

**EDUARDO SCHUNEMANN JÚNIOR**

**QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER LOCALMENTE  
AVANÇADO DE COLO DE ÚTERO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós  
Graduação do Departamento de  
Tocoginecologia do Setor de Ciências da  
Saúde da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial à obtenção  
do grau de Mestre.  
Orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel

**CURITIBA**

**2000**

Schunemann Júnior, Eduardo  
Quimioterapia neoadjuvante em câncer localmente  
avançado de colo de útero. Curitiba, 2000.  
115 f.; 30 cm.

Orientador: Vinicius Milani Budel.  
Dissertação (mestrado) – Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

1. Neoplasias do colo uterino. 2. Quimioterapia.

*“Nunca é demais lembrar que muitas candidatas à quimioterapia deveriam ter sido diagnosticadas em estádios iniciais e curadas com tratamento local.”*

G. A. OMURA, 1994

Ao Dr. Calixto Antônio Hakim Neto, amplamente reconhecido não só pelas suas qualidades como médico, mas também pela sua dedicação a causas sociais e humanitárias, a quem devo minha formação profissional.

À minha esposa Elizabeth e aos meus filhos Laura e Roberto, que me apoiaram e incentivaram à obtenção deste título.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Rosires Pereira de Andrade, que pela sua dedicação, tenacidade e esforço, conseguiu implantar o Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia no Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Ao Prof. Dr. Vinicius Milani Budel, meu orientador e profundo conhecedor das questões ligadas à pesquisa em onco-ginecologia e mama, sempre muito prestativo, exigente e disposto, qualidades imprescindíveis a quem se dedica ao ensino e à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Anibal Faúndes, professor universitário, médico e pesquisador, quem muito me ajudou, para a realização deste trabalho com sua experiência, conhecimentos, críticas e sugestões.

Ao Prof. Juarez Gabardo, pela sua valiosa contribuição e orientação na análise estatística.

Às Irmãs Vicentinas, dirigentes do Hospital Nossa Senhora das Graças, local onde foi realizada a pesquisa, pelo suporte e apoio necessários ao êxito deste trabalho.

Às pacientes que procuraram o ambulatório de onco-ginecologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, as quais voluntariamente aceitaram participar do estudo.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	x
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....	xi
<b>RESUMO</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	15
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
<b>3.1 HISTÓRICO</b> .....	16
<b>3.2 QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER AVANÇADO – METASTÁTICO E/OU   RECIDIVADO</b> .....	19
<b>3.3 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE</b> .....	21
<b>3.4 AGENTES CITOSTÁTICOS</b> .....	27
<b>3.5 QUIMIOTERAPIA E REDUÇÃO DO VOLUME TUMORAL</b> .....	28
<b>3.6 QUIMIOTERAPIA E SOBREVIVÊNCIA</b> .....	39
<b>3.7 RADIOTERAPIA E ASSOCIAÇÃO RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA</b> .....	31
<b>3.8 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE</b> .....	33
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	36
<b>4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO</b> .....	36

<b>4.2</b>	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>37</b>
<b>4.3</b>	<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>37</b>
<b>4.4</b>	<b>CRITÉRIOS DO EXAME GINECOLÓGICO PARA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO</b>	<b>38</b>
<b>4.5</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>39</b>
<b>4.6</b>	<b>PERFIL DAS PACIENTES</b>	<b>40</b>
<b>4.7</b>	<b>ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA</b>	<b>41</b>
<b>4.8</b>	<b>IMPORTÂNCIA DO EXAME GINECOLÓGICO PÓS-QUIMIOTERAPIA</b>	<b>43</b>
<b>4.9</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO DAS RESPOSTAS PÓS-QUIMIOTERAPIA</b>	<b>43</b>
<b>4.10</b>	<b>CONDUTA PÓS-QUIMIOTERAPIA</b>	<b>44</b>
<b>4.11</b>	<b>SEGUIMENTO ÀS PACIENTES</b>	<b>44</b>
<b>4.12</b>	<b>PROCESSAMENTO DE DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DO ESTUDO</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>65</b>
<b>6.1</b>	<b>TOLERABILIDADE À QUIMIOTERAPIA</b>	<b>66</b>
<b>6.2</b>	<b>TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA</b>	<b>67</b>
<b>6.3</b>	<b>COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS</b>	<b>68</b>
<b>6.4</b>	<b>RESPOSTA CLÍNICA</b>	<b>70</b>
<b>6.5</b>	<b>RESPOSTA CIRÚRGICA</b>	<b>72</b>
<b>6.6</b>	<b>SOBREVIDA</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>85</b>
	<b>ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	<b>86</b>

<b>ANEXO 2 – ESTADIAMENTO DA FIGO PARA CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO 3 – ESCALA DE RESTRIÇÃO CLÍNICA (<i>PERFORMANCE STATUS</i>) .....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO 4 – PERFIL DAS DROGAS .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO 5 – CLASSIFICAÇÃO DAS HISTERECTOMIAS, SEGUNDO PIVER E RUTLEDGE .....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO 6 – TOXICIDADE DAS DROGAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO 7 – COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA DE WERTHEIM MEIGS .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>96</b>



## LISTA DE TABELAS

1A	RESUMO DE ESTUDOS RANDOMIZADOS, ENCONTRADOS NA LITERATURA, RELATIVOS À SOBREVIDA E À RESPOSTA, COMPARANDO-SE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE TRATAMENTO RADIOTERÁPICO <i>VERSUS</i> TRATAMENTO RADIOTERÁPICO EXCLUSIVO ....	23
1B	RESULTADOS DE TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUIDA DE CIRURGIA RADICAL PARA CÂNCER DE CÉRVIX, DE ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS .....	26
1C	RESULTADOS DO TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDO DE CIRURGIA RADICAL, EM CÂNCER DE CÉRVIX, OBTIDOS EM ESTUDOS RANDOMIZADOS .....	26
2	PERFIL DAS PACIENTES AVALIADAS .....	41
3	NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA, DE ACORDO COM O ESTADIO CLÍNICO .....	43
4	TABELA DEMONSTRATIVA DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA, PARA AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA NAS PACIENTES SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE .....	46
5	CAUSAS E NÚMERO DE PACIENTES, EXCLUÍDAS DA ANÁLISE .....	47
6	GRAUS E TIPOS DE TOXICIDADE, OBTIDOS COM TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER LOCALMENTE AVANÇADO DE COLO ÚTERINO .....	48

7	TAXA DE COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE .....	48
8	TAXA DE RESPOSTAS CLÍNICAS OBTIDA PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE .....	49
9	TAXA DE RESPOSTA, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, POR ESTADIO .....	49
10	TAXA DE OPERABILIDADE PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, CONFORME ESTADIO CLÍNICO PRÉVIO AO TRATAMENTO .....	50
11	TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE .....	51
12	TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, POR CÂNCER DE COLO UTERINO PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUNDO ESTADIO INICIAL .....	54
13	TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO INDICADOR DE CIRURGIA .....	58
14	TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL NAS PACIENTES OPERADAS .....	60
15	ANÁLISE DE VARIÂNCIA, DA SOBREVIVÊNCIA, NAS PACIENTES, SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA, PÓS-QUIMIOTERAPIA .....	64

## LISTA DE GRÁFICOS

- 1 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA DE TODO O GRUPO, AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE ... 52
- 2 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, DE TODO O GRUPO AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE .. 53
- 3 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUNDO O ESTADIO INICIAL ..... 55
- 4 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUNDO O ESTADIO INICIAL ..... 57
- 5 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUNDO INDICADOR DE CIRURGIA ..... 59
- 6 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL, NAS PACIENTES OPERADAS ..... 61
- 7 TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL, NAS PACIENTES OPERADAS ..... 63

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AOG	- Ambulatório de Oncologia Ginecológica
cec	- carcinoma espino-celular
cGY	- centigray
CV	- Coeficiente de Variância
F	- Teste de Snedocor
FEMUSP	- Faculdade Estadual de Medicina da Universidade de São Paulo
FV	- Fator de Variação
g	- grama
GL	- Graus de Liberdade
GOG	- Gynecologic Oncology Group
HNSG	- Hospital Nossa Senhora das Graças
HPV	- Papilomavírus Humano
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
m <sup>2</sup>	- metro quadrado
mg	- miligrama
MS	- Ministério da Saúde
NCI	- National Cancer Institute
OMS	- Organização Mundial de Saúde
p	- nível de probabilidade
QM	- Quadrado Médio
QTN	- Quimioterapia Neoadjuvante
RC	- Resposta Completa
RG	- Resposta Global
RP	- Resposta Parcial
RTOG	- Radiotherapy Treatment Oncology Group
SQ	- Soma dos Quadrados
SR	- Sem Resposta

TEP

- Tromboembolismo pulmonar

TVP

- Trombose venosa profunda

## RESUMO

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia maligna mais freqüente na mulher, no mundo. Nos países em desenvolvimento, 60% dos casos são diagnosticados em fase avançada. O tratamento preconizado para esses casos é a radioterapia, porém os resultados são insatisfatórios. O propósito deste estudo foi o de avaliar o papel da quimioterapia neoadjuvante em câncer localmente avançado de colo de útero. A aceitabilidade, a tolerabilidade, a toxicidade, a taxa de complicações cirúrgicas, a taxa de resposta, bem como a taxa de operabilidade e sobrevida global em 5 anos foram analisadas em 60 mulheres, portadoras de câncer de colo uterino localmente avançado (IIB e IIIB), submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Todas as pacientes receberam um esquema de quimioterapia composto de três drogas: Doxorubicina-Bleomicina-Cisplatina. Do total das pacientes avaliadas, 65% que apresentaram regressão tumoral importante, foram submetidas à cirurgia de Wertheim Meigs e, após foram encaminhadas para complementação do tratamento com radioterapia pélvica. Aquelas, 35% pós-esquema de quimioterapia, em que a cirurgia não foi possível, foram submetidas ao tratamento radioterápico completo. A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Onco-ginecologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, Estado do Paraná, durante o período compreendido entre 1987 e 1995, com seguimento médio de 108 meses. A aceitabilidade e a tolerabilidade ao método foram boas e apenas 3,3% das pacientes recusaram a continuidade do tratamento quimioterápico, por não tolerarem as reações advindas do mesmo. As maiores incidências de toxicidade, causadas pelo tratamento, foram a alopecia, em 100% dos casos e náuseas e vômitos em 54%. A toxicidade da quimioterapia não apresentou significado clínico importante, razão pela qual nenhuma das 52 pacientes avaliáveis necessitou interrupção ou modificação da dose de quimioterapia previamente planejada. A maior complicação cirúrgica foi a disfunção vesical, embora tenha sido reversível em todos os 29% dos casos em que ocorreu. A taxa de resposta global à quimioterapia neoadjuvante foi de 80%, sendo no estadio IIB, 100% e, no estadio IIIB, 60%. Operadas, pós-quimioterapia, foram 65%, taxa elevada, em se considerando que todas eram inoperáveis antes da quimioterapia. A sobrevida global em 5 anos para todo o grupo foi 62%. Entretanto, ao se analisar o grupo das que foram operadas (34), a sobrevida global foi de 82,14%, independentemente se o seu estadio inicial era IIB ou IIIB. No grupo das que não foram operadas (18) e receberam tratamento radioterápico completo pós-quimioterapia, a sobrevida em 5 anos foi de apenas 16,67%. Esses resultados mostram que a quimioterapia neoadjuvante não só tornou possível operar 2/3 dos casos considerados inoperáveis como também aumentou a sobrevida destas pacientes, portadoras de câncer de colo uterino localmente avançado.

## ABSTRACT

Cervix cancer is the second most common malignant neoplasia in the world. In developing countries, 60% of the cases have been diagnosed in advanced stage and the standard treatment is radiotherapy. Unfortunately, in these stages the results are usually poor. The purpose of this study was to evaluate neoadjuvant chemotherapy in local advanced cervical cancer. The acceptability, tolerability, toxicity, surgical complications, operability, response rate to neoadjuvant chemotherapy, and the overall survival in 5 years have been analyzed in 60 women with local advanced cervical cancer (stages IIB and IIIB), who were submitted to neoadjuvant chemotherapy. All the patients were treated with a three-drug scheme: Doxorubicin-Bleomycin-Cisplatin. Those patients who had a good response that allowed a surgical approach underwent a Wertheim Meigs procedure (65%). After the surgery they were sent to pelvic radiotherapy. The research has been done at Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba – PR – Brazil, from 1987 to 1995, with a median follow up of 108 months. The acceptability and tolerability of the method were good, and none of the 52 available patients analysed needed neither interruption nor modification of the drugs scheme that was previously determined. The most frequent toxicities were alopecia (100%), nausea and vomiting (54%). The percentage of surgical complications after chemotherapy was low, showing that it is the same with or without chemotherapy. The most frequent surgical complication was bladder disfunction, that occurred in 29%, though all of them were totally reversible. Eighty per cent (80%) of the patients had overall response after the use of neoadjuvant chemotherapy. In the IIB group, the response rate was 100% and in the IIIB group, it was 60%. The operability index after neoadjuvant chemotherapy was 65%, which is a high number if we bring up the fact that all of these patients were inoperable before the use of chemotherapy. The overall survival in 5 years in all the patients, was 62% but, analysing separately the operated group (34) from the patients that weren't operated, we will notice that the overall survival in the operated group was 82,14%, independent if the initial stage was IIB or IIIB. In the non-operated group, the overall survival, in 5 years, was 16,67%. With the use of neoadjuvant chemotherapy, 2/3 of the tumors became operable and there was an increase in the overall survival in 5 years in these patients with local advanced cervical cancer.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais freqüente em mulheres, em todo o mundo (SPROSTON, 1994; LONG III et al., 1995; SCHIFFMAN; BRINTON, 1995; TATTERSAL et al., 1995; MORRIS et al., 1996; RYLANDER 1998; PETERSON, 1998; ROSE et al., 1999; PIGNATA et al., 1999). Estima-se a incidência mundial em 500.000 novos casos por ano (DIAS; DIAS; RIBEIRO, 1998a e b), superada apenas pelo câncer de mama, cuja incidência é de um milhão de novos casos por ano aproximadamente (PIGNATA et al., 1999).

Calcula-se que 80% dos casos de câncer invasivo de colo de útero são diagnosticados em países em desenvolvimento (DIAS; DIAS; RIBEIRO, 1998a e b; PRETORIUS, 1998; MONAGHAN, 1999), onde o diagnóstico tardio acontece por diversos motivos, entre os quais destacam-se: falta de política de prevenção adequada; dificuldade ao acesso em locais onde realizam-se os exames preventivos e ausência de adequada orientação sobre o tema à população. Ainda, todos esses fatores estão associados ao baixo nível sócio-econômico, educacional e cultural da população envolvida.

No Brasil, 60% dos casos diagnosticados são de tumores avançados e, infelizmente, apenas 8 a 10% da população feminina com idade superior a 20 anos se submetem de maneira adequada ao exame preventivo de câncer de cervix (MURAD, 1994; BREITBERG, 1996).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que 80% a 85% da população feminina deva se submeter ao exame de prevenção com adequada



regularidade para haver impacto epidemiológico, com vistas à redução da incidência e da mortalidade pelo câncer de colo uterino (MURAD, 1994; MURAD; TRIGINELLI; RIBALTA, 1994; SOUEN, 1995; CANARY; ALMEIDA, 1998; BREITBERG, 1996).

Nos países em desenvolvimento, as taxas indicativas de incidência e mortalidade por câncer de colo uterino permanecem elevadas, enquanto diminuíram acentuadamente, durante as quatro últimas décadas nos países desenvolvidos. Para efeito, nos Estados Unidos, entre 1950 a 1990, evidenciou-se que a incidência diminuiu em 70% e, no Canadá, entre 1955 a 1994, a taxa de mortalidade por câncer de colo diminuiu de 28/100.000 mulheres para 3/100.000, representando redução de aproximadamente, 90%. Diminuição importante, tanto em relação à incidência quanto à mortalidade por câncer de colo uterino, foi obtida principalmente graças ao diagnóstico precoce. É pertinente observar que o principal fator responsável por tal redução é o método de prevenção, descrito por Papanicolaou (MUGGIA, 1980; THIGPEN; VANCE; KHANSUR, 1994; KAERN et al., 1996; TROPÉ; KRISTENSEN, 1997; GUSBERG, 1983; GUSBERG, 1988; PRETORIUS, 1998; GREVEN et al., 1999).

Convém, para efeito de demonstrar a importância, lembrar que este método de análise de citologia exfoliativa foi preconizado por Georges Papanicolaou, em 1938 quando em seus estudos descobriu que as células superficiais do epitélio em colo uterino descamam, são de fácil acesso e podem ser estudadas citologicamente com grande facilidade e acuracidade. A partir de aí, o exame citológico de Papanicolaou tem sido o método ideal para rastreamento em massa do câncer de colo uterino. Este fato se justifica principalmente por estar aliado ao baixo custo do procedimento, a topografia acessível e à facilidade de execução do método, o qual

permite detectar lesões pré-neoplásicas em colo uterino, denominadas neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC I – NIC II e NIC III) (RICHART, 1995). Devido ao fato de, normalmente as lesões pré-neoplásicas serem de evolução bastante longa (entre 10 a 20 anos), o diagnóstico precoce é facilitado (GUSBERG, 1983; PHILBERT et al., 1992; HERRERA, 1996; HILLEMANS; THALER; KIMMIG, 1997; DIAS; DIAS; RIBEIRO, 1998a e b; KAVANAGH; VERSCHRAEGEN; KUDELCA, 1998; PIGNATA et al., 1999).

Os resultados eficientes do Papanicolaou à prevenção de câncer de colo de útero têm sido demonstrados em países desenvolvidos, onde há política de saúde a permitir ampla cobertura, de modo a abranger, pelo menos 80% da população. Estes resultados podem ser otimizados, se toda a população, considerada de alto risco para essa patologia, for incluída (CANARY; ALMEIDA, 1998). Alguns aspectos devem ser considerados, tal como o intervalo adequado para os exames citológicos, que varia, conforme a população feminina pertença ou não ao grupo de risco. Nesse sentido, pacientes consideradas de risco para câncer de colo uterino, devem submeter-se ao exame anualmente. Os principais fatores de risco são: início precoce da atividade sexual, atividade sexual com múltiplos parceiros, presença do HPV (Papilomavírus Humano), multiparidade, tabagismo, imunossupressão e contraceptivos orais (ORR JUNIOR, 1998; MURTA et al., 1999). Em pacientes, consideradas de baixo risco, após 2 ou 3 exames anuais normais, o intervalo entre cada preventivo pode ser aumentado para 3 anos (CANNISTRA; NILOFF, 1996). Em alguns países já se adota intervalo maior entre os referidos exames. No Canadá, o intervalo corresponde a 3 anos, e, na Finlândia, a cada 5 anos. Observe-se que, mesmo com intervalo maior, se toda população feminina do país fizer o

Papanicolaou, pode haver importante redução, próxima a 80%, da incidência de câncer em colo uterino. Entretanto, existem outros métodos para a prevenção do câncer de colo de útero, tais como a identificação do HPV, a cervicografia e a colposcopia, muito embora nenhum deles provou ser melhor que o esfregaço cervico-vaginal (Papanicolaou) para o rastreamento em massa (DOTTINO et al., 1991; RICHART, 1995; CUZIK et al., 1995; WISMAN et al., 1998; LOMBARD et al., 1998; BOSANQUET et al., 1999; WALLIN et al., 1999).

Várias tentativas foram feitas para determinar algum fator que identificasse quais as lesões pré-neoplásicas com maiores chances de evolução até ao câncer. Para efeito de exemplo, destaca-se a determinação da atividade da telomerase que está bastante diminuída nas células com malignidade potencial (WISMANN et al., 1998). Contudo, nenhum teste revelou eficácia suficiente para ser usado com segurança, à identificação das lesões com potencial evolutivo de maior risco.

O Peru é o país, que possui a maior incidência de câncer de colo de útero, cuja taxa de novos casos anuais está calculada em 54,6/100 mil. Em contrapartida, a menor incidência, 2,6/100 mil, é encontrada em Israel (MORRIS et al., 1996).

No Brasil, para 1999, a estimativa à incidência de câncer de cérvix foi de 26,8/100 mil segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), do Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 1999).

É pertinente a observação de que, além das diferenças relativas à incidência entre países, existem também diferenças regionais dentro de um mesmo país. Na Índia, por exemplo, em Bombaim há incidência de 19,3/100.000 mulheres e, em Madras, de 47,2/100.000 (MORRIS et al., 1996).

No Brasil, a situação não é diferente; ao Norte, a incidência é de 43,86/100.000 mulheres, por ano; ao Nordeste, 33,14/100.000 e, ao Sudeste, 18,23/100.000. A estimativa para o ano 2000 apresentada pelo Ministério da Saúde e pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) e por SAMPAIO (1999) é de 20.650 novos casos de câncer de colo de útero. Aliás, quantificador correspondente a 15% das neoplasias malignas na mulher no Brasil.

Ainda, é preciso considerar a existência de diferentes taxas de incidência em uma mesma região. É bem de se dizer que, se referem geralmente às variáveis étnicas. Por comparação, ficam estas diferenças raciais mais evidentes nos Estados Unidos, onde há representatividade menor 7,2/100.000 de incidência de câncer de cérvix em mulheres japonesas e brancas, quando comparadas com as afro-americanas (12,2/100.000) e as hispânicas (18,4/100.000). Isto posto, são inegáveis que tais diferenças internacionais, regionais e étnicas são atribuídas principalmente, a 3 fatores: intensidade e adesão ao programa de rastreamento, exposição aos fatores de risco e carga genética (MORRIS et al., 1996). E, contemporaneamente, pode-se atuar de forma efetiva, sobre pelo menos dois desses fatores, de modo a se obter, por conseqüência, diminuição de incidência e de mortalidade dessa patologia, mesmo que, por hora, não há como se atuar na carga genética.

Além da elevada taxa da incidência de câncer de colo uterino, no Brasil, há que se relevar a relação de 1/9, ao Norte, e 1/3, ao Sul, entre os diagnósticos de carcinoma *in situ* / carcinoma invasivo. Entre todos os invasivos diagnosticados, infelizmente, 60 a 70% dos diagnósticos acontecem em fase avançada da doença, isto é, estadio IIB ao IV da FIGO (DIAS; DIAS; RIBEIRO, 1998b; CANARY; ALMEIDA, 1998).

Apesar do grande avanço técnico, ocorrido durante os últimos 40 anos no tratamento cirúrgico, na radioterapia, na identificação de fatores etiológicos, na colposcopia, na cervicografia e na identificação de lesões precursoras, não houve mudança relativa à sobrevida em 5 anos estadios por estadios. Ao estadio I, a média de sobrevida em 5 anos varia entre 70 a 90%; ao estadio II, entre 40 a 60%; ao estadio III, entre 20 a 40% e, ao estadio IV, entre zero a 20% (PEREZ et al., 1983; VALLE et al., 1987; HOFFMAN et al., 1988; BUXTON et al., 1989; SPROSTON, 1994; LONG III et al., 1995; TATTERSAL et al., 1995; LEONE et al., 1996; EDELMANN; ANTEBY, 1996; DISAIA, 1987; DISAIA; CREASMAN, 1997; KUMAR et al., 1998; KAVANAGH; VERSCHRAEGEN; KUDELKA, 1998; GREVEN et al., 1999; THOMAS, 1999).

A partir dessas constatações, observou-se que, nos últimos anos, mesmo em países onde existe programa efetivo à prevenção por rastreamento, as pesquisas revelam aumento da incidência de câncer de colo uterino. Fato creditado a diversos motivos, entre os quais se destacam: aumento de liberdade sexual; aumento da prevalência do HPV, o qual está relacionado à etiologia de câncer de colo; e aumento de incidência de adenocarcinoma, que parece estar ileso à influência da prevenção; (EIFEL et al., 1990; BREITBERG, 1996; OKA; NAKANO; HOSHI, 1996; TROPÉ; KRISTENSEN, 1997; ORR JUNIOR, 1998). Some-se, ainda, porcentagem populacional cuja reação negativa a impede de se submeter, regularmente, ao exame de prevenção. A maior parte dos diagnósticos dos cânceres invasivos e avançados são diagnosticados nesse segmento. (ROSE et al., 1999b; PIGNATA et al., 1999). Em mais de 85% dos cânceres do colo há HPV (SCHIFFMAN; BRINTON, 1995), e, esta é a razão da tentativa, por vários pesquisadores de incluir a

identificação do HPV como elemento relevante na prevenção. (CUZIK et al., 1995; LOMBARD et al., 1998; WALLIN, et al., 1999). Em que pese esta importância da identificação do HPV, à prevenção de câncer de colo uterino, este método ainda depende de futuros estudos à avaliação da respectiva eficácia e da relação custo/benefício de tal procedimento (CUZIK et al., 1995; BOSANQUET et al., 1999).

O tratamento preconizado para cânceres do colo de útero, em estadios iniciais (I a IIA), é cirúrgico ou radioterápico exclusivo, em função de ambos apresentarem resultados muito semelhantes entre si, obtendo-se sobrevida global em 5 anos, com variação de 80 a 100%. Mesmo assim, há de se observar as vantagens e desvantagens entre as opções cirúrgica e radioterápica, para o tratamento de câncer inicial do colo. Sobre as principais vantagens obtidas com tratamento cirúrgico, há a preservação da função ovariana, principalmente em pacientes jovens, e a continuidade da atividade sexual, em função de melhor, conservar a anatomia vaginal. Em contrapartida, o tratamento pela radioterapia pode cursar com lesões actínicas vaginais as quais freqüentemente provocam estenose de modo a impedir adequada função sexual. Inclua-se aí o fato de, pela radioterapia, provocar lesões ovarianas, com possibilidades de falência precoce dos ovários. Além disso, pode o tratamento radioterápico também causar lesões actínicas de reto e de bexiga; aliás, situações, em sua maioria irreversíveis, com pioras acentuadas ao longo do tempo (PEREZ et al., 1983; SARDI et al., 1989; PEREZ et al., 1992 a e b; GREVEN et al., 1999; WHITNEY et al., 1999; NOVAES, 1999; THOMAS, 1999). Com relação às principais vantagens da radioterapia, além dos baixos riscos ao procedimento comparados aos riscos cirúrgicos e anestésicos, também evitam-se as dificuldades técnicas encontradas em cirurgias de pacientes obesas. Os resultados,

quer cirúrgico quer radioterápico, obtidos durante estádios iniciais de câncer de colo uterino (IB até ao IIA), são muito bons; embora deixem a desejar em tumores localmente avançados (IIB ao IV A). Em casos de câncer de cérvix localmente avançado, não se indica tratamento cirúrgico. Postura justificada pela lesão extensa, situada além dos limites ideais de ressecabilidade; e, portanto, a radioterapia exclusiva ainda é o tratamento padrão preconizado. Para efeito, diversos autores, entre os quais DOTTINO et al. (1991); THIGPEN; VANCE; KHANSUR (1990); THOMAS; STEHMAN (1994); THOMAS (1996); THOMAS (1999) e PIGNATA et al. (1999), didaticamente, subdividiram os estádios, preconizados pela FIGO em 3 grupos a saber:

1. doença invasiva inicial (I a IIA);
2. doença localmente avançada (IIB a IV A); e
3. doença avançada (IVB e doença recidivada).

Para os mesmos autores, os pacientes do grupo 1 apresentam resultados bons após tratamento radioterápico ou cirúrgico, obtendo 80% de sobrevida média em 5 anos. No grupo 3, independente do tipo de tratamento, a sobrevida em 5 anos está abaixo de 20%. Acrescentam os mesmos autores sobre ser o tratamento pela radioterapia exclusiva ainda preconizado para câncer localmente avançado de colo de útero (grupo 2), apesar dos resultados insatisfatórios. Segundo ROSE (1994), em tumores localmente avançados, tratadas pela radioterapia, não ocorre controle da doença entre 35 a 90% dos casos.

Ao início da década de 60, tentou-se obter melhores resultados no tratamento radioterápico do câncer de colo uterino (MUGGIA, 1980). Entretanto e apesar de todo avanço técnico que ocorreu com a radioterapia, a recidiva local variava entre 16

a 40%, e as recidivas à distância entre 10 a 40% (LEONE et al., 1996). Desta feita, a inequívoca evidência dos resultados insatisfatórios induziram à busca de novas estratégias terapêuticas, entre elas o uso da quimioterapia antineoplásica (PIGNATA et al., 1999).

Inicialmente, aplicou-se a estratégia pela quimioterapia naqueles casos de recidivas loco-regionais inoperáveis ou com metástases (estadio IV B). Obtiveram-se em ambas as situações, respostas globais de caráter fugaz em torno de 20%, além de não se obter melhora alguma à sobrevida (THIGPEN et al., 1987; SARDI et al., 1989; STEHMAN et al., 1989; PARK; THIGPEN, 1993; PARK et al., 1993; SMYTH et al., 1993; SUTTON, et al., 1993; TATTERSAL et al., 1995). Apesar dos resultados desalentadores com o tratamento pela quimioterapia, em tumores avançados e/ou recidivados, essas pesquisas revelaram alguns pontos de importância fundamental (THIGPEN; VANCE; KHANSUR, 1994). Entre eles citam-se abaixo:

1. câncer em colo responde à quimioterapia;
2. identificação das drogas (doxorubicina, bleomicina, cisplatina, vincristina) mais efetivas ao tratamento de câncer avançado em colo. Destaque à cisplatina, por apresentar maior atividade nessa patologia;
3. doses maiores de cisplatina evidenciaram maiores índices de respostas, sem contudo, contribuírem ao aumento da sobrevida;
4. pela combinação de drogas (poliquimioterapia), obtém-se maior índice de respostas do que com drogas isoladas (monoquimioterapia); e
5. em pacientes sem tratamento prévio, obtém-se maior índice de resposta na pelve, enquanto que, em pacientes já tratadas, obtém-se melhores respostas em sítios extrapélvicos (áreas não irradiadas nem operadas).



Pelo fato de o índice de respostas estar abaixo do esperado, em casos de doença recidivada e/ou metastática e por apresentarem respostas fugazes, o câncer de colo uterino foi considerado neoplasia químio-resistente durante muito tempo; razões suficientes para o tratamento quimioterápico estar reservado apenas como tratamento paliativo para doença avançada (MURAD, 1994; MURAD; TRIGINELLI; RIBALTA, 1994; CURTIN et al., 1996).

Em 1982, MUSCATO; PERRY; YARBRO, da Universidade de Missouri, revisaram amplamente a literatura sobre quimioterapia para câncer de colo e chegaram a algumas conclusões muito importantes. A primeira foi que as recidivas pélvicas, em locais previamente tratados pela radioterapia ou cirurgia, apresentaram respostas clinicamente pobres (10 a 20%), de curta duração e sem influência na sobrevida. Segunda, concludente e mais importante, foi que obtiveram-se ótimas respostas com a quimioterapia, quando o local da recidiva não fora previamente irradiado ou operado. Fato evidenciado pela regressão das metástases pulmonares, em 50% dos casos (leito não tratado previamente). A partir dessas observações, modificou-se a estratégia de tratamento; isto é, iniciar-se com o tratamento quimioterápico antes do tratamento cirúrgico ou radioterápico (conceito de quimioterapia neoadjuvante).

Ao concluir sobre ser pequeno o benefício obtido pela quimioterapia, em cânceres de colo uterino metastáticos (IVB) ou recidivados, submetidos a tratamento anterior, passou-se a utilizar e a investigar a quimioterapia sob três distintas maneiras:

1ª - quimioterapia neoadjuvante ou primária – é tratamento quimioterápico anterior a qualquer outro, desde que sua principal finalidade é reduzir o tamanho do

tumor. Após, então, procede-se a tratamentos por cirurgia, radioterapia, ou ambos. Convém observar que a redução do tamanho tumoral teoricamente facilitar o ato cirúrgico e também a ação radioterápica. Outro aspecto pertinente está em que na ação quimioterápica há o efeito sistêmico sobre as micrometástases, de modo a reduzir o risco de crescimento (DEPPE et al., 1991; JONES, 1993; LEONE et al., 1996; TROPÉ; KRISTENSEN, 1997; SANANES et al., 1998; EINSBRUCH et al., 1999).

Segundo KIGAWA et al. (1996), na resposta global à quimioterapia neoadjuvante, há grande variação, oscilando entre 23 a 100%, muito embora a média à taxa de resposta esteja entre 70 e 80%.

2ª - quimioterapia concomitante ou sinérgica – tratamento concomitante por rádio e por quimioterapia, para potencialização de resposta, de cujo sinérgismo, se espera obter índices de resposta e de sobrevida maiores. (PIVER; CHUNG, 1975; PIVER et al., 1977; PIVER et al., 1983; PIVER; VONGTAMA; ENRICH, 1987; PARK et al., 1993; TATTERSAL et al., 1995; SANANES et al., 1998; KEYS et al., 1999; PETERS, 1999; THOMAS, 1999; MORRIS et al., 1999; ROSE et al., 1999 a e b).

3ª - quimioterapia adjuvante - segundo TATTERSAL et al., (1995); SANANES et al., (1998); é o tratamento quimioterápico pós-cirúrgico, desde que existam fatores de risco a aumentarem as chances de recidiva e/ou de metástases (pacientes com gânglios positivos, margens cirúrgicas escassas, alto grau de indiferenciação tumoral e invasão tumoral linfo-vascular).

Parece que a radioterapia, empregada atualmente como adjuvante, para esses casos de alto risco, apenas diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida dessas pacientes (MORROW et al., 1980; HOGAN et al., 1982; THAR;

MILION; DALY, 1982; HAKES; NORI; LEWIS JUNIOR, 1987; LARSON et al., 1987; KINNEY et al., 1989; SOISSON et al., 1990). Razão bastante para indicar tratamento pela quimioterapia adjuvante, considerando o intuito de aumentar a sobrevida; muito embora, de todos os trabalhos até agora realizados, não se tenha obtido um resultado conclusivo (CHANG et al., 1988; THOMAS, 1996; PARK, 1997).

Cabe aqui comentar o fato de, na literatura, existirem poucos trabalhos de importância que apontem para definição exata do papel da quimioterapia no câncer localmente avançado de colo uterino. Além disso, as pesquisas, realizadas sobre o assunto, são escassas, e a maior parte dos trabalhos publicados não contém valores estatísticos confiáveis. Entretanto, alguns trabalhos prospectivos sugerem melhores taxas de resposta e de sobrevida, quando o tratamento se deu pela quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia (FRIEDLANDER et al., 1984; VALLE et al., 1987; KIRSTEN et al., 1987; KIM et al., 1989; SARDI et al., 1990, SARDI et al., 1993; SARDI et al., 1996; SARDI et al., 1997; DOTTINO et al., 1991; BENEDETTI-PANICCI et al., 1991a e b; FONTANELLI et al., 1992; EDELMANN; ANTEBY, 1996).

No entanto, em relatos sobre pacientes submetidas a tratamento pela quimioterapia neoadjuvante, seguida de radioterapia, consta que não se obtiveram melhoras, em relação ao grupo controle (SARDI et al., 1996; THOMAS, 1996; KUMAR et al., 1995; SUNDFOR et al., 1996; SARDI et al., 1997; TOITA et al., 1997). E, bem diferente, alguns autores referem inclusive pior sobrevida para os casos de tratamento pela quimioterapia neoadjuvante, seguida de radioterapia (CHAUVERGNE et al., 1990; CHAUVERGNE; LHOMMÉ; ROHART, 1993; TOBIAS et al., 1990; SOUHAMI et al., 1991; TATTERSAL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992a e b).

Paralelamente, sobre o tratamento quimioterápico adjuvante, há pequeno número de trabalhos em cujo conteúdo não consta definição exata do seu papel para tratamento da neoplasia cervical localmente avançada (SIVANESARATNAN; JAYALAKSHMI, 1989; CHANG et al., 1992; THOMAS, 1994; CURTIN et al., 1996; THOMAS et al., 1996; PARK, 1997).

Em que pese tantos estudos e pesquisas, a radioterapia exclusiva é o tratamento padrão, ainda preconizado para câncer de colo uterino localmente avançado. Porém, atualmente, existe uma tendência em admitir como padrão o tratamento pela rádio e quimioterapia concomitante, considerando que assim, se obtém melhores resultados em comparação à radioterapia exclusiva.

A pesquisa aqui apresentada iniciou-se em 1985, com estudos preliminares, para avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer localmente avançado de colo de útero. Para tanto, cumpriu-se o ato formal e oficial protocolar com 15 pacientes, todas portadoras de câncer em colo uterino (7 IIB e 8 IIIB), as quais foram submetidas ao tratamento pela combinação de doxorubicina - bleomicina - cisplatina, seguidas de tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. Para efeito, obteve-se 80% de resposta global; 20% das pacientes apresentaram resposta completa (RC); 60%, resposta parcial (RP) e, 20%, sem resposta (SR). Do total de 15 pacientes, procedeu-se ao tratamento cirúrgico em 10 (66%) pacientes (SCHUNEMANN JUNIOR, 1987). É inegável que, à época, estas respostas iniciais animadoras se constituíram em grande estímulo à continuidade da pesquisa.

Em 1987, e em seguimento à pesquisa de 1985, iniciou-se outro estudo cujo objetivo foi analisar o papel da quimioterapia neoadjuvante em câncer de colo uterino localmente avançado. Durante o período, compreendido entre 1987 a 1995,

após delineamento clínico, formou-se um grupo, composto de 60 pacientes, 30 em estadios IIB e 30 em IIIB. Todas as pacientes foram submetidas, seqüencialmente, nesta ordem, à quimioterapia neoadjuvante, à cirurgia (quando possível) e à radioterapia, e então avaliadas, após seguimento médio de 108 meses. Os resultados obtidos neste estudo, são aqui apresentados, analisados e discutidos.

## **2 OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GERAIS**

1. avaliar a tolerabilidade e aceitabilidade do método;
2. avaliar a toxicidade da quimioterapia; e
3. avaliar os índices de complicações cirúrgicas, após o uso dos citostáticos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4. quantificar as taxas de respostas, obtidas pela quimioterapia neoadjuvante;
5. determinar a porcentagem, de pacientes que se tornaram operáveis, pós-tratamento quimioterápico;
6. determinar a taxa de sobrevida global em 5 anos; e
7. comparar a taxa de sobrevida global, pós-quimioterapia, entre o grupo operado e o grupo não operado.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO

Um dos primeiros relatos sobre o tratamento para câncer de colo uterino foi de Hipócrates (450 a.C). À época, preconizava-se a fumigação (appud ORR JUNIOR, 1998). Mais tarde, o tratamento foi o da aposição de ferro em brasa sobre a área tumoral. Em um relato daqueles tempos, citado por PETERSON (1998), o câncer de colo era considerado a mais temível e dolorosa aflição da humanidade, uma vez que não existia maneira de curá-lo e/ou trazer alívio da dor.

Em 1898, quase ao mesmo tempo, ocorreram dois fatos importantes; a descoberta do *rádium*, por Piérre e Marie Curie, e o desenvolvimento da histerectomia radical com linfadenectomia, descrita quase simultaneamente, por Ernest Wertheim, em Áustria, Rumpf em Alemanha, Clark em Baltimore, e Ries, em Chicago. O *rádium* para tratar câncer de colo, foi usado pela primeira vez por Margaret Cleaves, na cidade de New York, em 1903 (ABRÃO, 1995).

Em 1910, em congresso médico em Paris, Wertheim apresentou índices aproximados a 20%, de mortalidade e, a 42.4% de cura, do total das 500 histerectomias radicais com amostragem ganglionar. Três anos após, em 1913, na Sociedade de Ginecologia Alemã, Döderlein apresentou excelente resultado, ao tratar câncer de colo uterino com radioterapia, somado à vantagem de o procedimento não causar mortalidade (MURAD, 1994; ABRÃO, 1995; SALUM; LOPES; SOUZA, 1995; EINHORN; RALPH, 1998; EINHORN; DEPETRILLO, 1998).

Após esse relato de Döderlein, predominou o tratamento pela radioterapia para câncer de colo, até à década de 50, quando Meigs apresentou, sem ocorrência de mortalidade cirúrgica, 100 casos de histerectomia radical com linfadenectomia. A partir da divulgação do trabalho de Meigs, embora a cirurgia ainda disputasse espaço com o tratamento radioterápico, retomou-se o procedimento cirúrgico para tratar câncer de colo uterino (ABRÃO, 1995).

Os tratamentos quer por cirurgia quer por radioterapia são igualmente efetivos; para tratar lesões iniciais de colo uterino (estádios I até IIA), com índice aproximado de 80% para cura (SARDI et al., 1986). É pertinente, pela relevância, fazer constar que, para tumores de colo uterino localmente avançados (de IIB até IV A), preconiza-se tratá-los pela radioterapia exclusiva, conduta justificada pela extensão do tumor, que impossibilita a realização do tratamento cirúrgico adequado (SARDI et al., 1990). De outra feita, entendidos insatisfatórios os resultados oriundos do tratamento radioterápico exclusiva para câncer localmente avançado e com vistas à obtenção de melhores respostas, buscaram-se várias outras maneiras de se usar a radioterapia. Para efeito, abaixo, citam-se algumas:

1. irradiação com partículas pesadas (bomba de *nêutron*);
2. hiperfracionamento de doses (doses em frações menores e mais vezes ao dia);
3. doses maiores;
4. braquiterapia alta dose;
5. braquiterapia intersticial; e
6. radioterapia intra-operatória.



Apesar de todas essas tentativas e do progresso em favor da radioterapia, não houve aumento da sobrevida (KAPP, 1983; TOBIAS et al., 1990; SOUHAMI et al., 1991; PEREZ et al., 1992a e b; ROSE, 1994; JOHN et al., 1996; NOVAES, 1999). Com o intuito de otimizar a resposta obtida pela radioterapia, a partir de melhor oxigenação do tumor, foram utilizadas câmaras hiperbáricas, transfusão de sangue, em pacientes cuja hemoglobina era baixa, e drogas, tais como imidazol, que, teoricamente, melhoram a oxigenação dos tecidos (KAPP, 1983; KUMAR et al., 1998; KEYS; GIBBOONS, 1996; EIFEL, 1999) Constataram-se entretanto, inócuas essas medidas em relação ao aumento de sobrevida.

É relevante ainda observar que, durante os últimos 40 anos, e mesmo com todo avanço tecnológico favorável às técnicas cirúrgicas e às radioterápicas como meios para tratar tumores em colo de útero, de fato não se constataram melhores resultados (CARLSON et al., 1984; CERVELINO et al., 1995).

Particularmente, a radioterapia exclusiva, para tratar tumores localmente avançados, apresenta falhas entre 35 até 90% dos casos, com relação ao controle da doença (ROSE, 1994; RESBEUT et al., 2000). A sobrevida em 5 anos está, em média, para os seguintes patamares: estadio IIB, 35 a 65%; estadio III, entre 30 a 40%; e estadio IV A entre 10 a 15% (PIGNATA et al., 1998).

Segundo TOBIAS et al. (1990), a ocorrência desses resultados desfavoráveis se dá pelo fato de o tratamento radioterápico ser sub-ótimo para tumores avançados localizados em pelve. E, inclua-se aí, também o fato de ser um tratamento loco-regional e, portanto, não atuar em tumores localizados fora da pelve ou a distância dela.

Para MALFETANO et al. (1993), com o tratamento radioterápico para câncer de colo uterino, o índice de falha está entre 30 a 90%, sendo que aproximadamente 66% ocorrem em pelve; e 44%, fora da pelve.

Sem dúvida, tais fatos se constituíram em estímulos bastantes para que se procedesse à busca de outras alternativas terapêuticas, entre elas o tratamento pela quimioterapia (SARDÍ et al., 1990; PIGNATA et al., 1999).

### **3.2 QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER AVANÇADO – METASTÁTICO E/OU RECIDIVADO**

O tratamento pela quimioterapia para câncer de cervix iniciou-se em meados dos anos 60 (MUGGIA, 1980). À época, o tratamento quimioterápico foi indicado para pacientes com tumores recidivados e/ou metastáticos. Nesse sentido, consideraram-se os resultados muito ruins; com respostas fugazes, cuja duração variava entre 2 a 3 meses e cujos índices não ultrapassavam 10 a 20%. Razões bastantes para o câncer de colo uterino ter sido considerado químio-resistente durante muito tempo. Em realidade, tais casos não eram os ideais para receberem *tratamento quimioterápico por vários motivos, entre os quais se destacam:*

1. tumores muito avançados, cujo prognóstico é reservado com qualquer tipo de tratamento efetuado;
2. a fibrose, causada pela radioterapia ou pela cirurgia prévia, diminui a vascularização pélvica e, por conseqüência, reduz o afluxo de drogas em concentração necessária para agir sobre o tumor;
3. radioterapia pélvica prévia provoca diminuição da reserva da medula óssea, de modo a impedir o uso da dose adequada do quimioterápico; e

4. os tumores avançados fazem compressão ureteral, geradora de variados graus de disfunção renal que, por sua vez, impede o tratamento adequado por drogas nefrotóxicas, notavelmente a cisplatina.

Estes conceitos, relativos à menor resposta do tratamento pela quimioterapia, em pacientes previamente tratadas, são referidos por vários autores, entre os quais: PAPAVALIOU et al. (1978); ALBERTS et al. (1981); COLOMBO (1987); POTTER et al. (1989); SARDEI et al. (1990); TOBIAS et al. (1990); THIGPEN; LANBUTH; VANCE (1992); ALBERTS; GARCIA (1994); OMURA (1994); STORNES; MEJLHOM; JACOBSEN (1994); THIGPEN et al. (1994); CANNISTRA; NILOFF (1996); LACAVA et al. (1997); TROPÉ; KRISTENSEN (1997); PIGNATA et al. (1999); ZANETTA; FEI; MANGIONI, (2000).

De acordo com POTTER et al. (1989); TOBIAS et al. (1990); KUEHNLE et al. (1992); MURAD; TRIGINELLI; RIBALTA (1994); OMURA (1994); THIGPEN; VANCE; KHANSUR (1994); THIGPEN et al. (1995); FANNING et al., (1995); CANNISTRA; NILOFF (1996); TROPÉ; KRISTENSEN (1997); LACAVA et al., (1997); BRADER et al., (1998), as respostas ao tratamento pela quimioterapia, em áreas irradiadas ou operadas, eram pouco significativas, fugazes e dificilmente o total dessas respostas ultrapassava o índice dos 20%; enquanto que, em áreas não tratadas previamente as respostas alcançavam até 50%, além de serem mais duradouras, e algumas vezes, completas.

Os resultados obtidos pela quimioterapia, em tumores recidivados e/ou metastáticos, em geral não eram bons; porém, eram ainda piores, quando em área previamente tratada (BONOMI et al., 1989; PARK; THIGPEN, 1993; MURAD, 1994; TATTERSALL et al., 1995; ZANETTA; FEI; MANGIONI, 2000).

Cumprе esclarecer que, até o momento, não há evidência de algum potencial curativo pelo uso da quimioterapia no tratamento de câncer de cérvix metastático e/ou recidivado, assim como também não houve pesquisa comparativa entre tratamento suportivo exclusivo *versus* tratamento suportivo associado ao quimioterápico, para avaliação de alguma possível vantagem no tratamento pela quimioterapia para o tipo de paciente em estudo.

### 3.3 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Há mais de 20 anos, a quimioterapia neoadjuvante vem despertando interesse da comunidade científica para o tratamento de câncer, principalmente em tumores de mama, osteosarcoma e cabeça e pescoço (GOLDSMITH; HOLLAND, 1979).

Os ensaios com a quimioterapia, realizados até o ano de 1980, principalmente para casos de câncer metastático e/ou recidivado de colo uterino, serviram de base e orientação para o emprego racional da quimioterapia neoadjuvante, pelo fato de terem revelado quatro pontos de importância fundamental para o seu uso:

- a) as respostas foram melhores, em locais sem tratamento prévio, e sugeriram que o tratamento quimioterápico deveria ser usado antes de qualquer outro tratamento (MUSCATO; PERRY; YARBRO, 1982; CERVELINO et al., 1990; EDDY, 1996; THIGPEN et al., 1996; SHIMIZU et al., 1998).
- b) a droga mais efetiva como monoquimioterapia para tratar câncer de colo de útero foi a cisplatina, com respostas de até 50% (MURAD, 1994;

HOFFMAN et al., 1988; TOBIAS et al., 1990; VERMORKEN,1993; SMYTH et al., 1993; Malfetano et al., 1993; OMURA, 1994; CANNISTRA; NILOFF, 1996; OMURA et al., 1997; ZANETTA et al., 1998; PIGNATA et al., 1999).

- c) a poliquimioterapia, baseada em cisplatina, resulta superior em relação ao uso da cisplatina isolada (NISHIDA; NAGASUE; YAKUSHIJI, 1990; TOBIAS et al., 1990; CERVELINO et al., 1990; VERMORKEN, 1993; THIGPEN et al., 1996; LACAVA et al., 1997; VERSCHRAEGEN et al., 1997).
- d) a taxa de resposta é maior com tratamento pela cisplatina, na dose de 100mg/m<sup>2</sup>, em relação à de 50mg/m<sup>2</sup>; porém a sobrevida não foi diferente (BONOMI et al., 1985; BONOMI et al.,1989).

No início dos anos 80, procederam-se pesquisas de avaliação da quimioterapia neoadjuvante no câncer de cervix (FRIEDLANDER et al., 1983; FRIEDLANDER et al.,1984; SARDI et al., 1986; BENEDETTI-PANICI et al., 1988), com o intuito de reduzir o volume tumoral, de modo a facilitar o tratamento posterior, e agir nas micrometástases, com o intuito de evitar a sua progressão. O tratamento pela quimioterapia neoadjuvante (QTN) pode ser seguido de cirurgia ou radioterapia e, eventualmente, de ambos. Grande parte dos trabalhos sobre QTN seguida de radioterapia são prospectivos e randomizados, mas, mesmo assim, falharam em demonstrar alguma vantagem terapêutica com esse tipo de abordagem terapêutica (TOBIAS et al.,1990; TATTERSALL; RAMIREZ; COPLESON, 1992a e b; CHAUVERGNE; LHOMMÉ; ROHART, 1993; SARDI et al., 1996). Na maioria dos trabalhos consultados não se detectou diferença de sobrevida entre os grupos

controles e, inclusive, em alguns deles mostraram pior sobrevida, no grupo submetido à QTN seguida de radioterapia (SOUHAMI et al., 1991; KUMAR et al., 1995; TATTERSALL et al., 1995). Entretanto, para explicar esse fato, apontaram-se várias hipóteses; entre elas, a teoria da rádio resistência, induzida pela quimioterapia (WITHERS; TAYLOR; MACIEJEWSKI, 1988; BENEDETTI-PANICI et al., 1991a e b; SOUHAMI et al., 1991; POTISH; TWIGS, 1993; SARDI et al., 1996; GREVEN et al., 1999) e a do crescimento tumoral acelerado que se dá pelo retardamento em se aplicar radioterapia, que é o tratamento preconizado para os estadios localmente avançados (teoria menos aceita).

Na Tabela 1A, abaixo, consta o resumo de alguns desses trabalhos cujos resultados desalentadores foram obtidos com a QTN seguida de tratamento radioterápico.

**TABELA 1A – RESUMO DE ESTUDOS RANDOMIZADOS, ENCONTRADOS NA LITERATURA, RELATIVOS À SOBREVIDA E À RESPOSTA, COMPARANDO-SE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE TRATAMENTO RADIOTERÁPICO VERSUS TRATAMENTO RADIOTERÁPICO EXCLUSIVO**

AUTOR	NÚMERO PACIENTES	QT	RESP(%) QT/RXT	RESP(%) RXT	SOBV(%) QT/RXT	SOBV(%) RXT
Chauvergne (1990)	138	MCVP	85	89	63	60
Tobias (1990)	66	BIP	75	56	-	-
Souhami (1991)	107	BOMP	47	33	23	39
Kumar (1995)	177	BIP	78	81	72	83
Chiara (1994)	58	P	68	65	38	49
Tattersall (1995)	260	EpP	72	92	47	70
Sundfor (1996)	94	PF	53	58	38	40
Leborgne (1997)	130	BOP	68	65	38	49

QT: quimioterapia; RXT: radioterapia; M: methorexate; C: ciclofosfamida; V: vimblastina; P: *platinum*; I: ifosfamida; Ep: epirubicina; F: fluorouracil; O: oncovin; Resp: resposta; Sobv: sobrevida.

Considerando o exposto na Tabela 1A, pelo fato dos trabalhos serem prospectivos e randomizados e os resultados de sobrevida serem iguais ou piores aos dos grupos controle, o consenso atual é de não haver lugar para o uso de

quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia para tratar câncer localmente avançado de colo uterino.

Desde 1984, há inúmeras publicações de trabalhos prospectivos e não randomizados, com avaliação da poliquimioterapia neoadjuvante, baseada em cisplatina, seguida de cirurgia radical (FRIEDLANDER et al., 1984; VALLE et al., 1987; RUSTIN et al., 1987; KIRSTEN et al., 1987; KIM et al., 1989; SARDI et al., 1990; GIAROLLI et al., 1990; BENEDETTI-PANICI et al., 1991a e b; DOTTINO et al., 1991; DEPPE et al., 1991; CHANG et al., 1992; FONTANELLI et al., 1992; ZANETTA et al., 1993; SHIMAMOTO et al., 1993; BLOSS et al., 1995; EDDY et al., 1995). A maioria desses trabalhos não apresenta tempo suficiente de seguimento, para se obter alguma conclusão definitiva, em relação à sobrevida. Apesar disso, a maior parte deles parece mostrar tendência a um aumento da taxa de resposta global e também da taxa de sobrevida em comparação com o uso da radioterapia exclusiva. Tais trabalhos, apesar de não possuírem significância estatística, principalmente em relação à análise da taxa de sobrevida, revelaram dados e fatos importantes, referentes ao uso da QTN em câncer localmente avançado de colo uterino. Entre eles destacam-se:

1. boa tolerabilidade à QTN;
2. baixa toxicidade da QTN, obtida com a maior parte dos esquemas usados;
3. alta taxa de resposta global, oriunda do tratamento pela QTN, com variação média está entre 47 a 88%, dependendo do estadio prévio à quimioterapia (a taxa de resposta foi 100%, no trabalho de DOTTINO et al., 1991); e

4. a porcentagem de pacientes inoperáveis, que se tornaram operáveis, após QTN, variou entre 58 a 97% (dependendo do estadio inicial).

O tempo de duração do seguimento a essas pacientes foi inferior a 1 ano, e, na maior parte dos trabalhos, se deu apenas durante o período de tratamento e, mesmo assim, de maneira inadequada. Há referência, ainda, de o benefício de sobrevida sugerido estar amparado pela comparação apenas entre dados históricos da mesma instituição, ou entre dados históricos constantes da literatura. Somente dois trabalhos prospectivos, dentre aqueles acima citados, foram encontrados na literatura médica. Um deles refere grupo controle (SARDI et al., 1993), e o outro compara os resultados com um grupo contemporâneo, da mesma instituição (NANKOONG et al., 1995). Ambos demonstraram aumento da sobrevida, obtida pelo tratamento quimioterápico, seguido de cirurgia. Considerando os estudos constantes na literatura, pode-se afirmar, pelos dados ali obtidos, que o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia, ainda é uma questão em aberto e carece de pesquisas e estudos de modo a se obter respostas definitivas.

A Tabela 1B contém os principais resultados, obtidos com o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical, referentes a estudos não randomizados, encontrados na literatura.



**TABELA 1B - RESULTADOS DE TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUIDA DE CIRURGIA RADICAL PARA CÂNCER DE CÉRVIX, DE ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS**

AUTOR	PACIENTES	ESTADIO (FIGO)	DROGAS E N CICLOS	RG (%)	OPERAB (%)	RCP (%)
Benedetti-Panici(1991a)	26	IB-III	PB-1	88	81	19
Benedetti-Panici(1996)	75	IB-III	PBM-3	83	83	13
Dottino(1991)	28	IB-IV A	BOMP-1	100	100	14
Fontanelli(1992)	27	IB-IIIB	PB-1	78	96	7
Chang (1992)	33	IB-IIA	VPB-2/3	85	100	6
Eddy(1995)	34	IB	VP-3	82	94	0
TOTAL	223	IB-IV A		80	91	10

Fonte: Adaptado de GREVEN et al., 1999.

RG: resposta global; RCP: resposta completa patológica; OPERAB: operabilidade; P: platina; B: bleomicina; M: methotrexate; O: oncovin; V: vimblastina.

Na Tabela 1C, constam os principais resultados obtidos pela quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical, em estudos randomizados.

**TABELA 1C - RESULTADOS DO TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE CIRURGIA RADICAL, EM CÂNCER DE CÉRVIX, OBTIDOS EM ESTUDOS RANDOMIZADOS**

AUTOR	ESTADIO	N DE PAC BRAÇO			SOBREV (%)	SEGUIM (ANO)	p
		QTN-c	QTN-r	Gcont			
Sardi(1997)	IB1	41	-	47	82 v 77	8	NS
	IB2	61	-	56	80 v 61	9	< 0,01
Sardi(1990)	IIIB	53	54	54	63 v 53 v 37	4	< 0,05
Benedetti-Panici(1998)	IB-III	211	-	202	68 v 60	2.2	= 0,005

Fonte: Adaptado de GREVEN et al., 1999.

N PAC BRAÇO: número de pacientes em cada braço do estudo; SOBREV: sobrevida; SEGUIM: seguimento; QTN-c: quimioterapia seguida de cirurgia; QTN-r: quimioterapia seguida de radioterapia; GCont: grupo controle; p: nível de probabilidade.

Muito embora as considerações anteriores, é bem de aqui se registrar que recentemente noticiaram-se mais estudos e pesquisas contendo referências sobre novas combinações de drogas, como docetaxel e cisplatina e braquiterapia concomitante, seguida de cirurgia e radioterapia externa, em estadios II e III. Os

resultados iniciais são animadores quanto à resposta, mas sem avaliação quanto à sobrevida (VARVERIS, et al., 1999).

### 3.4 AGENTES CITOSTÁTICOS

Na maioria dos estudos sobre QTN a cisplatina e a bleomicina foram as drogas mais usadas e, obtiveram-se níveis satisfatórios de aceitabilidade e toxicidade. Entretanto, houve poucos casos de toxicidade fatal; alguns deles relacionados à fibrose pulmonar, causada pela bleomicina quando usada acima do limite preconizado para se evitar esse tipo de complicação (CHAMBERS et al., 1989).

A via de administração das drogas, segundo THIGPEN et al., (1981 a e b), na maior parte das investigações, foi a venosa, em alguns casos a intra-muscular (bleomicina) e, em outros, a oral (hidroxiuréia). Todavia, em alguns ensaios, deu-se preferência à via intra-arterial, objetivando-se aumento de concentração da droga, no tumor primário. Não obstante a iniciativa, os resultados foram conflitantes e, sob consenso, os resultados foram semelhantes aos obtidos pela via venosa (LAI et al., 1989; OMURA, 1994; ITOH et al., 1992; PARK et al., 1995; KIGAWA et al., 1996; TOITA et al., 1997). Surpresamente, encontrou-se apenas uma única referência, na qual o autor procedeu a administração de bleomicina por via linfática, com cateterização de linfático podálico (bilateral). A opção se justificou pela intenção do quimioterápico agir melhor sobre as metástases ganglionares (TARRATS et al., 1990); entretanto, mesmo considerando-se o objetivo, o resultado foi inconclusivo.

Para efeito, em uma revisão sobre QTN em câncer de cervix, realizada por VERMORKEN (1993), usou-se em média, três drogas, portanto, poliquimioterapia; a

duração média de cada ciclo de QTN foi de 4 dias; o intervalo médio, entre os ciclos, foi de 21 dias; e também houve um intervalo médio de 19 dias, entre o término da quimioterapia e a cirurgia. É relevante, ainda, que segundo KIM et al. (1988), há aumento progressivo de respostas, completas e parciais, do primeiro ao terceiro ciclo de quimioterapia; contudo, não parece haver vantagens em ciclos adicionais.

### **3.5 QUIMIOTERAPIA E REDUÇÃO DO VOLUME TUMORAL**

Dos estudos pesquisados, sobre QTN com a finalidade de reduzir o volume tumoral, a média das respostas globais (RG), variou conforme o estadiamento: IB IIA, 88%; IIB, 85%; III, 74%; IV A, 47%, com a média de respostas completas de respectivamente, 27%, 22%, 15% e 7% (FRIEDLANDER et al., 1983; KIM et al., 1988; MURAD; TRIGINELLI; RIBALTA, 1994; THIGPEN; LAMBUTH; VANCE, 1990; TATTERSALL et al., 1995; KIGAWA et al., 1996; SERUR et al., 1997; SCHÜNEMANN JÚNIOR et al., 1997; MURAD et al., 1998; SARDI et al., 1998; SUGIYAMA et al., 2000).

No mesmo sentido, quanto à operabilidade, após a redução tumoral, obtida pela quimioterapia neoadjuvante, demonstrou-se, em média, ser possível operar 97% dos estadios IB – IIA; 74%, dos IIB; e 58%, dos III – IV A (CHUNG et al., 1980; BENEDETTI-PANICI et al., 1988, 1991; PINHEIRO, 1991; DE LA GARZA et al., 1994; JONES, 1993; EDELMAN; ANTEBY, 1996; PARK et al., 1995; SARDI et al., 1998; GREVEN et al., 1999).

Com efeito, em uma grande parte das pesquisas, sobre a ação da quimioterapia em câncer de colo uterino, demonstrou-se que quanto maior for

volume tumoral e o estadiamento, menos efetiva é a resposta (PIVER; CHUNG, 1975; COLOMBO et al., 1998).

### 3.6 QUIMIOTERAPIA E SOBREVIDA

Embora em alguns trabalhos sugira-se que o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante aumenta a sobrevida em 5 anos (VALLE et al., 1987; SARDI et al., 1990; BENEDETTI-PANICI et al., 1991a e b), apenas em dois há uma diferença estatisticamente significativa em relação ao não uso da QTN. O primeiro foi realizado por SARDI et al., (1993), que comparou 74 pacientes em estadio clínico IB, que receberam esquema de cisplatina, bleomicina e vincristina, antes de cirurgia radical, com um grupo controle cujas pacientes foram submetidas apenas a tratamento cirúrgico. Nesse estudo, relatou-se sobrevida de 87% em 5 anos, para o grupo submetido à quimioterapia, cujo volume tumoral era menor a  $60\text{cm}^3$  versus 67%, para o grupo controle (todas as pacientes receberam radioterapia pós-operatória). O segundo trabalho, realizado por NANKOONG et al. (1995), comparou um grupo composto por 77 pacientes IB a IIA e 15 pacientes IIB que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia radical, e comparadas a um grupo similar de pacientes, tratadas somente com cirurgia. É importante observar que todos os casos e procedimentos constantes no trabalho referem-se à mesma instituição e ao mesmo período de tempo, portanto o grupo controle não era randomizado e apenas os considerados de alto risco receberam radioterapia pós-operatória. Após quatro anos, 82% das pacientes pós-quimioterapia neoadjuvante e cirurgia permaneciam vivas e sem doença; enquanto apenas 67% das pacientes, submetidas ao tratamento cirúrgico, estavam vivas.

Apesar de nesses dois trabalhos ter havido melhor sobrevida, resultante do tratamento pela quimioterapia neoadjuvante, no estudo de SARDI et al. (1993), parece haver benefícios apenas a um subgrupo de pacientes cujo volume tumoral era menor que  $60\text{cm}^3$ ; enquanto no de NANKOONG et al. (1995), por não contar com grupo controle adequado, apenas foi possível sugerir aumento de sobrevida para o grupo submetido à quimioterapia neoadjuvante prévia ao tratamento cirúrgico.

Vários autores relataram o fato de as pacientes, submetidas à quimioterapia neoadjuvante, apresentarem menor incidência de linfonodos metastáticos do que os descritos na literatura sobre o assunto. A média de linfonodos comprometidos, encontrados pós-quimioterapia neoadjuvante, foi de 15% em estádios IB e IIA; 21%, no IIB; e 41%, nos estádios III e IV. (KIM et al., 1989; BENEDETTI-PANICI et al., 1991; CHANG et al., 1992; ZANETTA et al., 1993; SARDI et al., 1993; BLOSS et al., 1995). A média de linfonodos comprometidos em pacientes submetidas apenas a tratamento cirúrgico, é muito maior e varia entre 31 a 80% em estádios IB e IIA, cujo tamanho tumoral é superior a 4 cm (PIVER, 1975; VAN NAGEL JÚNIOR et al., 1977; FULLER JÚNIOR et al., 1982; INOUE et al., 1984).

Apesar desses estudos, ainda não há definição à ação da quimioterapia nos linfonodos. Por outro lado, está bem definido que linfonodo, comprometido em câncer em colo de útero é o fator de pior prognóstico, com alguns estudos mostrando diminuição de até 50% para o índice de sobrevida, quando este fato acontece (KILLACKEY; BOARDMAN; CARROLL, 1993; SAMLAL et al., 1997; GREVEN et al., 1999).

### 3.7 RADIOTERAPIA E ASSOCIAÇÃO RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

De modo a aumentar o efeito radioterápico no manejo do câncer localmente avançado de colo uterino, drogas sensibilizadoras de células em hipóxia (misonidazol) foram usadas, sem se obter resultado significativo (STEHMAN; BUNDY, 1993). Também foi utilizada a concomitância de hipertermia e da câmara hiperbárica com a radioterapia, mas também não se obteve resultado satisfatório (ROSE, 1994). Com o aumento da dose de radioterapia, ocorreram dois problemas: os tecidos pélvicos não suportaram doses maiores além das normalmente preconizadas, fator importante para elevar em muito o índice de complicações; e além disso não houve aumento da sobrevida (PEREZ et al., 1983, 1992a). Também procedeu-se à radioterapia com partículas pesadas (bomba de nêutron), entretanto, sem encontrar-se diferença daqueles resultados obtidos pelo acelerador linear (SOUHAMI et al., 1991). Constatou-se, pela associação de hidroxiuréia à radioterapia, em ratas, aumento da resposta tumoral, em relação à radioterapia isolada. A partir desses dados, PIVER et al. (1977) iniciou-se estudo comparativo, entre pacientes IIB e IIIB, para as quais associaram-se à radioterapia, hidroxiuréia ou placebo. Os resultados iniciais encorajadores, obtidos pela associação da hidroxiuréia à radioterapia, foram estimulantes para a consecução de vários estudos similares. Por acréscimo, em alguns deles, sugeriu-se que, com a associação de radioterapia à hidroxiuréia, obtinha-se aumento da taxa de resposta e também a da sobrevida (PIVER et al., 1977; HRESHEHYSHYN; ARON; BORONOV, 1979; PIVER et al., 1983).

Analogamente, o Grupo de Ginecologia Oncológica (GOG) (STEHMAN et al., 1993) comparou hidroxiuréia *versus* misonidazol, como drogas radio-sensibilizantes,

em 388 pacientes, portadoras de tumores em colo localmente avançado (IIB a IVA). À conclusão porque o grupo da hidroxiuréia obteve aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global (STEHMAM et al., 1993). Em seus trabalhos, KHOURY et al. (1991); PARK; THIGPEN, (1993); PARK et al. (1993); SOUHAMI et al. (1993); MALFETANO et al. (1993) referendam a radioterapia concomitante à cisplatina. Embora favoráveis os resultados, à maioria dos trabalhos pode apenas sugerir possível aumento da sobrevida, por não apresentarem dados estatísticos adequados.

Sob outro ângulo, um dos poucos trabalhos randomizado, sobre radioterapia concomitante à cisplatina, foi realizado por CHOO et al. (1996), que separou 45 pacientes em 2 grupos; um deles submetido à cisplatina semanal e à radioterapia e outro, somente à radioterapia. As respostas completas foram maiores no grupo da quimio-irradiação, sem contudo se observar vantagem à sobrevida.

Outro trabalho sobre tratamento pela radioterapia associada ao fluorouracil *versus* radioterapia isolada foi avaliado por THOMAS; STEHMAN, (1994) que observaram taxa mais alta de resposta completa no tratamento associado.

De acordo com uma revisão, realizada por ROSE (1994), sobre associação de rádio à quimioterapia, para tratar câncer de colo uterino localmente avançado, um grande número de drogas mostrou conter propriedades rádio-sensibilizantes e, entre elas, destacam-se a hidroxiuréia, o fluorouracil, a cisplatina e a bleomicina.

Em alguns trabalhos de fase I e II, associando a irradiação com essas drogas, constam resultados animadores, se comparados à radioterapia exclusiva (TATTERSALL, 1996; GIARDINA et al., 1997; STEHMAN et al., 1997).

Apenas um único estudo randomizado sobre hidroxiuréia concomitante com radioterapia, realizado pelo *Gynecologic Oncology Group* (GOG), mostrou discreta vantagem na resposta e à sobrevida (STEHMAN; BUNDY, 1993).

Em fevereiro de 1999, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) fez um alerta pela Internet, mesmo antes das publicações dos trabalhos, para referir que pacientes portadoras de câncer da cérvix localmente avançado, tratadas com cisplatina e/ou fluorouracil e radioterapia concomitante, apresentavam resposta com, aproximadamente, 50% a mais de sobrevida do que as pacientes, tratadas com radioterapia exclusiva. Esse alerta do NCI foi baseado em cinco ensaios clínicos (MORRIS et al., 1999; PETERS, 1999; ROSE et al., 1999b; KEYS et al., 1999; WHITNEY et al., 1999), conduzidos, durante os anos 90, pelos grupos de estudo do NCI - Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG) e pelo Grupo de Tratamento de Radioterapia Oncológica (RTOG). Mais recentemente, em alguns trabalhos, iniciou-se a concomitância de braquiterapia de alta dose e quimioterapia, muito embora até agora sem resultados conclusivos (HAIE MEDER et al., 2000). Outros trabalhos fazem a comparação entre quimioterapia intra-arterial e radioterapia com radioterapia exclusiva; entretanto, não se conseguiu evidenciar aumento de sobrevida, no grupo que recebeu a associação da quimioterapia à radioterapia (ONISH et al., 2000).

### **3.8 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE**

Nos estadios iniciais IB e IIA de câncer de colo uterino, em que o exame anatomopatológico, pós tratamento cirúrgico, demonstra risco elevado de recidiva ou metástases, há necessidade de complementação terapêutica. Segundo MORROW



et al., (1980); FULLER JUNIOR et al., (1982); BURGHARDT et al., (1987), os fatores de risco para recidiva ou metástases são:

1. linfonodos positivos;
2. margem comprometida;
3. tipo histológico agressivo;
4. invasão linfo-vascular;
5. grau de diferenciação do tumor;
6. infiltração do estroma em colo até 1/3 externo; e
7. tamanho do tumor (superior a 4cm).

De todos eles, o fator prognóstico mais importante é o linfonodo positivo. Em alguns trabalhos, como os realizados por HOGAN et al. (1982); KIM et al. (1988); TARRATS et al. (1990); DOTTINO et al. (1991); PARK et al. (1991); KILLACKEY; BOARDMAN; CARROLL (1993); COLLINS et al. (1994); INOUE (1984); ABRÃO (1995); BOLIS et al. (1996); LAI et al. (1997); SAMLAL et al. (1997); GREVEN et al. (1999), consta que a sobrevida em 5 anos, nos estadios IB e IIA, diminui de 91 e 88%, respectivamente, para 68 e 52%, quando o linfonodo está comprometido pelo tumor.

De acordo com os trabalhos de MORROW et al. (1980); FULLER JUNIOR et al. (1982); LARSON et al. (1987); KINNEY et al. (1989); SOISSON et al. (1990), o tratamento radioterápico, em pacientes de risco, parece diminuir a recidiva local; muito embora não diminua a incidência de metástases a distância e nem pareça aumentar a sobrevida.

Considerando que a radioterapia adjuvante parece não trazer benefício quanto à sobrevida, e também porque em vários trabalhos sugerem boa atuação da

quimioterapia nos linfonodos (KIM et al., 1989; BENEDETTI-PANICI et al., 1991a e b; CHANG et al., 1992; ZANETTA et al., 1993; SARDI et al., 1993; BLOSS et al., 1995), há muito interesse em avaliar o papel da quimioterapia adjuvante para tratamento de câncer de colo uterino inicial (IB e IIA) de alto risco, de recidiva ou metástase, após realização do tratamento cirúrgico.

Para tanto, é de grande relevância citar que nos 5 estudos não randomizados de WERTHEIM et al. (1985); HAKES; NORI; LEWIS JUNIOR, (1987); SIVANESARATNAN; JAYALAKSHMI, (1989); LAI et al. (1989); BUXTON et al. (1990), em pacientes portadoras de câncer de colo com vários fatores de risco que, submetidas à quimioterapia adjuvante, pós-cirurgia, sugerem haver benefício em termos de recidiva e de sobrevida. A sobrevida global, obtida nesses estudos, variou entre 75 a 87%, com média de seguimento entre 22 a 51 meses.

Por comparação, no estudo de KILLACKEY; BOARDMAN; CARROLL, D.L., (1993), em 35 pacientes IB-IIA, ocorreu menor índice de sobrevida, nas mulheres submetidas ao tratamento adjuvante com químico e radioterapia, em comparação às submetidas tão somente à radioterapia. Em dois pequenos trabalhos randomizados, o de TATTERSALL et al. (1992a e b) e o de CURTIN et al. (1996), contém comparação entre quimioterapia pós-operatória e a radioterapia pélvica adjuvante; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global.

Com efeito, em nenhum desses estudos, aqui considerados, incluiu-se número suficiente de pacientes, em seu desenho, para validar conclusões. Portanto, ainda existe uma lacuna na literatura, no que concerne ao papel da quimioterapia adjuvante de câncer de colo de útero (EISENHAUER; VERMORKEN, 1996).

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

O estudo foi realizado em pacientes, submetidas à biópsia de colo uterino, cujo laudo anátomo-patológico foi carcinoma epidermóide invasor (CEC). Todas foram encaminhadas para o Ambulatório de Onco-ginecologia do Sistema Único de Saúde (SUS), no Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba-PR. Deste atendimento ambulatorial, foram selecionadas 60 pacientes, portadoras de carcinoma de colo, estadios IIB e IIIB, que após a prévia seleção foram submetidas a tratamento pela quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e radioterapia, quando a resposta obtida com a QTN assim o permitisse.

O desenho do estudo é o de um ensaio clínico prospectivo e descritivo para o qual foram recrutadas 60 pacientes, durante o período compreendido entre 1987 a 1995.

### **4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

Foram selecionadas as primeiras 30 pacientes, portadoras de câncer de colo uterino, estadio IIB e, as 30 primeiras, estadio III B, atendidas, pelo SUS e assistidas no Ambulatório de Onco-ginecologia do Hospital Nossa Senhora das Graças. Uma vez caracterizadas, segundo os critérios de inclusão, abaixo descritos em 4.2, e, desde que aceitassem participar do estudo e cumprir às normas de protocolo do estudo, cada paciente leu e assinou o Termo de Consentimento Informado (Anexo 1).

## 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas como participantes do estudo as pacientes antes selecionadas, conforme os critérios descritos no item 4.1, e que preencheram os requisitos, abaixo discriminados:

1. estadio – neoplasia do colo de útero, estadiada, segundo critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), em IIB e IIIB (Anexo 2);
2. tipo histológico: carcinoma espino-celular (cec);
3. paciente que aceitou e concordou em ser objeto de estudo na pesquisa, após ter ciência de todos possíveis riscos e benefícios do tratamento e lerem e assinarem o Termo de Consentimento Informado;
4. escala de restrição clínica (*performance status*) entre 0 e 1, conforme classificação do *Swiss Cooperative Group* (Anexo 3);
5. provas de funções hepática, renal, cardíaca, pulmonar e hematológica dentro da normalidade;
6. idade máxima de 67 anos; e
7. não ter sido submetida à tratamento de câncer.

## 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Embora preenchidos e satisfeitos os requisitos (4.1 e 4.2), a exclusão de pacientes do grupo de estudo se consumava ao:

1. descumprir determinações e orientações do protocolo de estudo, anteriormente aceito e devidamente assinado;
2. tratamento concomitante de câncer de colo de útero ou de outro câncer; e

3. estar impossibilitada de continuar a receber o esquema quimioterápico, pela sua toxicidade.

Todas as pacientes foram submetidas aos exames padronizados, de modo a estar sob limites da normalidade, que incluíam:

- a) raio X de tórax;
- b) eletrocardiograma (EGG);
- c) urografia intravenosa (UIV);
- d) ecografia total de abdômen;
- e) ecografia pélvica;
- f) dosagem de uréia;
- g) dosagem de creatinina;
- h) hemograma;
- i) transaminases (SGPT, SGOT);
- j) fosfatase alcalina; e
- k) proteinemia.

#### **4.4 CRITÉRIOS DO EXAME GINECOLÓGICO, PARA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO**

A avaliação do estadiamento foi realizado através do exame especular e do toque bimanual combinado, vaginal e retal. Observou-se a extensão da doença no colo, extensão vaginal, a mobilidade uterina e a ocupação do paramétrio pelo tumor, no espaço compreendido entre o paracolpo e a parede pélvica.

O exame ginecológico foi realizado por três profissionais médicos, pertencentes ao Serviço de Oncoginecologia do Hospital e, somente quando houve

concordância quanto ao estadiamento clínico, a paciente foi incluída no grupo de estudo. Em casos de discordância sobre o estadiamento, novo exame foi realizado, sob narcose e, persistindo a discordância, a paciente era excluída da seleção.

Um critério muito importante à seleção das pacientes foi a máxima diminuição à possibilidade de erro quanto ao estadiamento, considerando que este é clínico e, portanto, existe margem percentual de erro entre o estadiamento realizado e a posterior análise cirúrgica. Segundo MAGRINA et al. (1996), essa margem de erro pode variar entre 5 a 20%.

O exame ginecológico, sob narcose, é o melhor método para avaliar paramétrio, com acuracidade que varia entre 80 a 95% dos casos (PEREZ et al. 1992b; SPROSTON, 1994; KEYS; GIBBOONS, 1996; ORR JUNIOR, 1998), seguido pela ressonância magnética, cuja acuracidade é aproximadamente 78%, enquanto que os gânglios são melhor avaliados através da tomografia computadorizada (HEGG, 1995; EINHORN; RALPH, 1998; MANFREDI et al., 1998).

Tanto a ecografia como a ressonância e a tomografia apresentam limitações importantes à avaliação do paramétrio (IRISARRI et al., 1990). Logo, para avaliar adequadamente o estadiamento, o melhor método é o exame clínico sob narcose; pois, uma vez realizado com rigor técnico, as chances de erro são de 5% ou menos.

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

As pacientes incluídas no estudo, após confirmação do diagnóstico de carcinoma epidermóide de colo uterino, estadios II B e III B, propostos pela FIGO, passavam à próxima fase que consistiu de informações sobre o estudo. Todas as pacientes receberam informações detalhadas sobre as condições da pesquisa, dos

riscos e possíveis benefícios, dos direitos e deveres. Após, as concordatárias com as normas do protocolo, assinaram o Termo de Consentimento Informado (Anexo 1).

O projeto do estudo foi submetido à apreciação do Serviço de Oncologia e da Comissão de Ética do Hospital Nossa Senhora das Graças e recebeu aprovação à pesquisa, por se configurar segundo normas de pesquisas vigentes à época, baseadas na Declaração de Helsinque, no Código de Ética Médica e no documento do Conselho Nacional de Saúde.

#### 4.6 PERFIL DAS PACIENTES

Participaram do grupo, para este estudo, 60 pacientes; entretanto apenas 52 foram avaliadas; e 8 pacientes foram excluídas da análise, pelos seguintes motivos:

1. duas pacientes recusaram-se a continuar a quimioterapia;
2. três pacientes recusaram a cirurgia de *Wertheim Meigs*, em razão da importante melhora clínica, obtida pós-quimioterapia;
3. houve perda de seguimento de 3 pacientes.

Do grupo das 52 pacientes avaliadas, a mais nova contava com 29 anos, e a mais idosa, 67 anos, obtendo-se uma média de idade de 48,25 anos. Vinte e sete (51,9%) pertenciam ao estadio II B, e 25 (48,1%), ao grupo III B. Nas 52 pacientes o tipo histológico foi carcinoma de células escamosas (CEC). Todas as pacientes, segundo a Classificação do *Swiss Cooperative Group*, para avaliar a escala de restrição clínica, pertenciam aos grupos 0 e 1.

As principais características das pacientes estudadas constam da Tabela 2.

**TABELA 2 – PERFIL DAS PACIENTES AVALIADAS**

	ESTADIO IIB	ESTADIO IIIB
NÚMERO DE PACIENTES	27	25
MÉDIA DE IDADE	47	49
< 30a	1	0
30 a 59a	20	21
> 60a	6	4
TIPO HISTOLÓGICO – CEC	27	25
ESCALA DE RESTRIÇÃO CLÍNICA 0 e 1	27	25

Fonte: AOG/HNSG-PR.

#### 4.7 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

Após a inclusão ao protocolo, cada paciente foi submetida à ciclos de poli-quimioterapia, contendo 3 drogas, conforme esquema abaixo:

- Doxorubicina –  $50\text{mg}/\text{m}^2$  dia 1;
- Cisplatina –  $75\text{mg}/\text{m}^2$  dia 1; e
- Bleomicina -  $15\text{mg}/\text{m}^2$  dia 1 ao dia 3.

Há um resumo das características das 3 drogas, usadas no estudo no Anexo 4.

Este esquema de QTN foi realizado a cada 3 ou 4 semanas, na dependência da reserva medular de cada paciente. Usaram-se, no mínimo, 2 ciclos e, no máximo, 4 ciclos, para avaliação da resposta. Cada ciclo de quimioterapia foi repetido tão somente quando os leucócitos estavam acima de 3.000 e as plaquetas, acima de 100.000. Em mais de 90% dos casos, o intervalo entre os ciclos de quimioterapia não ultrapassou a 4 semanas. Na proposta do estudo, quando a creatinina atingisse mais que  $1,6\text{mg}/\text{l}$ , ou quando a paciente apresentasse alterações cardíacas ao ECG, ou alterações pulmonares no raio-X, ou manifestações clínicas, tais como dispnéia e taquicardia, a quimioterapia era suspensa. Entre um ciclo e outro de quimioterapia,



além da avaliação clínica e ginecológica, a toxicidade das drogas foi avaliada, segundo os exames a saber:

- hemograma completo – para avaliação da mielotoxicidade, principalmente causada pela Doxorubicina;
- raio-X de tórax – pela possibilidade de fibrose pulmonar causada pela Bleomicina; e
- eletrocardiograma – apenas quando a paciente apresentasse algum sintoma cardíaco, tais como taquicardia ou arritmia, pela possibilidade de cardiotoxicidade da Doxorubicina.

A toxicidade da quimioterapia foi avaliada segundo a Tabela da OMS (Anexo 6), na qual a toxicidade está compreendida por segmentos, por sinais e por sintomas, sendo estratificados em: hematológica, gastrointestinal, renal-vesical, pulmonar, febre induzida por drogas, alérgica, cutânea, alopecia, infecção, cardíaca, neurológica e dor. Cada uma dessas classificações da toxicidade é, por sua vez, dividida em graus, que vão de 0 (sem toxicidade) a 4 (toxicidade máxima), de acordo com a sua intensidade (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 1981b).

No grupo estudado, para este trabalho, entre as 52 pacientes avaliadas, não houve nenhum caso de suspensão da quimioterapia em decorrência da toxicidade das drogas. Os graus de toxicidade, apresentados pelas pacientes, variaram desde leve a moderado, de tal modo que não impediu a continuidade do tratamento quimioterápico, conforme planejado previamente.

#### 4.8 IMPORTÂNCIA DO EXAME GINECOLÓGICO PÓS-QUIMIOTERAPIA

O exame ginecológico, após cada ciclo de quimioterapia, foi muito importante, pois nos casos em que houve redução tumoral, a partir do segundo ou terceiro ciclo, tornando o tumor operável, a quimioterapia foi suspensa, e a paciente encaminhada à cirurgia. No caso de a resposta ser parcial, após 3 ciclos de quimioterapia, administrou-se um quarto e último ciclo, para posterior avaliação das condições de operabilidade. Quando, após 3 ciclos, não ocorreu resposta, a quimioterapia foi suspensa, e a paciente encaminhada para tratamento radioterápico. Na Tabela 3, abaixo, evidencia-se o número de ciclos, realizados de acordo com o estadió clínico.

**TABELA 3 - NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA, DE ACORDO COM O ESTADIO CLÍNICO**

N CICLOS	II B	III B
2	13	0
3	13	23
4	1	2

Fonte: AOG/HNSG-PR. (N: Número).

#### 4.9 CLASSIFICAÇÃO DAS RESPOSTAS PÓS-QUIMIOTERAPIA

As respostas, obtidas após o término dos ciclos de quimioterapia, foram classificadas em 4 grupos:

- a) resposta completa (RC) – desaparecimento clínico total da neoplasia;
- b) resposta parcial (RP) – diminuição superior a 50% do volume tumoral;
- c) sem resposta (SR) – diminuição inferior a 50%; e
- d) resposta global (RG) – soma das respostas completas e parciais.

#### 4.10 CONDUITA PÓS-QUIMIOTERAPIA

Após 3 a 4 semanas do término da quimioterapia, as pacientes que se tornaram operáveis foram submetidas à cirurgia de *Wertheim Meigs* (nível 3 da Classificação de Piver e Rutledge – DISAIA, 1987, Anexo 5). Três a quatro semanas, após o ato cirúrgico, as pacientes foram encaminhadas ao serviço de radioterapia e submetidas à teleterapia (radioterapia externa) com dose de 5.000 cGY, abrangendo pelve total. As pacientes que não se tornaram operáveis, após a quimioterapia neoadjuvante, foram encaminhadas para radioterapia, recebendo a dose preconizada para o tratamento de câncer avançado em colo de útero, que consiste em 4.000 cGY de teleterapia, abrangendo pelve total, seguida de braquiterapia (radioterapia de contacto) pela técnica de Fletcher, com o colo uterino recebendo dose total de 8.000 cGY. Em seguida, as pacientes receberam mais 2.000 cGy (dose de reforço) de teleterapia localizada à área do tumor. A dose total recebida, no ponto A (é o ponto estabelecido a 2 cm acima da fórnix vaginal e a 2 cm lateralmente ao centro do canal uterino), foi de 8.000 cGY, e o tempo total do tratamento radioterápico, em torno de 8 semanas.

#### 4.11 SEGUIMENTO DAS PACIENTES

Foi realizado seguimento clínico das pacientes, a cada 2 meses, durante o primeiro ano; ao segundo ano, a cada 3 meses; ao terceiro ano, a cada 4 meses; ao quarto e quinto ano, a cada 6 meses, e, a partir do quinto ano, anualmente. Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados, conforme os seguintes intervalos:

1. exame geral e ginecológico, a cada consulta;

2. ecografia de abdômen total, raio-X de tórax, creatinina e hemograma, a cada 6 meses, durante os 3 primeiros anos. Após o terceiro ano, os exames foram anuais; e
3. a citologia oncótica (Papanicolaou) foi realizada, semestralmente, aos 3 primeiros anos e, após, anualmente.

#### **4.12 PROCESSAMENTO DE DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DO ESTUDO**

Todos os prontuários foram conferidos e preenchidos de modo a apresentarem sempre os mesmos dados clínicos. A revisão foi feita; primeiro, manualmente e, após, via computador. Os dados foram armazenados em disquetes, em 2 cópias para segurança.

A análise da taxa acumulada de sobrevivência no câncer de colo de útero, após o uso da quimioterapia neoadjuvante, foi feita pelo método de Tabela de Vida, com intervalo de confiança de 95%, processado por um programa de computação, específico para esse fim (SPSS), baseado nos métodos de TIETZE; LEWIT (1973). Na análise estatística das Tabelas de Vida foi utilizado o teste de Wilcoxon Gehan, para comparação das amostras.

Os testes, relativos à sobrevida entre operadas e não operadas após QTN também foram analisados, utilizando-se a análise de variância por se considerar o delineamento inteiramente casualizado, conforme o demonstrativo abaixo (Tabela 4).

**TABELA 4 - TABELA DEMONSTRATIVA DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA, PARA A AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA NAS PACIENTES SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

FV	GL	SQ	QM	F
Tratamento	t-1	SQt	QMt	QMt:QMe
Erro	t(r-1)	SQe	QMe	
Total	t.r-1			

(FV: fator de variação; GL: graus de liberdade; SQ: soma dos quadrados; QM: quadrado médio; F: teste de Sneocor; t: n° de tratamentos; r: n° de pessoas na amostra).

## 5 RESULTADOS

Para o estudo sobre tratamento pela quimioterapia neoadjuvante de câncer localmente avançado de colo de útero das 60 pacientes selecionadas, apenas 52 foram avaliadas, e as outras 8, por diversos motivos, foram excluídas da análise (Tabela 5).

**TABELA 5 – CAUSAS E NÚMERO DE PACIENTES, EXCLUÍDAS DA ANÁLISE**

CAUSAS	N	(%)
RECUSA EFEITOS QUIMIOTERÁPICOS	2	(3,3)
RECUSA CIRÚRGICA	3	(5,0)
PERDA DE SEGUIMENTO	3	(5,0)

FONTE: AOG/HNSG-PR. (N: Número)

De acordo com a Tabela 5, apenas 3 pacientes (3,3%) das 60 selecionadas recusaram-se a continuar a quimioterapia em decorrência dos seus efeitos tóxicos. A tolerabilidade e aceitabilidade do método (QTN) foi de 96,7% das pacientes.

De acordo com a Tabela 6, a toxicidade mais freqüente foi a alopecia, que ocorreu em 100% das pacientes. A seguir, náusea e vômitos com 54%; hematológica com 28%; creatinina com 5%. A única que alcançou grau III no nível de toxicidade foi a alopecia e isto aconteceu em 23% dos casos.

**TABELA 6 - GRAUS E TIPOS DE TOXICIDADE, OBTIDOS COM TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER LOCALMENTE AVANÇADO DE COLO UTERINO**

TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA								
TIPOS	G1		G2		G3		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
HEMATOLÓGICA	15	(29)	5	(10)	0	(0)	20	(39)
NAUSEA /VÔMITOS	12	(23)	15	(31)	0	(0)	28	(54)
ALOPÉCIA	34	(65)	6	(12)	12	(23)	52	(100)
CREATININA	5	(10)	0	(0)	0	(0)	5	(10)
PULMONAR	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
CARDÍACA	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
OUTRAS	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Fonte: AOG / HNSG-PR. ( G: Grau de toxicidade; e N: Número de pacientes).

Na Tabela 7, consta o índice de complicações cirúrgicas, ocorridas pós-quimioterapia neoadjuvante. Observe-se, no Anexo 7, os índices de complicações cirúrgicas de pacientes, submetidas somente à cirurgia (de *Wertheim Meigs*) sem qualquer outro tratamento adicional, encontrados na literatura. Segundo a Tabela 7 as complicações cirúrgicas que ocorreram foram a disfunção vesical em 10 pacientes (29%), 1 caso de infecção de parede (3%), e 1 caso de linfedema (3%).

**TABELA 7 - TAXA DE COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

COMPLICAÇÕES	N	(%)
DISFUNÇÃO VESICAL	10	(29)
INFECÇÃO DE PAREDE	1	(3)
LINFEDEMA	1	(3)
FÍSTULA URINÁRIA	0	(0)
LINFOCELE	0	(0)
MORTALIDADE	0	(0)
TOTAL	12	(35)

Fonte: AOG/HNSG-PR. (N: Número de pacientes).

Na Tabela 8, observa-se o índice de resposta obtido após o uso da quimioterapia neoadjuvante (QTN). As respostas globais (RG) foram de 80,8%, isto é, 4 em cada 5 pacientes responderam. As respostas completas (RC) foram 11,5% e

as respostas parciais (RP) 69,2%. Em apenas 19,2% das pacientes as respostas foram inferior a 50% (SR).

**TABELA 8 - TAXA DE RESPOSTAS CLÍNICAS OBTIDA PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

RESPOSTA	FREQÜÊNCIA	PORCENTAGEM	CUMULATIVO
RC	6	11,53%	11,53%
RP	36	69,23%	80,76%
SR	10	19,24%	100,00%
TOTAL	52	100,00 %	

Fonte: AOG/HNSG-PR. (RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SR: sem resposta).

Na Tabela 9, consta que o índice de respostas parciais no estadio IIB, foi maior (89%), e menor no estadio IIIB, (48%). As respostas completas foram praticamente iguais nos 2 grupos; no estadio IIB, 11% e, no estadio IIIB, 12%. Todas as 27 pacientes (100%) no estadio IIB obtiveram resposta global (RG), enquanto as 25 pacientes, no estadio IIIB, somente 15 (60%) delas obtiveram resposta global (RG).

**TABELA 9 – TAXA DE RESPOSTA, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, POR ESTADIO**

RESP QT	ESTADIO CLÍNICO					
	IIB		IIIB		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
RC	3	(11)	3	(12)	6	(11,53)
RP	24	(89)	12	(48)	36	(69,23)
SR	0	(0)	10	(40)	10	(19,24)
TOTAL	27	(100)	25	(100)	52	(100,00)

Fonte: AOG/HNSG-PR. (RESP QT: resposta à quimioterapia; N: número de pacientes; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SR: sem resposta).



Segundo a Tabela 10, pós-quimioterapia neoadjuvante, 2 em cada 3 pacientes do grupo de estudo tornaram-se operáveis (65,5%). Foram operadas quase o triplo de pacientes em estadio inicial IIB em relação àquelas cujo estadio inicial era IIIB (93% *versus* 36%).

**TABELA 10 – TAXA DE OPERABILIDADE, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, CONFORME ESTADIO CLÍNICO PRÉVIO AO TRATAMENTO**

	ESTADIO CLÍNICO					
	IIB		IIIB		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
CIRURGIA OPERADAS	25	(93)	9	(36)	34	(65,5)
NÃO OPERADAS	2	(7)	16	(64)	18	(33,5)
TOTAL	27	(100)	25	(100)	52	(100)

Fonte: AOG/HNSG-PR. (N: número de pacientes).

Entre as 27 pacientes, do estadio IIB, quase a totalidade (93%) tornou-se operável, pós-quimioterapia neoadjuvante, enquanto apenas 9 pacientes (36%) no estadio IIIB, foram submetidas à cirurgia, preconizada nesta pesquisa.

A Tabela 11, que é resumo da tabela de sobrevida realizada com intervalo mensal para o total da amostra, e o Gráfico 1, demonstram que a sobrevida, de todo o grupo pós-quimioterapia neoadjuvante em 5 anos, foi de 62,61%.

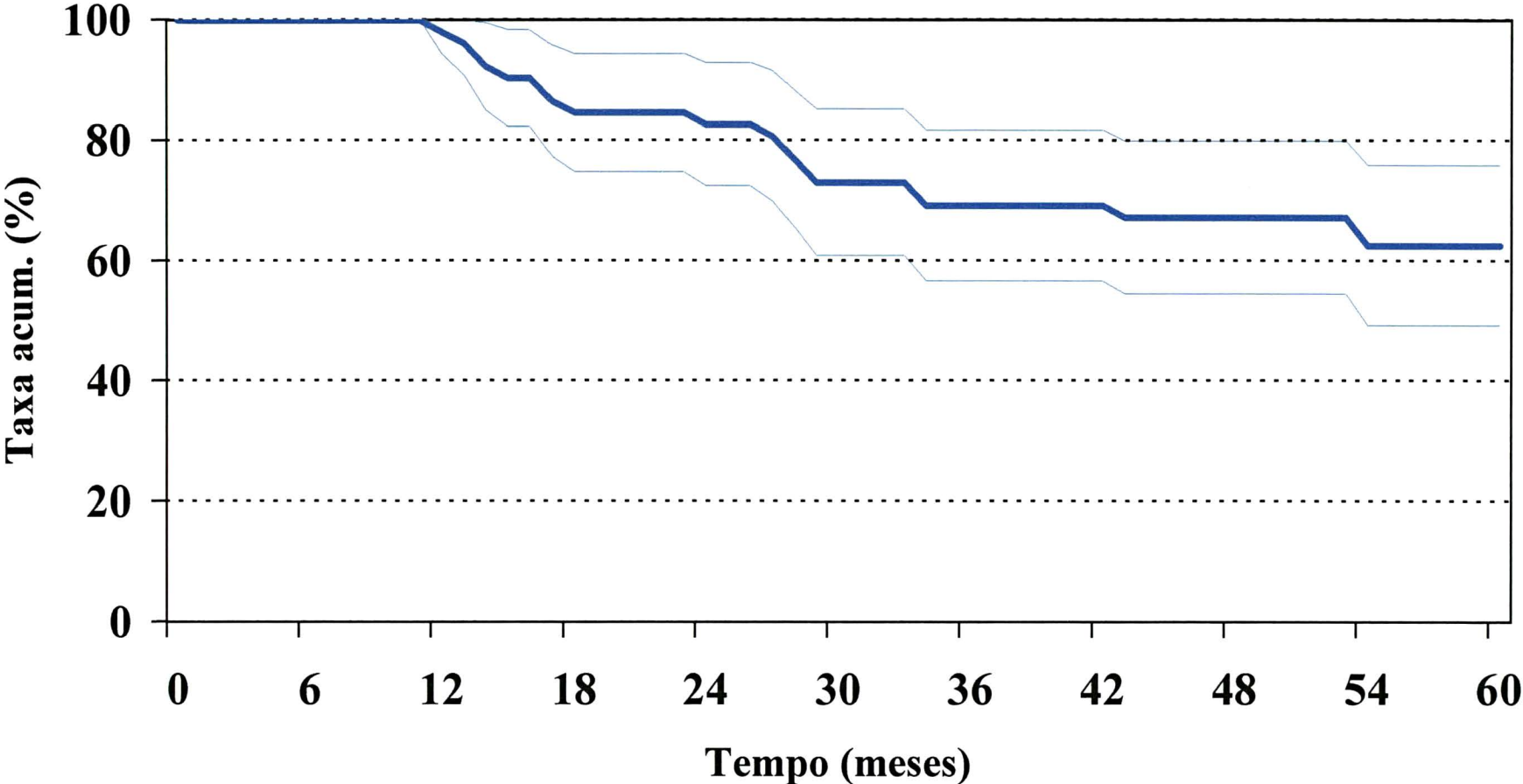
O Gráfico 2 evidencia que a sobrevida, obtida aos 60 meses, se mantém praticamente inalterada até aos 108 meses, ou sejam 9 anos.

**TABELA 11 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA\*, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

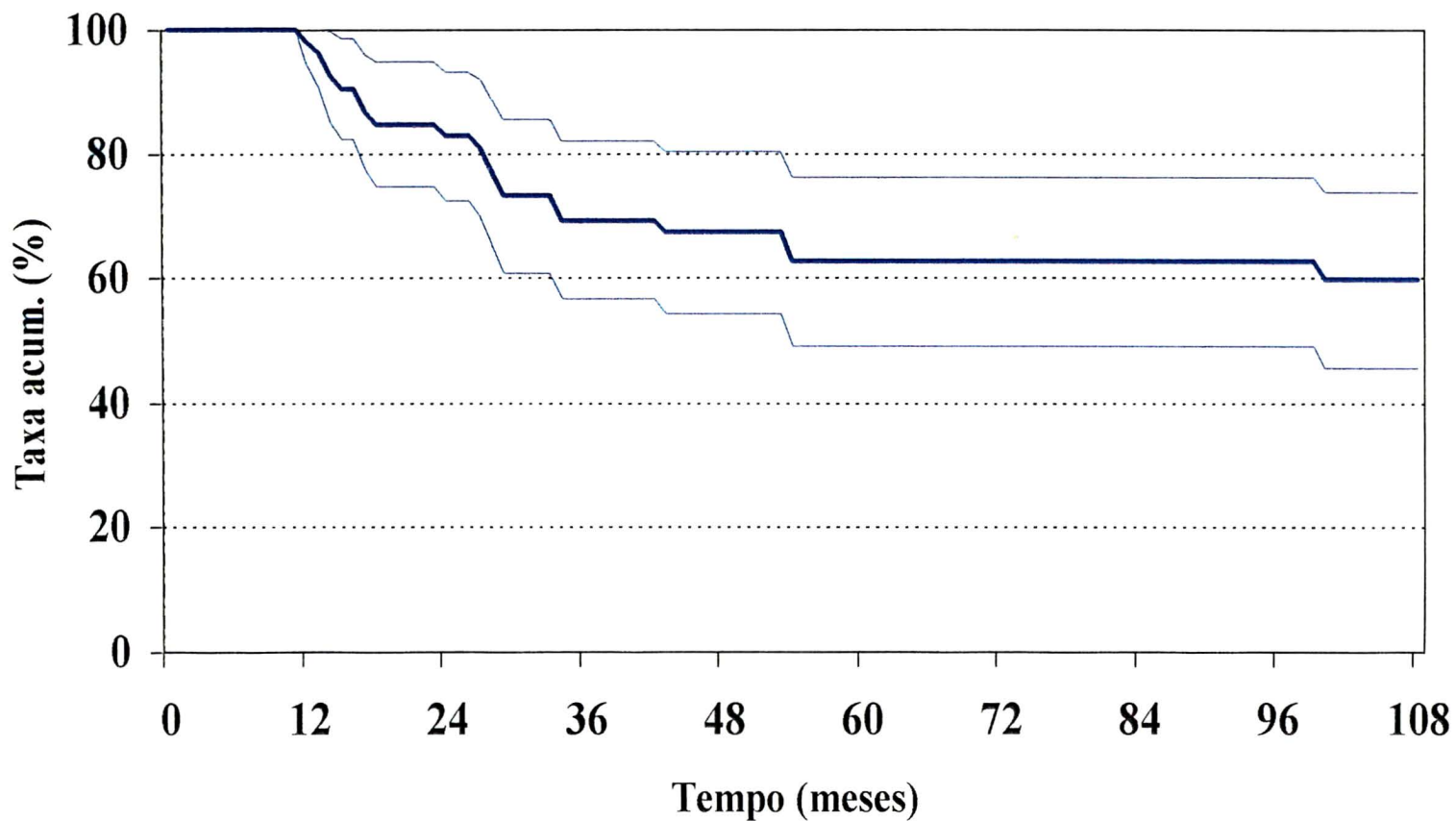
Intervalo	Ni	Taxa acum (%)	EP Taxa Acum (%)	IC 95% p/Taxa
0-  1	52	100,00	0,00	
5-  6	52	100,00	0,00	
11- 12	52	100,00	0,02	94,36 - 100,00
17- 18	45	84,62	0,05	74,80 - 94,42
23- 24	44	82,69	0,05	72,50 - 92,88
29- 30	38	73,08	0,06	60,93 - 85,23
35- 36	36	69,23	0,06	56,69 - 81,77
41- 42	35	67,25	0,06	56,69 - 81,77
47- 48	34	65,38	0,07	54,51 - 79,99
53- 54	33	63,46	0,07	49,28 - 75,94
59- 60	32	62,61	0,07	49,28 - 75,94

Fonte: AOG/HNSG-PR. (Ni: número de mulheres no início de cada intervalo; \*Taxa estimada, utilizando metodologia de tabela de vida, com intervalo mensal e respectivo intervalo de confiança, EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança).

**GRÁFICO 1 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA DE TODO O GRUPO, AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**



**GRÁFICO 2 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA, DE TODO O GRUPO AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**



Em relação à sobrevida em 5 anos, quando separada a amostra por estadiamento, notou-se sobrevida muito maior nas pacientes em estadio IIB em relação à das pacientes IIIB (com  $p=0,02$ ), diferença demonstrada à Tabela 12 e no Gráfico 3.

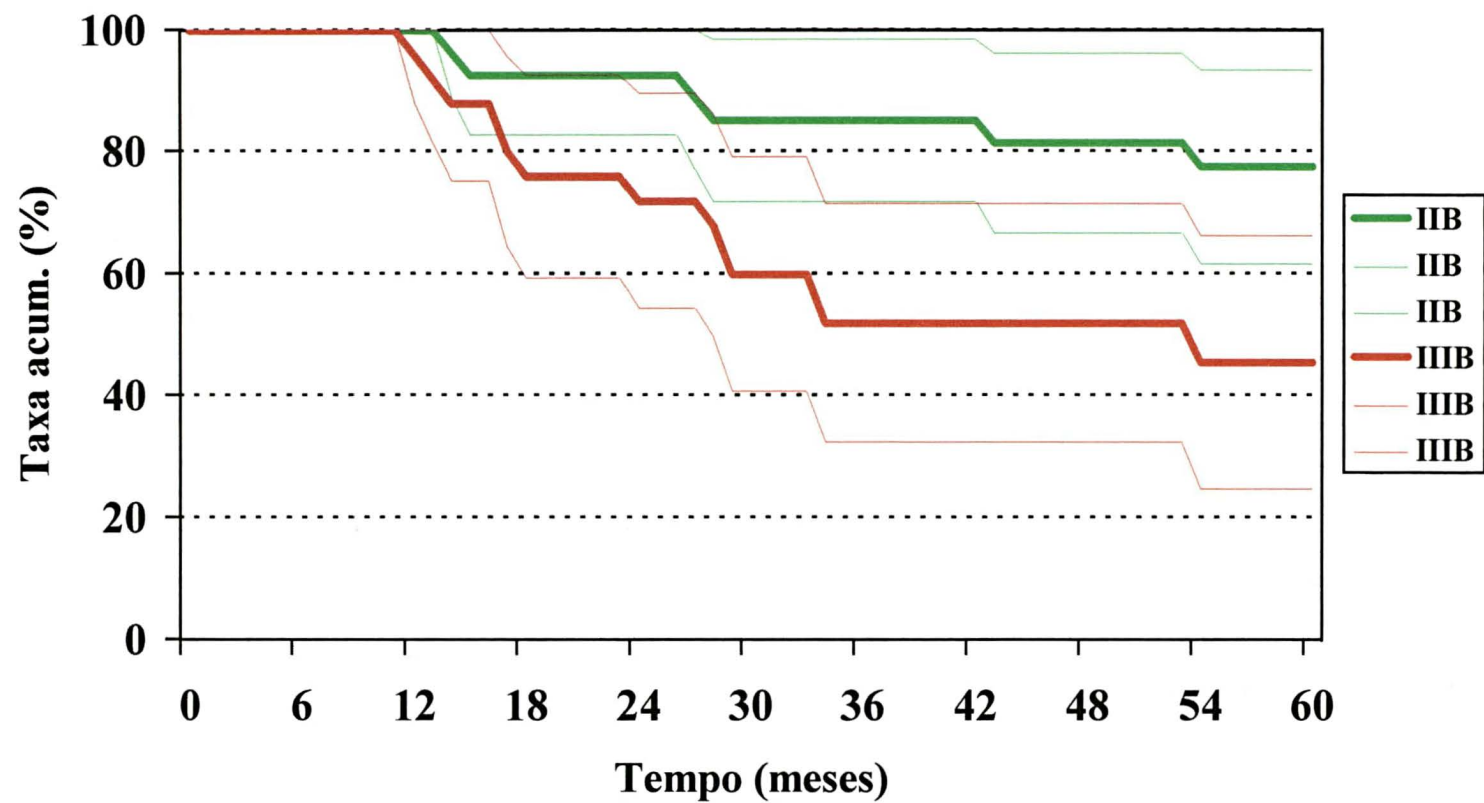
A Tabela 12 é um resumo da Tabela de Sobrevivência com intervalo mensal, segundo o estadio inicial.

**TABELA 12 – TAXA ACUMULADA, DE SOBREVIDA\*, POR CÂNCER DE COLO UTERINO PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL**

Intervalo	ESTADIO IIB				ESTADIO IIIB			
	Ni	Taxa	EP	IC 95% p/	Ni	Taxa	EP	IC 95% p/
		Acum (%)	Taxa (%)	Taxa		Acum (%)	Taxa (%)	Taxa
0-  1	27	100,00	0,00	-	25	100,00	0,00	-
5-  6	27	100,00	0,00	-	25	100,00	0,00	-
11- 12	27	100,00	0,00	-	24	96,00	0,04	88,36 – 100,00
17- 18	25	92,59	0,05	82,79 – 100,00	20	76,00	0,09	59,34 – 92,66
23- 24	25	92,59	0,05	82,79 – 100,00	19	72,00	0,09	54,36 – 89,64
29- 30	23	85,19	0,07	71,86 - 98,52	15	60,00	0,10	40,79 – 79,21
35- 36	23	85,19	0,07	71,86 - 98,52	13	52,00	0,10	32,40 - 71,60
41- 42	23	85,19	0,07	71,86 - 98,52	12	48,00	0,10	32,40 - 71,60
47- 48	22	81,48	0,08	66,78 – 96,18	12	48,00	0,10	32,40 - 71,60
53- 54	21	77,60	0,08	61,72 – 93,48	11	45,50	0,11	24,72 - 66,28
59- 60	21	77,60	0,08	61,72 – 93,48	11	45,50	0,11	24,72 - 66,28

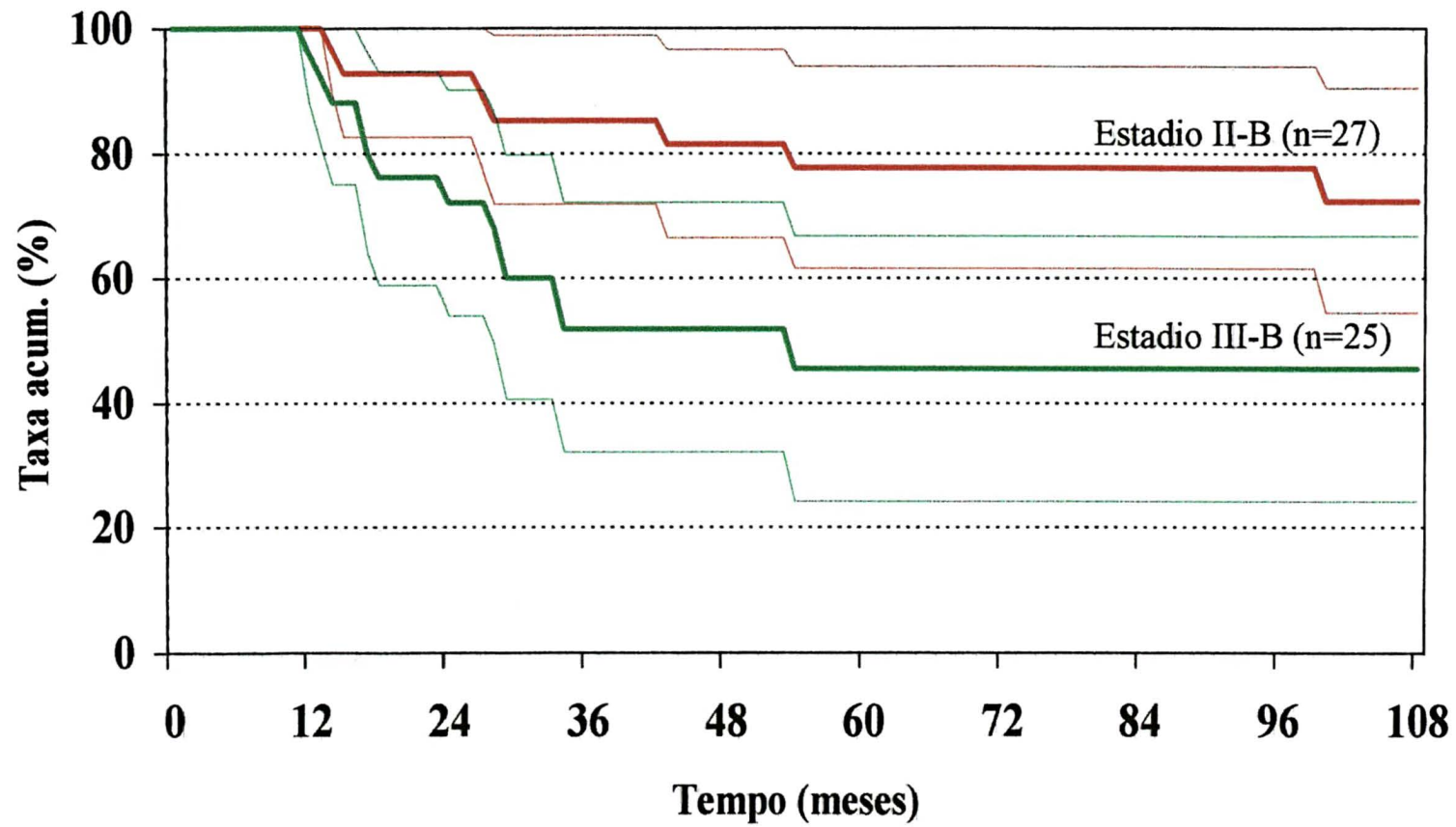
Fonte: AOG/HNSG-PR. Ni: número de mulheres, ao início de cada intervalo; Taxa: Taxa estimada, utilizando metodologia de Tabela de Vida, com intervalo mensal e respectivo intervalo de confiança; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança;  $p=0,02$  (teste de *Wilcoxon-Gehan*).

**GRÁFICO 3 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL**



No Gráfico 4, além de se evidenciar essa diferença da sobrevida em 5 anos, entre os estadios IIB e IIIB, 77,60% *versus* 45,50% respectivamente, também evidencia-se que essa diferença praticamente se mantém inalterada até 108 meses, ou sejam, 9 anos.

**GRÁFICO 4 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL**





A Tabela 13, que é o resumo da Tabela de Sobrevida, com intervalo mensal para o total da amostra e o Gráfico 5 evidenciam que as pacientes que operadas, pós-quimioterapia neoadjuvante, obtiveram 4 vezes maior sobrevida em 5 anos em relação àquelas pacientes que não foram operadas, 82,14% versus 16,67% respectivamente.

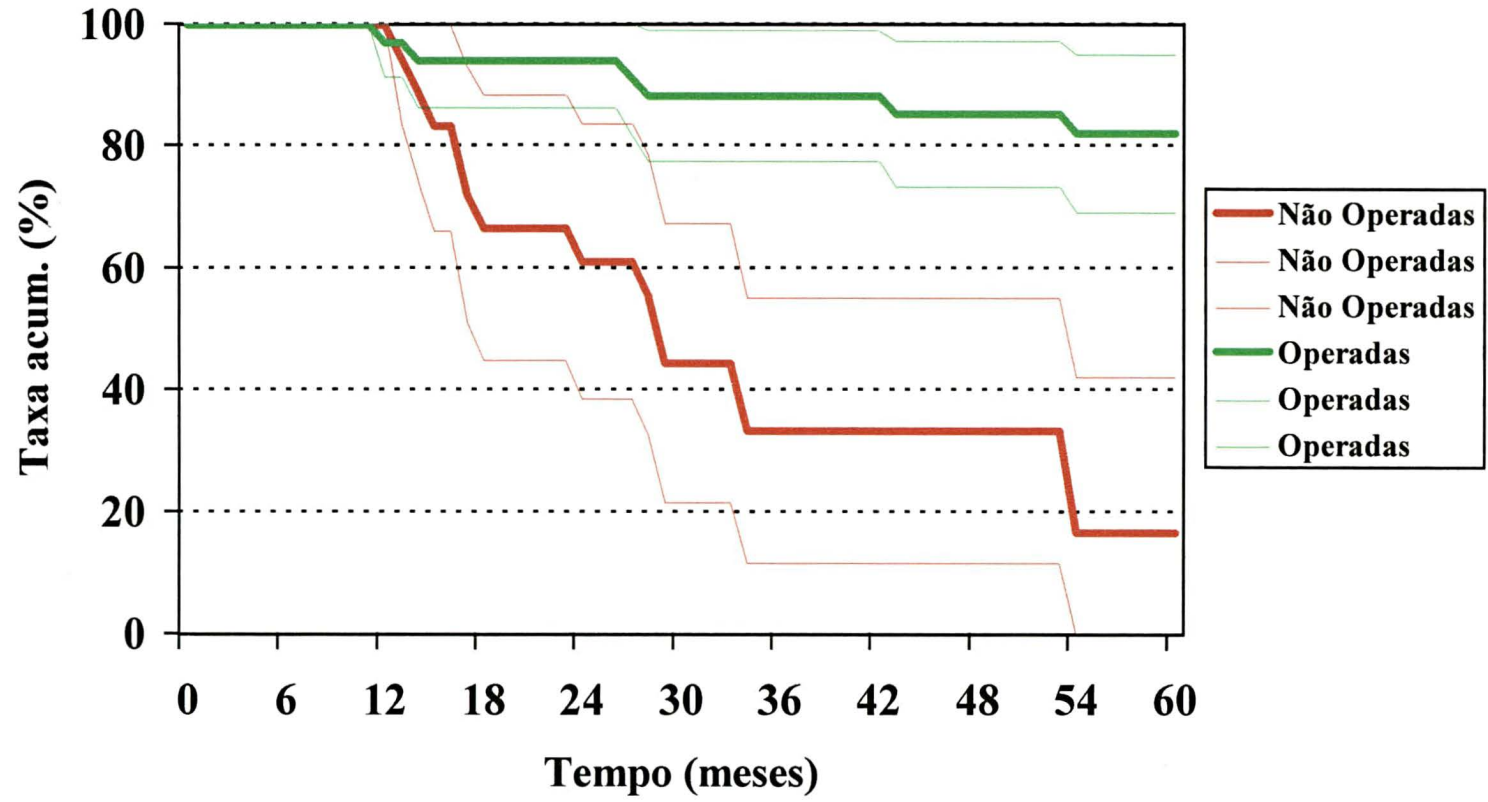
Essas diferenças, segundo o teste de *Wilcoxon Gehan* têm significado estatístico,  $p < 0,01$ . Das 52 pacientes avaliadas, 34 (65,5%) foram operadas e, 18 (33,5%) não puderam ser submetidas a tratamento cirúrgico.

**TABELA 13 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIDA\*, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO INDICADOR DE CIRURGIA**

Intervalo	NÃO FEZ CIRURGIA				FEZ CIRURGIA			
	Ni	Taxa acum (%)	EP Taxa(%)	IC 95% p/ Taxa	Ni	Taxa acum (%)	EP Taxa (%)	IC 95% p/ Taxa
0-  1	18	100,00	0,00	-	34	100,00	0,00	-
5-  6	18	100,00	0,00	-	34	100,00	0,00	-
11- 12	18	100,00	0,00	-	33	97,06	0,03	91,38 -100,00
17- 18	13	66,67	0,11	44,91 - 88,43	32	94,12	0,04	86,28 -100,00
23- 24	12	61,11	0,12	38,57 - 83,65	32	94,12	0,04	86,28 -100,00
29- 30	8	44,44	0,12	21,51 - 67,37	30	88,24	0,06	77,46 - 99,02
35- 36	6	33,33	0,11	11,57 - 55,09	30	88,24	0,06	77,46 - 99,02
41- 42	5	27,77	0,11	11,57 - 55,09	30	88,24	0,06	77,46 - 99,02
47- 48	3	16,67	0,11	11,57 - 55,09	29	85,29	0,06	73,33 - 97,25
53- 54	3	16,67	0,13	0,00 - 42,15	27	82,14	0,07	69,20 - 95,08
59- 60	3	16,67	0,13	0,00 - 42,15	27	82,14	0,07	69,20 - 95,08

Fonte: AOG/HNSG-PR; Ni: número de mulheres, ao início de cada intervalo, Taxa acum: \*Taxa estimada, utilizando metodologia de tabela de vida com intervalo mensal e respectivo intervalo de confiança; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança;  $p < 0,01$  (teste de *Wilcoxon-Gehan*).

**GRÁFICO 5 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO INDICADOR DE CIRURGIA**



Ao mesmo tempo que a sobrevida global em 5 anos foi quase 2 vezes maior, no estadio IIB em relação ao estadio IIIB, também não houve diferença de sobrevida entre os estadios IIB e IIIB, nas pacientes que foram operadas. Em ambos os estadios, quando operadas as pacientes alcançaram sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 80%, conforme mostrado na Tabela 14, resumo da tabela de sobrevida com intervalo mensal, e no Gráfico 6.

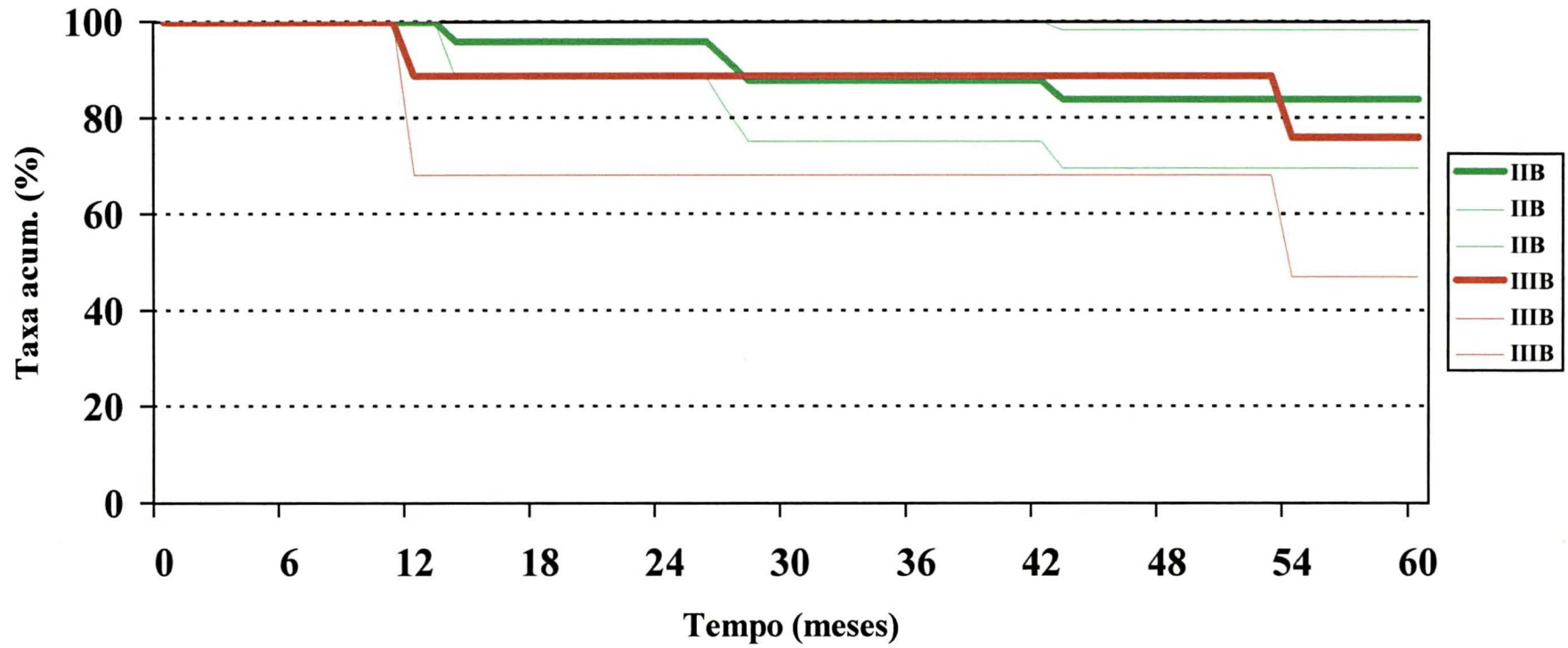
**TABELA 14 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA\*, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL, NAS PACIENTES OPERADAS**

Intervalo	ESTADIO IIB				ESTADIO IIIB			
	Ni	Taxa acum (%)	EP Taxa(%)	IC 95% p/ Taxa	Ni	Taxa acum (%)	EP Taxa (%)	IC 95% p/ Taxa
0-  1	25	100,00	0,00	-	9	100,00	0,00	-
5-  6	25	100,00	0,00	-	9	100,00	0,00	-
11- 12	25	100,00	0,00	-	9	100,00	0,11	68,31-100,00
17- 18	24	96,00	0,04	88,36-100,00	8	88,89	0,11	68,31-100,00
23- 24	24	96,00	0,04	88,36-100,00	8	88,89	0,11	68,31-100,00
29- 30	22	88,00	0,07	75,26-100,00	8	88,89	0,11	68,31-100,00
35- 36	22	88,00	0,07	75,26-100,00	8	88,89	0,11	68,31-100,00
41- 42	22	88,00	0,07	75,26-100,00	8	88,89	0,11	68,31-100,00
47- 48	21	84,00	0,07	69,69- 98,31	7	76,19	0,11	68,31-100,00
53- 54	21	84,00	0,07	69,69- 98,31	7	76,19	0,15	47,18-100,00
59- 60	21	84,00	0,07	69,69- 98,31	7	76,19	0,15	47,18-100,00

Fonte: AOG/HNSG-PR; Ni: número de mulheres no início de cada intervalo; Taxa acum: Taxa estimada, utilizando metodologia de tabela de vida com intervalo mensal, e respectivo intervalo de confiança; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; p = 0,70 (teste de *Wilcoxon-Gehan*).

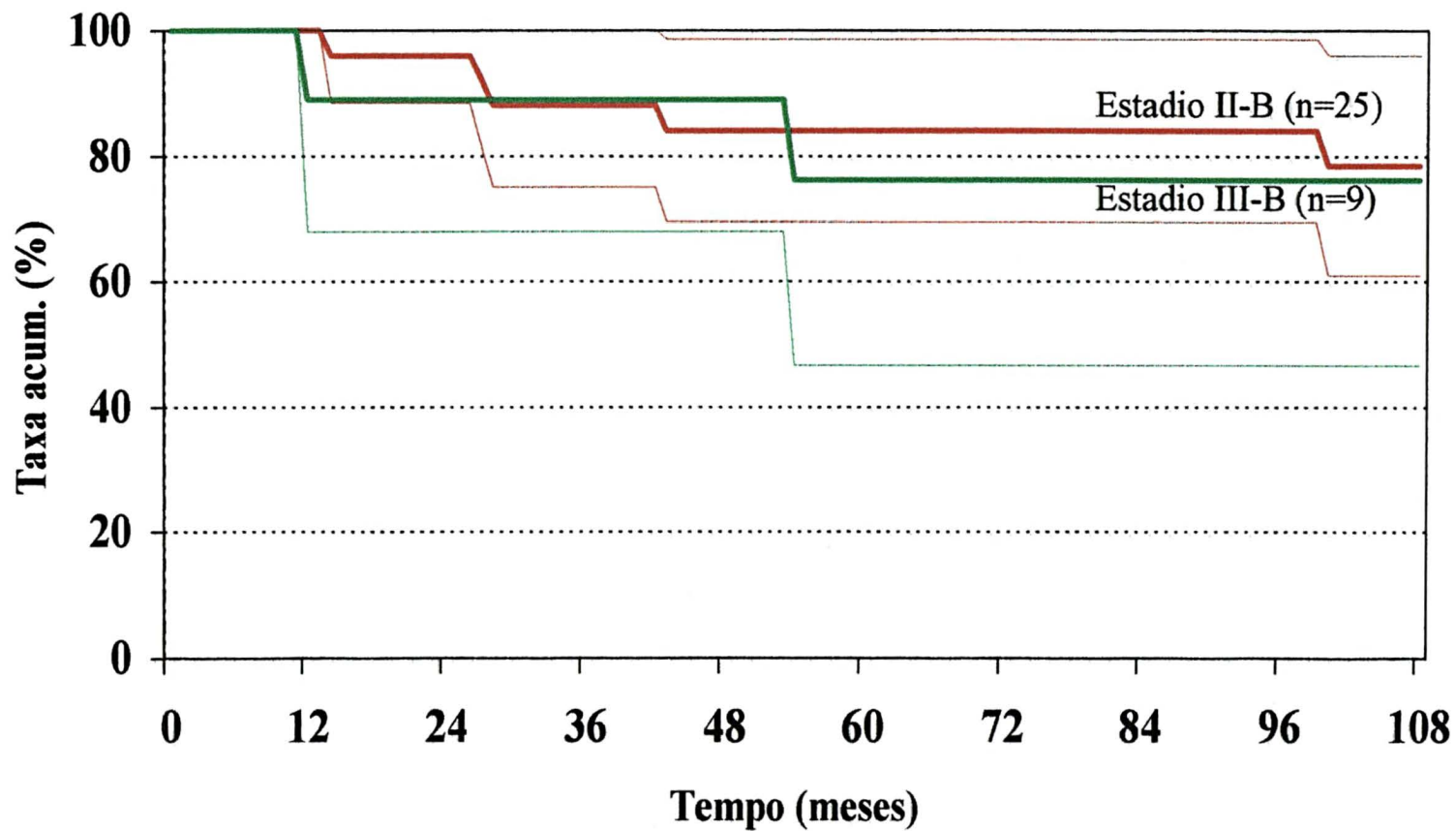
O  $p = 0,70$  ao se comparar os casos operados, IIB e IIIB, significa que com base nessa amostra não há evidências para rejeitar a hipótese pelas taxas iguais de sobrevivência.

**GRÁFICO 6 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIDA, AOS 60 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL, NAS PACIENTES OPERADAS**



No Gráfico 7, consta sobrevida em 5 anos praticamente idêntica, entre as pacientes cujos estadios sejam IIB e IIIB submetidas à cirurgia, pós-quimioterapia, 84% *versus* 76,19%, respectivamente. Há também a igualdade de sobrevida, praticamente mantendo-se inalterada até os 108 meses, ou sejam 9 anos.

**GRÁFICO 7 – TAXA ACUMULADA DE SOBREVIVÊNCIA AOS 108 MESES, POR CÂNCER DE COLO UTERINO, PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE, SEGUNDO ESTADIO INICIAL, NAS PACIENTES OPERADAS**



A Tabela 15 evidencia os dados relativos à sobrevivência, obtidos pela análise de variância, entre pacientes submetidas ou não a cirurgia, pós-quimioterapia neoadjuvante. Há diferença estatística significativa entre tratamentos, e a sobrevida da amostra das pacientes operadas é maior que a amostra das não operadas, mesmo com alto coeficiente de variação, fato de essencial reforço ao resultado encontrado.

Pelo teste de *Snedcor*, obtiveram-se resultados cujas diferenças estatísticas são significantes à sobrevida, entre as 34 pacientes operadas e as 18 não operadas.

**TABELA 15 – ANÁLISE DE VARIÂNCIA, DA SOBREVIDA, NAS PACIENTES SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA, PÓS-QUIMIOTERAPIA**

FV	GL	SQ	QM	F
TRATAMENTO	1	51571,837	51571,837	32,529**
ERRO	50	79271,471	1585,429	
TOTAL	51	130843,308		

Fonte: AOG/HNSG-PR.; CV: coeficiente de variância; FV: fator de variação; GL: graus de liberdade; SQ: soma dos quadrados; QM: quadrado médio; F: teste de *Snedcor*.

**CV = 52.31%**

## 6 DISCUSSÃO

Pelos resultados, obtidos com a pesquisa realizada no Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba-PR, evidenciou-se que a quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória) para tratar câncer localmente avançado de colo de útero é uma opção viável para grande parcela da população feminina brasileira, portadora desse grave problema de saúde pública, considerando os resultados insatisfatórios da terapia atualmente empregada.

Esta razão justifica o tratamento quimioterápico para esse tipo de câncer, muito embora dúvidas quanto à tolerabilidade, a aceitabilidade, a toxicidade e ao aumento das complicações cirúrgicas, após o seu uso, ainda façam parte do cotidiano clínico. Essas dúvidas têm sido fator de preocupação constante, para os pesquisadores, principalmente pelo fato de o uso da quimioterapia para câncer de colo uterino ser relativamente recente e ainda com resultados inconclusivos, principalmente em relação à sobrevida.

Teoricamente, nesta contemporaneidade, os primeiros ensaios clínicos com uso isolado de cisplatina (monoquimioterapia) para câncer de colo, datam de 1977/1978 (MUGGIA, 1980); entretanto, os esquemas mais eficientes foram os de poliquimioterapia, (várias drogas), contendo cisplatina. A cisplatina é atualmente considerada a droga mais eficaz para câncer de cérvix, razão que justifica o fato de integrar quase todos os esquemas de quimioterapia, utilizados para o tratamento em questão (MUGGIA, 1980; THIGPEN et al., 1981; MCGUIRE III et al., 1989; MCGUIRE et al., 1996).



Para retomar, e de acordo com a Tabela 5 à página 47, é relevante observar que 8 pacientes das 60 inicialmente selecionadas foram excluídas da análise. Então, do universo total, 3 (5%) foram excluídas por recusar o tratamento cirúrgico; outras 3 (5%), por perda de seguimento e, finalmente 2 (3,3%) por não aceitarem a alopecia, causada pela quimioterapia. As 3 pacientes que recusaram a cirurgia, por apresentarem melhora clínica muito importante não aceitaram qualquer outra terapia complementar, por acreditarem estar curadas. As outras 3, por perda de seguimento, logo ao início da pesquisa (entre o 1.º e o 2.º ciclo de quimioterapia), e se justifica pela mudança de endereço (migraram para outro Estado, e os agentes do Serviço de Busca Ativa não as encontraram).

Registre-se como objeto de real significância, para análise deste estudo que, para as 52 avaliadas, não houve perda de seguimento, e o tempo médio de duração do seguimento foi de 108 meses, ou sejam 9 anos. Todas as pacientes suportaram bem o tratamento e foi desnecessária a interrupção ou alteração na dose de quimioterapia previamente estabelecida. Verificou-se também que a maioria das reações colaterais oriundas da quimioterapia, foram eficazmente combatidas com uso de várias medicações, tais como ondansetron, corticóide, clorpromazina e eficiente hidratação prévia.

## **6.1 TOLERABILIDADE À QUIMIOTERAPIA**

Das 60 pacientes, submetidas ao estudo, apenas 2 (3,3%) desistiram do tratamento por intolerância às reações causadas pela medicação; ambas alegaram a alopecia como a razão da desistência. A alopecia é causada principalmente pelo uso da doxorubicina.

Neste ensaio, o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante revelou-se um método com boa tolerabilidade e aceitabilidade por parte das pacientes.

Este resultado está de acordo com a literatura, na qual vários autores têm confirmado a tolerabilidade, a aplicabilidade e a baixa toxicidade da quimioterapia para tratamento de câncer de colo uterino (MURAD, 1994; MURAD; TRIGINELLI; RIBALTA, 1994; LACAVA et al., 1997; SERUR et al., 1997; SARDI et al., 1998; BENEDETTI-PANICI et al., 1998; MURAD et al., 1998; GREVEN et al., 1999).

## **6.2 TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA**

A toxicidade da quimioterapia foi avaliada, segundo critérios para graduação da toxicidade aguda e subaguda de medicamentos para tratamento de câncer, publicada em 1979 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 1981b).

É de grande relevância e pertinência, considerando os casos aqui avaliados, relatar que não ocorreu óbito e também foi desnecessário suspender o esquema de quimioterapia. Também, não ocorreu nenhum efeito tóxico após QTN, que colocasse em risco a vida da paciente. Desta maneira conseguiu-se manter o esquema de quimioterapia neoadjuvante, com o intervalo e a intensidade, planejados previamente.

Outro aspecto de importância é que em nenhum caso houve progressão da doença, na vigência do tratamento. Contudo, a toxicidade mais comum e que atingiu maior grau na escala da OMS, foi a alopecia, em 100% das pacientes (conforme esperado), sendo a única toxicidade a atingir o grau 3 (completa, porém reversível). Outros segmentos afetados foram o gastrointestinal (náuseas e vômitos, 54%), e a

hematológica e renal, cujas toxicidades máxima acusaram grau 2, em menor número de pacientes (Tabela 6 da página 48). Portanto, o nível de toxicidade apresentado pelas pacientes submetidas à QTN foi bem aceito e tolerado.

Há de se observar, pois é significativo, que a baixa toxicidade da QTN permitiu o tratamento pela quimioterapia em frequência e em intensidade adequadas, fatores favoráveis à obtenção de resultados melhores. Ainda sobre a baixa toxicidade da quimioterapia, afirma-se que tem sido descrita por vários autores, entre eles TOBIAS et al. (1990); SARDI et al. (1990); TATTERSALL et al. (1995); KIGAWA et al. (1996); LACAVA et al. (1997); SERUR et al. (1997); MURAD et al., (1998); SARDI et al. (1998); GREVEN et al. (1999).

Neste sentido o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante para câncer localmente avançado de colo uterino não trouxe qualquer impacto negativo de relevante importância sobre a aceitabilidade, a tolerância, a toxicidade, à continuidade do tratamento e à factibilidade do método.

### **6.3 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS**

Sempre houve dúvidas, se o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante é capaz de aumentar o índice de complicações cirúrgicas, principalmente em razão da ação dos fármacos em diminuir a imunidade e a este fator somar-se outro, o possível efeito de retardar a cicatrização (MONFARDINI et al., 1981).

Muito embora e apesar de ser grande o porte cirúrgico do procedimento realizado, (Classe III, na Classificação das Histerectomias de Piver e Rutledge, *appud* DISAIA, 1997), foi pouco significativo o índice de complicações cirúrgicas ocorrido com as pacientes deste estudo. Ressalte-se, pois de importância, que este

índice obtido encontra-se dentro dos limites inferiores, descritos na literatura, quando o tratamento realizado é exclusivamente cirúrgico (BRÉMOND; DARGENT; GÉRARD, 1986; MAGRINA, 1996).

Em sendo assim, cabe declarar que este fato sugere que o tratamento quimioterápico neoadjuvante não eleva o índice de complicações cirúrgicas. Posto que, conforme se observa na Tabela 7, à página 48, a complicação mais freqüente foi a disfunção vesical (29%). O grau de disfunção vesical é proporcional à radicalidade cirúrgica, a qual lesa, em maior ou menor grau, os nervos simpáticos do plexo sacral e causa dificuldade para contração do detrussor. Embora isso ocorra, cabe salientar que com a prática de exercícios vesicais, mais o uso adequado de antibióticos e a permanência de sonda vesical até a urina residual estar com 40 ml, esta complicação é totalmente reversível (ABRÃO, 1995). Fato que se comprovou, porque todos os 15 casos (29%) que apresentaram disfunção vesical pós-cirurgia, apresentaram reversão completa com o tratamento empregado.

Houve apenas um caso (3%) de linfedema em membro inferior, no qual a dissecação ganglionar foi mais extensa que o habitual, ao nível dos vasos ilíacos. Fato justificado pela presença de massa ganglionar, aderida aos respectivos vasos, razão de necessitar complementação radioterápica, no pós-operatório.

Ainda saliente-se o fato de ser de conhecimento geral que a associação da cirurgia com a radioterapia aumenta em muito a incidência de linfedema, no pós-operatório. Ocorreu apenas um caso de infecção de parede (3%), embora com boa evolução apenas com drenagem e limpeza mecânica.

Acrescente-se que também não houve maior dificuldade técnica, para a realização do ato cirúrgico pós-quimioterapia neoadjuvante. Condição possível, uma

vez que resultados semelhantes são relatados por vários autores (TOBIAS et al., 1990; BENEDETTI-PANICI et al., 1991 a e b; EDDY et al., 1995; BENEDETTI-PANICI et al., 1996; EDELMANN; ANTEBY, 1996; SERUR et al., 1997; BENEDETTI-PANICI et al., 1998; SARDI et al., 1998; GREVEN et al., 1999).

Com efeito para este estudo, as pacientes submetidas a tratamento cirúrgico pós-quimioterapia neoadjuvante não apresentaram complicações ou dificuldades técnicas maiores, quando comparadas, historicamente às pacientes submetidas apenas a tratamento cirúrgico.

#### **6.4 RESPOSTA CLÍNICA**

No grupo das pacientes observadas, o tratamento pela QTN mostrou-se eficaz em obter regressão dos tumores de colo de útero. Também, observou-se que 100% das pacientes pertencentes ao estadio IIB obtiveram respostas globais (RG), enquanto no estadio IIIB, houve apenas 60% de RG. Estes resultados parecem indicar que quanto maior for o volume tumoral, menor é a eficácia do tratamento pela quimioterapia; afinal, situação que vai de encontro com alguns dados da literatura, os quais referem menor resposta quanto maior for o tumor: PIVER; CHUNG, (1975); SARDI et al. (1986); BUXTON et al., (1989); PEREZ et al. (1992a); COLLINS et al. (1994); KIGAWA et al. (1996); EDDY, (1996); COLOMBO et al. (1998); MINAGAWA et al. (1998); KUMAR et al. (1998); WONG et al. (1999); KEYS et al. (1999).

Entretanto, em relação às respostas completas, observou-se efeito paradoxal, considerando que a incidência destas foram quase idênticas (em torno de 12%), tanto no estadio IIB quanto no IIIB, independente do prévio tamanho tumoral. É de se julgar que o acontecimento deste se deve à existência de tumores com maior

sensibilidade à quimioterapia, evidenciando que há sim um comportamento biológico heterogêneo, mesmo em tumores do mesmo tipo histológico e do mesmo órgão, nos quais a resposta à QTN parece ser independente de seu estadio inicial.

Para efeito de clareza, infere-se aqui que este nível elevado de respostas, com o tratamento pela quimioterapia para câncer localmente avançado, obtém-se apenas quando a quimioterapia é usada como tratamento primário (anterior a outros tratamentos) e, na literatura sobre o assunto, consta que as pacientes, com tratamento prévio, apresentam nível de resposta à quimioterapia muito inferior em relação àquelas que não foram assim previamente tratadas. Sobre a questão, vários pesquisadores notaram que a resposta à quimioterapia, em áreas não tratadas previamente, é 2 a 3 vezes maior do que a resposta obtida em áreas previamente tratadas (ALBERTS; GARCIA, 1987; POTTER et al., 1989; TOBIAS et al., 1990; THIGPEN; VANCE; KHANSUR, 1994; MURAD, 1994; OMURA, 1994; STORNES; MEJLHOM; JACOBSEN, 1994; FANNING; LADD; HILGERS, 1995; TROPÉ; KRISTENSEN, 1997; LACAVALA et al., 1997; BRADER et al., 1998).

Acredita-se que os menores índices de resposta, obtidos em pacientes com tratamento prévio (cirurgia e/ou radioterapia) estão relacionados com:

1.º - diminuição da vascularização, devida à fibrose secundária, causada pela radioterapia ou cirurgia, dificultando o aporte do quimioterápico ao tumor;

2.º - diminuição da reserva medular, causada pela radioterapia, que impede o uso da dose adequada ao tratamento quimioterápico; e

3.º - comprometimento da função renal por compressão tumoral ou lesão actínica que impede o uso adequado de drogas nefrotóxicas, tal como a cisplatina.

Por esses motivos, durante muito tempo, o câncer de colo uterino foi considerado químio-resistente e, somente em casos isolados quando a quimioterapia foi usada como tratamento primário (neoadjuvante), os índices de respostas clínicas observados foram encorajadores (MUSCATO; PERRY; YARBRO, 1982; KUENHLE et al., 1992; THIGPEN; VANCE; KHANSUR, 1995; PARK, 1997).

Ainda, ressalte-se que o índice de respostas globais (RC + RP) de 80,8%, obtido com o tratamento quimioterápico neoadjuvante está concordante com o encontrado na literatura, cuja média de respostas está situada entre 70 a 90% (FRIEDLANDER et al., 1983; MURAD, 1994; TATTERSALL et al., 1995; KIGAWA et al., 1996; SERUR et al., 1997; KIM et al., 1988; MURAD et al., 1998; SARDI et al., 1998).

## **6.5 RESPOSTA CIRÚRGICA**

No grupo de pacientes estudadas, o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante mostrou-se altamente eficaz, não apenas em obter a regressão das lesões, mas também em tornar operáveis tumores antes considerados inoperáveis. Há grande pertinência no fato de o tratamento pela QTN permitir que 65% das pacientes de todo este grupo fossem submetidas à cirurgia. Tal fato é indicativo de duas observações muito importantes:

- a confirmação de o câncer de colo uterino ser químio sensível; e
- o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante transformar tumores inoperáveis em operáveis, em grande número de pacientes, portadoras de câncer de colo localmente avançado.

Na Tabela 10, à página 50, também está evidenciado um dado muito interessante, isto é, o índice de operabilidade foi de 93%, no estadio IIB; mas, no estadio IIIB, em somente 36% das pacientes foi possível o tratamento cirúrgico. Este fato parece confirmar que quanto maior for o tumor menor a resposta a se obter com tratamento quimioterápico neoadjuvante (KEYS, et al., 1999; WONG, et al., 1999).

É bem de se afirmar, aqui, que esta química-sensibilidade, obtida neste grupo para este estudo, também tem sido demonstrada por vários pesquisadores interessados neste mesmo assunto, entre os quais há de se destacar: KIRSTEN et al. (1987); BENEDETTI-PANICI et al. (1988); KIM et al. (1989); SARDI et al. (1990); GIAROLI et al. (1990); BENEDETTI-PANICI et al. (1991a e b); DOTTINO et al. (1991); CHANG et al. (1992); BLOSS et al. (1995); EDDY, (1996); BENEDETTI-PANICI et al. (1998).

Convém aqui inserir que o índice de operabilidade do câncer localmente avançado de colo uterino, pós-quimioterapia neoadjuvante varia, segundo a maioria dos estudos, entre 50 a 70% (JONES, 1993; DE LA GARZA et al., 1994; SARDI et al., 1998).

Entretanto, quando na revisão da literatura, os índices foram estratificados por estadios, observou-se que no IIB, em média 74% dos casos foram operados. Para efeito de exemplos, há de se citar alguns trabalhos com seus respectivos índices de operabilidade no estadio IIB: BENEDETTI-PANICI et al. (1991a e b) com 70%; EDELMAN; ANTEBY, (1996) com 70%; PARK (1997) com 90,5%. No estadio IIIB, a média de operabilidade diminuiu para 50%, aproximadamente (CHUNG, et al., 1980; PINHEIRO, 1991; GREVEN et al., 1999).



Na literatura, os índices de respostas obtidas com a quimioterapia neoadjuvante diferem bastante entre os vários trabalhos publicados. Essa heterogeneidade de respostas depende de algumas variáveis incontroláveis, tais como os fatores intrínsecos da biologia de cada tumor, os quais determinam sua sensibilidade ao fármaco e também a sua história natural. Mas existem variáveis que, resguardando as limitações, podem e devem ser controladas para que se possam obter resultados estatísticos fidedignos, tais como: métodos de seleção adequados às pacientes; pareamento adequado ao grupo (principalmente em relação à idade, estadiamento, fatores de risco e tratamentos realizados anteriormente); critérios de exclusão e critérios de avaliação de respostas.

Neste estudo, a preocupação de fazer com que essas variáveis interferissem o menos possível no resultado foi uma constante.

## **6.6 SOBREVIDA**

A sobrevida global em 5 anos de todo o grupo pós-quimioterapia neoadjuvante foi 62,61%, e pela literatura consultada representa cerca de 12 pontos percentuais acima da média, quando observada em pacientes IIB e IIIB, cuja sobrevida média em 5 anos é de 50%, pós-tratamento radioterápico exclusivo (60%, no IIB e 40%, no IIIB). Aliás, esses dados são confirmados por PEREZ et al. (1992a); SOUEN (1995); DISAIA; CREASMAN (1997); KAVANAGH; VERSHRAEGEN; KUDELKA (1998).

Quando se avaliou a sobrevida global, separadamente por estadio, observou-se que, no IIB, houve 17 pontos percentuais acima da média histórica e, no IIIB, apenas 5 pontos percentuais acima dessa média. Há de se observar que, para este

trabalho, estes dados poderiam sugerir que pela quimioterapia neoadjuvante haveria melhora da sobrevida, apenas no estadio IIB. Entretanto, quando se comparou o grupo de pacientes operadas com o grupo de não operadas, os resultados de sobrevida global foram surpreendentes. Observou-se que todas as pacientes operadas, após a quimioterapia (34), alcançaram aproximadamente 80% de sobrevida global em 5 anos, resultado semelhante aos obtidos em pacientes com tumores iniciais (I e IIA). Para além do que se esperou e mais surpreendente é que esta sobrevida elevada independe de o estadio inicial antes da quimioterapia ser IIB ou IIB, muito embora dependa apenas do estadio alcançado pós-tratamento quimioterápico. Este resultado parece teoricamente mostrar que a regressão de estadiamento, obtida pela quimioterapia neoadjuvante, é eficaz e verdadeira e também propicia resultados idênticos aos obtidos nos estadios iniciais (I e IIA), teoria sugerida por BLOSS et al. (1995).

Com efeito, em resumo, a sobrevida global dos casos operados é a melhor evidência de pela quimioterapia neoadjuvante obter-se regressão verdadeira nos tumores de colo localmente avançado. Observe-se, também, que resultados semelhantes a este foram obtidos por alguns pesquisadores tais como: FRIEDLANDER et al. (1983 e 1984); KIRSTEN et al. (1987); DOTTINO et al. (1991); FONTANELLI et al. (1992); TATTERSALL; RAMIREZ; COPLESON, (1992a e b); EDELMAN; ANTEBY (1996); BENEDETTI-PANICI et al. (1998); SARDI et al. (1998); MINAGAWA et al. (1998). Por outro lado, quando se analisou o grupo de pacientes não operadas, após a QTN, encontrou-se taxa de sobrevida global bem inferior (16,67%) àquelas obtidas nas pacientes submetidas ao tratamento radioterápico exclusivo. A explicação encontrada na literatura para essa menor resposta do

tratamento radioterápico, para este estudo, no grupo de pacientes não operadas, é que a quimioterapia prévia poderia selecionar clones de células resistentes à radioterapia (BENEDETTI-PANICI et al., 1991 a e b; SOUHAMI et al., 1991; POTISH; TWIGS, 1993; WHITERS; TAYLOR; MACIEJEWSKI, 1998; SARDI et al., 1998; GREVEN et al., 1999), ou que pode haver resistência cruzada, entre o tratamento quimioterápico e o radioterápico (MINAGAWA et al., 1998; COLOMBO et al., 1998).

Convém frisar que este fato explica a ausência de benefício na sobrevida, ou em alguns casos, até piora, quando a quimioterapia neoadjuvante é seguida de radioterapia (CHAUVERGNE et al., 1990; TOBIAS et al., 1990; SOUHAMI et al., 1991; KUMAR et al., 1995; TATTERSALL et al., 1995).

Ainda, o fato de pelo ato cirúrgico retirar-se esses clones resistentes também pode explicar os melhores resultados em termos de sobrevida, quando a quimioterapia neoadjuvante é seguida de cirurgia (TATTERSALL et al., 1995; GREVEN et al., 1999).

Um dos pontos importantes nesta pesquisa e que difere da grande maioria dos trabalhos e, que aqui há de se destacar é a seqüência empregada durante o tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e, após, radioterapia. Esta seqüência permite, teoricamente, melhor controle local e sistêmico do câncer do colo uterino localmente avançado. Ressaltando que o melhor controle local se obtém porque além da quimioterapia neoadjuvante agir localmente também é realizada a extirpação cirúrgica da lesão residual, a qual contém os clones resistentes. E, além disso, neste estudo se complementou o tratamento loco-regional

somado à radioterapia pélvica, para eliminar as possíveis margens cirúrgicas comprometidas.

Segundo SALUM; LOPES; SOUZA (1995), a radioterapia e a cirurgia são tratamentos locais, porém, com mecanismos de ação diferentes. Observou-se que a radioterapia é mais efetiva em destruir células malignas periféricas, e menos eficaz no centro do tumor; enquanto a cirurgia age mais no centro do tumor, e menos na periferia; portanto, as duas modalidades terapêuticas se complementam.

O melhor controle sistêmico ocorre pela possibilidade da quimioterapia agir nos eventuais focos de micrometástases, pois diminui, teoricamente, as chances de aparecimento de metástases a distância. Os casos, para este estudo, que não foram operados por não responderem à quimioterapia ou haver suficiente regressão dos tumores, para serem submetidos à cirurgia de *Wertheim Meigs*, foram encaminhados para radioterapia. O esquema radioterápico empregado seguiu os princípios preconizados por MARCIAL; MARCIAL, (1993); KEYS; GIBBOONS, (1996); EINSBRUCH et al. (1999); GREVEN et al. (1999), segundo os quais, os melhores resultados com tratamento radioterápico em tumores localmente avançados de colo de útero necessitam que o ponto A receba entre 7.500 e 8.500 cGY, e que o tempo de duração entre o início e o término da radioterapia, não ultrapasse a 8 semanas. Com doses menores no ponto A e com igual tempo de duração do tratamento ultrapassando a 8 semanas, os resultados pioram sensivelmente. Afirme-se, entretanto, que a falha da radioterapia exclusiva no tratamento para câncer de colo de útero localmente avançado varia entre 35 a 95%, sendo que, aproximadamente, 2/3 das recidivas não de ocorrer na pelve (MALFETANO et al., 1993; ROSE, 1994).

Diferente, a dose preconizada de radioterapia para doença subclínica (possibilidade de comprometimento das margens cirúrgicas) varia entre 4.500 a 5.000 cGY (PEREZ et al., 1983). Nas pacientes deste estudo submetidas à quimioterapia seguida de tratamento cirúrgico, a radioterapia complementar foi de 5.000 cGY que é pois, dose efetiva em doença subclínica e não causa lesão actínica importante das vísceras atingidas.

A análise de variância relativa à sobrevida (mesmo com o alto coeficiente de variação) e o teste de Wilcoxon Gehan, evidenciaram diferença estatística significativa entre o grupo submetido à quimioterapia seguida de cirurgia e radioterapia e o grupo submetido à quimioterapia seguida apenas de radioterapia ( $p < 0,02$ ). A sobrevida foi nitidamente maior à amostra que sofreu tratamento cirúrgico. Entretanto, poder-se-ia considerar o tamanho amostral relativamente pequeno, 52 pacientes, fato compensado pelo longo período de seguimento, sem perda de informações sobre nenhuma das mulheres avaliadas, e, também, pela diferença significativa, obtida na sobrevida entre as pacientes operadas. É lamentável mas óbvio que a falta de um grupo controle não permitiu estabelecer comparações com outras alternativas de tratamento tal como pela radioterapia exclusiva; mas, desde que ficou evidente a possibilidade de operar tumores antes inoperáveis e, a partir de aí, aumentar a sobrevida, não seria eticamente aceitável avaliar um grupo controle. Outro aspecto importante, em termos de ética, é o fato de não se deixar de usar o tratamento radioterápico, classicamente preconizado para esses casos, mas sim acrescentou-se a quimioterapia e a cirurgia (quando a regressão assim o permitiu).

Os resultados, obtidos nesta pesquisa, são encorajadores, pois, além de evidenciar que o tumor de colo uterino é químio-sensível, sugere também que o

tratamento seqüencial - quimioterapia  $\Rightarrow$  cirurgia  $\Rightarrow$  radioterapia – deva ser uma modalidade terapêutica oferecida às pacientes, portadoras de câncer de cérvix localmente avançado, pois parece proporcionar sobrevida maior do que a obtida pelo tratamento atualmente preconizado, a radioterapia exclusiva. Some-se aí o fato de a alta taxa de sobrevida nas pacientes operadas sugerir que a meta principal a ser alcançada com o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante é tornar os tumores de colo uterino operáveis. E mais, o ideal seria a existência de alguns parâmetros que pudessem indicar aquelas pacientes com maior possibilidade de responder à quimioterapia. Então, haveria de se permitir selecionar previamente as pacientes que mais se beneficiariam com tratamento pela quimioterapia neoadjuvante. Observa-se, entretanto, que em algumas pesquisas há tentativa de se correlacionar alguns marcadores com esta resposta, tais como: o *c-myc* (BOURHIS et al., 1990), a idade da paciente (SERUR et al., 1997; BRADER et al., 1998), a citofotometria (YACOUB et al., 1994), a citometria de fluxo (LAI et al., 1997), o antígeno para câncer de células escamosas – SCCA (SCAMBIA et al., 1994; BOLGER; DABBAS; MONAGHAN, 1997), o tipo de HPV encontrado (TSENG et al., 1997; LOMBARD et al., 1998), e a expressão do *k-ras* (SAGAE et al., 1990). Porém, os resultados são bastante controversos e, ainda, não há um marcador efetivo capaz de prever qual paciente irá responder melhor à quimioterapia. Talvez, num futuro próximo, isso seja possível.

Novas drogas e novas combinações com potencial para tratamento de câncer de colo uterino, estão sendo testadas. Entre elas, destacam-se os taxanes (TERMRUNGLUANGLERT et al., 1996; THIGPEN; VANCE; MALAMUD, 1997), vinorelbine (LACAVA et al., 1997; MORRIS et al., 1998; PIGNATA et al., 1999),

irinotecan (VERSCHRAEGEN et al., 1997), derivados do ácido retinóico e interferon alfa (LOOK et al., 1998).

Segundo TOBIAS et al. (1990), existem algumas condições importantes para que o citostático seja ativo para câncer de colo: ser pouco tóxico, ser bem tolerado, não aumentar as complicações cirúrgicas ou radioterápicas, e aumentar a sobrevida.

É importante salientar que, até o momento, nenhuma droga suplantou os resultados obtidos com a cisplatina. Tem-se tentado usar junto com a cisplatina o WR 2721, tiofosfato que diminui a neuro e nefro toxicidade da cisplatina, objetivando usar doses maiores e obter melhores resultados (WLADER et al. 1993).

Até o início de 1999, o papel do tratamento pela quimioterapia para câncer localmente avançado de colo de útero indicava resultados encorajadores, em relação à diminuição do estadiamento, pela melhora da ressecabilidade, pela boa tolerabilidade e pelo fato de não aumentar as complicações cirúrgicas. Mas, até aquela data não havia consenso sobre o benefício do tratamento pela quimioterapia à melhora da sobrevida. As duas modalidades de quimioterapia, que demonstravam melhores resultados, eram: a neoadjuvante (pré-cirurgia) e a concomitante ou sinérgica.

Em fevereiro de 1999, Richard Klausner, diretor do NCI dos Estados Unidos, fez um alerta à comunidade médica mundial, através de *sites* médicos na Internet, baseado em 5 trabalhos prospectivos e randomizados (WHITNEY et al., 1999; KEYS et al., 1999; ROSE et al., 1999; MORRIS et al., 1999; PETERS, 1999), sobre o tratamento pela quimioterapia (cisplatina), concomitante com radioterapia. Tais trabalhos evidenciavam redução, entre 30 a 50% do risco de óbito pelo carcinoma localmente avançado de colo de útero. O NCI considerou esses resultados tão

importantes que o alerta foi divulgado cerca de três meses antes dos trabalhos serem publicados. Alertava, ainda, que o valor estatístico de tais trabalhos sugeria a necessidade de haver mudança no tratamento convencional, usando-se a químio-radioterapia concomitante nos tumores avançados de colo uterino (PETERS, 1999); porém, existem críticas a esses trabalhos e as principais são:

1. estadios iniciais (I e IIA) estão incluídos nesses estudos e apenas 30% dos casos pertencem aos estadios III e IV; torna-se, portanto, mais difícil a avaliação da sobrevida nos estadios mais avançados, pela falta de estratificação no estadiamento;
2. o trabalho de MORRIS et al., (1999) não mostrou diferença estatística significativa de sobrevida, nos estadios III e IV, mas apenas nos estadios I e II; e
3. pela diferença importante da sobrevida obtida no grupo com químio e radioterapia concomitantes, a pesquisa foi interrompida aos 36 meses de seguimento. Portanto, há apenas a projeção para sobrevida aos 5 anos.

É importante que os defensores da interrupção aos 3 anos, justificam-na, pela metodologia correta utilizada e pela falta de ética em continuar pesquisa na qual a diferença estatística foi grande a favor do grupo tratado com radioterapia e quimioterapia concomitante.

Observar é importante que as críticas são sustentadas por vários autores, entre os quais podem-se citar: MONAGHAN (1999); THOMAS (1999); RESBEUT (2000); THOMAS (2000); WRIGHT (2000).

Atualmente, é razoável sugerir que o esquema de tratamento para câncer localmente avançado de colo uterino inclua os tratamentos pela quimioterapia e pela



radioterapia concomitantes. As 5 pesquisas, primeiramente referidas, evidenciaram que existe definitivamente lugar de destaque para a quimioterapia no tratamento da neoplasia em colo uterino, embora não esteja claro com qual modalidade se obtém mais benefícios, se com a concomitância ou com a neoadjuvância.

Nesta pesquisa se demonstrou claramente que existe uma diferença importante de sobrevida global em 5 anos com o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante a favor das pacientes que foram operadas. Puderam ser operadas 2/3 das pacientes avaliadas no estudo, sendo importante realçar que todas eram consideradas inoperáveis antes de serem submetidas à QTN. Mais importante ainda foi o fato de a sobrevida das pacientes operadas ser independente do estadio inicial, mas dependente do estadio final, obtido pela cito-redução quimioterápica. Em outras palavras, as pacientes operadas, independentemente de pertencerem ao estadio inicial IIB ou ao IIIB, obtiveram uma sobrevida idêntica à do estadio I, (cerca de 80% vivas em 5 anos); porém, há necessidade de mais trabalhos randomizados para confirmação destes resultados otimistas.

## 7 CONCLUSÕES

1. A quimioterapia neoadjuvante para câncer localmente avançado de colo uterino é um método de terapia factível, com boa aceitabilidade e tolerabilidade por parte das pacientes;
2. a toxicidade, causada pelas drogas, foi bem tolerada pelas pacientes por ter atingido nível entre leve a moderado; circunstância que também permitiu o tratamento quimioterápico na dose e freqüência previamente determinadas para este estudo;
3. a quimioterapia não aumentou índice de complicações cirúrgicas, pois foi idêntico ao das pacientes que foram submetidas ao tratamento cirúrgico exclusivo (comparação com dados históricos da literatura);
4. a taxa de resposta global à quimioterapia neoadjuvante, em todo o grupo, foi boa (80,76%); mas, quando separada por estadio, foi maior no IIB do que no IIIB (100% *versus* 60%). Esta diferença de 40% se encontra tão somente nas respostas parciais, pois as respostas completas foram idênticas em ambos os estadios (ao redor de 12%);
5. a quimioterapia neoadjuvante permitiu que 2/3 das pacientes se tornassem operáveis; mas, o índice de operabilidade foi muito maior nas pacientes do estadio IIB do que nas do estadio IIIB (93% *versus* 36%);
6. a sobrevida global em 5 anos, em todo o grupo estudado, foi 62,61%; entretanto foi maior no estadio IIB (77,60%) do que no IIIB (45,50%); e finalmente,

7. a sobrevida global em 5 anos do grupo operado foi aproximadamente quatro vezes maior do que no grupo que não foi operado (82,14% *versus* 16,67%); e essa sobrevida maior no grupo operado foi independente se o estadio, antes da quimioterapia, era IIB ou IIIB. Além disso, a sobrevida das pacientes operadas se manteve praticamente a mesma aos 108 meses (nove anos).

**ANEXOS**

## **ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

A senhora tem uma doença, denominada câncer de colo de útero, e está sendo convidada para participar de um estudo intitulado: QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA CÂNCER LOCALMENTE AVANÇADO DE COLO UTERINO.

O câncer de colo de útero, nas suas fases iniciais, tem cura pela cirurgia ou pela radioterapia em mais de 90% dos casos. Nos casos mais avançados, em que não é possível operar, o resultado da radioterapia deixa muito a desejar em termos de cura (40 a 80% de recidiva). O objetivo do nosso estudo é iniciarmos o tratamento pela quimioterapia, com a intenção de obter diminuição para o tamanho do tumor, torná-lo operável, e, após a cirurgia, completar o tratamento pela radioterapia. Os trabalhos já existentes mostram que, entre 50 a 70% desses casos inoperáveis, tornam-se operáveis, após a quimioterapia. Então, em realidade, não estamos deixando de fazer o tratamento indicado para os casos localmente avançados, que é pela radioterapia, mas sim acrescentando mais dois tratamentos que são a quimioterapia e a cirurgia.

Caso participe da pesquisa, será necessário fazer exames e consultas mensais, durante o período de tratamento (aproximadamente seis meses). Após o término, deverá fazer seguimentos, a intervalos regulares, por um período mínimo de cinco anos.

Como qualquer tratamento a senhora poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente os relacionados à quimioterapia que são: náuseas, vômitos, e queda de cabelo. As náuseas e vômitos são controlados pela medicação, e a queda de cabelo é totalmente reversível, após a suspensão da quimioterapia (que é usada por três meses). Os riscos que envolvem esse tratamento são: fibrose pulmonar, toxicidade renal e cardiotoxicidade, os quais são eventos raros, causados pela quimioterapia e que, na maioria das vezes, são reversíveis com a suspensão da mesma.

A senhora será acompanhada por uma equipe de médicos, liderada pelo dr. Eduardo Schunemann Jr., e receberá assistência permanente, durante o período de estudo, pela equipe do serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba-PR., onde o estudo será realizado; para tanto:

- terá garantia de esclarecimento, antes e durante o período da pesquisa;
- terá liberdade de recusar-se a participar do estudo ou retirar o seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo para com o seu cuidado;
- haverá garantia de sigilo, que assegure a sua privacidade, quanto aos dados confidenciais, envolvidos no estudo;
- todas as despesas, necessárias para o estudo e para sua assistência médica, são de responsabilidade da equipe pesquisadora; enfim
- não receberá nenhuma compensação por conta de sua participação neste estudo e sabe estar colaborando para o progresso da ciência.

Eu, \_\_\_\_\_,  
li o texto acima, e, compreendo a natureza e o objetivo do estudo para o qual fui convidada a participar. A explicação que recebi menciona os possíveis riscos e benefícios oriundos do estudo. Entendo que sou livre para interromper a minha participação a qualquer momento, sem justificar a minha decisão e sem que esta decisão afete o meu tratamento com o meu médico. Sei que qualquer problema, relacionado ao tratamento, será tratado sem custos financeiros para mim, e concordo, voluntariamente, em participar do estudo.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico: \_\_\_\_\_

Nome do médico: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

## **ANEXO 2 – ESTADIAMENTO DA FIGO PARA CÂNCER DE COLO DE ÚTERO**

### **ESTADIO 1 (CONFINADO À CÉRVIX)**

IA – micro invasor:

la1 - até 3mm de profundidade e 7mm em extensão; e

la2 – entre 3 e 5mm de profundidade e 7mm em extensão.

IB – Confinado à cérvix, maior que la:

lb1 - menor que 4 cm; e

lb2 – maior que 4cm.

### **ESTADIO II (ALÉM DA CÉRVIX, MAS NÃO ATINGE PAREDE PÉLVICA)**

IIA – atinge 1/3 superior da vagina; e

IIB – paramétrio parcial.

### **ESTADIO III (PAREDE PÉLVICA, 1/3 INFERIOR DE VAGINA, HIDRONEFROSE)**

IIIA – atinge 1/3 inferior da vagina; e

IIIB - atinge parede pélvica.

### **ESTADIO IV (ALÉM DA PELVE OU INVASÃO DE RETO/BEXIGA)**

IV A – comprometimento de reto/bexiga; e

IV B – metástase à distância.

Fonte: DIAS; DIAS; RIBEIRO (1998).



### **ANEXO 3 – ESCALA DE RESTRIÇÃO CLÍNICA (*PERFORMANCE STATUS*)**

CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O *SWISS COOPERATIVE GROUP*

0. paciente, capaz de viver em casa e com pouca sintomatologia tumoral;
1. paciente com sintomas incapacitantes, mas permanece menos do que 50% do tempo na cama;
2. paciente com severos sintomas incapacitantes, em função do tumor, com mais de 50% do tempo na cama, mas com capacidade de se levantar;
3. paciente muito doente sem conseguir sair da cama; e
4. morte.

Fonte: INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (1981b).

## **ANEXO 4 – PERFIL DAS DROGAS**

### **1 - DOXORUBICINA**

APRESENTAÇÃO: frascos de 10mg e 50mg.

ADMINISTRAÇÃO: intravenosa.

MODO DE AÇÃO: combina-se com o DNA, por intercalação, entre pares de base. Específico do ciclo celular.

TOXICIDADE: náusea, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, estomatite. cardiotoxicidade ( usualmente após 550 mg/m<sup>2</sup> de dose total ).

EXCREÇÃO: biliar.

### **2 - BLEOMICINA**

APRESENTAÇÃO: frascos de 15 unidades.

ADMINISTRAÇÃO: intravenoso ou intramuscular.

MODO DE AÇÃO: inibe a incorporação da timidina no DNA. Específico do ciclo celular.

TOXICIDADE: estomatite, alopecia, edema de dedos, hiperpigmentação de pele, fibrose pulmonar (acima de 200u/m<sup>2</sup>).

EXCREÇÃO: renal.

### **3 - CISPLATINA**

APRESENTAÇÃO: frascos de 10mg e 50mg.

ADMINISTRAÇÃO: intravenoso.

MODO DE AÇÃO: impedimento e inibição do DNA. Não específico do ciclo celular.

TOXICIDADE: nefrotoxicidade, zumbido, náuseas e vômitos, neurotoxicidade.

EXCREÇÃO: renal.

Fonte: INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (1981c).

## **ANEXO 5 - CLASSIFICAÇÃO DAS HISTERECTOMIAS, SEGUNDO PIVER E RUTLEDGE**

CLASSE I – histerectomia extrafacial, sem margem vaginal, com lateralização do ureter, pela secção do ligamento pubovaginal.

CLASSE II – remoção da  $\frac{1}{2}$  medial dos ligamentos cardinais e útero-sacros, do  $\frac{1}{3}$  superior da vagina e do ureter do seu leito, no  $\frac{1}{3}$  distal.

CLASSE III- remoção por inteiro dos ligamentos útero-sacros e cardinais, e do  $\frac{1}{3}$  superior da vagina e esvaziamento ganglionar ilíaco obturador.

CLASSE IV - remoção de todo o tecido peri-ureteral, da artéria vesical superior e  $\frac{3}{4}$  da vagina.

CLASSE V – EXENTERAÇÕES.

Fonte: DISAIA (1987); DISAIA; CREASMAN (1997).

## ANEXO 6 – TOXICIDADE DAS DROGAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

### Critérios para a graduação da toxidade aguda e subaguda de medicamentos para tratamento do câncer da WHO

TOXIDADE	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hematologica (adulto) Hemoglobina g/100ml Leucócitos 1000/mm <sup>3</sup> Granulócitos 1000/mm <sup>3</sup> Plaquetas 1000/mm <sup>3</sup> Hemorragia	> 11,0 > 4,0 > 2,0 > 100,0 nenhuma	9,5 - 10,9 3,0 - 3,9 1,5 - 1,9 75 - 99 petéquias	8,0 - 9,4 2,0 - 2,9 1,0 - 1,4 50 - 74 perda leve de sangue	6,5 - 7,9 1,0 - 1,9 0,5 - 0,9 25 - 49 perda significativa de sangue	< 6,5 < 1,0 < 0,5 < 25 debilidade por perda de sangue
Gastrintestinal Bilirrubina TGO/TGP Fosfatase Alcalina  Oral  Náuseas/Vômitos  Diarréia	< 1,25 x N* < 1,25 x N < 1,25 x N  nenhuma  nenhuma  nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N  irritação local/eritema  náuseas  transitória, < 2 dias	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N  eritemi, estomatite; pode ingerir alimentos sólidos  vômitos transitórios  tolerável, porém, > 2 dias	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N  estomatite; pode necessidade de dieta líquida  vômitos que requerem terapia  intolerável, requer terapia	> 10 x N > 10 x N > 10 x N  impossibilidade de se alimentar  vômitos intratáveis  desidratação
Renal-Vesical Uréia sérica Creatinina sérica Proteinúria Hematúria	< 1,25 x N < 1,25 x N nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1+ < 0,3 g/dl microscópica	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2 - 3+ 0,3 - 1,0g/dl macroscópica	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 4+ > 1,0g/dl macroscópica + coágulos	> 10 x N > 10 x N síndrome nefrótica uropatia obstrutiva
Pulmonar	Nenhuma	sintomas leves	dispnéia de esforço	dispnéia em repouso	necessidade de repouso absoluto no leito
Febre induzida pela droga	Nenhuma	febre < 38°C	febre < 38°C - 40°C	febre > 40°C	febre com hipotensão
Alérgica	Nenhuma	edema	broncoespasmo não requerendo terapia parenteral	broncoespasmo requerendo terapia parenteral	anafilaxia
Cutânea	Nenhuma	eritema	descamação seca, vesiculação, prurido	descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, necrose requerendo cirurgia
Cabelo	Nenhuma	perda mínima de cabelo	alopecia escamosa-moderada	alopecia completa-porém reversível	alopecia não-reversível

TOXIDADE	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Infecção (especificar o local)	Nenhuma	infecção leve	infecção moderada	infecção grave	infecção grave com hipotensão
Cardíaca					
Ritmo	nenhuma	taquicardia sinusal > 110 bpm em repouso	EVs unifocais, arritmia atrial	EVs multifocais, arritmia atrial	taquicardia ventricular
Função	nenhuma	assintomática porém, com sinais cardíacos anormais	disfunção sintomática transitória, terapia desnecessária	disfunção sintomática que responde à terapia	disfunção sintomática refratária à terapia
Pericardite	nenhuma	derrame assintomático	sintomática, não há necessidade de drenagem	tamponamento cardíaco, drenagem necessária	tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia
Neurotoxicidade					
Estado de consciência	Atento	letargia transitória	sonolência < 50% do tempo que fica acordado	sonolência > 50% do tempo que fica acordado	estado de coma
Periférica	nenhuma	parestesia e/ou redução dos reflexos dos tendões	parestesia severa e/ou pequena redução motora	parestesia intolerável e/ou perda acentuada da capacidade motora	paralisia
Constipação**	nenhuma	leve	moderada	distensão abdominal	distensão e vômitos
Dor***	Nenhuma	leve	moderada	severa	intratável

Fonte: INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (1981a).

## **ANEXO 7 - COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA DE WERTHEIM MEIGS**

### **1 - INTRA-OPERATÓRIAS**

- a. Injúria vascular ou neural (1%) – decorrentes da linfadenectomia;
- b. Bexiga (0,4%);
- c. Ureter (0,6% a 1,7%);
- d. Reto (1,4 a 2,1%);
- e. Vasos e parede pélvica (3,5%) – decorrentes da histerectomia radical.

### **2 - PÓS OPERATÓRIAS**

- a. Agudas - infecção urinária (16,1%);  
                   infecção da ferida (6,1%);  
                   TVP (5%);  
                   ILEO (2,4%); e  
                   TEP (2,1%).
  
- b. Crônicas
  - Bexiga - disfunção vesical (60 a 70%) - decorrentes das lesões das fibras simpáticas e parassimpáticas – curta duração incontinência urinária de estresse (35%) fistulas vesico vaginais (0 a 3%);
  - Ureter – fistula uretero-vaginal (0 a 3%);  
           estenose ureteral (< 1%);  
           disfunção do reto – constipação (5,3%);  
           linfocistos (clínicos 1% - ecográficos 16%); e  
           linfedemas (dependem da extensão da cirurgia e da radioterapia).

A MORTALIDADE CIRÚRGICA VARIA ENTRE 0 a 3%.

Fonte: MAGRINA et al. (1996); BREMOND; DARGENT; GÉRARD (1986).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABRÃO, F. S. Tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero. **Oncol. Atual**, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 60-80, mar. 1995.
- 2 ALBERTS, D. S. et al. Mitomycin-c, bleomycin, vincristine, and cis-platinum in the treatment of advanced, recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. **Cancer Clinical Trials**, New York, v. 4, p. 313-316, 1981.
- 3 ALBERTS, D. S. et al. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group study. **J. Clin. Oncol**, Philadelphia, v. 5, n. 11, p. 1791-95, Nov. 1987.
- 4 ALBERTS, D. S.; GARCIA, D. J. Salvage chemotherapy in recurrent or refractory squamous cell cancer of the uterine cervix. **Semin. Oncol**, Philadelphia, v. 21, n. 4, suppl. 7, p.37-46, Aug. 1994.
- 5 BENEDETTI-PANICI, P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. **Obstet. Ginecol.**, New York, v. 71, n. 3, p. 344-348, Mar.1988.
- 6 BENEDETTI-PANICI, P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 67, p. 372-379, Jan. 1991.
- 7 BENEDETTI-PANICI, P. et al. High-dose Cisplatin and Bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma; a preliminary report. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 41 , p. 212-216 , 1991 .
- 8 BENEDETTI-PANICI, P. et al. Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic in the treatment of the patients with stage III cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 78, n. 11, p. 2359-65, Oct. 1996.
- 9 BENEDETTI-PANICI, P. et al. Long-term following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 34, n. 3, p. 341-346, Feb. 1998.
- 10 BLOSS, J. D. et al. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 59, n. 1, p. 105-110, Oct. 1995.

- 11 BOLGER, B. S.; DABBAS, M.; MONAGHAN, J. M. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 65, p. 309-313, 1997.
- 12 BOLIS, G. et al. Determinants of response to a Cisplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB–IIB invasive cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 63, p. 62-65, 1996.
- 13 BONOMI, P. et al. Randomized trial of three cisplatin schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 3, p. 1079-1085, 1985 .
- 14 BONOMI, P. et al. Randomized trial of three cisplatin schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 34, p. 357-359, 1989.
- 15 BOSANQUET, N. et al. Assessment of automated primary screening on Papnet of cervical smears in the Prismatic trial. **Lancet**, London, v. 353, p. 1381-85, April 1999.
- 16 BOURHIS, J. et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 8 n. 11, p. 1789-96, Nov. 1990.
- 17 BRADER , K. R. et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 5, p. 1879-1894, May 1998.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999**. Rio de Janeiro, INCA, 1999.
- 19 BREITBERG, R. S. Fatores prognósticos no câncer do colo uterino em fase inicial. In: BARBOSA, L. **O livro do Cinquentenário da Sociedade Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro : Vitrô, 1996. p. 156-159 .
- 20 BRÉMOND, A.; DARGENT, D.; GÉRARD, J. P. Cancers du col utérin. In: **Cancer Gynecologiques et Mammaire**. Paris: Flammarion, 1986. p.54-111.
- 21 BURGHARDT, E. et al. Prognostic factors and operative treatment of stages IB and IIB cervical cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 156, p. 988-996, 1987.
- 22 BUXTON, E. J. et al. The role of ifosfamide in cervical cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 1, suppl., p. 60-67, Feb. 1989.



- 23 BUXTON , E. J. et al. The potencial for adjuvant therapy in early-stage cervical cancer. **Cancer Chemother. Farmacol.**, Berlin, v. 26, p. 17-21, 1990.
- 24 CANARY , P. C.; ALMEIDA, C. E. A radioterapia no cancer do colo do útero no Brasil. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 2, p.101-107, 1998.
- 25 CANNISTRA, S. A.; NILOFF, J. M. Cancer of the uterine cervix. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 334, n. 16, p. 1030-38, April 1996.
- 26 CARLSON, J. A. et al. Methyl-ccnu, Doxorubicin, and Cis-diaminodichloroplatinun II in the management of recurrent and metastatic squamous carcinoma of the cervix. **Cancer**, New York, v. 54, p. 211-214, July 1984.
- 27 CERVELINO, J. C. et al. Ifosfamida and mesna at high doses for the treatment of cancer of the cervix: a GETLAC Study. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v. 26, suppl., p. 1-3, 1990.
- 28 CERVELINO, J. C. et al. Cisplatin and Ifosfamide in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Acta Oncol.**, Oslo, v. 34, n. 2, p.257-259, 1995.
- 29 CHAMBERS, S. K. et al. Bleomycin, Vincristine, Mitomycin-c, and Cis-platinun in gynecologic sqamous cell carcinoma: a high incidence of pulmonary toxicity. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 32, p. 303-309, 1989.
- 30 CHANG, H. C. et al. Neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin,Vincristine and Bleomycin and radical surgeryin early-stage bulkycervical carcinoma. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v. 30 , p. 281-285 , 1992.
- 31 CHAUVERGNE, J. et al. Essai randomisé de chimotherapie initiale dans 151 carcinomes du col utérin localement étendus (T2bN1, T3b, M0). **Bull. Cancer**, Montrouge, v. 77, p. 1007-1024, 1990.
- 32 CHAUVERGNE, J.; LHOMMÉ, C.; ROHART, J. Chimiothérapie néoadjuvante des cancers du col utérin aux stade IIB et III: résultats éloignés d! un essai randomisé pluricentrique portant sur 151 patients. **Bull. Cancer**, Montrouge, v. 80 , p. 1069-1079, 1993.
- 33 CHIARA, S. et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III B cervical carcinoma: GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). **Am. J. Clin. Oncol.**, New York, v. 17, p. 294-297, 1994.
- 34 CHOO, Y. C. et al. Potentiation of radiotherapyby cis-dichlorodiammine platinun (II) in advanced cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 23, p. 94-100, 1996.

- 35 CHUNG, C. K. et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stage Ib and Ia carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 138, p. 550-556, 1980.
- 36 COLLINS, C. D. et al. Relationship of computed tomography tumor volume to patient survival in carcinoma of the cervix treated by radical radiotherapy. **Br. J. Radiol.**, London, v. 67, p. 252-256, 1994.
- 37 COLOMBO, N. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced cancer of the uterine cervix. **Cancer Therapy Update**, New York, v. 7, n. 3, May-June 1987.
- 38 COLOMBO, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy to radiation and concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a review of the recent literature. **Tumori**, Milano, v. 84, p.229 –237, 1998.
- 39 CURTIN , J. P. et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 61, p. 3-10, 1996.
- 40 CUZICK, J. et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. **Lancet**, London, v. 345, p.1533-36, June 1995.
- 41 DE LA GARZA, S. J. G. et al. Avances recientes com ifosfamida/mesna en el tratamiento de tumores sólidos malignos: estudio fase II com ifosfamida, mesna y carboplatino en el tratamiento del cancer cervicouterino etapa IIB. **Rev. Inst. Nac. Cancerol.**, México, v. 40, suppl., p. 34-39, 1994.
- 42 DEPPE, G. et al. A preliminary report combination chemotherapy with Cisplatin and Mitomicyn-c followed by radical hysterectomy or radiation therapy in patients with locally advanced cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 42, p. 178-181, 1991.
- 43 DIAS, H. E. A.; DIAS, E. N.; RIBEIRO, L. B. C. Câncer ginecológico – Introdução. In: \_\_\_\_\_. **Manual do Câncer Ginecológico**. Rio de Janeiro : Revinter, 1998. p. 1-10.
- 44 DIAS, H. E. A.; DIAS, E. N.; RIBEIRO, L. B. C. Câncer do colo do útero. In: \_\_\_\_\_. **Manual do Câncer Ginecológico**. Rio de Janeiro : Revinter, 1998. p. 81-107.
- 45 DISAIA, P. J. The case against the surgical concept of *en bloc* dissection for certain malignancies of the reproductive tract. **Cancer**, New York, v. 60, n. 8, p. 2025-2034, Oct. 1987.

- 46 DISAIA, P. J.; CREASMAN, W. T. Invasive cervical cancer. In: \_\_\_\_\_. **Clinical Gynecologic Oncology**. St. Louis : Mosby Year Book, 1997. p. 51- 106.
- 47 DOTTINO, P. R. et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 40, p. 7-11, 1991.
- 48 EDDY, G. L. et al. Neoadjuvante chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by raddical histerectomty and pelvic limphadenectomy for FIGO stage I-B bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Pilot study. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 57, p.412-416, 1995.
- 49 EDDY, G. L. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, v. 21, p. 93-99, 1996.
- 50 EDELMANN, D. Z.; ANTEBY, S. O. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer – Where does it stand ? A review. **Obstet. Gynecol. Surv.**, Baltimore, v. 51, n. 5, p. 305-313,1996.
- 51 EIFEL, P. J. et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. **Cancer**, New York, v. 65 p. 2507- 2514, jun. 1990.
- 52 EIFEL, P. J. Concurrent chemotherapy and radiation: a major advance for women with cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.17, n. 5, p. 1334-35, May 1999.
- 53 EINHORN, N.; RALPH, M. R. Invasive carcinoma of the cervix: evaluation. In: KAVANAGH, J. **Cancer in Women**. USA : Blackwell Science, 1998. p. 259-265.
- 54 EINHORN, N.; DEPETRILLO, A. D. Treatment of invasive carcinoma of the cervix. In: KAVANAGH, J. **Cancer in Women**. Usa : Blackwell Science, 1998. p.266-280.
- 55 EINSBRUCH, A. et al. Bromodeoxyuridine alternating with radiation for advanced uterine cervix cancer: a phase I and drug incorporation study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 1, p. 31-40, Jan. 1999.
- 56 EISENHAUER, E. A.; VERMORKEN, J. B. New drugs in gynecologic oncology. **Curr. Opin. Oncol.**, Philadelphia, v. 8, p. 408-414, 1996.
- 57 FANNING, J.; LADD, C.; HILGERS, R. D. Cisplatin, 5- Fluorouracil, and Ifosfamide in the treatment of recurrent or advanced cervical cancer. **Ginecol. Oncol.**, New York, v. 56, p.235-238, 1995.
- 58 FONTANELLI, R. et al. A preoperative single course of high dose Cisplatin and Bleomycin with Gluthathione protection in bulky stage IB/II carcinoma of the cervix. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 3, p. 117-121, 1992.

- 59 FRIEDLANDER, M. et al. Cervical carcinoma: a drug – responsive tumor – experience with combined Cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 16 p. 275-281, 1983.
- 60 FRIEDLANDER, M. et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 19, p. 1-7, 1984.
- 61 FULLER JUNIOR, A. R. et al. Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stage IB and IIA: implications for prognosis and treatment. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 13, p. 165-174, 1982.
- 62 GIARDINA, G. et al. Weekly cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a well-tolerated alternative. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, Padua, v. 18, n. 3, p. 173-176, 1997.
- 63 GIAROLI, A. et al. Lymph node metastases in carcinoma of the cervix uteri: response to neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 39, n. 1, p. 34-39, Oct. 1990.
- 64 GOLDSMITH, M. A.; HOLLAND, J. F. Principles of chemotherapy. In: GUSBERG, S. B.; FRICK II, H. C. **Gynecologic Cancer**. Baltimore : Waverly Press, 1979. p. 83-89.
- 65 GREVEN, K. et al. Current developments in the treatment of newly diagnosed cervical cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 13, n. 1 ,p. 275-302, Feb. 1999.
- 66 GUSBERG, S. B. The diagnosis of gynecologic cancer. **Cancer**, New York, v. 51, n. 12, suppl., p.2477-79, Jun. 1983.
- 67 GUSBERG, S. B. Detection and prevention of uterine cancer. **Cancer**, New York, v. 62, n. 8, suppl., p. 1784-86, Oct.1988.
- 68 HAIE MEDER, C. et al. Curietherapy in uterine cervix cancers: what therapeutic trends? **Cancer Radiother.**, Paris, v. 4, n. 2, p. 133-139, Mar. 2000.
- 69 HAKES, T.; NORI, D.; LEWIS JUNIOR, J. L. Adjuvant cisplatin/ bleomycin (C/B ) for high risk stage IB/IIA cervix carcinoma patients: a pilot study. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, Atlanta, v. 6 , p. 116 , 1987.
- 70 HEGG, R. Carcinoma do colo uterino. **Âmbito Hospitalar**, São Paulo, v.3, p.61-72, 1995.
- 71 HERRERA, R. Epidemiology of cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, n. 21, p. 1-6, 1996.

- 72 HILLEMANN, P.; THALER, C.; KIMMIG, R. Epidemiologie und diagnostik der zervicalen intraepithelialen neoplasie- Ist das derzeitig konzept von screening und diagnostik noch aktuell? **Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.**, Basel, v. 34, n.4, p. 179-190, 1997.
- 73 HOGAN, M. et al. Results of radiation therapy given after radical hysterectomy. **Cancer**, New York, v. 49, p. 1278-85, Mar. 1982.
- 74 HOFFMAN, M. S. et al. Treatment of recurrent and metastatic cervical cancer with cis-platin, doxorubicin, and cyclophosphamide. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 29, p. 32-36, 1988.
- 75 HRESHEHYSHYN, M.; ARON, B.; BORONOV, R. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Tarrytown, v. 5, p. 317-322, 1979.
- 76 INOUE, T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types: a study of 628 cases with stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 54, p. 3035-3042, 1984.
- 77 INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. The development of cancer chemotherapy. In: \_\_\_\_\_. **Manual of cancer chemotherapy**. 3. ed. Geneva, 1981. p. 1-7.
- 78 INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Evaluation of the cancer patient and the response to treatment. In: \_\_\_\_\_. **Manual of cancer chemotherapy**. 3. ed. Geneva, 1981. p. 17-26.
- 79 INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. The chemotherapeutic drugs and their characteristics. In: \_\_\_\_\_. **Manual of cancer chemotherapy**. 3. ed. Geneva, 1981. p. 39-49.
- 80 IRISARRI, S. et al. RNM en el cancer de cuello uterino tratado con quimioterapia neoadyuvant. **Rev. Argent. Radiol.**, Buenos Aires, v. 54, p.137-148, Jul./Dec. 1990.
- 81 ITOH, N. et al. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with a combination of Mitomycin-c, Vincristine, and cisplatin in patients with stage IIB bulky cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 47, p. 391-404, 1992.
- 82 JOHN, M. et al. Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 61, p. 221-226, 1996.

- 83 JONES, W. B. New approaches to high-risk cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 71, n. 4, suppl., p. 1451-1459, Feb. 1993.
- 84 KAERN, J. et al. Cisplatin/5-fluorouracil treatment of recurrent cervical carcinoma: a phase II study with long-term follow up. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 60, p. 387-392, 1996.
- 85 KAPP, D. S. The role of the radiation oncologist in the management of the gynecologic cancer. **Cancer**, New York, v. 51, p. 2485-2487, 1983.
- 86 KAVANAGH, J. J.; VERSCHRAEGEN, C. F.; KUDELKA, A. P. Irinotecan in cervical cancer. **Oncology**, Basel, v. 12, n. 8, suppl., p. 94-98, Aug. 1998.
- 87 KEYS, H.; GIBBOONS, S. K. Optimal management of advanced cervical carcinoma. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, v. 21, p.89-92, 1996.
- 88 KEYS, H. M. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.340, n. 15, p. 1155-61, April 1999.
- 89 KHOURY, G. G. et al. Concomitant pelvic irradiation, 5-Fluorouracil e Mitomycin in the treatment of advanced cervical carcinoma. **Br. J. Radiol.**, London, v. 64, n. 759, p. 252-260, Mar. 1991.
- 90 KIGAWA, J. et al. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. **Am. J. Clin. Oncol.**, New York, v. 19, n. 3, p.255-259, 1996.
- 91 KILLACKEY, M. A.; BOARDMAN, L.; CARROLL, D. L. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage IB/IIa cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 49, p. 377-379, 1993.
- 92 KIM, D. S. et al. Preoperative chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage IB, IIA, and IIB with bulky tumor. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 29, p. 321-332, 1988.
- 93 KIM, D.S. et al. Two-year survival: preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib e II with bulky tumor. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 33, p. 483-496, 1989.
- 94 KINNEY, W. et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix of the cervix with pelvic nodal metastases: a matched-control study. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 34, p. 258-262, 1989.
- 95 KIRSTEN, F. et al. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, Oxford, v. 94, p. 583-588, 1987.

- 96 KUEHNLE, H. et al. Neoadjuvant therapy for cervical cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 1, suppl., p. 94-98, Feb. 1992.
- 97 KUMAR, L. et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 54, p. 307-315, 1995.
- 98 KUMAR, L. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: two randomised studies. **Aust. N. Z. J. Med.**, Balgowlah, v.28, n. 3, p. 387-390, Jun. 1998.
- 99 LACAVA, J. A. et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 604-609, Feb. 1997.
- 100 LAI, C. H. et al. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 35, n. 2, p.193-98, Nov. 1989.
- 101 LAI, C. H. et al. Prognostic factors in patients with bulky stage IB or IIA cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 64, p.456-462, 1997.
- 102 LARSON, D. M. et al. Stage IB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: role of adjuvant radiotherapy. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 69, p. 378-381, 1987.
- 103 LEBORGNE, F. et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Tarrytown, v. 37, p. 343-350, 1997.
- 104 LEONE, B. et al. Ifosfamide and Cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. **Am. J. Clin. Oncol.**, New York, v. 19, n. 2, p. 132-135, 1996.
- 105 LOMBARD, I. et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 8, p. 2613-2619, Aug. 1998.
- 106 LONG III, H. J. et al. Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced/recurrent carcinoma of the uterine cervix and vagina. **Gynecol. Oncol.**, v. 57, p. 235-239, 1995.
- 107 LOOK, K. Y. et al. A phase II trial of isotretinoin and alpha interferon in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. **Am. J. Clin. Oncol.**, New York, v. 21, n. 6, p. 591-594, 1998.

- 108 MAGRINA, J. F. Primary surgery for stage IB–IIA cervical cancer, including short-term and long-term morbidity and treatment in pregnancy. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, n. 21, p.53-59, 1996.
- 109 MALFETANO, J. et al. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 71, n. 11, p. 3703-06, June 1993.
- 110 MANFREDI, R. et al. Cervical response to neoadjuvant therapy: MR imaging assessment. **Radiology**, Easton, v. 209, n. 3, p. 820-824, Dec 1998.
- 111 MARCIAL, V. A.; MARCIAL, L. V. Radiation therapy of cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 71, n. 4, suppl., p. 1438-1445, Feb. 1993.
- 112 MCGUIRE, W. P. et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.14, n. 3, p.792-795, Mar. 1996.
- 113 MCGUIRE III, W. P. et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 7, n. 10, p. 1462-68, Oct. 1989.
- 114 MINAGAWA, Y. et al. Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with stage III-B cervical cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 5, n. 6, p. 539-43, 1998.
- 115 MONAGHAN, J. Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer. **Lancet**, London, v. 353, p.1288-89, April 1999.
- 116 MONFARDINI, S. et al. **Manual of Cancer Chemotherapy**. 3. Ed. Geneve : W. Gassmann, 1981.
- 117 MORRIS, M. et al. Neoplasia intra epitelial cervical. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 339- 400, 1996.
- 118 MORRIS, M. et al. Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 1094-98, Mar. 1998.
- 119 MORRIS, M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 340, n. 15, p.1137-43, April 1999.
- 120 MORROW, C. et al. Is pelvic radiation beneficial in the post-operative management of stage II squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic metastases treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy ? **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 10, p. 105-110, 1980.



- 121 MUGGIA, F. M. Chemotherapy of carcinoma of the uterine cervix. **Cancer Therapy Update**, New York, v. 1, n. 1, p. 2-4, May 1980.
- 122 MURAD, A. M. Quimioterapia no tratamento do carcinoma avançado do colo uterino. **Acta Oncol. Bras.**, São Paulo, v. 14, n. 5, p. 195-202, out./dez. 1994.
- 123 MURAD, A. M.; TRIGINELLI, S. A.; RIBALTA, J. C. L. Phase II trial of bleomycin, ifosfamide, and carboplatin in metastatic cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 12, n. 1, p. 55-59, Jan. 1994.
- 124 MURAD, A. M. et al. Phase II multicentric trial of neoadjuvant Bleomycin, Ifosfamide and Carboplatin (BIC) in locally advanced cervical cancer. **Oncol. Atual**, São Paulo, v. 8, n. 5, p.210, jun. 1998.
- 125 MURTA, E. F. C. et al. Cancer do colo uterino: correlação com o início da atividade sexual e paridade. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 9, p. 555-59, Out. 1999.
- 126 MUSCATO, M. S.; PERRY, M. C.; YARBRO, J. W. Chemotherapy of cervical cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 373-387, Sep 1982.
- 127 NANKOONG, S. E. et al. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative neoadjuvant chemotherapy. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 59, p. 136-142, 1995.
- 128 NISHIDA, T.; NAGASUE, N.; YAKUSHIJI, M. Treatment of gynecological malignancies with a combination of cisplatin, adriamycin and ifosfamide. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v. 26, suppl., p. 39-42, 1990.
- 129 NOVAES, P. E. R. S. Radioquimioterapia no tratamento do câncer do colo uterino: realidade e perspectivas. **Oncol. Atual**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 45-52, jun./jul. 1999.
- 130 OKA, K.; NAKANO, T.; HOSHI, T. Analysis of the response to radiation therapy of patients with cervical adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma. **Cancer**, New York, v. 77, n. 11, p. 2280-85, June 1996.
- 131 OMURA, G. A. Chemotherapy for cervical cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 54-62, Feb. 1994.
- 132 OMURA, G. A. et al. Randomized trial of cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.15, n. 1, p. 165-171, Jan. 1997.

- 133 ONISHI, H. et al. Effect of concurrent intra-arterial infusion of platinum drugs for patients with stage III or IV uterine cervical cancer treated with radical radiation therapy. **Cancer J. Sci. Am.**, v. 6, n. 1, p. 40-45, Jan. 2000.
- 134 ORR JUNIOR, W. Cervical cancer. **Surg. Oncol. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v. 7, n. 2, p. 299-310, Apr. 1998.
- 135 PAPAVALIIOU, C. et al. Treatment of cervical carcinoma with adriamycin combined with methotrexate. **Cancer Treat. Reports**, Cary, v. 62, p. 1387-1388, 1978.
- 136 PARK, R. C.; THIGPEN, J. T. Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 71, p. 1446-50, 1993.
- 137 PARK, S. Y. et al. Phase I/II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with Mitomycin-c, Vincristine, and Cisplatin in patients with stage IIB bulky cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 76, n. 5, p. 814-822, Sep. 1995.
- 138 PARK, T. K. et al. Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 41, p. 107-112, 1991.
- 139 PARK, T. K. et al. Combined chemotherapy and radiation for bulky stage I- II cervical cancer: comparison of concurrent sequential regimens. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 50, p. 196-201, 1993.
- 140 PARK, T. K. Adjuvant therapy in cervical cancer patients with high risk factors. **Yonsei Med. J.**, Seoul, v. 38, n. 5, p. 255-260, Oct. 1997.
- 141 PEREZ, C. A. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. **Cancer**, New York, v. 51, p. 1393-1402, Apr. 1983.
- 142 PEREZ, C. A. et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. **Cancer**, New York, v. 69, p. 2796-2806, 1992.
- 143 PEREZ, C. A. et al. Uterine cervix. In: HOSKINS, W.; PEREZ, C. A.; YOUNG, R. C. **Principles and Practice of Gynecologic Cancer**. Philadelphia : Lippincott Company, 1992. p. 591-662.
- 144 PETERS, W. A. Cisplatin, 5 fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a report of a phase III inter group study. In: ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGISTS (30. : 1999 : San Francisco). **Abstracts**. San Francisco, 1999.

- 145 PETERSON, F. Secondary prevention screening for carcinoma of the cervix. In: KAVANAGH, J. **Cancer in Women. USA** : Blackwell Science, 1998. p.240-250.
- 146 PHILBERT, P. M. P. et al. Prevenção e diagnóstico precoce do câncer ginecológico. **Oncol. Atual**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 16-21, fev. 1992.
- 147 PIGNATA, S. et al. Chemotherapy in squamous cell carcinoma of the cervix uteri: present role and perspectives. **Cancer Treat. Rev.**, London, n. 24, p. 27-34, 1998.
- 148 PIGNATA, S. et al. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 756-760, Mar. 1999.
- 149 PINHEIRO, W. S. **Quimioterapia neo-adjuvante com o emprego de Bleomicina, Mitomicina C e Methotrexate no tratamento do carcinoma do colo uterino.** S. Paulo, 1991. Tese (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 150 PIVER, M. S.; CHUNG, W. S. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 46, p. 507-510, 1975.
- 151 PIVER, M. S. et al. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 129, p. 379-383, 1977.
- 152 PIVER, M. S. et al. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. a randomized double-blind study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 147, p. 803-808, 1983.
- 153 PIVER, M. S.; VONGTAMA, V.; ENRICH, L. J. Hydroxyurea plus pelvic radiation versus placebo plus pelvic radiation in surgically staged stage III-B cervical cancer. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 35, p. 129-34, 1987.
- 154 POTISH, R. A.; TWIGGS, L. B. On the lack of demonstrated clinical benefit of neoadjuvant cisplatin therapy for cervical cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Tarrytown, v. 27, n. 4, p. 975-79, 1993.
- 155 POTTER, M. E. et al. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. **Cancer**, New York, v. 63, n. 7, p. 1283-86, Apr. 1989.
- 156 PRETORIUS, G. Screening for gynecologic cancer. **Surg. Oncol. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v. 7, n. 2, p. 263-269, Apr. 1998.

- 157 RESBEUT, M. et al. Radiochemotherapy of uterine cervix cancers. **Cancer Radiother.**, v. 4, n. 2, p. 140-146, Mar. 2000.
- 158 RICHART, R. M. Screening. **Cancer**, New York, v. 76, n. 10, suppl., p. 1919-1927, Nov. 1995.
- 159 ROSE, P. G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 47-53, Feb. 1994.
- 160 ROSE, P. G. et al. Positron emission tomography for evaluating para aortic nodal metastases in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 1, p. 41-45, Jan. 1999.
- 161 ROSE, P. G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy for locally advanced cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 40, n. 15, p. 1144-53, Apr. 1999.
- 162 RUSTIN, G. L. et al. Cisplatin, Vincristine, Methotrexate and Bleomycin (POMB) as initial or paliativechemotherapy for carcinoma of the cervix. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, Oxford, v. 94, p. 1205-1211, 1987.
- 163 RYLANDER, E. Cervical intraepitelial neoplasia. In: KAVANAGH, J. **Cancer in Women. USA** : Blackwell Science, 1998. p. 251-258.
- 164 SAGAE, S. et al. Ras oncogene expresssion and progression in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. **Cancer**, New York, v. 66, n. 2, p. 295-301, July 1990.
- 165 SALUM, R.; LOPES, E. R.; SOUZA, M. A. H. Radiumterapia pré-operatória e hysterectomia radical no tratamento do câncer do colo uterino I B, II A e II B inicial. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, 1995.
- 166 SAMLAL, R. A. K. et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervicl carcinoma patients with negative linph nodes. **Cancer**, New York, v. 80, n. 7, p. 1234-40, Oct. 1997.
- 167 SAMPAIO, E. F. S. Avaliação preliminar de 1314 casos de carcinoma de colo uterino tratados no no Hospital de Oncologia / Instituto Nacional do Câncer – MS no período de 1991 a 1996. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 61-65, jul./ago. 1999.
- 168 SANANES, C. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long- term follow-up of a pilot study. **Eur. J. Gynaec. Oncol.**, Padua, v.19, n. 4, 1998.

- 169 SARDI, J. E. et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 25, p. 139-149, 1986.
- 170 SARDI, J. E. et al. Is subradical surgical treatment for carcinoma of the cervix uteri stage IB logical? **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 32, p.360-364, 1989.
- 171 SARDI, J. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. **Ginecol. Oncol.**, New York, v. 38, p. 486-483, 1990.
- 172 SARDI, J. et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB bulky squamous carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 49, p. 156-165, 1993.
- 173 SARDI, J. et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v. 6, p. 85-93, 1996.
- 174 SARDI, J. E. et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 67, p. 61 –69, 1997.
- 175 SARDI, J. E. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v. 8, p. 441-450, 1998.
- 176 SCAMBIA, G. et al. Squamous cell carcinoma antigen; prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 12, n. 11, p. 2309-2316, 1994.
- 177 SCHIFFMAN, M. H.; BRINTON, L. A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. **Cancer**, New York, v. 76, n. 10, suppl., p.1888-1901, Nov. 1995.
- 178 SCHUNEMANN JÚNIOR, E. Avaliação preliminar da quimioterapia neoadjuvante no câncer avançado do colo de útero. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA ( 11. : 1987 : Florianópolis). **Temas livres**. Florianópolis, 1987.
- 179 SCHUNEMANN JÚNIOR, E. et al. Quimioterapia neoadjuvante no câncer de colo uterino. **Acta Oncol. Bras.**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 7-11, 1997.
- 180 SERUR, E. et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 65, p. 348-356, 1997.
- 181 SHIMAMOTO, T. et al. Neoadjuvant chemotherapy using a Platinun, Vincristine, and Peplomycin (CVP) combination in patients with carcinoma of

- the uterine cervix. **Asia-Oceania J. Obstet. Gynecol.**, v. 19, p. 261-269, 1993.
- 182 SHIMIZU, Y. et al. Combination of consecutive low dose cisplatin with bleomycin, vincristine, and mitomycin for recurrent cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 35, n. 5, p. 1869 – 78, May 1998.
- 183 SIVANESARATNAM, V.; JAYALAKSHMI, P. Mitomycin c adjuvante chemotherapy after Wertheim's hysterectomy for stage I-B cervical cancer. **Cancer**, New York, v. 64, n. 4, p. 798-800, Aug. 1989.
- 184 SMYTH, H. O. et al. Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix with mitomycin-c, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 48, p. 11-15, 1993.
- 185 SOISSON, A. et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, v. 37, p. 390-395, 1990.
- 186 SOUEN, J. S. Conduta frente ao carcinoma avançado do colo. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 10, p. 921-928, Nov./Dez. 1995.
- 187 SOUHAMI, L. et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 9, n. 6, p. 970-977, June 1991.
- 188 SOUHAMI, L. et al. Weekly cisplatin and plus external beam radiotherapy and high dose brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Tarrytown, v. 27, p. 871-878, 1993.
- 189 SPROSTON, A. R. M. Non surgical treatment of cervical carcinoma. **Br. J. Hosp. Med.**, London, v. 52, n. 1, p. 30-34, 1994.
- 190 STEHMAN, F. B. et al. A phase II evaluation of mitolactol in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 12, p. 1892-95, Dec. 1989.
- 191 STEHMAN, F. B.; BUNDY, B. N. Carcinoma of the cervix treated with chemotherapy and radiation therapy. **Cancer**, New York, v. 75, n. 4, (suppl.), Feb. 1993.
- 192 STEHMAN, F. B. et al. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 66, n. 2, p. 262-267, Aug. 1997.

- 193 STORNES, I.; MEJLHOM, I.; JACOBSEN, A. A phase II trial of ifosfamide, 5-fluorouracil, and leucovorin in recurrent uterine cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 55, p.123-125,1994.
- 194 SUGIYAMA, T. et al. Phase II study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced or recurrent cervical cancer. **Oncology**, Basel, v. 58, n. 1, p. 31-37, 2000.
- 195 SUNDFOR, K et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. **Cancer**, New York, v. 77, n. 11, p. 2371-78, Jun. 1996.
- 196 SUTTON, G. P. et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 168, p. 805-807, 1993.
- 197 TARRATS, A. et al. Endolymphatic chemotherapy in gynecologic cancer. **Cancer**, New York, v. 65, n. 10, p. 2213-16 May 1990.
- 198 TATTERSALL, M. H.; RAMIREZ, C.; COPPLESON, M. A. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with advanced cervical cancer. **Int. J. Gynecol. Oncol.** , v. 2, p. 244-251,1992 .
- 199 TATTERSALL, M. H. N.; RAMIREZ, C.; COPPLESON, M. A. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage IB- IIA cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. **Gynecol. Oncol.**,New York, v. 46, p. 176-181,1992 .
- 200 TATTERSALL, M. H. N. et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.13, n. 2, p.444-451, Feb. 1995.
- 201 TATTERSALL, M. H. N. Concomitant and neoadjuvant chemotherapy in conjunction with radiotherapy in the management of locally advanced cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, v. 21, p. 101-103, 1996.
- 202 TERMRUNGRUANGLERT, W. et al. Remission of recurrent cervical cancer with paclitaxel and carboplatin: a case report and review of literature. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, Padua, v. 17, n. 6, p. 493-496, 1996.
- 203 THAR, T. L.; MILLION, R. R.; DALY, J. W. Radiation treatment of carcinoma of the cervix. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 299-311, Sept. 1982.
- 204 THIGPEN, T. et al. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. **Cancer**, New York, v. 48, n. 4, p. 899-903, Aug. 1981.

- 205 THIGPEN, T. et al. Chemotherapy in the management of advanced or recurrent cervical and endometrial carcinoma. **Cancer**, New York, v. 48, suppl., p. 658-665, 1981.
- 206 THIGPEN, T. et al. Chemotherapy for advanced or recurrent gynecologic cancer. **Cancer**, New York, v. 60, n. 8, suppl., p. 2104-2116, Oct. 1987.
- 207 THIGPEN, T.; LAMBUTH, B. W.; VANCE, R. B. Ifosfamide in the management of gynecologic cancers. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 2, suppl., p.11-18, Apr. 1990.
- 208 THIGPEN, T.; LAMBUTH, B. W.; VANCE, R. B. The role of ifosfamide in gynecologic cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p.30-34, Feb. 1992.
- 209 THIGPEN, T.; VANCE, R. B.; KHANSUR, T. Carcinoma of the uterine cervix current status and future directions. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 21, n. 2, suppl. 2, Apr. 1994.
- 210 THIGPEN, J. T. et al. Chemotherapy as a palliative treatment of the uterine cervix. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 22, n. 2, suppl. 3, p. 16 –24, 1995.
- 211 THIGPEN, T.; VANCE, R. B.; KHANSUR, T. The Platinum compounds and Paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 22, n. 5, suppl., p. 67-75, Oct. 1995.
- 212 THIGPEN, T. et al. The role of ifosfamide and systemic therapy in the management of carcinoma of the cervix. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 23, suppl., p.56-64, June 1996.
- 213 THIGPEN, T.; VANCE, R.; MALAMUD, F. The role of Paclitaxel in the management of patients with carcinoma of the cervix. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 24, n. 1, suppl., p. 41-46, Feb. 1997.
- 214 THOMAS, G. M.; STEHMAN, F. B. Early invasive disease: risk assessment and management. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p.17-24, Feb. 1994.
- 215 THOMAS, G. M. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I – IIA carcinoma of the cervix. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.**, Cary, v. 21, p. 77-83, 1996.
- 216 THOMAS, G. M. Improved treatment for cervical cancer: concurrent chemotherapy and radiotherapy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 340, n. 15, p.1198-99, Apr. 1999.
- 217 THOMAS, G. M. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. **Sem. Radiat.Oncol.**, v. 10, n. 1, p. 44-50, Jan. 2000.



- 218 TIETZE, C.; LEWIT, S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. **Stud. Fam. Plann.**, New York, v. 4, p. 35-42, 1973.
- 219 TOBIAS, J. et al. Neoadjuvante Bleomycin, Ifosfamida and Cisplatin in cervical cancer. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v. 26, p. 59-62, 1990.
- 220 TOITA, T. et al. Therapeutic value of neoadjuvante intra-arterial chemotherapy (cisplatin) and irradiation for locally advanced uterine cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 65, p.421-424, 1997.
- 221 TROPÉ, C.; KRISTENSEN, G. Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v.24, n. 5, Suppl., p. S15.1- S15.22, Oct. 1997.
- 222 TSENG, S. J. et al. Identification of human papillomavirus types 16 and 18 deoxyribonucleic acid sequences in bulky cervical cancer after chemotherapy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 76, n. 4, p. 86-89, 1997.
- 223 VALLE, J. C. et al. Tratamento do cancer do colo do útero estadio III com adriamicina, bleomicina e cisplatinum (ABC) neoadjuvante, histerectomia radical modificada e ABC adjuvante. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 99-111, 1987.
- 224 VAN NAGEL JUNIOR, J. R. et al. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. **Gynecol. Oncol.**, New York, v. 5, p. 141-151, 1977.
- 225 VARVERIS, H. et al. A phase II trial of concomitant brachytherapy and chemotherapy with docetaxel and cisplatin combined with surgery and external radiotherapy for locally advanced uterine carcinoma. In: EUROPEAN CANCER CONFERENCE (1999:Vienna). **Abstracts**. Vienna : Rhône-Pollenc Rorer, 1999. p. 43.
- 226 VERMORKEN, J. T. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review. **Int. J. Gynecol. Cancer.**, v. 3, p. 129-142, 1993.
- 227 VERSCHRAEGEN, C. F. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 625-631, Feb.1997.
- 228 WADLER, S. et al. Pilot trial of Cisplatin, radiation, and WR 2721 in carcinoma of the uterine cervix: a New York Gynecologic Oncology Group study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 11, n. 8, p.1511-16, Aug. 1993.

- 229 WALLIN, K. L. et al. Type-specific persistence of human papillomavirus dna before the development of invasive cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 341, n.22, p. 1633-38, Nov. 1999.
- 230 WERTHEIM, M. S. et al. A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 3, p. 912-916, 1985.
- 231 WHITERS, H. R.; TAYLOR, J. M. G.; MACIEJEWSKI, B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. **Acta Oncol.**, Oslo, v. 27, n. 2, p. 131-45, 1988.
- 232 WHITNEY, C. W. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hidroxiureia as an adjunct to radiation therapy in stage II B – IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n.5, p. 1339-48, May 1999.
- 233 WISMAN, G. B. A. et al. Telomerase Activity as a biomarker for (pre) neoplastic cervical disease in scrapings and frozen sections from patients with abnormal cervical smear. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v.16, n. 6, p. 2238-45, June 1998.
- 234 WONG, L. C. et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, n. 7, p. 2055-60, July 1999.
- 235 WRIGHT, K. L. National cooperation leads to new standard of treatment for cervical cancer. **MD Anderson Oncolog**, Houston, v. 45, n. 2, p. 1-3, Feb. 2000.
- 236 YACOUB, S. F. et al. Nuclear morphometry as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced cervical cancer. **Gynecol. Oncol**, New York, v. 54, n. 3, p. 327-332, 1994.
- 237 ZANETTA, G. et al. Three years results after neoadjuvant chemotherapy, radical surgery, and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 82, p. 447-450, 1993.
- 238 ZANETTA, G. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical carcinoma. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 9, p. 977-980, Sept.1998.
- 239 ZANETTA, G.; FEI, F.; MANGIONI, C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer; the experience of Monza. **Semin. Oncol.**, Philadelphia, v. 27, n. 1, suppl., p. 23-27, Feb. 2000.