (Duenas-Gonzalez et al. 2011), e as demais pacientes foram submetidas à radioquimioterapia com Cisplatina semanal.

5.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

Os dois braços do estudo apresentaram características clínicas semelhantes, diferindo pela menor mediana de idade e melhor performance status dentre as submetidas ao tratamento de poliquimioterapia e consolidação, sendo essas variáveis um possível viés de seleção, por se tratar de estudo retrospectivo.

Os braços diferem ainda em relação ao estadiamento, onde o braço da combinação de cisplatina e gencitabina apresentou uma maior proporção de doença avançada em relação ao braço da cisplatina isolada (96,8% x 89,2%, respectivamente; $p = 0,032$). Ainda sobre o estadiamento, cerca de 35% das pacientes apresentaram doença em estádios IB a IIB ao diagnóstico, e a maioria com doença estágio IIIA a IVB; o que implica em pacientes com um pior estadiamento quando comparamos com os maiores estudos randomizados prévios existentes: o tailandês Tangjitgamol et al. (2019), o chinês Tang et al. (2012) e o mexicano Duenas-Gonzalez et al. (2011), que apresentaram cerca de 60% em estadiamento IIB. As pacientes também eram mais velhas que no estudo mexicano, cuja mediana de idade era de 45 anos (Duenas-Gonzalez et al. 2011). Histologia epidermóide é a mais comum em todos esses estudos, com exceção de Tang et al. (2012), que incluiu apenas pacientes com adenocarcinoma (Tabela 10).

O desenho do estudo assemelhou-se a esses 3 estudos fase III prévios, onde cisplatina semanal concomitante à radioterapia foi o braço padrão em todos, entretanto eles diferem em relação ao braço experimental, utilizando esquemas de drogas diferentes (porém todos com *doublets* de platina), e um deles (Tang et al. 2012) incluiu 1 ciclo de quimioterapia neoadjuvante (Tabela 10).

5.1.1 Comprometimento linfonodal

O estadiamento FIGO 2010 (Pecorelli 2009) preconizava que o estadiamento fosse realizado apenas de forma clínica, ficando os exames de imagem direcionados exclusivamente para os casos com sintomatologia ou outra suspeita clínica de doença mais avançada. Apenas a partir do protocolo FIGO 2018 (Bhatla et al. 2019) é que os exames de imagem foram incorporados no estadiamento padrão de toda paciente com câncer de colo de útero.

O estudo em questão é retrospectivo, obtido a partir de dados de prontuário médico de pacientes tratadas entre o período de janeiro de 2012 e dezembro de 2017, seguindo, portanto, as recomendações para estadiamento da FIGO 2010.

Desse modo, o status de comprometimento linfonodal é desconhecido em 68% da amostra, o que, atualmente, é uma importante limitação do estudo, pois já foi comprovado que o comprometimento linfonodal é fator prognóstico para recidiva a distância (Kang et al. 2012; Schmid et al. 2012; Lora et al. 2017), tanto que foi incorporado ao estadiamento pela FIGO em 2018.

Comprometimento de linfonodo paraórtico foi critério de exclusão nos estudos de Duenas-Gonzalez et al. (2011) e Tangjitgamol et al. (2019). Não foi informado nesses estudos, a porcentagem de pacientes com comprometimento nodal pélvico, o que interferiu na análise das populações e desfechos dos estudos (Tabela 10).

5.2 SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

A sobrevida global mediana foi de 88,3 meses (IC 95%, 83,4-93,2) para as pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, versus 73,7 meses (IC 95%, 67,6-79,7) para aquelas que não fizeram a consolidação ($p=0,139$). A SG aos 3 anos foi de 83,6% e 74,5%, para o grupo com e sem consolidação, respectivamente.

Ao se comparar a sobrevida global em 3 anos alcançada no braço padrão da radioquimioterapia com cisplatina isolada (74,5%), observa-se que se apresenta numericamente superior aos controles históricos dos estudos de fase 3 que fizeram uso de quimioterapia de consolidação: Duenas-Gonzalez et al. (2011) encontraram uma SG aos 3 anos de 65%, Morris et al. (1999) de 67%, Choi et al. (2010) de 69,6% e Tangjitgamol et al. (2019) de 66,6% naquelas submetidas à cisplatina isolada durante a concomitância da radioterapia.

A sobrevida livre de progressão aos 3 anos foi de 79,2% para as pacientes do braço de combinação de quimioterapia durante a concomitância a radioterapia, e de 76,9% para aquelas que fizeram apenas cisplatina isolada durante a radioquimioterapia. Ao se comparar aos estudos randomizados prévios, este valor encontrado no braço controle também é numericamente muito superior aos controles históricos: Duenas-Gonzalez et al. (2011) encontrou uma SLP aos 3 anos de 65% e Tangjitgamol et al. (2019) de 66,6% para o braço de cisplatina isolada. Na verdade, o resultado encontrado no braço padrão de cisplatina isolada se assemelha ao obtido ao braço experimental de poliquimioterapia com adição de quimioterapia de consolidação do estudo mexicano, que foi de 74,4%.

A sobrevida mais prolongada que o esperado no grupo controle sem quimioterapia de consolidação é um dos fatores que pode justificar a ausência de benefício da quimioterapia de consolidação no presente estudo. Vale salientar que são estudos realizados em momentos diferentes, onde tivemos, ao longo dos anos, avanços nas técnicas e equipamentos de radioterapia e melhor controle medicamentoso no manejo das toxicidades esperadas, o que poderia resultar em melhores desfechos no grupo controle do estudo atual quando comparado aos grupos controles dos estudos publicados em anos anteriores (Duenas-Gonzalez et al. 2011, Tang et al. 2012).

Entretanto, ao se pressupor que atualmente há um melhor manejo das toxicidades, justificando um melhor desfecho do que o esperado no grupo padrão, os índices de descontinuação do tratamento deveriam ser menores nos estudos atuais, o que não ocorreu, mantendo a porcentagem próxima dos 25%, assim como o estudo mexicano (Duenas-Gonzalez et al. 2011). De modo que, não é possível encontrar uma explicação para os melhores desfechos encontrados no grupo controle.

Outro ponto de discussão do estudo se dá pela maior proporção de doença estágio IIIA a IVB. Os dados prévios da literatura comprovam aumento de recidiva à distância na

doença mais avançada e nos casos com linfonodo comprometido (Kang et al. 2012; Schmid et al. 2012; Lora et al. 2017; Queiroz et al. 2019). No estudo atual mais de 60% da amostra tem doença estágios IIIA a IVB, sendo que nos estudos fase randomizados prévios (Duenas-Gonzalez et al. 2011, Tang et al. 2012, Tangjitgamol et al. 2019). essa proporção é na faixa de 30%. Ao se realizar o teste de associação de variáveis clínicas e patológicas, evidencia-se que doença em estágio IIIA a IVB (incluindo no estágio IVB apenas as com comprometimento linfonodal paraaórtico, sem outros sítios de doença à distância) têm relação com pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão, o que pode justificar a ausência de benefício da quimioterapia de consolidação no presente estudo. A quimioterapia de consolidação conferiu uma redução do risco de óbito de 32% nas pacientes com doença localmente avançada, que porém não foi estatisticamente significativa [HR= 0,68 (0,43-1,08), p= 0,109]. Então, apesar do subgrupo com doença em estágio IIIA a IVB ser o mais frequente no estudo, e este ser, a priori, o subgrupo com mais benefício com a intensificação do tratamento, por ter maior risco de recidiva à distância, o resultado encontrado foi contrário ao esperado, resultando num estudo negativo.

Outro ponto a ser destacado é a limitação dos dados de comprometimento linfonodal: o status linfonodal é desconhecido em 68% dos casos. E, apesar do comprometimento linfonodal ter se mostrado associado à sobrevida global na análise univariada, esta variável não foi incorporada na análise multivariada devido à grande quantidade de pacientes com dado ausente sobre ela, de forma que o modelo de análise multivariada incluindo acometimento linfonodal apresentaria apenas 28 eventos de óbito, limitando o poder estatístico da análise. Vale reforçar que o comprometimento linfonodal está relacionado ao aumento de recidiva a distância e pior sobrevida global (Kang et al. 2012; Schmid et al. 2012; Lora et al. 2017; Queiroz et al. 2019). Logo, a ausência de dados sobre esse grau de comprometimento na população estudada pode ser um fator que interfira nos resultados encontrados.

Se o tempo de seguimento fosse considerado reduzido, poderia levar a dados imaturos; mas também não é o caso, pois nosso tempo de seguimento de 47,6 meses, é muito próximo ao estudo com resultado positivo de Duenas-Gonzalez et al. (2011), que é de 46 meses, não sendo possível explicar a alta taxa de SLP aos 3 anos por excesso de censuras.

Vale reiterar, que a hipótese de imprecisão dos dados coletados não parece se sustentar na atual análise, pois no banco de dados outros fatores prognósticos, como estágio e linfonodo, tiveram impacto prognóstico condizente com o esperado na literatura, sugerindo a consistência dos dados.

Por fim, como último argumento para ausência de benefício, é possível que seja apenas um problema de poder estatístico: uma vez que numericamente a SG e SLP são melhores no grupo de consolidação, mas talvez não tenha alcançado significância estatística devido ao número de paciente ser abaixo do necessário. O número de pacientes do mexicano Duenas-Gonzalez et al. (2011), e do chinês Tang et al. (2012), ambos estudos positivos, foi maior: 515 e 880, respectivamente.

A análise de subgrupo comprova ganho em sobrevida global estatisticamente significativo com a incorporação da quimioterapia de consolidação quando se avalia apenas as pacientes estágio IIIA-IVB pela FIGO 2010 (sendo IVB apenas as com comprometimento linfonodal paraaórtico, sem sítios de metástases à distância); sem ganho em sobrevida livre de progressão. As pacientes no subgrupo com estadiamento IB-IIB não apresentaram ganho em SG ou SLP com a incorporação da quimioterapia de consolidação; o que levanta outra discussão: a questão não seria fazer ou não a quimioterapia de consolidação, mas sim, em que grupo fazer.

Apesar de todos esses pontos apresentados para tentar justificar a ausência de benefício em sobrevida que encontramos nesse estudo, é possível que a quimioterapia de consolidação, de fato, não tenha benefício quando incorporada a radioquimioterapia definitiva nas pacientes com câncer de colo de útero.

5.3 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA À DISTÂNCIA E SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA LOCAL

Nas pacientes submetidas à quimioterapia de consolidação, a SLRD em 3 anos é de 86,4% no braço da consolidação versus 87,4% no braço sem consolidação ($p=0,850$).

Duenas-Gonzalez et al. (2011) evidenciaram incremento em sobrevida livre de recorrência à distância em 3 anos (91,9% versus 83,6%; $p=0,005$); assim como Tang et al. (2012) e Tangjitgamol et al. (2019), sendo neste último estudo a SLRD 3 anos de 94,6% versus 89,9% ($p=0,029$), a favor da adição da quimioterapia de consolidação.

No que diz respeito a sobrevida livre de recorrência local em 3 anos, a adição da quimioterapia de consolidação não evidenciou nenhum ganho com significância estatística (85,3% versus 83,9%; p 0,327). Duenas-Gonzalez et al. (2011) e Tangjitgamol et al. (2019) também não encontraram ganho nas taxas de recidiva local pela adição da quimioterapia de consolidação (88,8% versus 83,6%; p 0,097), corroborando o racional de que a adição de quimioterapia adjuvante diminuiria a chance de doença micrometastática e recidiva à distância, mas sem adição sobre o efeito radiosensibilizante. Apenas Tang et al. (2012) encontraram uma SLRL em 5 anos de 74,7% para o braço experimental e 63,5% para o braço padrão ($p < 0,05$).

Quando se analisa a associação de variáveis clínicas e patológicas, evidencia-se que doença em estágio IIIA a IVB e comprometimento linfonodal têm relação com pior SLRD. Já quando se avaliam as variáveis relacionadas à SLRL, apenas estágio IIIA a IVB interferiu no resultado como fator de pior prognóstico. Esses dados corroboram os dados prévios da literatura, mostrando aumento de recidiva a distância na doença mais avançada e nos casos com linfonodo comprometido (Tang et al. 2012; Schmid et al. 2012; Lora et al. 2017; Queiroz et al. 2019).

5.4 ADERÊNCIA AO TRATAMENTO/TOXICIDADE

Incremento da toxicidade sempre foi uma preocupação quando da combinação de drogas durante a radioterapia. No estudo mexicano (Duenas-Gonzalez et al. 2011), 86,5% das pacientes do braço experimental tiveram toxicidade graus 3 e 4 (pela classificação OMS), sendo estatisticamente maior do que no grupo controle da cisplatina isolada (86,5x46,3%; $p < 0,001$), sendo preponderante durante a concomitância da radioterapia, em relação a fase de consolidação. Esse aumento de toxicidade levou a uma taxa de descontinuação do tratamento de 23,5% no braço experimental. No estudo tailandês (Tangjitgamol et al. 2019), um terço do braço experimental não conseguiu completar o tratamento proposto, com diferença estatisticamente significativa em relação ao braço padrão. Apenas no estudo de Tang et al. (2012) 100% dos pacientes do braço experimental conseguiram completar o tratamento; sendo uma possível explicação para o resultado negativo dos desfechos encontrados no tailandês e surpreendente resultado positivo do estudo chinês (Tabela 10).

No estudo atual, 76,5% das pacientes completaram os seis ciclos de quimioterapia concomitantes à radioterapia, sem diferença estatisticamente significativa entre as que fizeram apenas a cisplatina isolada e as submetidas à combinação de drogas, e com 91,9% das pacientes completando os 2 ciclos de quimioterapia de consolidação.

Apenas 23 das 254 pacientes (9,0%) que utilizaram o esquema combinado de cisplatina/gencitabina durante a radioterapia, não foram para a fase de quimioterapia de consolidação, sendo a causa principal abandono/perda de seguimento do tratamento (8 pacientes). Toxicidade foi a causa para não realização da fase concomitante em apenas 5 das 254 pacientes (2,0%).

5.5 RESPOSTA AO TRATAMENTO

Não houve diferença nas taxas de resposta clínica (TRC) entre as pacientes que foram submetidas à combinação de drogas durante a concomitância da radioterapia, em comparação às que fizeram cisplatina isolada, sendo de 91,8% versus 91,2% (p 0,843), respectivamente; nem em relação às que fizeram ou não quimioterapia de consolidação, sendo 92,8% versus 89,7% (p 0,312), respectivamente. Isso se repete, quando se analisam as taxas de resposta clínica completa entre os diferentes braços (Tabelas 8 e 9).

As taxas de resposta se aproximam aos 90% em ambos os grupos, o que se assemelha aos controles históricos quando se analisa o braço da combinação de drogas (Duenas-gonzalez et al. 2011; Tang et al. 2012; Tangjitgamol et al. 2019). Porém ao se analisar o braço de cisplatina isolada, que apresentou uma taxa de resposta clínica completa em 83,8% dos casos, esses dados são superiores aos usualmente encontrados nos controles históricos (Vrdoljak et al. 2006; Choi et al. 2010; Zhang 2010; Kim et al. 2012, Tang et al. 2012; Tangjitgamol et al. 2019). Tang et al. (2012), por exemplo, teve uma taxa de resposta completa no grupo da cisplatina isolada de 76%, e é o único estudo fase III que comprova ganho em taxa de resposta com a incorporação da quimioterapia de consolidação. Vale reforçar que o estudo chinês utilizou o mesmo esquema de cisplatina isolada durante a radioterapia, tendo apenas a adição da combinação de cisplatina e paclitaxel por 1 ciclo antes de 2 após a radioquimioterapia como razão para o incremento alcançado.

Também no estudo mexicano (Duenas-gonzalez et al. 2011) e no tailandês (Tangjitgamol et al. 2019) a adição da quimioterapia de consolidação não trouxe ganho nas taxas de resposta clínica, assim como no estudo atual.

A análise univariada evidenciou que resposta clínica completa foi uma variável prognóstica em relação a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de recorrência à distância e locorregional, mostrando a importância de uma correta avaliação de resposta ao término do tratamento para considerar o risco futuro da paciente.

5.6 DADOS SOBRE A RADIOTERAPIA

O incremento de toxicidade causado pela adição de drogas durante a concomitância a radioterapia causou um aumento na duração da radioterapia para o braço experimental do estudo mexicano [49 dias (variação: 44 a 55 dias) versus 45 dias (variação: 42 a 50 dias); P 0,001].

Tanto o chinês Tang et al. (2012) como o tailandês Tangjitamol et al. (2019) utilizaram na concomitância da radioterapia a mesma quimioterapia do braço controle padrão, e portanto não apresentaram diferença na dose e duração da radioterapia entre os braços, porém vale salientar que no estudo tailandês existiram pacientes que ultrapassaram os 100 dias de duração da radioterapia (mediana 58 dias em ambos os braços, variando de 9-102 no braço padrão e 10-110 no braço experimental), o que pode ser uma explicação para os resultados negativos do estudo.

5.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dos 3 estudos randomizados existentes até o momento, apenas 2 foram positivos para seu desfecho principal, sobrevida global. E mesmo assim, ainda possuem ressalvas: o estudo chinês (Tang et al. 2012) foi criticado em relação ao desenho estatístico pouco claro, chamando atenção ainda para um grande número de pacientes para um estudo que incluiu apenas adenocarcinoma, além dos dados precários em relação a qualidade da radioterapia.

O mexicano Duenas-Gonzalez et al. (2011) apresentou várias críticas em relação ao desenho do estudo, gerando a incerteza se o ganho encontrado em sobrevida foi devido à poliquimioterapia realizada na fase de concomitância a radioterapia ou se pela adição da

quimioterapia de consolidação, além dos registros sobre qualidade da radioterapia serem deficientes, podendo ter existido um braço controle subótimo.

O estudo tailandês de Tangjitamol et al. (2019) foi o único estudo negativo, apesar de existirem pequenas diferenças entre os resultados dos dois grupos, mas que não apresentam significância estatística. Porém o que chama mais atenção, entretanto, é que a taxa de resposta após término de tratamento radioquimioterápico foi menor no grupo de consolidação. Isso não faz muito sentido, uma vez que a fase concomitante foi exatamente igual nos dois grupos, levando a uma suspeita de que o braço da consolidação fosse constituído provavelmente por pacientes com doença mais resistente/pior prognóstico, mas que isso não conseguiu ser captado por nenhuma das variáveis analisadas uma vez que estas se apresentam aparentemente equilibradas entre os dois grupos. Outro fator limitante do estudo, foi ter sido fechado precocemente, por futilidade, após análise interina de cerca de pouco mais de 50% da amostra inicialmente prevista e estatisticamente desenhada, mostrando um ganho de 15% na SLP em 3 anos, que não se comprovou na análise final, o que poderia ter sido diferente caso a amostra total fosse a inicialmente planejada.

Este estudo atual, realizado de maneira retrospectiva, analisando pacientes tratadas no período de janeiro/2012 a dezembro/2017, também apresentou seu desfecho principal, sobrevida global, negativo; não confirmando, dessa forma, o benefício da quimioterapia de consolidação.

Tabela 10 – Comparação entre o atual estudo e os 3 estudos randomizados em câncer de colo uterino submetidas à radioquimioterapia e quimioterapia de consolidação

	Alencar, 2020	Duenas-gonzalez, 2011	Tang, 2012	Tangjitgamol, 2019
Número de pacientes	397	515	880	259
Tipo de estudo	Retrospectivo	Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado
Histologia	CEC (90,7%), Adenocarcinoma Adenoescamoso	CEC (93,8%), Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	CEC (76%), Adenocarcinoma, Adenoescamoso
Estadiamento	IIB-IVA +LNFparaaórt	IIB- IVA (excluindo LNF paraaórtico)	IIB- IVA	IIB- IVA (excluindo LNF paraaórtico)
% IIB	30,7%	61,4%	62,7%	Braço A: 62% Braço B: 65,4%
% IIIB	49,6%	36,5%	29,3%	Braço A: 34,9% Braço B: 30,8%
Status linfonodal	68% desconhecido	Não informado	Pélvico 21,1% Paraórtico10,4%	Não informado
Esquema	Braço A: CDDP/RXT Braço B: CDDP/gencitabina + RXT; seguido de 2 ciclos CDDP/gencitabina	Braço A: CDDP/RXT Braço B: CDDP/gencitabina + RXT; seguido de 2 ciclos CDDP/gencitabina	Braço A: CDDP/RXT Braço B: 1ciclo CDDP/paclitaxel neoadj, CDDP/RXT, seguido de 2ciclos CDDP/paclitaxel	Braço A: CDDP/RXT Braço B: CDDP/RXT, seguido de 3 ciclos carboplatina/paclitaxel
Taxa descontinuação tratamento	25,1% (sem diferença entre os braços)	24,6%	0%	Braço A: 3,9% Braço B: 34,6%
Sobrevida Global em 3anos	74,5% x 83,6% *	HR0,68 (p=0,02)	Maior no braço B†	63% x 80,1% *
Sobrevida Livre de Progressão em 3anos	76,9% x 79,2% *	65% x 74,4 †	Maior no braço B†	63,4% x 66,6% *
Sobrevida Livre de Recorrência à Distância em 3 anos	Sem diferença*	83,6% x 91,9% †	Maior no braço B†	Maior no braço B†
Sobrevida Livre de Recorrência Locorregional em 3 anos	Sem diferença*	83,6% x 88,8%*	Maior no braço B† Obs: 63% x 74,7% em 5anos	Sem diferença*
Taxa de resposta	89,7 x 92,5% *	93% x 96% *	75% x 96% †	87% x 94% *

†Valores estatisticamente significativos.

* Valores estatisticamente não significativos.

LNF: linfonomegalia; QT: quimioterapia; RXT: radioterapia; CDDP: cisplatina; SLP: Sobrevida Livre de Progressão.

6 CONCLUSÃO

- O presente estudo não mostrou benefício em sobrevida global ou sobrevida livre de progressão para acréscimo de quimioterapia de consolidação em pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioquimioterapia definitiva, apesar das sobrevidas global e livre de progressão no grupo da combinação de drogas e quimioterapia de consolidação serem numericamente superiores.
- Estádio IB a IIB (FIGO 2010) foi a única variável que com impacto em sobrevida global, sobrevida livre de progressão, bem como em sobrevida livre de recorrência à distância e sobrevida livre de recorrência locorregional. Apesar do comprometimento linfonodal ter se mostrado associado à pior sobrevida global na análise univariada, não foi realizada análise multivariada, pelo baixo número de dados registrados, o que poderia interferir no resultado estatístico.
- Comprometimento linfonodal foi a única variável associada à menor taxa de resposta. Não houve diferença nas taxas de resposta clínica (TRC) entre as pacientes que fizeram ou não quimioterapia de consolidação.

6 REFERÊNCIAS

American College of Obstetricians and Gynecologists.. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(1):79-91.

Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006248. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD006248.

Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):485.e1-9.

Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(2):279-280]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129-35.

Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F. Risk factors for cervical cancer by histology. *Gynecol Oncol*. 1993;51(3):301-6.

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD008285.

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(35):5802-12.

Choi CH, Lee JW, Kim TJ, Kim WY, Nam HR, Kim BG, et al. Phase II study of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):817-22.

Choi CH, Lee YY, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Nam HR, et al. A matched-case comparison to explore the role of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1252-7.

Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ, et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):126-35.

Cihoric N, Tsikkinis A, Vlaskou Badra E, Glatzer M, Novak U, Scherz A, et al. Highly conformal combined radiotherapy with cisplatin and gemcitabine for treatment of loco-regionally advanced cervical cancer - a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):202.

da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, Aranha AS, Dias Genta MLN, Miranda VC, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3124-31.

de Azevedo CRAS, Thuler LCS, de Mello MJG, de Oliveira Lima JT, da Fonte ALF, Fontão DFS, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(3):560-5.

Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, 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(13):1678-85.

Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper 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. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872-80.

Ferrandina G, Palluzzi E, Gallotta V, Gambacorta MA, Autorino R, Turco LC, et al. Neoadjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (LACC) patients: a phase II study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(7):1062-8.

FUTURE II Study Group.. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.

Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with Stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1548-55.

Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014;32(39):5087-97.

International Agency for Research on Cancer-IARC and World Health Organization-WHO. Cervical cancer: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Disponible em: <https://bit.ly/2H6fZMc>. [2020 jul 20].

Kang S, Nam BH, Park JY, Seo SS, Ryu SY, Kim JW, et al. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2369-74.

Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, Massuger L, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994 abstract. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl):5503. [Presented at 2019 ASCO Annual Meeting I, May 31-June 4; Chicago-IL].

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154-61. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;341(9):708.

Kim HS, Kim MK, Kim HJ, Han SS, Kim JW. Phase II study of consolidation chemotherapy after adjuvant or primary concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin to treat high-risk early-stage or locally advanced cervical cancer. *Cancer Res Treat*. 2012;44(2):97-103.

Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359(8):821-32.

Kobayashi R, Yamashita H, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after definitive radiation therapy for cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e16.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.

Lapresa M, Parma G, Portuesi R, Colombo N. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(10):1171-81.

Lora D, Gómez de la Cámara A, Fernández SP, Enríquez de Salamanca R, Gómez JFPR. Prognostic models for locally advanced cervical cancer: external validation of the published models. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e58.

Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1226-32.

Mabuchi S, Isohashi F, Yokoi T, Takemura M, Yoshino K, Shiki Y, et al. A phase II study of postoperative concurrent carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy followed by consolidation chemotherapy in surgically treated cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):240-6.

Mabuchi S, Isohashi F, Okazawa M, Kitada F, Maruoka S, Ogawa K, et al. Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(1):e15.

Marth C, Landoni F, Mahner F, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4): iv72–iv83.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Informe técnico sobre a vacina Papilomavírus humano (HPV) na tenção básica. Brasília; 2014. Disponível em: <https://bit.ly/31dinb7>. [2020 jul 20].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2020. Disponível em: <https://bit.ly/37cm0BR>. [2020 jun 15].

Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril*. 2000;74(4):743-8.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, 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(15):1137-43.

National Cancer Institute-NCI, Surveillance, Epidemiology and End Results Program-SEER. Cancer stat facts: cervical cancer. disponível em: <https://bit.ly/3dvvPMp>. [2020 jul 20].

National Comprehensive Cancer Network-NCCN guidelines. Cervical cancer. Disponível em: <https://bit.ly/3dDjvdi>. [2020 jul 20]

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9746):1054.

Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, Torné A, Caparrós X, Sanjuán A, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(3):584-9.

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(2):176.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-13.

Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):166-71.

Queiroz ACM, Fabri V, Mantoan H, Sanches SM, Guimarães APG, Ribeiro ARG, et al. Risk factors for pelvic and distant recurrence in locally advanced cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;235:6-12.

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007. Disponível em: <https://bit.ly/31cvbOX>. [2020 jul 22]

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144-53. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;341(9):708.

Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2804-10.

Sala E, Micco M, Burger IA, Yakar D, Kollmeier MA, Goldman DA, et al. Complementary prognostic value of pelvic magnetic resonance imaging and whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the pretreatment assessment of patients with cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(8):1461-7.

Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125(3):525-9.

Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, Sturdza A, Georg P, Dörr W, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):256-62.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.

Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):503.e1-6.

Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):297-302.

Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010401.

Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, Paengchit K, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):e82.

Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1198-200.

Vrdoljak E, Omrcen T, Novaković ZS, Jelavić TB, Prskalo T, Hrepić D, et al. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix--final results of a prospective phase II-study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):494-9.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, 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(5):1339-48.

Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1304-12.

Zhang MQ, Liu SP, Wang XE. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and nedaplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: preliminary results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):821-7.

Apêndice 1 - Ficha de Coleta de Dados

Ficha de Coleta de Dados – Colo uterino localmente avançado

1-Identificação:

1.1 Nome: _____

1.2.1. Registro/MV: _____ 1.2.2. registro da patologia: _____

1.3 Data de nascimento ____/____/____. 1.4 Data Dx da DLA (bx): _____

1.5 Estado civil: _____ 1.6. Profissão: _____

Nº AP	Data AP	Sítio da bx: (1) TU primário (2) Lfnd inicial (3) Dç residual pós RT (4) Recidiva local (5) Recidiva lfnd pelvico (6) Rec distancia - especificar qual sitio

2- Dados iniciais:

Histologia	(1) CEC (2) Adeno (3) Adenoescamoso (4) Peq cel (5) Outros - qual
Diferenciação	(1) Grau 1 ou bem dif (2) Grau 2 ou mod dif (3) Grau 3 ou pouco dif
Tamanho em cm (imagem)	
Estágio FIGO	(1) IB1 (2) IB2 (3) IIA1 (4) IIA2 (5) IIB (6) IIIA (7) IIIB (8) IVA (9) IVB paraAo (10) IVB outros sítios
Linfonodo comprometido	(0) Não (1) Pélvio (2) ParaAo (3) Pélvico e ParaAo (4) Não Avaliado
Número de linfonodos pos	
Linfonodos lateralidade	(1) unilaterais (2) bilaterais
Método de estadiamento linfonodos	(1) TC (2) RM (3) PET-CT (4) Cirurgia (5) USG (6) Outros/ex. físico apenas
Paramétrio comprometido	(0) Não (1) Sim
Hidronefroze	(0) Não (1) Sim

ECOG pré RTQT			
Comorbidades:			
Cr / ClCr pré RTQT			
Etilismo:	(0) Não (1) Sim	Tabagismo:	(0) Não (1) Sim
peso pré tto	Altura:	IMC:	

Data Hemograma pré RTQT	Hb	Leuco	Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Monocitos	Plqt
Data Hemograma durante RTQT	Hb	Leuco	Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Monocitos	Plqt
sem 1							
sem 2							
sem 3							
sem 4							
sem 5							
sem 6							

3- Dados RTQT:

Data 1ª vez oncologia clínica	
Data Inicio RT	
Data término da RT	
Tipo RT	(1) RT 3D (2) IMRT (3) RT 2D (4) RT campo extendido para Lfnd paraAo
Dose RT e fração	
Braquiterapia	(0) Não (1) Sim
Braquiterapia tipo (HDR/LDR)	(1) HDR (2) LDR
Braquiterapia – dose ponto A/ Numero de aplicações	
Interrupção da RT	(0) Não (1) Sim
Motivo da interrupção	(1) toxicidade (2) abandono tratamento (3) Outro – qual?
tipo toxicidade que causou interrupção	(1) hematológica (2) GI (3) mucocutânea
grau da toxicidade	(1) grau 1 (2) grau 2 (3) ≥ grau3
Número dias sem RT	
QT concomitante	(0) Não (1) Sim
Droga	(1) CDDP (2) CDDP/Gencitabina (3) Outra – qual?
redução de Dose	(0) Não (1) Sim. Motivo?

Numero de aplicações	
EAs graves	(0) Sem EAS (1) IRnA (2) Neutropenia febril (3) Infecção não neutropenica com internação
Transusão de concentrado de hemácias	(0) Não (1) Sim
QT consolidação	(0) Não (1) Sim
Drogas	(1) CDDP + gencitabina (2) Outra – qual?
Redução de dose?	(0) Não (1) Sim. Motivo?
Numero de ciclos	
EAs graves	(1) IRnA (2) Neutropenia febril (3) Infecção não neutropenica com internação
Resposta pós término	(1) RC (2) RP (3) DE (4) PD
Data aval resposta	
Método avaliação resposta	(1) Bx (2) PET-CT (3) RM (4) TC (5) Ex físico sem biópsia (6) colposcopia com biópsia
Cirurgia “adjuvante”	(0) Não (1) Sim
Doença residual no AP	(0) Não (1) Sim
Número do AP	

4- Dados da recidiva:

Data Primeira Recidiva	
Local primeira rec	(1) pelve (2) Mtx distancia (3) lfnd paraAo (4) Pelve e Mtx distancia
recidiva area irradiada	(0) Não (1) Sim
Sítios da recidiva	(1) Pulmão (2) Lfnd ParaAo (3) Lfnd supra clav (4) Outros lfnds (5) Peritônio (6) Fígado (7) Ossos (8) SNC (9) Múltiplos sítios (10) Outros – quais?

Data	(0) Vivo (1) Óbito	(0) SED (1) Recidivada	(0) aguarda retorno (1) perda de seg.
Telefones e email:			

Última avaliação: