SAMANTHA CABRAL SEVERINO DA COSTA

**Estudo de fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo,
de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e
gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação
definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina
localmente avançados**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Doutor em
Ciências

Programa de Oncologia
Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Del Pilar
Estevez Diz

**São Paulo
2019**

SAMANTHA CABRAL SEVERINO DA COSTA

**Estudo de fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo,
de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e
gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação
definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina
localmente avançados**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Doutor em
Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Del Pilar
Estevez Diz

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Samantha Cabral Severino da

Estudo de fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina, seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva, em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados / Samantha Cabral Severino da Costa. -- São Paulo, 2019.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.Neoplasias do colo do útero. 2.Radioterapia. 3.Quimioterapia. 4.Terapia neoadjuvante. 5.Braquiterapia. 6.Qualidade de vida.

USP/FM/DBD-477/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Dedico esse trabalho aos meus amados filhos Laura e
Rafael. É por esse amor incondicional que busco,
constantemente, aprimoramento como mãe, amiga e
profissional.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Maria Del Pilar Estevez-Diz, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação à oncologia. Agradeço pela oportunidade de ter sido sua aluna e pela confiança em conduzir esse projeto.

Ao Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff, pelo apoio na realização desse estudo no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Ao colega e amigo, Dr. Elias Abdo Filho, pelo apoio, incentivo e pelo exemplo de ser humano.

Aos meus colegas oncologistas clínicos, do grupo de oncologia ginecológica do ICESSP, –os quais me auxiliaram na realização e na condução do estudo com excelência no atendimento às pacientes.

Ao Prof. Dr. Jesus de Paula Carvalho pelo apoio do grupo de ginecologia oncológica durante o estudo.

À Dra. Maria Luíza Nogueira Dias Genta, por sua disponibilidade e dedicação ao atendimento ginecológico das pacientes no ICESSP.

À Dra. Andrea de Souza Aranha, por todo o seu empenho e paciência em realizar o seu trabalho com o departamento de radiologia do ICESSP com competência e precisão.

À Prof.^a Dra. Heloísa de Andrade Carvalho, pelo seu exemplo de médica e de pesquisadora na área de ginecologia oncológica.

À Dra. Flávia Carolina Grosso Gabrielli, por toda a ajuda durante o planejamento e a execução do tratamento radioterápico no departamento de radioterapia do ICESSP.

À enfermeira da pesquisa clínica, Daniela Pereira, pela paciência e por toda a sua dedicação no acompanhamento das pacientes.

Às demais enfermeiras da pesquisa clínica que acompanharam as pacientes. O excelente trabalho, por elas realizado, foi essencial para o desfecho do estudo.

À Dra. Renata Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio, amiga e colega, pela incansável ajuda na coleta de dados e na análise estatística do estudo. A sua força e o seu sorriso fizeram-me acreditar que, com fé e foco, alcançamos os nossos objetivos.

À Acadêmica de medicina, Fernanda Nunes de Arruda, pela ajuda na análise dos dados de qualidade de vida.

À Prof.^a. Dra. Geertruida H. de Bock, do departamento de epidemiologia da universidade de Groningen, Holanda, por compartilhar seu conhecimento na análise dos dados de qualidade de vida.

Ao meu pai, Celso Severino da Silva Filho, que me inspirou e me despertou a paixão pela medicina. Agradeço todos os sacrifícios realizados para me proporcionar uma educação de qualidade.

À minha mãe, Maria Alda Cabral Severino da Silva, por todo o seu amor e dedicação à família.

Ao meu marido Roger Alves da Costa, pelo grande incentivo em realizar o doutorado.

Às pacientes e às suas famílias que confiaram no meu trabalho e aceitaram participar do estudo, em busca de melhorias no tratamento do câncer de colo do útero.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Dedicatória	
Agradecimentos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de símbolos	
Lista de abreviaturas e siglas	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Incidência.....	2
1.2 Fatores de Risco	2
1.3 Carcinogênese.....	3
1.4 Histologia	5
1.5 Estadiamento	6
1.6 Tratamento	7
1.6.1 Tratamento da doença inicial	7
1.6.2 Tratamento da doença localmente avançada	8
1.7 Qualidade de vida	12
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo primário	16
2.2 Objetivos secundários.....	16
3 PACIENTES E MÉTODOS	17
3.1 Pacientes	18
3.2 Tratamento	20
3.3 Avaliações	21
3.4 Análise estatística	23
4 RESULTADOS.....	25
4.1 Características das Pacientes	26
4.2 Análise de eficácia	29
4.3 Adesão ao tratamento	32

4.4 Segurança	34
4.5 Qualidade de vida	36
4.5.1 Adesão aos questionários de qualidade de vida	36
4.5.2 Medidas de qualidade de vida	37
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	50
7 REFERÊNCIAS	52
ANEXOS	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de Sedllis	8
Tabela 2 - Dados demográficos e características clínicas na população de Intenção de Tratar modificada.....	28
Tabela 3 - Primeiro local de recorrência na população de Intenção de Tratar modificada	31
Tabela 4 - Tratamento de radioterapia na população de Intenção de Tratar modificada	33
Tabela 5 - Eventos adversos agudos, apresentados pela população de segurança, classificados pelo CTCAE 4.0.....	35
Tabela 6 - Eventos adversos tardios, apresentados pela população de segurança e classificados pelo CTCAE 4.0.....	36
Tabela 7 - Escores das escalas de qualidade de vida	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Eventos moleculares da carcinogênese cervical.....	4
Figura 2. Estadiamento FIGO 2009	6
Figura 3. Estadiamento FIGO 2018	7
Figura 4: Desenho do estudo	18
Figura 5. CONSORT do estudo.....	26
Figura 6. Curva de Kaplan – Meier para Sobrevida Livre de Progressão	29
Figura 7. Melhor resposta ao tratamento ao longo do seguimento	30
Figura 8. Curva de Kaplan – Meier para Sobrevida Global.....	31
Figuras 9a-9j. Escores de qualidade de vida.....	42

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual
P	probabilidade de significância estatística
+	mais
>	maior
<	menor
≥	maior ou igual
%	por cento
+/-	mais ou menos
mg	miligramas
cm	centímetros
m ²	metro quadrado
mm ³	milímetros cúbicos
dL	decilitro
Gy	gray

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
5-FU	5- fluorouracil
AUC	Área sob a curva
BQT	Braquiterapia
CC	Câncer Cervical
CCLA	Câncer Cervical Localmente Avançado
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
D	Dia
DE	Doença Estável
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E1, E2, E6, E7	Regiões precoces 1-7 do papiloma vírus humano
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FA	Fosfatase Alcalina
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HB	Hemoglobina
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HPV	Papiloma Vírus Humano
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IQ	Interquartil
ITm	Intenção de Tratar modificada
LSN	Limite Superior da Normalidade
N	Número
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIC1	Lesão Intraepitelial Grau 1

OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>p53</i>	Gene supressor tumoral <i>p53</i>
PD	Progressão de Doença
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PF	Cisplatina e 5- fluorouracil
<i>pRB</i>	Gene do retinoblastoma
QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
QTN	Quimioterapia Neoadjuvante
QV	Qualidade de Vida
RC	Resposta Completa
RECIST	<i>International Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RM	Ressonância Magnética
RP	Resposta Parcial
RR	Risco Relativo
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TPF	Docetaxel, Cisplatina e 5-fluorouracil
TR	Taxa de Resposta
Vs	<i>Versus</i>

RESUMO

Costa SCS. *Estudo de fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução com cisplatina e gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O câncer cervical é o quarto mais comum no mundo e a quarta causa de morte por câncer em mulheres. A Quimiorradioterapia (QRT), com cisplatina, é o tratamento padrão para as pacientes com Câncer Cervical Localmente Avançado (CCLA). No entanto, 40% das pacientes apresentam recorrência da doença. A quimioterapia adjuvante, com gencitabina e cisplatina, aumenta a sobrevida global nesse grupo, com o aumento da toxicidade. O papel da Quimioterapia Neoadjuvante (QTN) no tratamento padrão com QRT permanece incerto. Conduziu-se um estudo clínico, a fim de investigar se a QTN, com cisplatina e gencitabina, seguida do tratamento QRT padrão, poderia melhorar os desfechos no CCLA. **PACIENTES E MÉTODOS:** Nesse estudo de fase II, as pacientes com CCLA (FIGO IIB-IVA) foram randomizadas para três ciclos de QTN, com cisplatina 50 mg/m² D1 e gencitabina 1000 mg/m² D1 e D8, seguidos do tratamento de QRT padrão, com cisplatina semanal na dose de 40 mg/m²/semana por seis semanas, associado à radioterapia pélvica, seguida de Braquiterapia (BQT), braço experimental, ou ao tratamento de QRT padrão, seguido de BQT, braço padrão. **OBJETIVOS:** O objetivo primário foi avaliar a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em três anos. Os objetivos secundários foram analisar a Taxa de Resposta (TR), o controle locorregional, em três anos; a Sobrevida Global (SG), em três anos; e a segurança e a Qualidade de Vida (QV). **RESULTADOS:** Entre julho de 2012 e julho de 2017, 107 pacientes foram randomizadas. As características das pacientes foram semelhantes entre os grupos. A mediana de idade foi 48 anos. A maioria das pacientes apresentava carcinoma de células escamosas (87,8%) e estadiamento FIGO IIB (43,9%) ou IIIB (44,8%). Após um seguimento mediano de 31,7 meses, no grupo QTN, a SLP em 3 anos foi 40,9% em comparação a 60,4% no grupo QRT (HR, 1,91;

IC 95%, 1,06 – 3,45; $P = 0,030$). Em três anos, no grupo QTN, a SG foi 60,7% *versus* 86,8% no grupo QRT (HR, 3,55; IC 95%, 1,42 – 8,91; $P = 0,007$). A taxa de resposta completa foi 56,3%, no grupo QTN e 80,3%, no grupo QRT ($P = 0,008$). A taxa de controle locoregional, em três anos, foi 63,4% no grupo QTN e 69,9%, no grupo QRT (HR, 1,56; IC 95%, 0,75–3,26; $P = 0,227$). As toxicidades foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, exceto a hipomagnesemia e a neuropatia que ocorreram com maior frequência no grupo QTN. Na maioria das escalas de QV, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. O grupo QTN apresentou escores menores na escala de sintomas de menopausa ($P = 0,034$) e maiores em função sexual/vaginal ($P = 0,012$), em comparação à QRT padrão. CONCLUSÃO: No CCLA, a incorporação de QTN, com cisplatina e gencitabina ao tratamento padrão de QRT, foi inferior ao tratamento padrão com QRT em termos de SLP, SG e TR. A toxicidade e a QV foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Descritores: Neoplasias do colo do útero; Radioterapia; Quimioterapia; Terapia neoadjuvante; Braquiterapia; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Costa SCS. *Phase II, non-comparative, prospective, randomized study of treatment with induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation or definitive chemoradiation in invasive locally advanced carcinomas of uterine cervix* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

BACKGROUND: Cervical cancer is the fourth most common cancer worldwide and the fourth most frequent cause of cancer death in women. Although chemoradiation with cisplatin (CRT) remains the standard treatment for patients with locally advanced cervical cancer (LACC), 40% of patients present disease recurrence. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin improves overall survival, with high toxicity. The role of the addition of neoadjuvant chemotherapy (NAC) to definitive CRT is still a matter of debate. We conducted a trial to investigate if NAC with cisplatin and gemcitabine followed by CRT would improve outcomes. **PATIENTS AND METHODS:** In this phase II trial, LACC patients (FIGO IIB-IVA) were randomized to 3 cycles of NAC with cisplatin 50 mg/m² D1 and gemcitabine 1000mg/m² D1 and D8 followed by standard CRT with weekly cisplatin 40mg/m²/week for 6 weeks plus pelvic radiotherapy followed by brachytherapy (BCT) or to the standard CRT and BCT alone. **OBJECTIVES:** The primary endpoint was 3-year progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were response rate (RR), 3-year locoregional control, 3-year overall survival (OS), safety and quality of life (QOL). **RESULTS:** Between July 2012 and July 2017, 107 patients were randomized. Patients characteristics were similar between groups. Median age was 48 years. The majority of the patients had squamous cell carcinoma (87.8%), and FIGO stage IIB (43.9%) or IIIB (44.8%). After a median follow-up of 31.7 months, NAC was associated with an inferior PFS, with 3-year PFS rates of 40.9% compared with 60.4% in the CRT arm (HR, 1.91; 95% CI, 1.06-3.45; P = .030). NAC was also associated with a lower OS (3-year OS, 60.7% vs 86.8%; (HR, 3.55; 95% CI, 1.42 – 8.91; P = .007). After treatment completion, complete response rates were 56.3% in the NAC arm and 80.3% in the CRT arm (P = .008). Three-year locoregional control rates were

63.4% in NAC arm and 69.9% in CRT arm (HR, 1.56; 95% CI, 0.75–3.26; $P = 0.227$). Toxicities were similar in both arms, with the exception of hypomagnesemia and neuropathy being more common with NAC. Comparing study arms, NAC showed statistically significant lower scores in menopausal symptoms ($P = .034$) and higher score in sexual/vaginal functioning ($P=.012$). For other scales, no difference between study arms was seen. **CONCLUSION:** This study has shown the addition of NAC consisting of cisplatin and gemcitabine to standard CRT is inferior to CRT alone for the treatment of LACC in PFS, OS and RR. Toxicity and QOL were similar in both arms.

Descriptors: Uterine cervical neoplasms; Radiotherapy; Chemotherapy; Neoadjuvant therapy; Brachytherapy; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Incidência

O Câncer Cervical (CC) é a quarta neoplasia maligna mais incidente e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo¹. As taxas de incidência variam em diferentes regiões. Oscilam entre 6/100 mil nas regiões mais desenvolvidas e entre 43,1/100 mil nas áreas menos desenvolvidas². No Brasil, é o terceiro câncer feminino mais comum com uma estimativa de 16.370 casos novos por ano para o biênio 2018-2019. Na região norte do país, o CC é considerado um grave problema de saúde pública. Com uma incidência estimada em 2.300 casos novos por ano, corresponde a 24,8% do total de neoplasias malignas em mulheres, nessa região³.

No período entre 2000-2009, foi conduzido, no Brasil, um estudo observacional com dados coletados a partir de Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Esse estudo analisou as características demográficas de 77.317 pacientes diagnosticadas com CC. O estudo mostrou, no diagnóstico, uma idade média de 49,2 anos, em que 55,3% das participantes tinham idade inferior a 50 anos; existia um predomínio de cor parda (47,9%); apresentavam baixo nível de escolaridade, em que 49% tinham ensino fundamental incompleto; e 51,5% das pacientes se declararam casadas⁴.

1.2 Fatores de Risco

A infecção crônica, pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), é o principal fator de risco e o elemento fundamental na carcinogênese da doença, principalmente, as infecções pelos subtipos 16 e 18⁵. Por essa razão, as condições, relacionadas à transmissão e ao contato com o vírus, são os fatores de risco no desenvolvimento da doença, tais como: o início precoce da vida sexual, os múltiplos parceiros e o baixo nível sócio econômico. Estudos mostram que o uso de anticoncepcionais orais, o tabagismo e outras infecções sexualmente transmissíveis estão, igualmente, relacionados a um maior risco no desenvolvimento de CC⁶⁻⁹. No entanto, o risco do tabagismo parece estar restrito ao carcinoma de células escamosas, como observado por Appleby e

colaboradores¹⁰. As condições de imunossupressão crônica, como infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), são importantes fatores de risco para o CC¹¹. As mulheres HIV positivas apresentam uma maior prevalência de HPV de alto risco, maiores taxas de infecção persistente por HPV de alto risco, maior incidência de lesões intraepiteliais de alto grau e de CC quando comparadas a mulheres HIV negativas¹²⁻¹⁴.

Após a implantação de programas de vacinação contra o HPV, observa-se um decréscimo na incidência de lesões precursoras ao câncer. Uma revisão sistemática e meta-análise mostraram que, após um período entre 5 e 8 anos da vacinação populacional, a prevalência de infecção pelos HPV 16 e 18 diminuiu 83%, Risco Relativo (RR), 0,17; IC 95%, 0,11 a 0,25) naquelas mulheres situadas na faixa etária entre 13 e 19 anos e diminuiu 66% (RR, 0,34; IC 95%, 0,23 a 0,49) naquelas entre 20 e 24 anos. Após um período entre 5 e 9 anos, observou-se uma diminuição de 51% na incidência de lesões intraepiteliais de alto grau (RR, 0,49; IC 95%, 0,42 a 0,58) em mulheres entre 15 e 19 anos e de 31% (RR, 0,69; IC 95%, 0,57 a 0,84), entre 20 e 24 anos¹⁵.

1.3 Carcinogênese

O HPV é um vírus de DNA composto por, aproximadamente, sete mil e quinhentos pares de base. Dentre os subtipos descritos, quarenta estão relacionados com as infecções genitais em seres humanos. Esses subtipos estão divididos em dois grupos, com base no potencial de risco de desenvolvimento de câncer. O grupo de baixo risco corresponde aos subtipos: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, e 81. O grupo de alto risco corresponde aos subtipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 68¹⁶. O genoma do vírus possui três regiões, as quais são: a região regulatória (*LCR-long control region*), a região precoce (*E-early*) e a região tardia (*L-late*). A região precoce é constituída por genes que codificam as proteínas envolvidas na replicação e na transcrição do DNA (*E1* e *E2*), bem como as envolvidas na transformação celular (*E5*, *E6* e *E7*). A região tardia codifica as proteínas da estrutura do capsídeo viral (*L1* e *L2*). A carcinogênese, induzida pelo HPV, envolve, principalmente, três

genes, *E2*, *E6* e *E7*, conforme demonstrado na Figura 1. O gene *E2* controla a transcrição dos outros dois genes e, no momento da integração do DNA do HPV no genoma humano, ocorre a inativação de *E2* e o consequente aumento da expressão de *E6* e *E7*. As proteínas *E6* e *E7* codificadas inativam os genes supressores tumorais p53 e pRB, resultando em proliferação celular. Essas proteínas também atuam em outros mecanismos de crescimento celular, no controle de apoptose e de evasão do sistema imune, facilitando a proliferação de células infectadas e a progressão tumoral¹⁷.

Fonte: Adaptado de Gupta SM *J Biomed Sci.* 2019; 26: 28.

Legenda - A infecção persistente pelo HPV de alto risco leva à integração do DNA do HPV no genoma do hospedeiro e à superexpressão dos oncogenes *E6* e *E7*. A interação *E6* e *E7*, com várias vias, desempenha um papel fundamental na progressão da carcinogênese.

Figura 1. Eventos moleculares da carcinogênese cervical

Nogueira Dias Genta ML e colaboradores avaliaram o genótipo do HPV em 292 pacientes com diagnóstico de CC, as quais foram atendidas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) entre os anos de 2008 e 2014. O DNA do HPV foi detectado em 84% dos casos. As frequências encontradas foram: HPV 16 (64%), HPV 18 (10%), HPV 33-58 (7%), HPV45 (5%), outros subtipos

de alto risco (11%). Onze pacientes (4%) tiveram mais de um subtipo detectado no tumor, resultando em um pior prognóstico. A Sobrevida Global das pacientes com os subtipos mais comuns (HPV 18 e HPV 16), não foi diferente em comparação aos outros subtipos¹⁸.

Considerando-se que a infecção pelo HPV esteja presente em 95% dos CC e que apenas 1% das mulheres infectadas desenvolvem a doença, entende-se que a carcinogênese do CC é complexa e envolve múltiplos fatores, relacionados ao subtipo do HPV e às condições do hospedeiro^{19,20}. A maioria das mulheres infectadas eliminam o vírus em um período de trinta e seis meses. Em 10% dos casos, a infecção se torna persistente e o epitélio fica susceptível ao desenvolvimento do câncer^{21,22}. A infecção crônica pelo HPV pode resultar em diferentes graus de anormalidades celulares, desde as lesões intraepiteliais de baixo grau até um câncer invasivo. As mulheres com neoplasia intraepitelial de baixo grau (NIC1), em 49% dos casos, apresentam regressão da lesão em seis meses e em mais 50% dos casos, em até doze meses. As pacientes com persistência de NIC1, após seis meses, apresentam risco de 4% de evoluírem para lesão de alto grau²³. Por outro lado, os dados de uma coorte retrospectiva mostram que 30% das mulheres, portadoras de lesões intraepiteliais de alto grau sem tratamento adequado, evoluem para CC em um seguimento de 30 anos²⁴.

1.4 Histologia

Os dois principais tipos de CC são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma, os quais representam 64.5% e 28.9% dos carcinomas cervicais respectivamente²⁵. Os resultados de um estudo, realizado em território nacional, uma coorte retrospectiva, 51.842 mulheres com diagnóstico de CC invasivo, confirmam o predomínio do tipo histológico carcinoma de células escamosas (87,8%), seguido do adenocarcinoma (12,2%). As características demográficas foram diferentes entre as duas histologias. As pacientes que apresentavam carcinoma de células escamosas eram mais jovens, predominantemente solteiras e com menor nível de escolaridade. A prevalência de negras ou pardas foi maior naquelas pacientes com carcinoma de células escamosas. Outrossim, o consumo de álcool e tabaco foi mais frequente nesse

grupo. O estadiamento inicial foi diferente entre as histologias: a doença inicial (FIGO I) foi observada em 33,3% dos adenocarcinomas e em 21,3% dos carcinomas de células escamosas, $p < 0,001$ ²⁶.

1.5 Estadiamento

Até recentemente, o estadiamento, utilizado no CC, era o estadiamento da FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) de 2009, (Figura 2). Era baseado, essencialmente, na avaliação clínica, considerando a reprodutibilidade nas áreas de concentração da maioria dos casos²⁷. Em 2018, em sua última revisão, a FIGO passou a adotar achados patológicos e exames de imagem, com a finalidade de definir o estadiamento da doença, (Figura 3)²⁸. A utilização de Ressonância Magnética (RM), de Tomografia Computadorizada (TC) e/ou de Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET-CT), agrega uma acurácia prognóstica maior e contribui para o planejamento terapêutico mais preciso^{29,30,31}.

Estádio	Características clínicas
I Ia - Ia1 - Ia2 Ib - Ib1 - Ib2	tumor limitado ao colo uterino tumor com invasão profunda de ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm tumor com invasão profunda de ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm tumor com invasão profunda de $\leq 3-5$ mm e extensão ≤ 7 mm tumor maior que Ia2, mas limitado ao colo tumor visível ≤ 4 cm tumor visível > 4 cm
II IIa - IIa1 - IIa2 IIb	tumor invadindo além do útero, sem atingir parede pélvica e/ou o terço inferior da vagina sem invasão dos paramétrios menor que 4 cm maior que 4 cm com invasão dos paramétrios
III - IIIa - IIIb	Extensão à parede pélvica e/ou envolvimento do 1/3 inferior da vagina e/ou hidronefrose ou rim não funcionante Envolvimento do 1/3 inferior da vagina, sem envolvimento da parede pélvica Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
IV - IVa - IVb	Extensão além da pélvis ou envolvimento da mucosa do reto ou vagina Envolvimento de órgãos adjacentes Envolvimento de órgãos à distância

Figura 2. Estadiamento FIGO 2009

Estádio	Características clínicas
I	tumor limitado ao colo uterino
Ia	tumor com invasão de ≤ 5 mm em profundidade
- Ia1	tumor com invasão ≤ 3 mm em profundidade
- Ia2	tumor com invasão de $\leq 3-5$ mm em profundidade
Ib	tumor maior que Ia2, mas limitado ao colo
- Ib1	tumor visível ≥ 5 mm
- Ib2	tumor visível ≥ 2 cm e < 4 cm
- Ib3	tumor ≥ 4 cm
II	tumor invadindo além do útero, sem atingir parede pélvica e/ou o terço inferior da vagina
Ila	sem invasão dos paramétrios
-Ila1	< 4 cm
-Ila2	≥ 4 cm
Ilb	com invasão dos paramétrios
III	Extensão à parede pélvica e/ou envolvimento do 1/3 inferior da vagina e/ou hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
- IIIa	Envolvimento do 1/3 inferior da vagina, sem envolvimento da parede pélvica
- IIIb	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
- IIIc	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
→ IIIc1	Envolvimento de linfonodos pélvicos
→ IIIc2	Envolvimento de linfonodos para-aórticos
IV	Extensão além da pélvis ou envolvimento da mucosa do reto ou vagina
- IVa	Envolvimento de órgãos adjacentes
- IVb	Envolvimento de órgãos à distância

Figura 3. Estadiamento FIGO 2018

1.6 Tratamento

1.6.1 Tratamento da doença inicial

A base do tratamento do CC inicial, definido como estadiamento FIGO 2018 IA1 a IB2, é a cirurgia. As mulheres, com doença microscópica e com invasão do estroma ≤ 3 mm em profundidade (FIGO IA1), podem ser tratadas com biópsia em cone ou histerectomia extrafascial. Para pacientes com CC estadiamento FIGO IA2 a IB2, o tratamento cirúrgico padrão recomendado é a histerectomia radical modificada que inclui a retirada do útero, do colo do útero, do terço superior da vagina e dos paramétrios e a linfadenectomia pélvica³². A preservação dos ovários pode ser considerada em mulheres jovens,

principalmente, em casos com histologia de células escamosas. O risco de acometimento ovariano é baixo, ou seja, 0,8% no carcinoma de células escamosas e 5% no adenocarcinoma³³.

A Radioterapia (RT) pélvica adjuvante pós-operatória é indicada para as pacientes classificadas como risco intermediário. A classificação em risco intermediário baseia-se nos critérios de Sedllis, conforme descrito na Tabela 1. A RT pélvica adjuvante diminuiu as taxas de recorrência da doença nessa população, conforme demonstrado em estudo de fase III³⁴. Quando as pacientes são classificadas como alto risco pós-operatório, definido pela presença de linfonodos comprometidos e/ou margem comprometida e/ou paramétrio comprometido, a Quimiorradioterapia (QRT), baseada em platina, aumenta a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e a Sobrevida Global (SG) e deve ser indicada nesse subgrupo³⁵.

Tabela 1 - Critérios de Sedllis

Presença de invasão vascular linfática e invasão profunda do estroma, maior que 1/3 e tumor de qualquer tamanho.
Presença de invasão vascular linfática e invasão média do estroma, até 1/3 e tumor ≥ 2 cm.
Presença de invasão vascular linfática e invasão superficial do estroma, menor que 1/3 e tumor ≥ 5 cm.
Ausência de invasão vascular linfática e invasão do estroma $\geq 1/3$ e tumor ≥ 4 cm.

1.6.2 Tratamento da doença localmente avançada

Desde 1999, o tratamento padrão do Câncer Cervical Localmente Avançado (CCLA) é a quimiorradioterapia, ou seja, radioterapia pélvica associada à Quimioterapia (QT) concomitante baseada em platina. A incorporação de cisplatina concomitante à RT mostrou-se superior à RT exclusiva em ao menos cinco estudos randomizados³⁵⁻³⁹. Nesses estudos,

observou-se uma redução no risco de morte de 30 a 50% nas pacientes que receberam QRT. Os dados de uma revisão sistemática e meta-análise mostram que o ganho absoluto em SG, em cinco anos, observado com a combinação de RT e de quimioterapia com cisplatina, foi de 6%, 66% com QRT versus 60% com RT isolada [(*Hazard Ratio* (HR), 0,81; intervalo de confiança (IC) 95%, 0,71 a 0,91; $P = 0,0006$)]. Esse benefício foi inversamente proporcional ao estadiamento: 10% de ganho em SG, em cinco anos, nos estágios IB-IIA, 7% no estágio IIB e 3% naqueles III-IVA⁴⁰.

Considerando a menor representatividade de pacientes com estadiamento FIGO III-IVA nos estudos de QRT, bem como o resultado da meta-análise acima descrita, o benefício da adição da platina, em paciente com doença de maior volume (III-IVA), parecia incerto. Até que um estudo conduzido por pesquisadores indianos randomizou 850 pacientes estadiamento FIGO IIB para receber radioterapia isolada *versus* a radioterapia concomitante à cisplatina semanal. Após um seguimento mediano de 88 meses, observou-se um benefício em SLD e SG a favor da adição da quimioterapia nesse grupo (52,3% *versus* 43,8%, $P = 0,03$ e 54,0% *versus* 46,0%, $p = 0,03$, respectivamente). Esse resultado traduziu-se em benefício absoluto de 8,5% em SLD e de 8% em SG e consolidou a RT concomitante à quimioterapia baseada em platina como tratamento padrão do câncer do colo do útero mesmo em estágios mais avançados da doença⁴¹.

A cisplatina associada ao 5-fluorouracil (5-FU) foi o braço comparativo mais estudado no cenário aqui discutido. Entretanto, estudo randomizado de fase III não mostrou diferença em SLP e SG entre a cisplatina isolada *versus* a combinação de cisplatina e 5-FU concomitante à RT. Ademais, ambos os braços de tratamento, contendo cisplatina, foram superiores ao braço de RT associada à hidroxiuréia³⁶. Portanto, pela menor toxicidade e por uma melhor conveniência, a cisplatina 40mg/m²/semana, durante 6 semanas concomitante à radioterapia, tem sido considerada o esquema padrão para o tratamento do CCLA.

Nos casos de contraindicação do uso da cisplatina, pode-se considerar a utilização de carboplatina (AUC 2) semanal por 6 semanas que tem perfil de toxicidade manejável, apesar de benefício incerto em sobrevida. Os dados são limitados e são, em sua maioria, retrospectivos e não randomizados^{42,43}.

No decorrer dessas últimas duas décadas, houve pouca evolução do tratamento do CCLA e, em torno de 40% das pacientes com CCLA, tratadas com QRT baseada em cisplatina, apresentam recidiva da doença local, metástases a distância ou ambas. Nesse cenário de doença recidivada ou metastática, o tratamento é, em geral, paliativo com sobrevida mediana em torno de 12 a 17 meses^{44,45}.

Diante da prevalência e da morbimortalidade da doença, novas abordagens terapêuticas são estudadas com o objetivo de aumentar as taxas de cura da doença. Em 2011, Dueñas-González publicou os resultados de um estudo de fase III que avaliou a intensificação do tratamento com a adição de gencitabina ao esquema padrão de QRT, seguido de quimioterapia sistêmica adjuvante com dois ciclos de cisplatina e gencitabina. A SLP, em três anos, foi significativamente maior no braço experimental em comparação ao tratamento padrão (74,4% *versus* 65%, respectivamente $P = 0,029$) Todavia, apesar do estudo mostrar, igualmente, um aumento da Sobrevida Global no braço experimental comparado ao braço padrão (HR, 0,68; IC 95%, 0,49 a 0,95; $P = 0,02$), houve um significativo aumento da toxicidade e essa modalidade de tratamento não foi incorporada mundialmente⁴⁶. Ademais, não foi possível determinar se o ganho observado foi decorrente da intensificação da quimioterapia radiosensibilizante ou da realização de quimioterapia adjuvante.

A Quimioterapia Neoadjuvante (QTN) é definida como a realização de quimioterapia sistêmica antes do tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia). É uma estratégia utilizada, como parte do tratamento, em alguns tipos de neoplasias malignas. Os objetivos da realização de QTN é a redução do tamanho tumoral com a finalidade de um tratamento cirúrgico mais conservador e menos mórbido, assim como tratar, de maneira precoce, eventuais micro metástases. Com a QTN, é possível avaliar, objetivamente, a sensibilidade da célula tumoral à quimioterapia e, desse modo, obter importantes informações prognósticas da doença. No câncer de mama, a QTN é amplamente utilizada no tratamento da doença localmente avançada. Apesar das altas taxas de resposta e do aumento do número de cirurgias conservadoras, a QTN, seguida de cirurgia em câncer de mama, não é superior à cirurgia primária, seguida de quimioterapia adjuvante, em termos de SLP e SG^{47,48}. No câncer ginecológico, a QTN é utilizada, com

frequência, no tratamento do carcinoma epitelial de ovário de alto grau avançado. Nesse cenário, a QTN resulta em uma menor incidência de complicações pós-operatórias e em uma maior taxa de citorredução ótima. Entretanto, assim como observado no câncer de mama, a QTN não aumenta a SG em carcinoma ovariano^{49,50}.

Antes da QRT tornar-se o tratamento padrão, a QTN foi estudada, como parte do tratamento do CCLA, nas décadas de 80 e 90. Sete estudos prospectivos randomizados compararam a QTN baseada em cisplatina, seguida de RT exclusiva ao tratamento com RT exclusiva em CCLA. Apesar das taxas de resposta de 42-61%, esses estudos não demonstraram o benefício da QTN no controle loco-regional e na sobrevida⁵¹⁻⁵⁷. Os regimes incluíram combinações de drogas com perfil de toxicidade desfavorável, não mais utilizados no tratamento atual do CC, como: cisplatina, vincristina, metotrexate e clorambucil⁵¹; cisplatina, vincristina, bleomicina e mitomicina⁵²; cisplatina, vimblastina e bleomicina⁵³; cisplatina, bleomicina e ifosfamida⁵⁴; cisplatina e epirrubicina⁵⁵; cisplatina e 5- fluorouracil ⁵⁶; e cisplatina, vincristina e bleomicina⁵⁷.

O papel da QTN, seguido de cirurgia, foi avaliado em uma meta-análise que incluiu seis estudos que randomizaram pacientes com estadiamento FIGO IB a IIIB para QTN baseada em cisplatina, seguida de cirurgia versus cirurgia isolada. A realização de QTN resultou em maior SG (HR, 0,77; IC 95%, 0,62 a 0,96; P = 0,02) e maior SLP (HR, 0,75; IC 95%, 0,61 a 0,93; P = 0,0028)⁵⁸. Recentemente, um estudo de fase III randomizou 633 pacientes com CC estadiamento FIGO IB2, IIA, IIB para três ciclos de quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel a cada 21 dias, seguidos de histerectomia radical versus o tratamento de QRT padrão. A SLP, em cinco anos, objetivo primário do estudo, foi inferior no grupo de pacientes tratadas com QTN, seguida de cirurgia, 69.3% em comparação a 76.7% no grupo QRT (HR, 1,38; CI 95% 1,02 a 1,87; P = 0.038), sem diferença em SG, em cinco anos, 75,4% e 74,7%, respectivamente (HR, 1,025; IC 95%, 0,752 a 1.398; P = 0,87)⁵⁹.

Até o momento, o tratamento, com QTN seguido de QRT, foi pouco estudado. Um estudo brasileiro de fase II, de braço único, investigou a realização de QTN com cisplatina e gencitabina, seguida do tratamento padrão de QRT com

cisplatina. A Taxa de Resposta (TR) global e a SLP, em três anos, observadas foram de 81% e 53,9%, respectivamente⁶⁰. Outro estudo de fase II, de braço único, mostrou resultados semelhantes com um esquema neoadjuvante de carboplatina e paclitaxel semanal, seguido de QRT⁶¹.

A realização de QTN, para o tratamento do CCLA, pode ser uma estratégia importante em países em desenvolvimento como o Brasil, onde a incidência do CCLA é alta e o número de equipamentos de radioterapia é insuficiente⁶². Esta insuficiência pode levar a atrasos no início do tratamento radioterápico, o que se torna um importante fator de mau prognóstico⁶³. Caso fosse comprovado o benefício da quimioterapia sistêmica neoadjuvante, a doença poderia ser tratada de maneira precoce e os sintomas, como dor pélvica de difícil controle, sangramento vaginal com necessidade de transfusões frequentes e quadros de insuficiência renal pós-renal, poderiam ser evitados ou minimizados.

1.7 Qualidade de vida

A Qualidade de Vida (QV) é um conceito amplo e subjetivo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a QV como a percepção do indivíduo sobre a sua posição no mundo, tomando-se por base a sua cultura e os seus valores e levando-se em consideração os seus objetivos, as suas expectativas, os padrões e as preocupações. Essa definição inclui seis domínios: a saúde física, o estado psicológico, os níveis de independência, o relacionamento social, as características ambientais e o padrão espiritual⁶⁴. O diagnóstico e o tratamento do câncer envolvem mudanças em vários aspectos do cotidiano dos pacientes. Comumente, o diagnóstico de uma doença grave resulta em sentimentos, como o medo, a culpa, a tristeza e a angústia que podem vir acompanhados de transtornos de ansiedade e de depressão, interferindo, negativamente, na qualidade de vida. Adicionalmente, os tratamentos cirúrgicos, muitas vezes extensos e com danos estéticos e funcionais, associados aos efeitos colaterais de um tratamento quimioterápico e radioterápico, podem provocar prejuízos significativos no bem estar dos sobreviventes. Os pacientes com CC, frequentemente, apresentam toxicidades tardias ao tratamento que necessitam ser monitoradas e tratadas ao longo do seguimento. A neuropatia periférica, a

hipoacusia e o zumbido são possíveis efeitos colaterais secundários da cisplatina que podem limitar a funcionalidade do indivíduo. As alterações actínicas, decorrentes do tratamento radioterápico, são comuns e podem causar sintomas crônicos, como a disúria, a incontinência urinária, a hematúria, as cólicas abdominais, os quadros intestinais suboclusivos, a enterorragia, a estenose de vagina, entre outros. Ademais, grande parte das pacientes com CC são mulheres jovens e a menopausa precoce, induzida pela radioterapia, causa sintomas, como os fogachos, a perda de libido e o ressecamento vaginal que prejudicam a sexualidade dessas pacientes ⁶⁵. Portanto, é de suma importância, o estudo do impacto do tratamento na qualidade de vida das pacientes, no intuito de identificar os principais aspectos a serem tratados do ponto de vista emocional e orgânico, para, assim, minimizar o sofrimento e restaurar a satisfação pessoal. Esse é um tema em crescente ascensão em estudos clínicos. Avaliar a QV, em estudos de fase II, é uma estratégia relevante na identificação dos sintomas, relacionados ao tratamento com impacto negativo para a paciente, e na intervenção precoce com a elaboração de ferramentas para manejo dos eventos adversos.

Existem alguns instrumentos, descritos na literatura, que permitem a avaliação da qualidade de vida do paciente oncológico. Dentre eles, um dos mais utilizados é o da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire “Core” 30* (EORTC-QLQ-C30) versão 3.0. Esse instrumento inclui: cinco escalas funcionais, função física, função cognitiva, função emocional, função social e desempenho de papéis; três escalas de sintomas, fadiga, dor, náuseas e vômitos; uma escala de QV e de saúde global; seis outros itens que avaliam os sintomas comumente relatados por doentes com câncer, como a dispneia, a falta de apetite, a anorexia, a insônia, a constipação e a diarreia; e uma escala de avaliação do impacto financeiro do tratamento e da doença. Os escores das escalas e das medidas variam de zero a 100⁶⁶. Para a avaliação de qualidade de vida em CC, é disponibilizado o módulo cervical QLQ-CX24 que inclui quatro escalas funcionais e cinco escalas de sintomas. Nas escalas funcionais, duas escalas destinam-se, apenas, a um subconjunto de pacientes sexualmente ativas. Os escores mais altos nas escalas funcionais e o estado de saúde global indicam um melhor

funcionamento, enquanto os escores mais altos nas escalas de sintomas indicam uma sintomatologia maior e efeitos adversos⁶⁷.

Nesse contexto, conduziu-se um estudo de fase II, prospectivo e randomizado, para avaliar a eficácia e a segurança da quimioterapia sistêmica neoadjuvante, seguida de QRT no tratamento do CCLA, bem como o impacto do tratamento na QV da paciente. O registro do estudo no *Clinical trials* é NCT01973101.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Determinar a Sobrevida Livre de Progressão, em três anos, de pacientes com diagnóstico de carcinoma invasivo da cérvix uterina localmente avançado, tratadas com quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e gencitabina, seguida do tratamento padrão com quimiorradioterapia ou submetidas ao tratamento padrão de quimiorradioterapia exclusiva.

2.2 Objetivos secundários

Determinar a taxa de resposta, a taxa de controle locorregional, em três anos, a Sobrevida Global, em três anos, a incidência de toxicidade aguda e tardia e avaliar a qualidade de vida em ambos os grupos de tratamento.

3 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo CIRCE é um estudo de fase II aberto e randomizado, conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). As pacientes foram randomizadas 1:1 para quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e gencitabina, seguida do tratamento padrão com quimiorradioterapia (braço experimental) ou randomizadas para o tratamento com quimiorradioterapia exclusiva (braço padrão). O desenho do estudo está descrito na Figura 4. A randomização foi feita por uma lista aleatória, gerada por computador.

Legenda: * Estadiamento FIGO 2009 (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) complementado por imagem; D, dia; RT, Radioterapia; BQT, Braquiterapia.

Figura 4: Desenho do estudo

3.1 Pacientes

Os seguintes critérios de inclusão foram definidos para a seleção das pacientes:

- pacientes com carcinoma invasivo de colo de útero, localmente avançado, estadiamento IIB-IVA estabelecido pelo estadiamento de 2009²⁷ da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO 2009), complementado pela 7ª *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e o sistema *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)⁶⁸. Para o estadiamento, baseado na AJCC, foram realizados os seguintes exames: Ressonância Magnética (RM) de pelve ou Tomografia Computadorizada (TC) de pelve, se RM contraindicada; TC de abdômen superior; e Radiografia (RX) do tórax. Em caso de diferença entre os dois sistemas de estadiamento, foi considerado o maior;

- idade > que 18 anos e < 70 anos;
- status de desempenho, de acordo com o *Eastern Cooperative Group* (ECOG de 0-2), (Anexo A) ⁶⁹;
- funções orgânicas adequadas, com *clearance* de creatinina (estimado ou medido) ≥ 60 ml/min ou creatinina sérica < 1,2 mg/dl; hemoglobina ≥ 10 g/dl; leucócitos ≥ 3.000 ; neutrófilos ≥ 1.500 ; plaquetas ≥ 100.000 ; bilirrubina sérica total <1, 25 x Limite Superior da Normalidade (LSN); Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO); e Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) < 2.5 x LSN; fosfatase alcalina < 1.5 LSN;
- ausência de comprometimento de linfonodos para-aórticos (avaliação radiológica ou por biópsia, a critério do investigador);
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Anexo E).

Os seguintes critérios de exclusão foram definidos:

- cirurgia prévia para tratamento do tumor primário;
- metástases à distância;
- ECOG > 2;
- neuropatia periférica, conhecida de grau >2 pelo *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versão 4.0;
- insuficiência cardíaca congestiva não controlada; infecção ativa e não controlada; outros tratamentos para o câncer concomitantes, doença arterial coronariana clinicamente significativa e não controlada; condição médica ou psicológica que não permitam a aderência do paciente ao estudo ou o fornecimento do TCLE;
- alergia conhecida a quaisquer dos componentes do tratamento; participação concomitante em qualquer outro estudo;
- gestação;
- mulheres em idade fértil que recusam a utilização de um método contraceptivo adequado;

- história de neoplasia maligna prévia, exceto carcinoma basocelular da pele ou carcinoma pré-invasivo da cérvix uterina;
- recusa de assinar o TCLE.

3.2 Tratamento

O esquema de QTN utilizado foi cisplatina 50 mg/m² no D1 e gencitabina 1000 mg/m² no D1 e no D8, a cada 21 dias, por três ciclos. A QRT foi iniciada entre três e quatro semanas após o último ciclo de quimioterapia neoadjuvante.

O tratamento padrão de QRT utilizado foi cisplatina 40 mg/m² semanal por seis semanas, concomitante à radioterapia pélvica, seguida de braquiterapia. O protocolo de RT utilizado foi radioterapia conformacional em campos pélvicos, com dose de 45 Gy a 50.4 Gy, divididos em 25 a 28 sessões. A partir da terceira semana de RT, as pacientes eram examinadas semanalmente e a Braquiterapia (BQT) de alta taxa de dose foi realizada nas pacientes com geometria adequada para o procedimento, em quatro frações semanais de 7 ou 7,5 Gy, dose total no ponto A de 28 Gy a 30 Gy. As pacientes não candidatas à BQT receberam um reforço de dose de RT externa até 14 Gy, direcionado a toda área tumoral, ou seja, linfonodos, paramétrios e tumor primário. Nas pacientes que realizaram BQT e que tinham comprometimento de linfonodos e de paramétrio extenso, foi permitido o reforço de 10 a 14 Gy nessas regiões.

O planejamento da RT, das pacientes que receberam a QTN, foi realizado antes do início do tratamento, sem mudança de campo ou de dose, independentemente da resposta tumoral. Durante a fase de QRT, foi permitido substituir a cisplatina por carboplatina (AUC 2) semanal, para as pacientes que apresentaram contraindicação à cisplatina por disfunção renal ao longo do tratamento.

O tratamento foi descontinuado nos casos de progressão de doença, de retirada do TCLE ou de toxicidade limitante. A redução de dose foi permitida de acordo com os parâmetros pré-definidos em protocolo. Com relação à toxicidade hematológica, durante a fase de QTN, tanto no D1 quanto no D8, a quimioterapia foi suspensa temporariamente em pacientes que apresentavam contagem

absoluta de neutrófilos 500 - 999/mm³ e plaquetas 50.000 - 74.999/mm³, até que houvesse resolução do quadro para neutrófilos >1.000/mm³ e plaquetas > 75.000/mm³. Em seguida, a QTN era reiniciada com redução de 25% da dose. Quando se apresentava o seguinte quadro: neutrófilos < 500/mm³ ou plaquetas < 50.000/mm³, a QTN era suspensa em definitivo e a paciente seguia com QRT padrão com cisplatina semanal. Durante a fase de QRT, a quimioterapia com cisplatina foi descontinuada temporariamente quando a contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm³ ou níveis de plaquetas < 50.000/mm³ e era reiniciada quando as contagens subissem acima desses níveis. Com relação à toxicidade não hematológica, durante ambas as fases do tratamento, não era necessário ajuste de dose em caso de toxicidade não-hematológica graus 1 ou 2. Em caso de ocorrência de toxicidade grau 3 ou grau 4, o tratamento era temporariamente suspenso e reiniciado com redução de 25% da dose em caso de resolução das toxicidades ou retorno para grau 1. Durante todo o tratamento, foi permitido o uso de fator de crescimento de colônias de granulócitos, conforme a necessidade e a decisão do investigador.

3.3 Avaliações

Durante o tratamento, as pacientes foram avaliadas com exame clínico e com exames de laboratório da seguinte maneira: no início do estudo, antes de cada ciclo de QTN; semanalmente, durante a QRT; e em uma semana e oito semanas, após o final da QRT. Após o término do tratamento, as pacientes foram avaliadas com exame clínico e com exames de laboratório, a cada três meses, até os dois anos e, a cada seis meses, até os cinco anos. A cada seis meses, o exame ginecológico foi realizado com colpocitologia oncológica anual. Os eventos adversos foram avaliados, a cada visita, pelo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE, versão 4.0. A toxicidade aguda foi definida como a ocorrência de eventos adversos até 30 dias do final do tratamento e a toxicidade tardia, como os eventos que ocorreram ao longo do seguimento após esse período.

Os exames de imagem, RM da pelve ou TC da pelve, em caso de contraindicação à RM, a TC de abdômen e o RX de tórax foram realizados antes

da randomização, entre a QTN e a QRT, oito semanas após o término da QRT, a cada três meses, por dois anos e depois, a cada seis meses, por três anos. A avaliação de resposta e a progressão de doença foram avaliadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1⁷⁰. A TC de tórax foi solicitada quando da existência de sintomas respiratórios, de anormalidades, detectadas ao RX de tórax, ou a critério do investigador, em caso de suspeita de doença metastática.

As avaliações de QV foram realizadas por meio do questionário da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, QLQ-C30), (Anexo B)⁶⁶, e seu módulo para câncer cervical QLQ C-24, (Anexo C)⁶⁷. O módulo QLQ-C30 avalia a saúde global, cinco escalas funcionais, três escalas de sintomas e seis outros itens, totalizando quinze escalas. Em 2016, a EORTC acrescentou um escore sumário que compreende uma média de treze das quinze escalas do QLQ-C30. A avaliação de saúde global e as dificuldades financeiras foram excluídas⁷¹. No grupo da QTN, os questionários foram aplicados no D1 de cada ciclo de QTN; antes do início da QRT; a cada 15 dias durante a QRT; em até 7 dias após o término da QRT; e nos meses 3,6 e 12 durante o seguimento. No grupo de QRT padrão, os questionários foram aplicados antes do início da QRT; a cada 15 dias durante o tratamento; em até 7 dias após o término do tratamento; e nos meses 3,6 e 12 durante o seguimento. Ao receber o questionário, a paciente era orientada por um profissional de saúde, devidamente treinado, a responder as perguntas sem a preocupação de respostas corretas ou incorretas. Para as pacientes iletradas ou com deficiência visual severa, o questionário era aplicado pelo profissional de saúde ou pelo acompanhante da paciente, com o cuidado para que não houvesse qualquer interferência na resposta. Foram consideradas significantes, as variações maiores que 10% em comparação ao escore basal da paciente. A análise da QV foi objeto de Projeto de Iniciação Científica, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), protocolo 2016/16568-4.

3.4 Análise estatística

O objetivo primário do estudo foi avaliar a SLP, em três anos. A SLP foi definida como o tempo da randomização até a data da progressão de doença ou de morte. As pacientes, que não apresentaram esses eventos, foram censuradas no momento do último acompanhamento. Os desfechos secundários foram: taxa de Resposta Completa (RC), taxa de controle locorregional em 3 anos, SG, segurança e qualidade de vida. A taxa de RC foi definida pela proporção de pacientes que apresentaram Resposta Completa Radiológica (RECIST) e por exame físico ginecológico ao longo do seguimento, após a conclusão de todo o tratamento. A taxa de controle locorregional foi definida pela proporção de pacientes livres de recidiva local e de linfonodos pélvicos. A SG foi definida pelo tempo da randomização do estudo até a morte por qualquer causa.

A SLP, em três anos, estimada foi de 78% no braço de QTN e de 50% no braço de QRT exclusiva. Considerando um erro tipo I bicaudado de 0,05 e um poder de 80%, para detectar uma diferença significativa na SLP em três anos, seriam necessários 36 eventos e uma amostra de 98 pacientes. Prevendo uma taxa de abandono de 10%, definiu-se uma amostra de 110 pacientes, em que 55 iriam para cada braço.

A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas comparadas pelo teste de *log-rank*. As variáveis quantitativas foram comparadas entre os dois braços, por intermédio do teste t-Student, enquanto as variáveis qualitativas, por meio do teste Qui-Quadrado. Os valores de P inferiores a 0,05 foram considerados, estatisticamente, significativos. As análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata, versão 14, (StataCorp, Texas, 2015).

As taxas de resposta, aos questionários de QV, foram calculadas de acordo com o grupo de tratamento e com o período de tempo. As escalas dos questionários QLQ-C30 e CX-24 foram transformadas, linearmente, para uma escala contínua de 0 a 100. As diferenças, nas escalas médias de QV de mais de 10 pontos, foram consideradas clinicamente relevantes, conforme proposto por Osoba e colaboradores⁷¹. Para os itens não preenchidos, foi realizada uma estratégia de imputação de dados, considerando-se a média das duas pontuações próximas, anterior e posterior ao momento em questão, apenas

quando essas duas pontuações estivessem disponíveis. O escore basal e o escore das pacientes, que saíram do estudo ou que perderam o seguimento, foram imputados. Como as escalas de QV apresentam distribuição enviesada, as escalas foram submetidas à transformação logarítmica.

As diferenças basais de QV de cada grupo foram analisadas com o teste Mann-Whitney U. Para avaliar as diferenças entre os grupos de tratamento, modelos lineares mistos foram ajustados, utilizando-se os escores de QV transformados como variáveis dependentes e, como fatores, o tempo de seguimento e o grupo de tratamento. O tempo de seguimento foi analisado como uma medida repetida e o grupo do estudo, como um efeito fixo. Para avaliar as diferenças dentro de cada grupo, estes foram avaliados, separadamente, por meio de um modelo linear para cada um deles, com escores de QV transformados como variáveis dependentes e o tempo de seguimento, como um fator. As análises foram realizadas com o programa SPSS, versão 20.0.

Todas as pacientes randomizadas, que iniciaram o tratamento do estudo, foram incluídas na análise de eficácia de acordo com o princípio de Intenção de Tratar modificado – ITm. Para análise de segurança, a população foi definida como todas as pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de quimioterapia ou uma fração de radioterapia.

4 RESULTADOS

4.1 Características das Pacientes

No período entre julho de 2012 e julho de 2017, cento e dez pacientes foram incluídas e randomizadas para o braço de QTN (N = 55) ou para o braço padrão de QRT (N = 55). Antes do início do tratamento, três pacientes, no braço de QRT, retiraram o TCLE, totalizando 107 pacientes incluídas na análise de Intenção de Tratar modificada. O CONSORT do estudo está apresentado na Figura 5.

Legenda: CCLA, Câncer de Colo de útero Localmente Avançado; N, número; QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; ITm, Intenção de Tratar modificada.

Figura 5. CONSORT do estudo

A idade mediana das pacientes foi 48 anos entre 20 e 69 anos. A maioria das pacientes foram estadiadas como IIB (43,9%) ou IIIB (44,8%). A histologia mais comum foi carcinoma de células escamosas (87,8%), seguida de adenocarcinoma (11,2%).

As características das pacientes foram balanceadas entre os grupos, Tabela 2. Não houve diferenças significativas entre os grupos, no que se refere à idade, ao ECOG, ao tipo histológico, ao estadiamento, ao acometimento de linfonodos, bem como ao tamanho do tumor primário. No grupo da QTN, 54,5% das pacientes apresentavam ECOG 1 e 45,5%, ECOG 0; a idade mediana foi 48 anos; o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma de células escamosas, 87,2%; e 43,6% das pacientes tinham estadiamento IIB e 47,2%, estadiamento IVA. No grupo QRT, a idade mediana foi 45 anos; 50% das pacientes apresentavam ECOG 1 e 48%, ECOG 0; 88,4% tinham histologia carcinoma de células escamosas; e 42,3% apresentavam estadiamento IIB e 42,3%, IIIB. Não houve diferença na taxa de acometimento de linfonodos entre os grupos QTN 41,8% *versus* QRT 42,3%, $P = 0,557$. Similarmente, não houve diferença, estatisticamente significativa, no diâmetro do tumor primário entre o grupo QTN e o grupo QRT padrão, 5,7 cm *versus* 5,2 cm, respectivamente; $P = 0,067$. O número de pacientes que realizou TC de tórax, como parte do estadiamento, não foi diferente entre os grupos QTN 74,5% *versus* QRT 75%, $P = 0,957$. Apenas uma paciente tinha contraindicação à RM e realizou estadiamento com TC de pelve.

Tabela 2 - Dados demográficos e características clínicas na população de Intenção de Tratar modificada

Características	No de pacientes (%)		P
	QTN (N = 55)	QRT (N = 52)	
Idade, mediana em anos Intervalo	48 22 – 69	45 20 – 67	0,224 ¹
ECOG			
0	25 (45,5)	25 (48,0)	0,769 ²
1	30 (54,5)	26 (50,0)	
2	0 (0)	1 (1,9)	
Histologia			
CEC	48 (87,2)	46 (88,4)	0,524 ²
Adenocarcinoma	7 (12,7)	5 (9,6)	
Carcinoma Indiferenciado	-	1 (1,9)	
Estadiamento*			
IIB	24 (43,6)	22 (42,3)	0,643 ²
IIIA	0 (0)	1 (1,9)	
IIIB	26 (47,2)	22 (42,3)	
IVA	5 (9,0)	7 (13,4)	
Linfonodos**			
Positivo	23 (41,8)	22 (42,3)	0,557 ²
Negativo	32 (58,2)	30 (57,6)	
Maior diâmetro do tumor primário, cm			
Mediana	5,7	5,2	0,067 ¹
Intervalo	2,8-11	1,0-8,5	
Nível de Hb antes da QRT			
Mediana	11,4	10,7 – 12,3	0,471 ¹
Interquartil	11,9	10,6 – 13,1	

Legenda: Abreviaturas: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; CEC, Carcinoma de Células Escamosas; Hb, Hemoglobina.

* Estadiamento FIGO 2009 (International Federation of Gynecology and Obstetrics) complementado por imagem; ** baseado em exames de imagem ¹teste t-Student; ²teste exato de Fisher's.

4.2 Análise de eficácia

Com um seguimento mediano de 31,7 meses, das 107 pacientes, cinquenta apresentaram progressão de doença ou morte. A SLP foi inferior no grupo da QTN em relação ao grupo padrão de QRT, SLP, $P = 0,033$, conforme observado na Figura 6. A SLP, em 3 anos, foi 40,9% (IC 95%, 27,2% a 54,1%) no grupo de QTN *versus* 60,4% (IC 95%, 44,1% a 73,3%) no grupo padrão (SLP 3 anos: HR, 1,91; IC 95%, 1,06 a 3,45; $P = 0,030$). A SLP mediana foi 25 meses e não atingida, respectivamente.

Legenda: SLP, Sobrevida Livre de Progressão; QRT, Quimiorradioterapia; QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; HR, Hazard Ratio.

Figura 6. Curva de Kaplan – Meier para Sobrevida Livre de Progressão

O grupo, que realizou o tratamento de QRT padrão, apresentou maior taxa de resposta completa em comparação ao grupo da QTN (80,3% *versus* 56,3%, respectivamente, $x^2 = 7,01$; $P = 0,008$). Na avaliação de resposta, após a QTN e antes do início da QRT, nenhuma paciente apresentou progressão de doença.

A resposta completa foi observada em 12%, a resposta parcial, em 68% e a doença estável, em 20% das pacientes. A melhor resposta, observada em cada grupo ao longo do seguimento, é descrita na Figura 7.

Legenda: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; RC, Resposta Completa; RP, Resposta Parcial; DE, Doença Estável; PD, Progressão de Doença.

Figura 7. Melhor resposta ao tratamento ao longo do seguimento

A taxa de controle locorregional, em 3 anos, foi 63,4% (IC 95%, 47,8% a 75,4%) no grupo de QTN e 69,9%, no grupo padrão (IC 95%, 52,2% a 82,1%) (HR, 1,56; IC 95%, 0,75 a 3,26; $P = 0,227$). Os locais de recorrência da doença estão descritos na Tabela 3. A recorrência locorregional, local e linfonodos pélvicos, foi o sítio mais comum de primeira recorrência em ambos os braços de tratamento. Ocorreu em 32,7% das pacientes no braço da QTN e em 23%, no braço de QRT padrão. Em uma análise exploratória, o braço de QTN teve maior recidiva em linfonodos para-aórticos, em comparação ao braço de QRT padrão ($P = 0,033$).

Tabela 3 - Primeiro local de recorrência na população de Intenção de Tratar modificada

Local	No de Pacientes (%)		P
	QTN (N = 55)	QRT (N = 52)	
Locorregional (local ou linfonodos pélvicos)	18 (32,7)	12 (23,0)	0,267 ¹
Linfonodos Para-aórticos	9 (16,3)	2 (3,8)	0,033 ¹
A Distância	9 (16,3)	4 (7,6)	0,170 ¹

Legenda: Abreviaturas: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; ITm, Intenção de Tratar modificada.

¹teste Qui-quadrado.

Durante o período do estudo, ocorreram 33 mortes entre as 107 pacientes. A SG foi inferior no braço de QTN em comparação ao braço de QRT padrão ($P = 0,006$), Figura 8. A SG, em três anos, observada na QTN foi 60,7% (IC 95%, 45,6% a 72,8%) *versus* 86,8% (IC 95%, 72,7% a 93,9%) na QRT padrão (HR, 3,55; CI 95%, 1,42 a 8,91; $P = 0,007$). A SG mediana foi de 48,7 meses *versus* ainda não alcançada, respectivamente.

Legenda: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; SG, Sobrevida Global; HR, *Hazard Ratio*.

Figura 8. Curva de Kaplan – Meier para Sobrevida Global

4.3 Adesão ao tratamento

No grupo experimental, a mediana do número de ciclos de QTN foi três (intervalo interquartil [IQ] 3 - 3 ciclos). Durante a QTN, a dose intensidade de cisplatina foi 17 mg/m²/semana (intervalo [IQ], 17-17 mg/m²/semana). Em ambos os grupos, o número mediano de doses semanais de cisplatina, concomitante à RT, foi seis (IQ 6 - 6 doses). No braço de QTN, doze pacientes interromperam a QT, em que três pacientes não completaram a QTN e a QT concomitante; uma não completou a QTN; e oito não completaram a QT concomitante. Uma paciente, no braço de QTN, apresentou insuficiência renal e a cisplatina, concomitante à RT, foi substituída pela carboplatina. No braço de QRT padrão, mais pacientes completaram todos os ciclos de QT concomitante (N = 49; 94,2%) em comparação ao braço de QTN (N = 44; 80%) ($\chi^2 = 4,75$; P = 0,029). Os motivos, para a interrupção da quimioterapia no braço de QTN, foram as toxicidades (N = 7), a retirada do TCLE (N = 4) e a decisão do médico responsável (N = 1). No braço de QRT padrão, duas pacientes interromperam o tratamento por toxicidade e uma por retirada do consentimento.

Na população de ITm, todas as pacientes iniciaram a radioterapia. Nos dois braços de tratamento, a duração e a dose total de RT externa recebida foram semelhantes. A duração mediana de RT externa foi 8,7 semanas no braço de QTN e 8,6 semanas, no braço de QRT padrão (P = 0,174) e a dose mediana de RT externa foi 57,6 Gy, em ambos os grupos, (P = 0,824). Quarenta e quatro pacientes, ou seja, 80% no braço de QTN e 40 pacientes, 76% no braço de QRT padrão, realizaram braquiterapia. Os detalhes de todo o tratamento de radioterapia estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Tratamento de radioterapia na população de Intenção de Tratar modificada

	QTN (N = 55)	QRT (N = 52)	Total (N = 107)	P
Iniciaram RT				
No. de Pacientes (%)	55 (100)	52 (100)	107 (100)	-
Tempo da randomização ao início da QRT, semanas				
Mediana	11,8	4,9	-	-
IQ Intervalo	10,8-13,1	3,7-6	-	
Duração RT (RT externa + BQT), semanas				
Mediana	8,7	8,6	8,7	0,174 ¹
Intervalo IQ	8-9,7	7,5-9,4	8-9,6	
Duração RT > 8 semanas				
Nº pacientes (%)	24 (43,6)	23 (44,2)	52 (48,6)	0,951 ²
Dose RT Pélvica total*, Gy				
Mediana	45	45	45	0,481 ¹
Intervalo IQ	45-45	45-45	45-45	
BQT				
Nº pacientes (%)	44 (80)	40 (76,9)	84 (78,5)	0,743 ¹
2D	44 (80)	37 (71,1)	81 (75,7)	
3D	0 (0)	3 (5,8)	3 (2,8)	
2D Dose BQT ponto A, Gy				
Mediana	30	30	30	0,317 ¹
Intervalo IQ		28-30	28-30	
3D Dose BQT ponto A**, Gy	28-30			
Mediana		20	20	
Intervalo IQ	-	20-27,5	20-27,5	
Dose Cumulativa ponto A (RT externa + BQT), Gy - EQD2				
Mediana	88	88	88	0,426 ¹
Intervalo IQ	83,9-88	83,9-88	83,9-88	
Dose cumulativa total (pelve total + reforço paramétrio e/ou linfonodos), Gy.				
Mediana	57,6	57,6	57,6	0,824 ¹
Intervalo IQ	55,8-59,4	55,8-59,4	55,8-59,4	
Dose cumulativa total de RTexterna (não elegíveis para BQT), Gy				
Mediana	59,4	59,4	59,4	0,837 ¹
Intervalo IQ	59,4-59,4	57,6-59,4	57,6-59,4	

Legenda: Abreviaturas: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; RT, Radioterapia; No, número; IQ, interquartil; RT externa, Radioterapia Externa; BQT, Braquiterapia; 2D, bi-dimensional ; 3D, tri-dimensional.

* Pelve total inclui tumor primário e linfonodos.

**Volume do alvo de alto risco clínico não foi considerado na dose total do EQD2 no dia 90 porque foram apenas três pacientes.

¹Teste-t Student.

²Teste Qui-Quadrado.

4.4 Segurança

Em ambos os grupos, os eventos adversos agudos mais frequentes foram a mielossupressão, os sintomas gastrointestinais e a disúria. O grupo de pacientes que recebeu QTN, em comparação ao grupo que recebeu o tratamento de QRT padrão, apresentou maior incidência de hipomagnesemia (27,2% *versus* 7,6%; $P = 0,030$) e neuropatia (25,4% *versus* 1,9%; $P = 0,002$), conforme reportado na Tabela 5.

A toxicidade tardia não foi diferente entre os dois braços de tratamento, e a maioria dos eventos foram classificados como de baixo grau, grau um ou grau dois, incluindo a insuficiência renal, a cistite actínica, a estenose de ureter e a enterite actínica, conforme Tabela 6.

No braço padrão de QRT, ocorreram dois eventos adversos grau cinco. Um óbito decorrente de síndrome mielodisplásica e outro decorrente de estenose de ureter que evoluiu para insuficiência renal e choque séptico de foco urinário.

Tabela 5 - Eventos adversos agudos, apresentados pela população de segurança, classificados pelo CTCAE 4.0

Evento Adverso	No de Pacientes (%)							
	QTN (N = 55)				QRT (N = 52)			
	Qualquer Grau		Grau ≥ 3		Qualquer Grau		Grau ≥ 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anemia	47	85,4	5	9	42	82,3	5	9,6
Leucopenia	30	54,5	14	25,4	26	50	10	19,2
Neutropenia	36	65,4	17	30,9	25	48	9	17,3
Linfopenia	17	30,9	7	12,7	24	46,1	16	30,7
Trombocitopenia	25	45,4	6	10,9	14	26,9	2	3,8
Neutropenia Febril	0	0	0	0	0	0	1	1,9
Outras Infecções	9	16,3	0	0	1	1,9	0	0
Elevação da Creatinina	9	16,3	0	0	3	5,7	0	0
Hipocalemia	2	3,6	0	0	3	5,7	1	1,9
Hipercalemia	1	1,8	0	0	1	1,9	0	0
Alteração do Sódio	2	3,6	0	0	0	0	0	0
Hipomagnesia	15	27,2	1	1,8	4	7,6	0	0
Náusea	51	92,7	3	5,4	44	84,6	0	0
Vômito	41	74,5	4	7,2	32	61,5	2	3,8
Diarreia	31	56,3	3	5,4	31	59,6	1	1,9
Constipação	11	20	0	0	8	15,3	0	0
Dor abdominal	31	56,3	2	3,6	26	50	2	3,8
Disúria	20	36,3	1	1,8	26	50	0	0
Incontinência Urinária	1	3,6	0	0	4	7,6	0	0
Mucosite	4	7,2	0	0	6	11,5	0	0
Neuropatia	14	25,4	0	0	1	1,9	0	0
Alopécia	6	10,9	0	0	1	1,9	0	0
Fadiga	32	58,1	0	0	25	48	1	1,9
Dermatite Actínica	6	10,9	0	0	7	13,4	1	1,9
Dispareunia	3	5,4	0	0	1	1,9	0	0

Legenda: Abreviaturas: CTCAE; *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* versão 4.0; QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia.

*Eventos adversos agudos: ocorreram no início e em até 30 dias do final do tratamento.

Tabela 6 - Eventos adversos tardios, apresentados pela população de segurança e classificados pelo CTCAE 4.0

Evento Adverso	No de Pacientes (%)							
	QTN (N = 55)				QRT (N = 52)			
	Qualquer Grau		Grau ≥ 3		Qualquer Grau		Grau ≥ 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Insuficiência Renal	7	12,6	0	0	6	11,5	2	3,8
Dor abdominal	28	50,9	2	3,6	22	42,3	2	3,8
Neuropatia	16	29	0	0	10	18,1	0	0
Diarreia	8	14,5	1	1,8	10	19,2	1	1,9
Enterorragia	8	14,5	0	0	10	18,1	0	0
Estenose de Ureter	4	7,2	0	0	6	11,5	1	1,9
Fístula	1	1,8	1	1,8	1	1,9	1	1,9
Obstrução Intestinal	1	1,8	1	1,8	1	1,9	1	1,9
Perfuração Intestinal	0	0	0	0	2	3,8	2	3,8
Perda Auditiva	0	0	0	0	1	1,9	0	0
Cistite Actínica	14	25,4	0	0	23	41,8	2	3,8
Dispareunia	6	10,9	0	0	7	13,4	0	0
Zumbido	3	5,4	0	0	3	5,7	0	0
Osteoradionecrose	4	7,2	0	0	5	9,6	0	0

Legenda: Abreviações: CTCAE, *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* versão 4.0; QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia.

*Eventos adversos tardios: ocorreram após 30 dias do término do tratamento ao longo do seguimento.

4.5 Qualidade de vida

4.5.1 Adesão aos questionários de qualidade de vida

No grupo QRT, a taxa de adesão, aos questionários de QV, foi maior em cada avaliação. Na análise de ITm, aos doze meses, 69,2% (36/52) das pacientes do grupo de QRT responderam os questionários, em comparação a 40% (22/55) do grupo de QTN. Entre as pacientes que continuaram no estudo, sem recorrência, morte ou retirada do TCLE, aos doze meses, a adesão foi 55,5% (22/40) no grupo de QTN e 81,8 (36/44), no grupo de QRT.

4.5.2 Medidas de qualidade de vida

Os dados de QV estão descritos na Tabela 7. No período basal, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na QV, entre os grupos de tratamento.

No decorrer do tempo, ambos os grupos apresentaram diferenças significativas nas escalas de QV, exceto para a escala de saúde global. No grupo que realizou a QTN, a escala de preocupação sexual não mudou. Nos dois grupos de tratamento, o estudo mostrou um incremento na maioria das escalas ao longo do tempo. No entanto, as escalas de escore sumário, de satisfação sexual, de neuropatia periférica e de sintomas, relacionados a menopausa, pioraram, conforme demonstrado nas Figuras 9a-9j. No grupo QRT padrão, o escore da escala de imagem corporal foi menor em comparação ao período basal. As pacientes apresentaram mais linfedema e maior preocupação sexual, aos doze meses, em comparação ao escore basal.

Ao se realizar uma comparação nos grupos de tratamento, as pacientes que receberam a QTN apresentaram menor escore nos sintomas de menopausa e maior escore em função sexual/vaginal, o que demonstra uma melhor funcionalidade sexual em comparação ao grupo de pacientes que recebeu o tratamento padrão de QRT. Com relação as outras escalas, não foi observado diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 7 - Escores das escalas de qualidade de vida

Escola Funcional	Grupo	basal Mediana (IQ)	3 meses Mediana (IQ)	6 meses Mediana (IQ)	9 meses Mediana (IQ)	12 meses Mediana (IQ)	Valor de p**	Valor de p***
Estado de Saúde Geral	QTN	83,33 (50)	83,33 (29,17)	91,66 (25)	87,5 (33,33)	83,33 (50)	1	0,36
	QRT	66,66 (50) P* = 0,167	83,33 (37,5)	83,33 (33,33)	83,33 (50)	83,33 (33,33)	1	
Pontuação sumária	QTN	92,3 (16,75)	92,3 (16,75)	94,87 (12,78)	94,87 (15,81)	91,53 (25,3)	<0,001	0,884
	QRT	93,58 (18,55) P* = 0,818	92,3 (17,52)	83,46 (29,57)	84,35 (35,64)	90,21 (36,71)	<0,001	
Imagem Corporal	QTN	100 (22,22)	100 (0)	100 (0)	100 (0)	100 (11,11)	<0,001	0,343
	QRT	100 (22,22) P* = 0,365	83,33 (52,78)	97,22 (50)	88,88 (61,11)	83,33 (52,78)	<0,001	
Atividade Sexual	QTN	0 (0)	16,66 (33,33)	0 (33,33)	33,33 (58,33)	0 (33,33)	<0,001	0,792
	QRT	0 (0) P* = 0,077	0 (25)	0 (33,33)	0 (33,33)	0 (33,33)	<0,001	
Satisfação Sexual	QTN	33,33 (50)	33,33 (50)	66,66 (58,33)	50 (54,17)	66,66 (50)	<0,001	0,851
	QRT	33,33 (50) P* = 1	33,33 (0)	33,33 (33,33)	41,66 (41,67)	66,66 (33,33)	0,006	
Função Sexual/ Vaginal	QTN	100 (8,33)	83,33 (27,08)	91,67 (16,67)	100 (13,54)	91,66 (33,33)	<0,001	0,012
	QRT	54,66 (56,25) P* = 0,056	83,33 (50)	75 (16,67)	93,74 (20,83)	91,66 (58,33)	<0,001	
Escala de Sintomas								
Experiência de sintomas	QTN	15,15 (21,21)	6,06 (12,12)	9,09 (15,15)	6,06 (14,77)	6,06 (25)	<0,001	0,052
	QRT	18,18 (25) P* = 0,183	7,57 (15,15)	9,09 (17,42)	9,09 (14,39)	10,6 (31,06)	<0,001	
Linfedema	QTN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (8,33)	<0,001	0,26
	QRT	0 (8,33) P* = 0,358	0 (0)	0 (33,33)	0 (12,5)	0 (33,33)	<0,001	
Neuropatia Periférica	QTN	0 (0)	0 (33,33)	0 (33,33)	16,66 (33,33)	0 (33,33)	<0,001	0,364
	QRT	0 (33,33) P* = 0,116	0 (33,33)	0 (33,33)	0 (45,83)	0 (58,33)	<0,001	
Sintomas de Menopausa	QTN	0 (0)	0 (33,33)	33,33 (66,67)	0 (33,33)	0 (33,33)	<0,001	0,034
	QRT	0 (33,33) P* = 0,083	33,33 (66,67)	33,33 (66,67)	33,33 (66,67)	66,67 (66,67)	<0,001	
Preocupação Sexual	QTN	0 (33,33)	0 (33,33)	0 (0)	0 (0)	0 (33,33)	0,153	0,149
	QRT	0 (0) P* = 0,861	0 (33,33)	0 (41,67)	0 (41,67)	0 (33,33)	<0,001	

Legenda: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia; IQ, interquartil

*valor de p para as diferenças basais entre os grupos, usando teste Mann-Whitney U.

**valor de p para as diferenças entre cada grupo ao longo do tempo, baseado no modelo linear misto.

***valor de p para as diferenças entre os grupos de tratamento, baseado no modelo linear misto.

9a

9b

9c

9d

9e

9f

9g

9h

9i

9j

Legenda: QTN, Quimioterapia Neoadjuvante; QRT, Quimiorradioterapia.

Figuras 9a-9j. Escores de qualidade de vida.

5 DISCUSSÃO

Nas duas últimas décadas, houve pouca evolução no tratamento do CCLA. Desde 1999, a radioterapia pélvica, com cisplatina concomitante, é o tratamento padrão³⁵⁻³⁹. Considerando que cerca de 40% das pacientes apresentam recidivas, dentro de um espaço de cinco anos, é de suma importância investigar melhores estratégias de tratamento. De modo geral, a persistência da doença ou a recorrência do câncer são incuráveis e resultam em alta morbimortalidade para as pacientes. A SG mediana, alcançada com quimioterapia paliativa com combinações de platina, é doze meses⁴⁴. Nesse cenário, a incorporação de bevacizumabe aumentou a SG (SG mediana QT 13,3 meses *versus* QT com bevacizumabe 16,8 meses), (HR, 0,77; IC 95%, 0,62-0,95; $p = 0,007$). Todavia é uma sobrevida muito curta para uma população composta, principalmente, por mulheres jovens. A adição de QTN, ao tratamento do CCLA, baseia-se no racional de que a intensificação do tratamento poderia aumentar a taxa de cura da doença. Adicionalmente, considerando-se uma prevalência maior do CC em regiões com recursos limitados, onde o número de máquinas de radioterapia é insuficiente, com a realização de QTN, a paciente, que frequentemente apresenta muitos sintomas, iniciaria um tratamento oncológico precoce.

Nesse estudo, avaliou-se a adição de QTN à QRT padrão. A escolha de um regime de quimioterapia, baseado em cisplatina e gencitabina, foi feita em consideração a sua eficácia, comprovada nos cenários metastáticos e adjuvantes^{44,46}. Na doença recidivada ou metastática, um estudo de fase III mostrou que não existe diferença em TR, SLP e SG, entre quatro combinações de cisplatina. Nessa pesquisa, a combinação de cisplatina e gencitabina se mostrou ativa. Com essa combinação de drogas, a TR, a SLP mediana e a SG mediana foram 22,3%, 10,28 meses e 4,7 meses, respectivamente, e a toxicidade foi manejável⁴⁴. No cenário adjuvante, a combinação de cisplatina e gencitabina aumentou a SG, em 3 anos, após a radioterapia pélvica, associada à gencitabina e à cisplatina como radiosensibilizantes, em comparação ao tratamento padrão de QRT com cisplatina isolada⁴⁶.

No presente estudo, a QTN foi associada a uma menor taxa de RC, de SLP e de SG, comparada ao tratamento padrão (taxa RC de 56,3% vs 80,3%; SLP, em três anos, de 40,9% vs 60,4%; SG, em três anos, de 60,7% vs 86,8%). Apesar da maioria das pacientes, 57,6%, conforme a Tabela 2, do braço de QRT

padrão apresentar estadiamento III ou IVA, a SG, em três anos, observada nesse estudo e nesse braço de tratamento, foi 86,8% maior do que a observada historicamente, entre 64 e 75%, em estudos, nos quais as pacientes receberam, apenas, quimiorradioterapia. Por outro lado, a SLP, em três anos, foi semelhante aos estudos anteriores³⁵⁻³⁹. Além das diferenças existentes entre a população de pacientes entre os estudos realizados, uma possível razão para esse resultado distinto, deve-se ao avanço no tratamento do câncer, a partir de 1999 até os dias atuais. Como exemplo, pode-se citar a radioterapia que evoluiu para radioterapia conformada tridimensional (3D) e incorporou o reforço em parâmetro.⁷³ Ademais, ocorreram, no período, avanços no tratamento da doença recorrente e melhorias no tratamento de suporte paliativo^{45,74,75}.

As justificativas, para um potencial efeito detrimental do tratamento neoadjuvante, são incertas. O estadiamento, o tamanho do tumor primário e a presença de acometimento de linfonodos são importantes fatores prognósticos no CC^{76,77}. Nesse estudo, não houve diferenças significativas nesses fatores entre os dois grupos de tratamento e as características demográficas foram balanceadas, conforme demonstrado na Tabela 2.

Embora a QTN tenha sido, em geral, bem tolerada, um maior número de pacientes no braço de QTN interrompeu a quimioterapia concomitante à radioterapia (20% *versus* 5,8%). A toxicidade, associada à QTN, pode ter resultado em uma menor tolerância das pacientes em receber a quimioterapia concomitante à RT externa.

Ademais, o maior tempo para o início da QTR definitiva, devido ao tratamento neoadjuvante, pode ser prejudicial em tumores radiossensíveis. A realização de QTN, antes do tratamento de radioterapia, foi estudada no carcinoma de canal anal e no carcinoma de cabeça e pescoço. Similarmente ao carcinoma cervical, o carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais frequente e o HPV tem um papel importante na carcinogênese tumoral^{78,79}. Nos carcinomas de canal anal, a intensificação do tratamento, com a realização de QTN com cisplatina e 5-FU, seguida de RT com cisplatina e 5-FU, foi inferior ao tratamento padrão de RT, associada a 5-FU e à mitomicina. O grupo, que realizou o tratamento padrão, teve maior SLP e SG em comparação ao grupo experimental que realizou a QTN. A SLP, em 5 anos,

observada foi 67,8% *versus* 57,8%; $p = 0,006$, respectivamente e a SG, em 5 anos, foi 78,3% no tratamento padrão *versus* 70,7%, no grupo QTN; $p = 0,026$ ⁸⁰. No tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, localmente avançados, a QTN pré QRT é utilizada em pacientes selecionados, principalmente, em tumores com alto risco de recidiva sistêmica, T4 (envolvimento de estruturas adjacentes) ou extenso comprometimento de linfonodos regionais, porém, com benefício incerto, no que se refere à sobrevida. Um estudo espanhol de fase III, com 439 pacientes randomizados para QRT, baseada em cisplatina ou para QTN com docetaxel, cisplatina e 5-FU (TPF) ou cisplatina e 5-FU (PF), seguida de QRT, não mostrou diferenças estatisticamente significativas na SLP e na SG, entre a QTN, seguida de QRT *versus* QRT. No entanto, em análise por protocolo, observou-se que o grupo, que recebeu a QTN com esquema TPF, apresentou maior SG em relação ao grupo com QRT isolada (HR, 0,719; IC 95%, 0,526-0,983, $p = 0,0386$)⁸¹. Outro estudo de fase III, não mostrou benefício na SLP e na SG para a QTN com TPF, seguida de RT com cetuximabe, em comparação à QRT com carboplatina e 5-FU⁸². Por outro lado, um grupo italiano randomizou 421 pacientes, a maioria com tumores T4 e com comprometimento extenso de linfonodos, para três ciclos de QTN com TPF, seguidos de QRT ou para QRT isolada. Durante a fase de QRT, os dois grupos de tratamento receberam a combinação de cisplatina e 5-Fu ou receberam cetuximabe, ambos esquemas de tratamento de maneira concomitante à radioterapia. O grupo que recebeu a QTN, apresentou maior SLP (HR, 0,73; IC 95%: 0,57-0,94, $p = 0,0155$) e maior SG (HR, 0,72; IC 95% 0,55-0,96; $p = 0,025$)⁸³.

Uma meta-análise, publicada em 2003, mostrou um benefício na Sobrevida Global para o CCLA quando a QTN tem duração de 14 dias ou menos (HR: 0,83, IC 95% 0,69-1,00; $p = 0,046$). Os ciclos, com duração superior a esse período, foram deletérios (HR: 1,25, IC 95% 1,07-1,46; $p = 0,005$). De modo semelhante, a dose intensidade da cisplatina parece impactar no benefício da QTN, nessa população. A dose intensidade maior ou igual a 25 mg/m²/semana teve uma tendência em aumentar a sobrevida (HR: 0,91, IC 95% 0,78-1,05; $p=0,20$), enquanto a dose intensidade menor impactou de maneira negativa (HR:1,35, IC 95% 1,11-1,14; $p=0,002$)⁸⁴. Dentro desse contexto, nesse estudo, a

realização de três ciclos, com duração de 21 dias e dose intensidade de cisplatina de 17mg/m²/semana, podem ser responsáveis pelos resultados inferiores observados. O Estudo INTERLACE (NCT01566240) de fase III, em andamento, tem como objetivo avaliar o papel do tratamento quimioterápico neoadjuvante com duração total de seis semanas. As pacientes, com CC FIGO 2009 IB2-IVA, são randomizadas para seis ciclos semanais de QTN com carboplatina AUC 2 e paclitaxel 80 mg/m², seguida do tratamento padrão, QRT com cisplatina, ou para o tratamento padrão com QRT exclusiva.

Outra possível razão, para explicar os desfechos desfavoráveis, é a resistência que as células tumorais possam ter adquirido ao longo do tratamento neoadjuvante. Alguns estudos sugerem que a exposição prévia à cisplatina pode levar ao aumento do reparo do DNA e à radiorresistência, induzida pela platina⁸⁵⁻⁸⁶. A teoria da repopulação acelerada sugere um rápido crescimento após a exposição à quimioterapia, principalmente, quando os esquemas subótimos são utilizados, justificando, em parte, a hipótese de que os ciclos longos e com baixa dose intensidade podem ser prejudiciais^{84,87,88}. El Sharouni SY e colaboradores estudaram 23 pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células, localmente avançados, que receberam a QTN com cisplatina e gencitabina antes da RT. A TR com a QTN foi 78% e o intervalo médio entre o final da QTN e o início da RT foi 80,3 dias (29-141 dias). Durante esse período de espera para o início da RT, 41% dos pacientes apresentaram progressão de doença e foram inelegíveis para o tratamento de radioterapia com intenção curativa. O tempo médio de duplicação do tumor foi 46 dias e o tempo mediano, 29 dias, tempo menor em comparação aos tumores não tratados com quimioterapia⁸⁷. Por conseguinte, estudar as vias de resistência e o microambiente tumoral, antes e depois da QTN, pode ajudar a esclarecer esse fenômeno.

Nesse estudo, o principal local de recorrência foi locorregional em ambos os braços. A intensificação da QT não foi associada com a redução da recorrência à distância, ao contrário do que foi observado no estudo de Dueñas-González e colaboradores⁴⁶. No entanto, no braço de QTN, ocorreu maior incidência de recorrência em linfonodos para-aórticos. O importante efeito terapêutico da RT pélvica externa, na erradicação do tumor primário, pode

desempenhar um papel importante na prevenção da disseminação linfonodal alta. Destarte, é possível que postergar o início da RT, resulte em maior disseminação linfonodal, como foi observado no grupo que recebeu a QTN. Essa relação, porém, precisa ser melhor avaliada.

Em oncologia, estudar a qualidade de vida é uma estratégia importante para avaliar o impacto do tratamento no cotidiano das pacientes. Dessa maneira, a QV tem sido um importante desfecho em estudos clínicos. O estudo mostrou que o grupo, que realizou a QTN, teve a QV semelhante ao grupo de QRT padrão. Em ambos os grupos, a QV melhorou no decorrer do tratamento, exceto no que diz respeito à satisfação sexual, aos sintomas de menopausa e à neuropatia periférica, os quais pioraram. Esses resultados são similares aos relatados em outros estudos que pesquisaram a QV no CC^{89,90}. Os sintomas secundários à menopausa, induzida pela RT, são as principais queixas, relatadas como sequela do tratamento por sobreviventes do CC⁹⁰. A diminuição da satisfação sexual, observada ao longo do tempo, tem relação com a dispareunia, secundária à atrofia e à fibrose vaginal, e com a menopausa, ambas decorrentes de efeitos tardios da RT⁹¹. Apesar da diminuição da satisfação sexual, outros itens, relacionados à sexualidade, não pioraram em ambos os grupos de tratamento, no decurso do tempo. Um estudo que comparou a QV entre pacientes com o CC tratados e controles observou que as pacientes com CC tratadas apresentavam maiores preocupações com relação à sexualidade do que os controles. Esse fato, possivelmente, decorre de alterações emocionais que envolvem o diagnóstico de uma neoplasia maligna e o seu tratamento do que somente decorrente das alterações anatômicas, secundárias à terapia⁹².

A adesão aos questionários de QV foram diferentes entre os grupos. No grupo QTN, aos doze meses, apenas 55% das pacientes responderam o questionário, enquanto 81,8% delas responderam no grupo QRT. Em parte, essa diferença pode ser justificada pela maior toxicidade, apresentada pelo grupo QTN, embora a maioria sem significância estatística. Aquelas pacientes que apresentam mais eventos adversos estão, em geral, mais doentes e, consequentemente, com menor disposição a responder os questionários.

Conquanto esse estudo sugira que a adição de QTN à QRT não seja eficaz, esses resultados devem ser interpretados com cautela, considerando as

limitações de um estudo de fase II. É imperativo a investigação de outras estratégias de tratamento, no intuito de melhorar o prognóstico das pacientes com CCLA, principalmente, nos países em desenvolvimento, onde a incidência da doença é alta e o acesso à RT é limitado, haja vista a escassez de centros de radioterapia. O estudo INTERLACE, acima mencionado, está avaliando um regime de QTN diferente, mais curto e utilizando carboplatina e paclitaxel. Outro estudo em andamento, o OUTBACK (NCT01414608), de fase III, investiga o papel da quimioterapia adjuvante com carboplatina e paclitaxel, após QRT.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do estudo, concluiu-se que a incorporação de QTN com cisplatina e gencitabina ao tratamento QRT padrão é inferior ao tratamento QRT padrão em SLP em 3 anos, em SG em 3 anos e em taxa de resposta completa. As toxicidades agudas e crônicas foram semelhantes entre os grupos de tratamento, evidenciando que é segura a adição de QTN com cisplatina e gencitabina ao tratamento QRT padrão.

Para a maioria das escalas, os escores de QV foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, mostrando que a QTN não teve impacto negativo na QV das pacientes.

Até que os resultados dos estudos de fase III, em andamento, sejam concluídos, a radioterapia pélvica, com cisplatina concomitante, deve permanecer como o tratamento padrão para CCLA.

7 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2019 [internet], 2019. [Acesso: 25 nov 2019]. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer-INCA. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro [internet], 2018. [Acesso em: 25 nov 2019]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>.
4. Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária. *Rev Bras Cancerol*. 2012;58:351-357.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *N J Pathol*. 1999;189(1):12-19.
6. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2078-2086.

7. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-889.
8. Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2012;101(4):371-374.
9. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001; 285(1):47-51.
10. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;118(6):1481-1495.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67.
12. Massad LS, Xie X, Burk R, et al. Long-term cumulative detection of human papillomavirus among HIV seropositive women. *AIDS*. 2014;28(17):2601–2608.

13. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, et al. Swiss HIV Cohort Study
Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and
cervical cancer: a nested case-control study in the Swiss HIV cohort study.
Int J Cancer. 2016;138(7):1732–1740.
14. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, Incidence, and Type-Specific
Persistence of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus
(HIV)–Positive and HIV-Negative Women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682–
690.
15. Drolet M, BénardÉ, Pérez N, Brisson M, et al. Population-level impact and
herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination
programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*.
2019;394(10197):497-510.
16. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of
human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*.
2003;348(6):518-527.
17. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to
transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550-560.
18. Nogueira Dias Genta ML, Martins TR, Mendoza Lopez RV, et al. Multiple
HPV genotype infection impact on cervical invasive cervical cancer
presentation and survival. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182854.
19. Herrington CS. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. I: Virology,
classification, pathology and epidemiology. *J Clin Pathol*.
1994;47(12):1066–1072.
20. Herrington CS. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. II:
Interaction with other factors. *J Clin Pathol*. 1995;48(1):1–6.

21. Moscicki AB, Schiffman m, Kjaer S, et al: Chapter 5 Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24, Supplement 3:S42-S51.
22. Ho Gy, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med*. 1998;338(7):423-428.
23. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, et al. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res*. 2008;28(3B):1763-1766.
24. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425-434.
25. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [internet], 2019. [acesso em: 25 nov 2019]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
26. Nogueira-Rodrigues A, Ferreira CG, Bergmann A, et al. Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: a population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):292-296.
27. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obs*. 2009;105(2):107-108.
28. Bahatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl.2):22–36.

29. Schmid MP, Fidarova E, Pötter R, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of parametrial tumour spread and regression patterns in adaptive cervix cancer radiotherapy. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1384-1390.
30. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016; 120(3):428-433.
31. Elit LM, Fyles AW, Gu CS, et al. Effect of Positron Emission Tomography Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(15):e18208.
32. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(3):294-298.
33. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):234-237.
34. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177-183.
35. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-1613.

36. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144–1153.
37. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137–1143.
38. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med*. 1999;340(15):1154-1161.
39. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339-1348.
40. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5802–5812.
41. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):506-513.
42. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe MDE J, et al Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(6):608-612.

43. Sebastião AM, Da Silva Rocha LS, Gimenez RD, et al. Carboplatin-based chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: an alternative to cisplatin-based regimen? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:161-165.
44. Monk BJ, Sill MV, McMeekin DS et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649-4655.
45. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017;390(10103):1654-1663.
46. Dueñas-González A, Zarba JJ, Patel F, et al: Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678–1685.
47. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-194.
48. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 e B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-785.
49. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.

50. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-257.
51. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, et al: Randomized trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2b-N1, T3b, MO). *Bull Cancer*. 1990;77(10):1007-1024.
52. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1991;9(6):970-977.
53. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M, et al: A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1992;2(5):244-251.
54. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al: Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3):307-315.
55. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al: Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):444-451.
56. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, et al: Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer*. 1996;77(11):2371-2378.

57. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan RJ, 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.* 1997;37(2):343-350.
58. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al: Neoadjuvant Chemotherapy plus Surgery versus Surgery for Cervical Cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD007406.
59. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al: Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2018;16(16):1548-1555.
60. Azevedo C, Thuler L, Mello M, et al: Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed ecologic Oncology by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):560–565.
61. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al: A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2464–2469.
62. Moraes FY, Marta GN, Hanna SA, et al: Brazil's Challenges and Opportunities. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):707-712.
63. Robinson W, Shamsnia L, Regn R, et al: The effect of delayed time to treatment on survival in women with locally advanced cervical cancer. [Internet]. *Gynecol Oncol.* 2015;139:207. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.091>
64. The WHOQOL Group. Measuring quality of life: The Development of The World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL). Geneve (SZ): WHO.1993.

65. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, et al. Complication of Pelvic Radiation in Patients Treated for Gynecologic Malignancies. *Cancer*. 2014;120(24):3870-3883.
66. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-375.
67. Greimel ER, KuljanicVlastic K, Waldenstrom A, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire cervical cancer module. *Cancer*. 2006;107(8):1812-1822.
68. Edge S, Byrd D, Compton C, et al: *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY, Springer, 2010.
69. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
70. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2019;45(2):228-247.
71. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:79-88.
72. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1): 139-114
73. Walsh L, Morgia M, Fyles A, et al: Technological advances in radiotherapy for cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(5):512–518.

74. Chung H, Schellens J, Delord J, et al: Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2018;36:15_suppl.5522.
75. Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al: Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733–742.
76. Bae HS, Kim YJ, Lim MC, et al. Predictors of Radiation field Failure After Definitive Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*.2016;26(4):737-742.
77. Liu X, Meng Q, Wang W, et al. Predictors of Distant Metastasis in Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy. *J Cancer*. 2019; 10(17):3967-3974.
78. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*.1997;337(19):1350-1358.
79. Ndiaye C, Mena M, Alemany L et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-1331.
80. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al: Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma : Survival , Relapse , and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil / Mitomycin Versus Fluorouracil / Cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4344–4351.
81. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-225.

82. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concomitant Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):3077-3083.
83. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2206-2212.
84. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials. *Eur J Cancer*. 2003;39(17):2470-2486.
85. Dolling J, Boreham D, Brown D, et al. Modulation of radiation-induced strand break repair by cisplatin in mammalian cell. *Int J Radiat Biol*. 1998;74(1):61–69.
86. Glynne-jones R, Hoskin P: Neoadjuvant Cisplatin Chemotherapy Before Chemoradiation: A Flawed Paradigm? *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5281-5286.
87. El Sharouni SY, kal HB, Battermann, et al. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumors after induction chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;89(12):2184-2189.
88. Eisbruch A. Commentary: Induction chemotherapy for head and neck cancer: Hypothesis-based rather than evidence-based medicine. *Oncologist*. 2007;12(8):975-977.

89. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):389-394.
90. Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, et al. Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3095-3099.
91. Korfage IJ, Essink-Bot M-L, Mols F, et al. Health-related Quality of Life in Cervical Cancer Survivors: A Population-Based Survey. *Int J Radiat Biol Phys*. 2009;73(5):1501-1509.
92. Park SY, Bae D, Nam JH, et al. Quality of life and sexual problems in disease -free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer*. 2007;110(12):2716-2725.

ANEXOS

ANEXO A – Escala de capacidade funcional

Escala de Capacidade Funcional⁶⁹

Escala de Zubroud (ECOG)

PS 0:	totalmente ativo, sem restrições de desempenho
PS 1:	atividade física extenuante restrita, totalmente ambulatorial e capaz de realizar trabalhos leves
PS 2:	capaz de cuidar de si mesmo, mas sem condições de trabalhar, permanece fora do leito mais de 50% do tempo
PS 3:	capacidade limitada de cuidar de si mesmo, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% do tempo
PS 4:	completamente inativo, sem condições de autocuidado, totalmente confinado ao leito ou cadeira

ANEXO B – Questionário de qualidade de vida do EORTC C-30

PORTUGUESE (BRAZIL)

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana:

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades <u>financeiras</u> ?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

ANEXO C – Questionário de qualidade de vida módulo cervical Cx-24

EORTC QLQ – CX24

Às vezes os doentes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas, por favor, marque com um círculo a situação mais adequada ao seu caso.

Durante a semana passada:	Nada	Um pouco	Bastante	Muito
31. Teve algumas cólicas abdominais?	1	2	3	4
32. Teve alguma perda involuntária de fezes?	1	2	3	4
33. Teve sangue nas suas fezes?	1	2	3	4
34. Urinou com frequência?	1	2	3	4
35. Teve dores ou sensação de ardor ao urinar?	1	2	3	4
36. Já teve perdas involuntárias de urina?	1	2	3	4
37. Teve algum problema para esvaziar a bexiga?	1	2	3	4
38. Teve uma perna ou ambas as pernas inchadas?	1	2	3	4
39. Teve dores na parte baixa das costas (lombalgia)?	1	2	3	4
40. Notou algum formigamento/ dormência ou uma diminuição da sensibilidade nas mãos ou nos pés?	1	2	3	4
41. Sentiu irritação/ inflamação na vagina/vulva?	1	2	3	4
42. Teve corrimento vaginal?	1	2	3	4
43. Teve sangramento anormal pela vagina?	1	2	3	4
44. Teve fogachos e /ou calores?	1	2	3	4
45. Sentiu-se menos atraente fisicamente devido à doença e ao tratamento?	1	2	3	4
46. Sentiu-se menos feminina por causa da doença e do tratamento?	1	2	3	4
47. Sentiu-se insatisfeita com o seu corpo?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante as 4 semanas passadas:

	Nada	Um pouco	Bastante	Muito
48. Esteve preocupada de que as relações sexuais pudessem ser dolorosas?	1	2	3	4
49. Teve relações sexuais?	1	2	3	4

Responda a estas perguntas apenas se tiver tido relações sexuais durante as últimas 4 semanas

	Nada	Um pouco	Bastante	Muito
50. Tem sentido a vagina seca durante a relação sexual?	1	2	3	4
51. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais curta?	1	2	3	4
52. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais apertada?	1	2	3	4
53. Teve algum problema de dor durante a relação sexual?	1	2	3	4
54. Sentiu prazer nas relações sexuais?	1	2	3	4

ANEXO D – Carta de aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **06/06/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **114/12** intitulado: **“ESTUDO DE FASE II, PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, NÃO COMPARATIVO, DE TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO COM CISPLATINA E GENCITABINA SEGUIDA DE QUIMIOIRRADIAÇÃO OU QUIMIOIRRADIAÇÃO DEFINITIVA EM CARCINOMAS INVASIVOS DA CÉRVIX UTERINA LOCALMENTE AVANÇADOS”** apresentado pelo **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Maria Del Pilar Estevez Diz

Pesquisador (a) Executante: Samantha Cabral Severino da Silva

CEP-FMUSP, 13 de Junho de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução baseada em Cisplatina e Gencitabina seguida de quimiorradiação ou quimiorradiação definitiva em carcinomas invasivos da cérvix uterina localmente avançados".
2. PESQUISADOR: SAMANTHA CABRAL SEVERINO DA SILVA
CARGO/FUNÇÃO: Médico Oncologista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 122774
UNIDADE: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira" – ICESP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 5 ANOS

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

A senhora está sendo convidada para participar deste estudo clínico a ser realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Você foi diagnosticada como portadora de **câncer de colo uterino localmente avançado**, situação em que o câncer de colo uterino cresceu na pelve, mas não se disseminou para outros órgãos distantes. Os cânceres localmente avançados são maiores e, por isso, precisam de maior atenção para evitar seu risco de recidiva (de voltar) após o tratamento.

Até o momento, o tratamento habitual em casos como o seu é a **quimioirradiação** exclusiva. Neste tratamento, a quimioterapia com uma droga chamada Cisplatina, é administrada em seis aplicações semanais, associada à radioterapia externa, que é administrada diariamente, com pausas aos finais de semana, por cinco semanas. Além disso, são feitas quatro sessões semanais de braquiterapia, uma radioterapia aplicada dentro da cavidade uterina. Pequenas variações nos protocolos de radioterapia e de braquiterapia podem ser necessárias a depender de cada caso.

Neste estudo para o qual você está sendo convidada a participar de forma voluntária, temos como objetivo avaliar a eficácia e tolerância de um esquema de quimioterapia já sabidamente eficaz para o tratamento do **câncer de colo uterino avançado** (Cisplatina e Gencitabina), administrado antes do tratamento padrão com quimioirradiação no **câncer de colo uterino localmente avançado**.

Sabemos que a quimioterapia com a combinação destas duas drogas, Cisplatina e Gencitabina, é eficaz em reduzir o **câncer de colo uterino avançado**, em que há disseminação do câncer para outros órgãos e linfonodos distantes. Sendo assim, há vasta experiência em seu uso e no manejo de possíveis toxicidades. Neste estudo, investigaremos o benefício de se administrar esta combinação de drogas, Cisplatina e Gencitabina, em três ciclos com um intervalo de 21 dias entre eles, antes da **quimioirradiação**.

Queremos saber se esta quimioterapia adicional é capaz de promover maior redução do tumor, além de seu controle por mais tempo. Finalmente, queremos saber se esta quimioterapia adicional é capaz de aumentar o tempo de vida de mulheres com tumores como o seu e qual o impacto na qualidade de vida desses tratamentos. Além disso, avaliar no futuro marcadores de prognóstico e de resposta ao tratamento.

Para isso, as pacientes participantes deste protocolo de pesquisa serão sorteadas um de dois grupos de tratamento. No primeiro grupo, o grupo controle, as pacientes receberão o tratamento habitual com quimioirradiação. No segundo grupo, o grupo experimental, as pacientes receberão três aplicações de quimioterapia com Cisplatina no dia 1 e Gencitabina no dia 1 e no dia 8 de ciclos de 21 dias, seguidas do tratamento habitual com quimioirradiação.

2 – Procedimentos que serão realizados e seus propósitos

As pacientes sorteadas para tratamento no grupo controle receberão quimioirradiação, que consiste em quimioterapia com Cisplatina, administrada por via endovenosa em seis aplicações semanais, associada à radioterapia externa, a ser administrada diariamente, com pausas aos finais de semana, por cinco semanas. Adicionalmente, serão feitas quatro sessões semanais de braquiterapia.

Antes de cada sessão de quimioterapia com Cisplatina durante a quimioirradiação, serão administrados dexametasona e ondansetrona, ou análogos, para a prevenção de náuseas e vômitos, por via endovenosa e soro para hidratação com potássio e magnésio. A quimioterapia com Cisplatina será administrada em 60 minutos, nos dias 1, 8, 15, 22, 29 e 36 de radioterapia.

A quimioterapia é administrada através de uma punção da veia do braço ou, ocasionalmente, de um cateter venoso central (colocado sob da pele, abaixo da clavícula) chamado porto-cath.

As pacientes sorteadas para tratamento no grupo experimental receberão três aplicações de quimioterapia com Cisplatina no dia 1 e Gencitabina no dia 1 e no dia 8, ambas administradas por via endovenosa, a cada 21 dias, seguidas de quimioirradiação, como no grupo controle.

Antes de cada sessão de quimioterapia com Cisplatina e Gencitabina, nos dias 1 e 8 de cada ciclo, serão administrados medicamentos para a prevenção de náuseas e vômitos, por via endovenosa. Estes medicamentos incluem a dexametasona ou análogos e a ondansetrona ou análogo. No dia 1 será também administrado soro para hidratação com potássio e magnésio. Tais cuidados são rotineiros com este tipo de quimioterapia. A Cisplatina será administrada em 60 minutos e a Gencitabina em 90 minutos.

Após cada sessão de quimioterapia serão prescritas medicações para uso oral, contra náuseas e vômitos, que incluem a dexametasona, a ondansetrona e a metoclopramida. Seu uso é rotineiro tanto com a quimioterapia com Cisplatina, como com a quimioterapia com Cisplatina e Gencitabina.

Os tratamentos podem ter diferentes impactos na qualidade de vida e isto é muito importante para a decisão de qual o melhor tratamento. Nos dois grupos, para avaliação da qualidade de vida, as pacientes serão convidadas a responder dois questionários de qualidade de vida. Um deles, o QLQ-C30 visa a avaliação de sintomas gerais que afetam a qualidade de vida de pacientes com câncer e o outro, o QLQ-CX24, apresenta perguntas diretamente relacionadas às mudanças na qualidade de vida em pacientes com câncer de colo uterino.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Os procedimentos aos quais a senhora será submetida durante o período do estudo serão descritos a seguir:

- Visitas para exame clínico sempre antes das aplicações de quimioterapia. Frequência:
 - A cada 21 dias durante a quimioterapia de indução, no grupo experimental;
 - Semanalmente durante a quimiorradiação, em ambos os grupos;
 - A cada três meses no primeiro e segundo anos após o término da quimiorradiação, em ambos os grupos;
 - A cada seis meses a partir do terceiro ano após o término da quimiorradiação, até o término do estudo, em ambos os grupos;

- Exame de sangue, com retirada de aproximadamente 5 ml (1 colher de sopa) de sangue por punção da veia do braço (ou outro local) ou do reservatório do porto-cath. Esse exame é realizado como rotina para avaliar a contagem das células do sangue e a função dos seus rins antes, durante e ao final do tratamento. Frequência:
 - Antes do início do tratamento, em ambos os grupos;
 - Antes de cada administração de quimioterapia, em ambos os grupos;
 - Seis semanas após a quimiorradiação, em ambos os grupos;
- Será realizado um teste de gravidez através do exame de sangue coletado antes do início do tratamento e sempre que houver suspeita de gravidez.
- Avaliação da qualidade de vida
 - Serão aplicados dois questionários, denominados QLQ-C30 e QLQ-CX24, antes de cada consulta médica durante o período de tratamento e 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento. O tempo estimado para concluir os dois questionários é de 15 minutos. Não existe resposta certa ou errada, suas respostas devem ser sinceras e não devem ter a interferência de outros.
- Pesquisa de marcadores de prognóstico e resposta:
 - Serão colhidos 10 ml de sangue periférico para avaliação futura de marcadores prognóstico e de resposta ao tratamento empregado, juntamente com os exames de rotina, no início e ao final da quimioterapia de indução e no início e ao final da quimiorradiação. Estas amostras serão armazenadas para avaliação futura. Esses marcadores também serão avaliados nos blocos da biópsia realizada para o diagnóstico.
- Serão realizados exames para avaliar a extensão do câncer no colo uterino e sua resposta ao tratamento, que incluem radiografia simples do tórax e ressonância nuclear magnética de abdome/pelve ou tomografia de abdome/pelve. Exames de ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada costumam necessitar de injeção de contraste, por punção da veia do braço (ou outro local). Frequência dos exames:
 - Antes do início do tratamento, em ambos os grupos;
 - Após a quimioterapia de indução, no grupo experimental;

- Seis semanas após a quimiorradiação, em ambos os grupos;
- A cada três meses no primeiro ano após o término da quimiorradiação, em ambos os grupos;
- A cada seis meses no segundo e terceiro ano após o término da quimiorradiação, em ambos os grupos;
- A cada 12 meses a partir do quarto ano após o término quimiorradiação, até o término do estudo, em ambos os grupos;
- O período de seguimento pelo estudo terminará na conclusão do estudo, no caso, dois anos após a inclusão do último paciente no estudo. Após esta data, o tratamento e o seguimento seguirão os padrões institucionais.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Primeira fase - Quimioterapia de Indução

Serão descritos a seguir os riscos associados à quimioterapia de indução.

Cisplatina:

- Frequentes (>10%): neuropatia periférica, manifestada por formigamento, dor ou perda de sensibilidade nas mãos e nos pés; náuseas; vômitos; diminuição dos glóbulos brancos (células de defesa) sem maiores repercussões; anemia sem maiores repercussões; diminuição das plaquetas sem maiores repercussões; aumento das enzimas do fígado sem maiores repercussões; alteração da função dos rins, com risco de perda de sua função aguda ou cronicamente; alterações auditivas.
- Pouco frequentes (<10%): irritação no local de injeção da medicação.
- Menos frequentes (<1%): reação alérgica grave (reação anafilática); diarreia; úlceras (feridas) na boca; inflamação do nervo óptico (nervo da visão); inflamação de veias superficiais; diminuição dos níveis de sódio, magnésio, cálcio e potássio no sangue.

Gencitabina:

- Frequentes (>10%): Inchaço em extremidades (braços, mãos, pernas e pés); febre; sonolência; queda de cabelo; coceira; vermelhidão na pele, com ou sem descamação; náuseas e vômitos; diarreia; úlceras (feridas) na boca; diminuição dos glóbulos brancos (células de defesa), podendo exigir hospitalização para tratamento com antibióticos (em caso de febre associada); anemia podendo necessitar de transfusão de sangue; diminuição das plaquetas, com risco de sangramento, podendo exigir transfusão de plaquetas; alteração da função dos rins sem maiores repercussões; elevação das enzimas do fígado sem maiores repercussões; falta de ar; dores no corpo; fraqueza.
- Pouco frequentes (<10%): neuropatia periférica, manifestada por formigamento, dor ou perda de sensibilidade nas mãos e nos pés; alteração da função dos rins; broncoespasmo (chiado no peito), causando dificuldades respiratórias; problemas no local da injeção da medicação (dor, inchaço e vermelhidão).
- Menos frequentes (<1%): reação alérgica grave (reação anafilática); inflamação dos pulmões (pneumonite intersticial); insuficiência do fígado; insuficiência cardíaca; acidente vascular cerebral (derrame); alteração da função dos rins; síndrome hemolítico-urêmica (tipo de anemia por destruição dos glóbulos vermelhos e alteração da função dos rins); infecções graves; vermelhidão da pele, eventualmente com descamação, formação de bolhas e infecção; aumento dos efeitos da radioterapia em pele e mucosas (inflamação da pele e mucosas e queimaduras); neuropatia periférica, manifestada por formigamento, dor ou perda de sensibilidade e força nas mãos e nos pés; inflamação dos vasos sanguíneos; confusão mental.

Segunda fase – Quimioirradiação

Serão descritos a seguir os riscos associados à quimioirradiação. Tanto a radioterapia externa, quanto a braquiterapia, serão realizadas dentro dos padrões de rotina do serviço, entretanto, são procedimentos com potenciais efeitos adversos que serão descritos abaixo. Durante a radioterapia a senhora receberá quimioterapia com cisplatina semanal. Os potenciais efeitos colaterais da cisplatina foram descritos acima.

Radioterapia externa:

Os efeitos secundários agudos e subagudos da radioterapia incluem: alterações da pele e das mucosas no local em tratamento, como vermelhidão e ressecamento, e em casos mais graves, formação de bolhas e descamação. Podem ocorrer náuseas, vômitos, cólicas, diarreia, constipação (prisão de ventre), pequenas hemorragias intestinais, sintomas urinários agudos e transitórios, como retenção da urina, incontinência (perda) urinária ou dor ao urinar, cansaço transitório, piora temporária da dor local e diminuição do número de células do sangue (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas). Estes efeitos secundários agudos e subagudos podem ser tratados com medicações ou com alterações na dieta e, por norma, se resolvem num período de alguns dias ou poucas semanas após a conclusão do tratamento.

A radioterapia pode também provocar efeitos secundários em longo prazo, devido aos danos aos tecidos ou órgãos que estão próximos ao tumor. Os efeitos tardios da radioterapia incluem inflamações crônicas da bexiga e do reto, denominadas cistites e retites crônicas. Podem ocorrer fístulas (comunicações) vésico-vaginais ou reto-vaginais, situações em que há um orifício de comunicação entre a bexiga e a vagina, ou entre o reto e a vagina, respectivamente. Além disso, pode ocorrer inflamação intestinal crônica, denominada enterite, que pode inclusive provocar quadros de obstrução intestinal. Os problemas urinários, sexuais ou digestivos podem persistir e exigir uma atenção permanente. Entretanto, os efeitos secundários em longo prazo são, em geral, leves a moderados.

Braquiterapia com alta taxa de dose:

A braquiterapia com alta taxa de dose consiste em um procedimento minimamente invasivo, através do qual o médico coloca a fonte de radiação dentro da cavidade uterina. A migração da fonte radioativa é operada por controle remoto.

A braquiterapia com alta taxa de dose tem a vantagem de não precisar de anestesia e de não necessitar de internação. Além disso, a maioria dos indivíduos pode retomar suas atividades normais alguns dias após o tratamento.

Os efeitos secundários agudos e subagudos da braquiterapia são muito semelhantes aos da radioterapia externa. Incluem contusões, inchaço, sangramento ou desconforto na região do implante. Além disso, podem ocorrer sintomas urinários agudos e transitórios, como retenção da urina, incontinência (perda) urinária ou dor ao urinar. Podem ocorrer cólicas, diarreia, constipação (prisão de ventre) ou pequenos sangramentos intestinais. Pode também haver cansaço durante um curto período de tempo após o tratamento. Estes efeitos secundários agudos e subagudos podem ser tratados com medicações ou com alterações na dieta, e por norma se resolvem num período de alguns dias ou poucas semanas após a conclusão do tratamento.

A braquiterapia pode também provocar efeitos secundários em longo prazo, devido aos danos aos tecidos ou órgãos próximos ao tumor. Os efeitos tardios da braquiterapia incluem inflamações crônicas da bexiga e do reto, denominadas cistites e retites crônicas. Podem ocorrer fistulas vésico-vaginais ou reto-vaginais, situações em que há um orifício de comunicação entre a bexiga e a vagina, ou entre o reto e a vagina, respectivamente. Além disso, pode ocorrer inflamação intestinal crônica, denominada enterite, que pode inclusive provocar quadros de obstrução intestinal. Os problemas urinários, sexuais ou digestivos podem persistir e exigir uma atenção permanente. Entretanto, os efeitos secundários em longo prazo são, em geral, leves a moderados.

Exames de imagem:

Os riscos relacionados à realização de tomografias computadorizadas e ressonância magnética incluem a ocorrência rara de reações alérgicas aos contrastes injetados em sua veia durante os exames. Estas reações podem provocar coceira, vermelhidão da pele e em casos mais graves, dificuldades respiratórias, chiado no peito e queda perigosa da pressão arterial. Avise sempre o médico do estudo ou o médico radiologista caso você saiba que tem alergia a um contraste ou a iodo.

Além disso, sabe-se que para a realização de radiografias simples do tórax, de tomografias computadorizadas e ressonância magnética você será exposto a doses de radiação, que podem ter efeitos ainda desconhecidos em longo prazo, em um pequeno número de casos.

Exames laboratoriais:

Os riscos ligados à coleta de sangue ou à colocação de uma agulha na veia incluem: dor no local da picada, manchas roxas, sangramento, infecção local ou desmaio.

Questionário de Qualidade de Vida:

Não se esperam desconfortos e riscos na aplicação dos questionários, nem influência sobre os possíveis riscos dos tratamentos a que a paciente é submetida.

Marcadores prognósticos e de resposta:

Esses marcadores serão colhidos no mesmo momento da coleta de sangue para os exames de rotina pré quimioterapia. Os riscos ligados à coleta de sangue ou à colocação de uma agulha na veia incluem: dor no local da picada, manchas roxas, sangramento, infecção local ou desmaio.

5 – Riscos relacionados à gravidez:

A quimioterapia e medicamentos administrados neste estudo podem afetar o feto (bebê que ainda não nasceu). Os efeitos dos medicamentos do estudo na gravidez não são completamente conhecidos e podem ser prejudiciais. Sendo assim, para participar deste estudo as mulheres devem concordar em utilizar métodos efetivos para evitar a gravidez.

Você não pode estar grávida, ficar grávida ou amamentar durante a participação neste estudo. Se você ainda pode ficar grávida, ou seja, não fez cirurgia para evitar gravidez e ainda tem menstruações, será necessário utilizar métodos que realmente funcionem para evitar a gravidez, como preservativos – camisinha, diafragma -, pílula anticoncepcional ou outros medicamentos injetáveis ou implantes, durante o tratamento e por seis meses após a última vez que você receber as medicações. Seu médico irá conversar com você sobre o melhor método para você.

Será feito um teste de gravidez antes do início do tratamento e sempre que houver suspeita de gravidez. Se você ficar grávida durante a sua participação no estudo, você deve avisar ao médico do estudo imediatamente. Você deve conversar com o médico para saber os riscos de continuar a gravidez. Além disso, você deverá ter acompanhamento médico durante toda a gravidez e o seu bebê deverá receber acompanhamento médico por pelo menos seis meses após o nascimento.

6 – Suas responsabilidades

- A cada visita você deverá responder a perguntas sobre como se sente e possíveis efeitos colaterais (indesejáveis) serão discutidos. Se você apresentar efeitos colaterais a qualquer momento durante o tratamento com quimioterapia ou com quimiorradiação, você deverá informar imediatamente o seu médico do estudo.
- Você deve informar o seu médico do estudo sobre qualquer remédio, vitaminas que podem ser comprados sem receita médica, produtos de ervas e terapias alternativas que você esteja tomando enquanto estiver no estudo. Esta medida é para a sua segurança, pois alguns remédios podem ter interações medicamentosas com as medicações do estudo de forma a causar efeitos indesejáveis.
- Não tome nenhum tipo de vacina sem a aprovação de seu médico do estudo.
- Converse com o médico do estudo sobre qualquer tratamento que você tenha que receber durante a sua participação neste estudo (como uma cirurgia, por exemplo).
- Caso você decida participar deste estudo, é importante que siga todas as instruções e conselhos dados pelo médico do estudo.
- Você deverá concordar em utilizar métodos efetivos para evitar a gravidez.
- Você deve avisar ao médico do estudo imediatamente se ficar grávida durante a sua participação no estudo.

7 – Benefícios para o participante

A hipótese do estudo é que o esquema de quimioterapia de indução associado ao tratamento habitual seja mais eficaz que o tratamento habitual, sem aumento de efeitos adversos graves. É possível que, futuramente, estudos maiores precisem ser realizados antes que o esquema proposto possa ser usado em mais larga escala. Outras mulheres no futuro poderão se beneficiar das informações obtidas com este estudo.

8 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Pacientes que se recusem a participar do estudo receberão o tratamento habitual com quimioirradiação, conforme previamente descrito e serão acompanhadas de acordo com os padrões institucionais. Você pode decidir por receber o outro tratamento ou por não receber nenhum tratamento. Seu médico do estudo irá discutir estas opções com vocês.

9 – Pagamento ao sujeito de pesquisa

Você não será pago por sua participação neste estudo. Não haverá reembolso de despesas de transporte e alimentação.

10 – Participação voluntária/ Descontinuação do estudo

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você decide se quer fazer parte ou não. Mesmo que você decida participar do estudo, você poderá deixá-lo a qualquer momento, sem dar explicações para isto. Esta decisão não afetará seu tratamento médico futuro de forma alguma.

O médico do estudo também poderá retirá-lo deste estudo se achar que isto é melhor para você, ou no caso de o estudo ser interrompido antes do planejado.

11 – Confidencialidade

Se você optar por participar deste estudo, as informações sobre a sua saúde e o registro de sua participação serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa.

Seu nome não será revelado em documentos, relatórios ou publicações. O seu médico do estudo manterá uma lista confidencial relacionando o seu nome a um código e suas iniciais. Nos documentos feitos para este estudo serão utilizados o código ou suas iniciais, no lugar do seu nome. Além disso, as informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes.

Você tem direito de obter qualquer tipo de informação a respeito dos seus dados registrados, a ter acesso aos resultados de seus exames e também de solicitar correções de dados de acordo com as leis e procedimentos brasileiros. Estas informações também poderão ser passadas a seu médico particular, se você assim desejar. Você pode discutir mais detalhes sobre isso com seu médico do estudo.

12 – Garantia de acesso

Você poderá fazer perguntas a qualquer momento durante o estudo.

Você tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais da pesquisa e de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a SAMANTHA CABRAL SEVERINO DA SILVA, que pode ser encontrada no endereço AV. DR. ARNALDO, 251. Telefone(s) 011- 3893-2686.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CEP-FMUSP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar – tel: 30618004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br.

13 – Assinaturas

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo de Fase II, prospectivo, randomizado, não comparativo, de tratamento com quimioterapia de indução baseada em Cisplatina e Gencitabina seguida de

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial

Samantha Cabral S. da Costa, MD¹; Renata Colombo Bonadio, MD¹; Flavia Carolina G. Gabrielli, MD¹; Andrea S. Aranha, MD¹; Maria Luiza N. Dias Genta, MD, PhD¹; Vanessa C. Miranda, MD¹; Daniela de Freitas, MD¹; Elias Abdo Filho, MD¹; Patrícia A.O. Ferreira, MD¹; Karime K. Machado, MD²; Mariana Scaranti, MD¹; Heloisa de A. Carvalho, MD, PhD¹; and Maria Del Pilar Estevez-Diz, MD, PhD¹

PURPOSE Although chemoradiation therapy (CRT) with cisplatin remains the standard treatment of patients with locally advanced cervical cancer (LACC), 40% of patients present with disease recurrence. Additional treatment strategies are required to improve outcomes. We conducted a trial to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with cisplatin and gemcitabine followed by CRT.

METHODS In this phase II trial, patients with LACC (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIB to IVA or with positive lymph nodes) were randomly assigned to three cycles of NAC with cisplatin and gemcitabine followed by standard CRT with weekly cisplatin plus pelvic radiotherapy or to standard CRT alone. The primary end point was 3-year progression-free survival (PFS). Secondary end points were response rate, 3-year locoregional control, 3-year overall survival (OS), safety, and quality of life.

RESULTS From 107 patients enrolled in the trial, 55 were randomly assigned to the NAC arm and 52 to the CRT-alone arm. The majority of patients had squamous cell carcinoma (87.8%). After a median follow-up of 31.7 months, NAC was associated with an inferior PFS, with 3-year PFS rates of 40.9% v 60.4% in the CRT arm (hazard ratio, 1.84; 95% CI, 1.04 to 3.26; $P = .033$). NAC also was associated with a lower OS (3-year OS rate, 60.7% v 86.8%; hazard ratio, 2.79; 95% CI, 1.29 to 6.01; $P = .006$). After treatment completion, complete response rates were 56.3% in the NAC arm and 80.3% in the CRT arm ($P = .008$). Toxicities were similar in both arms, with the exception of hypomagnesemia and neuropathy being more common with NAC.

CONCLUSION This study shows that the addition of NAC consisting of cisplatin and gemcitabine to standard CRT is not superior and is possibly inferior to CRT alone for the treatment of LACC.

J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Cervical cancer is the fourth most common cancer worldwide and the fourth most frequent cause of cancer death in women. However, in developing countries, it remains the second most common cause for both cancer incidence and mortality.¹

Currently, standard treatment of locally advanced cervical cancer (LACC) is definitive chemoradiation therapy (CRT) with pelvic radiotherapy and concurrent cisplatin-based chemotherapy.²⁻⁵ However, local and distant recurrences are common, with a 5-year disease-free survival rate of 58% in one meta-analysis.⁵ Although a phase III trial demonstrated benefit of adjuvant chemotherapy after CRT, increased toxicity was observed, and therefore, this treatment strategy has not been widely adopted. In that trial, a chemotherapy regimen that consisted of cisplatin and gemcitabine was

used both during and after CRT; thus, it was difficult to determine whether benefit was due to adjuvant chemotherapy or intensification of concurrent chemotherapy.⁶ In light of these findings, additional studies to investigate more treatment strategies to improve outcomes are warranted.

Only limited research of the use of neoadjuvant chemotherapy (NAC) before CRT has been conducted. A Brazilian phase II study evaluated NAC with cisplatin and gemcitabine before CRT and showed an overall response rate of 81% and 3-year progression-free survival (PFS) rate of 53.9%.⁷ Another phase II study showed similar results using NAC with weekly carboplatin and paclitaxel before CRT.⁸

Compared with adjuvant chemotherapy, the use of NAC before CRT might lead to better tolerance and adherence to chemotherapy. Moreover, particularly in

ASSOCIATED
CONTENT
Appendix
Data Supplement
Author affiliations
and support
information (if
applicable) appear
at the end of this
article.
Accepted on July 23,
2019 and published at
jco.org on August 26,
2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00674>
Clinical trials
information:
NCT01973101.

developing countries, the incidence of cervical cancer is high, and access to radiotherapy facilities is limited.⁹ These factors result in a delay in treatment initiation, which contributes to a worse prognosis.^{10,11} If the benefit of NAC is demonstrated, this may reduce delays in treatment and improve outcomes in communities with scarce resources. We conducted a prospective randomized study to evaluate efficacy and safety of NAC with cisplatin and gemcitabine followed by CRT.

METHODS

Patients and Study Design

The CIRCE trial (Chemotherapy Induction followed by chemoRadiation for locally advanced CErvical cancer) was a two-arm, randomized, open-label, phase II trial conducted in a single academic cancer center, the Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Patients were randomly assigned 1:1 to NAC with cisplatin and gemcitabine followed by standard CRT or standard CRT alone (Appendix Fig A1, online only). Patient allocation was conducted by a computer-generated random list.

Patients were eligible if they presented with histologically confirmed LACC stages IIB to IVA. Tumor staging was assessed according to the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system¹² and the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM cancer staging system.¹³ For American Joint Committee on Cancer staging, pelvic magnetic resonance imaging (MRI; or pelvic computed tomography [CT] scan if MRI was contraindicated), an abdominal CT scan, and chest radiography were performed. If staging differed between the two staging systems, the higher stage was recorded. Additional key inclusion criteria were age 18 to 70 years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 to 2, measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, and adequate organ function. Additional eligibility criteria are detailed in the Data Supplement.

The study was approved by the local ethics committee and conducted in accordance with guidelines for Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. Signed informed consent was obtained from all patients.

Treatment

NAC consisted of intravenous cisplatin 50 mg/m² on day 1 and gemcitabine 1,000 mg/m² on day 1 and day 8 every 3 weeks for three cycles. NAC was followed by standard CRT, which started 3 to 4 weeks after the last cycle of NAC. The control group received standard CRT alone.

Standard CRT consisted of weekly cisplatin 40 mg/m² for 6 weeks concurrent with radiotherapy. Pelvic external beam radiation therapy was delivered at a dose of 45 to 50.4 Gy in 25 to 28 fractions. For all patients who had adequate geometry for intracavitary brachytherapy, it was

delivered in four weekly fractions of 7 or 7.5 Gy (total dose of 28 or 30 Gy). If unsuitable for brachytherapy, patients received external beam boost of up to 14 Gy to all gross tumor disease. For patients eligible for brachytherapy who had nodal disease or extensive parametrial disease, a boost dose of 10 to 14 Gy was allowed. Additional details on the radiotherapy protocol are available in the Data Supplement. For patients in the NAC arm, radiotherapy was planned on the basis of prechemotherapy status, without any dose or field reduction regardless of tumor response.

Treatment was discontinued in cases of disease progression, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. Dose reductions were permitted according to protocol-defined toxicities. In selected patients who after treatment initiation presented contraindications to concurrent cisplatin as a result of renal dysfunction, cisplatin replacement with weekly carboplatin area under the curve 2 was acceptable.

Outcome Assessments

During treatment, patients were assessed at baseline, before each NAC cycle, weekly during CRT, and at the 1- and 8-week points after the end of CRT. After treatment completion, patients were assessed at 3-month intervals for 2 years and then at 6-month intervals up to the 5-year point. A gynecologic examination was performed every 6 months, with an oncologic colposcopy test annually. Adverse events (AEs) were assessed at each visit per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0). Early and late AEs were defined as those that occurred within and after 30 days of treatment completion, respectively.

Pelvic MRI (or pelvic CT scan if MRI was contraindicated), abdominal CT scan, and chest radiography were performed at baseline, between NAC and CRT, and 8 weeks after the end of CRT followed by intervals of every 3 months for 2 years and every 6 months for 3 years. Chest CT scan was requested if respiratory symptoms, a chest radiograph abnormality, or any other reason for suspicion of advanced disease by the treating physician. Response and progression were assessed according to RECIST version 1.1.

Statistical Analysis

The primary end point of the study was 3-year PFS. PFS was defined as the time from study randomization to the date of disease progression or death as a result of any cause. Patients who did not experience disease progression or death were censored at the time of last follow-up. Secondary end points were complete response rate (CRR), 3-year locoregional control, 3-year overall survival (OS), safety, and quality of life (QoL).

CRR was the proportion of patients with complete response on physical examination and radiographic imaging during follow-up after treatment completion. OS was the time from study randomization until death as a result of any cause. Locoregional control was the time from randomization to

occurrence of tumor growth at the primary site or regional lymph nodes; patients without this event were censored at the date of death or last follow-up.

We estimated a 3-year PFS of 78% in the NAC arm and 50% in the standard CRT-alone arm. We expected to recruit more patients with stage III to IVA disease because women with cervical malignancy generally are referred to our cancer center with advanced-stage disease. Thus, the estimation of 3-year PFS with CRT alone was based on findings from patients with stage III to IVA cervical cancer who received CRT in pivotal trials.^{2,4,21} For the 3-year PFS in the NAC arm, we estimated a value close to that of patients who received the same chemotherapy regimen as adjuvant treatment in a phase III study.⁶

With a log-rank test using a two-sided type I error of 0.05, a sample of 98 patients with 36 events would provide a power of 80% to detect a significant improvement in 3-year PFS. With consideration of a 10% dropout rate, the intended number of patients was 110.

Kaplan-Meier method was used to estimate the survival function. Survival curves were compared using log-rank test. Quantitative variables were compared using *t* test. Qualitative variables were compared using χ^2 test or Fisher's exact test. $P < .05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata 14 software (StataCorp, College Station, TX).

All randomly assigned patients who initiated study treatment were included in the efficacy analysis according to the modified intention-to-treat principle, excluding patients

who withdrew consent before starting any study treatment. The safety population was defined as all patients who received at least one dose of chemotherapy or one fraction of radiotherapy.

For QoL analyses, the European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire QLQ-C30 and its cervical cancer module QLQ-CX24 were used.²² Data on QoL analyses will be published elsewhere.

RESULTS

Patient Population

From July 2012 to July 2017, 110 patients were randomly assigned to the NAC arm ($n = 55$) or standard CRT-alone arm ($n = 55$). Three patients in the CRT-alone arm withdrew consent before initiation of any study treatment. Thus, 107 patients (55 in the NAC arm and 52 in the CRT arm) were included in both efficacy and safety populations (Fig 1).

Median age was 48 years (range, 20 to 69 years). Most patients presented with stage IIB (43.9%) or IIIB (44.8%) disease. Squamous cell carcinoma was the most common histology (87.8%), whereas adenocarcinoma was seen in 11.2%. Most patients underwent a chest CT scan during staging (NAC, 74.5%; CRT, 75%; $P = .957$). Only one patient had a contraindication to MRI, and a pelvic CT scan was performed instead. Patient characteristics were well balanced between arms (Table 1).

Efficacy Analysis

With a median follow-up of 31.7 months, 50 of 107 patients presented with disease progression or death. PFS was

FIG 1. CONSORT diagram. CRT, chemoradiation therapy; LACC, locally advanced cervical cancer; mITT, modified intention to treat; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

TABLE 1. Patient Demographics and Baseline Clinical Characteristics of the Modified Intention-to-Treat Population

Characteristic	No. of Patients (%)		P
	NAC (n = 55)	CRT (n = 52)	
Age, years			.224*
Median	48	45	
Range	22-69	20-67	
ECOG PS			.769†
0	25 (45.5)	25 (48.0)	
1	30 (54.5)	26 (50.0)	
2	0 (0)	1 (1.9)	
Histology			.654†
Squamous cell carcinoma	48 (87.2)	46 (88.4)	
Adenocarcinoma	7 (12.7)	5 (9.6)	
Undifferentiated carcinoma	—	1 (1.9)	
Stage‡			.745†
IIB	24 (43.6)	22 (42.3)	
IIIA	0 (0)	1 (1.9)	
IIIB	26 (47.2)	22 (42.3)	
IVA	5 (9.0)	7 (13.4)	
Lymph node§			.557†
Positive	23 (41.8)	22 (42.3)	
Negative	32 (58.2)	30 (57.6)	
Hb level before CRT			.471*
Median	11.4	11.9	
IQR	10.7-12.3	10.6-13.1	

Abbreviations: CRT, chemoradiation therapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Hb, hemoglobin; IQR, interquartile range; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

*t test.

†Fisher's exact test.

‡International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging complemented by imaging.

§According to imaging.

lower in the NAC arm than in the standard CRT-alone arm (log-rank $P = .033$; Fig 2A). The 3-year PFS rate was 40.9% (95% CI, 27.2% to 54.1%) in the NAC arm v 60.4% (95% CI, 44.1% to 73.3%) in the CRT-alone arm 3-year (hazard ratio [HR], 1.91; 95% CI, 1.06 to 3.45; $P = .030$). Median PFS was 25 months and not reached, respectively.

The CRT-alone arm had a higher CRR of 80.3% v 56.3% in the NAC arm ($\chi^2 = 7.01$; $P = .008$). The best response seen in each arm after treatment completion is shown in Fig 3. In the imaging assessment after NAC and before CRT, complete response, partial response, and stable disease were observed in 12%, 68%, and 20% of patients, respectively. Of note, no patient presented with disease progression at this time point.

Three-year locoregional control rates were 63.4% (95% CI, 47.8% to 75.4%) in the NAC arm and 69.9% (95% CI,

52.2% to 82.1%) in the CRT-alone arm (HR, 1.56; 95% CI, 0.75 to 3.26; $P = .227$). The sites of recurrence in each arm are listed in Table 2. In an exploratory analysis, patients in the NAC arm presented with a higher para-aortic lymph node recurrence than those in the CRT-alone arm ($P = .033$).

Thirty-three of the 107 patients died during the study period. NAC was associated with a lower OS compared with CRT alone (log-rank $P = .006$; Fig 2B). Three-year OS in the NAC arm was 60.7% (95% CI, 45.6% to 72.8%) v 86.8% (95% CI, 72.7% to 93.9%) in the CRT-alone arm 3-year (HR, 3.55; 95% CI, 1.42 to 8.91; $P = .007$). Median OS was 48.7 months and not reached, respectively. Results were confirmed in an exploratory sensitivity analysis described in the Data Supplement.

Treatment Compliance

The median number of NAC cycles was three (interquartile range [IQR], 3-3 cycles). Median dose intensity of cisplatin during NAC was 17 mg/m²/week (IQR, 17-17 mg/m²/week). In both groups, the median number of cisplatin weekly doses concurrent with radiotherapy was six (IQR, 6-6 doses). In the NAC arm, 12 patients discontinued chemotherapy (three did not complete both NAC and concurrent chemotherapy, one did not complete NAC, and eight did not complete concurrent chemotherapy). For one patient in the NAC arm, concurrent cisplatin was replaced with carboplatin because of renal dysfunction during CRT.

More patients completed all concurrent chemotherapy cycles in the CRT-alone arm ($n = 49$; 94.2%) than in the NAC arm ($n = 44$; 80%; $\chi^2 = 4.75$; $P = .029$). Reasons for chemotherapy discontinuation in the NAC arm were toxicities ($n = 7$), withdrawal of consent ($n = 4$), and decision of the treating physician ($n = 1$). In the CRT-alone arm, two patients discontinued treatment because of toxicities, and one withdrew consent.

All patients started radiotherapy. Duration and cumulative doses of radiotherapy were similar between the two groups (Appendix Table A1, online only). Median duration of radiotherapy (external beam radiation therapy plus brachytherapy, if indicated) was 8.7 weeks in the NAC arm and 8.6 weeks in the CRT-alone arm. Forty-four patients (80%) in the NAC arm and 40 (76%) in the CRT-alone arm were suitable for and received brachytherapy.

Safety

The most common early AEs in both groups were myelosuppression, GI symptoms, and dysuria. Higher rates of any-grade hypomagnesemia (27.2% v 7.6%; $P = .030$) and neuropathy (25.4% v 1.9%; $P = .002$) were seen in the NAC arm.

Late AEs did not differ between the groups. Late toxicities were mainly low grade and included renal failure, radiation cystitis, ureteral stenosis, and radiation enteritis. Four of 55 patients in the NAC arm and seven of 52 in the CRT-alone

FIG 2. Kaplan-Meier curves for (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS). The results presented in the curves refer to the comparison between survival curves. CRT, chemoradiation therapy; HR, hazard ratio; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

arm had a late AE of grade 3 or higher; some of them had multiple grade 3 or higher toxicities. Additional details are listed in Table 3 and Appendix Tables A2 and A3 (online only).

Two grade 5 AEs occurred in the CRT-alone arm. The first was a result of myelodysplastic syndrome and the second a result of ureteral stenosis, renal failure, and urinary sepsis.

DISCUSSION

Since 1999, standard treatment of LACC has been pelvic radiation with concurrent cisplatin.^{2,3,5} However, with consideration that approximately 40% of patients have recurrences within 5 years, it is important to investigate

better treatment strategies. In this study, we evaluated the addition of NAC to standard CRT. A chemotherapy regimen that is based on cisplatin and gemcitabine was selected because of its efficacy in both metastatic and adjuvant settings.^{6,23}

In our trial, NAC was associated with lower CRR, PFS, and OS compared with standard treatment (CRR, 56.3% v 80.3%; 3-year PFS rate, 40.9% v 60.9%; 3-year OS rate, 60.7% v 86.8%). The 3-year OS rate of 86.8% in our control group was higher than historically observed (64% to 75%) in previous studies for patients who receive CRT alone,²⁻⁵ even while considering that most patients (57.6%) had stages III to IVA in the current study. Otherwise, 3-year PFS was similar to previous trials.²⁻⁵ Besides differences in patient populations, a possible reason for this distinct

FIG 3. Best treatment response presented by the modified intention-to-treat population. CR, complete response; CRT, chemoradiation therapy; NAC, neoadjuvant chemotherapy; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

TABLE 2. Initial Site of Recurrence of the Patients in the Modified Intention-to-Treat Population Who Presented With Disease Recurrence During Follow-Up

Site	No. of Patients (%)		
	NAC (n = 55)	CRT (n = 52)	P
Locoregional (local or pelvic lymph nodes)	18 (32.7)	12 (23.0)	.267*
Para-aortic lymph nodes	9 (16.3)	2 (3.8)	.033*
Distant site	9 (16.3)	4 (7.6)	.170*

Abbreviations: CRT, chemoradiation therapy; NAC, neoadjuvant chemotherapy.
* χ^2 test.

outcome is the advancement in cancer treatment from 1999 until present day. For instance, radiotherapy has evolved to three-dimensional conformal radiation therapy and incorporates parametrial and lymph nodal boost.²⁴ In addition, improvement in the active treatment of recurrent

disease and best supportive care occurred during this period.²⁵⁻²⁷

Nevertheless, radiation therapy had limitations in the current study. First, two-dimensional brachytherapy was used for the majority of patients. Although our institution was one of the pioneers in implementing 3D image-guided brachytherapy in Brazil, it only has become an integral part of cervical cancer treatment after initiation of the study. Second, almost one half of the patients took more than 8 weeks to complete radiotherapy. Despite this duration being longer than recommended,²⁸ it did not differ between treatment arms.

The reasons for a possible detrimental effect of neoadjuvant treatment are unclear. Although NAC was well tolerated overall, more patients in the NAC arm discontinued concurrent chemotherapy (20% v 5.8%). A possible explanation for these results might be the toxicity associated with NAC that compromised the ability to deliver concurrent CRT.

Moreover, the delay to initiate definitive chemoradiation because of neoadjuvant treatment might be detrimental. Similarly, in anal squamous cell carcinoma, NAC has been associated with worse outcomes when added to CRT.²⁹ In our study, three cycles of NAC every 3 weeks delayed initiation of CRT, which may have contributed to poorer outcomes in the NAC arm. In a previous meta-analysis, NAC with cycle lengths longer than 14 days also was associated with inferior survival (HR, 1.25; $P = .005$), whereas cycle lengths of 14 days or shorter were beneficial (HR, 0.83; $P = .046$).³⁰ However, the meta-analysis was conducted before CRT became standard treatment, and only trials with radiotherapy alone as local treatment were included in the analysis.

This meta-analysis also suggested that NAC with cisplatin dose intensities lower than 25 mg/m²/week had a detrimental effect on survival (HR, 1.35; $P = .002$) in contrast with dose intensities equal to or greater than 25 mg/m²/week (HR, 0.91; $P = .020$).³⁰ Therefore, the cisplatin dose intensity of 17 mg/m²/week used in the current study could be partly responsible for the results observed. An ongoing phase III study, the INTERLACE (Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer) trial, is evaluating the role of neoadjuvant treatment with a shorter course of weekly carboplatin and paclitaxel (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01566240).

Finally, tumor cells possibly may have acquired resistance throughout NAC. Some studies suggested that previous exposure to cisplatin may lead to increased DNA repair and platinum-induced radioresistance.^{31,32} Molecular studies of resistance pathways before and after neoadjuvant treatment may help to inform us about this. In addition, the theory of accelerated repopulation suggests that in rapidly proliferating cancer, especially when suboptimal regimens are used, tumor regrowth may be accelerated after chemotherapy.^{30,33,34} This further supports the hypothesis

TABLE 3. Early Adverse Events Presented by the Safety Population

Adverse Event	No. of Patients (%)			
	NAC (n = 55)		CRT (n = 52)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Anemia	47 (85.4)	5 (9)	42 (82.3)	5 (9.6)
Leukopenia	30 (54.5)	14 (25.4)	26 (50)	10 (19.2)
Neutropenia	36 (65.4)	17 (30.9)	25 (48)	9 (17.3)
Lymphopenia	17 (30.9)	7 (12.7)	24 (46.1)	16 (30.7)
Thrombocytopenia	25 (45.4)	6 (10.9)	14 (26.9)	2 (3.8)
Febrile neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)
Other infections	9 (16.3)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Creatinine elevation	9 (16.3)	0 (0)	3 (5.7)	0 (0)
Hypokalemia	2 (3.6)	0 (0)	3 (5.7)	1 (1.9)
Hyperkalemia	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Sodium alteration	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Magnesium alteration	15 (27.2)	1 (1.8)	4 (7.6)	0 (0)
Nausea	51 (92.7)	3 (5.4)	44 (84.6)	0 (0)
Vomiting	41 (74.5)	4 (7.2)	32 (61.5)	2 (3.8)
Diarrhea	31 (56.3)	3 (5.4)	31 (59.6)	1 (1.9)
Constipation	11 (20)	0 (0)	8 (15.3)	0 (0)
Abdominal pain	31 (56.3)	2 (3.6)	26 (50)	2 (3.8)
Dysuria	20 (36.3)	1 (1.8)	26 (50)	0 (0)
Urinary incontinence	1 (3.6)	0 (0)	4 (7.6)	0 (0)
Mucositis	4 (7.2)	0 (0)	6 (11.5)	0 (0)
Neuropathy	14 (25.4)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Alopecia	6 (10.9)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Fatigue	32 (58.1)	0 (0)	25 (48)	1 (1.9)
Radiation dermatitis	6 (10.9)	0 (0)	7 (13.4)	1 (1.9)
Dysgeusia	3 (5.4)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)

NOTE. Adverse events that occurred during treatment and within 30 days of treatment completion.

Abbreviations: CRT, chemoradiation therapy; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

that a long cycle length and low cisplatin dose intensity may have led to the detrimental effect of NAC.

NAC was not associated with a reduction of distant recurrence; this contrasts with the findings of Dueñas-González et al.⁶ Nevertheless, a higher incidence of para-aortic lymph node recurrence was observed in the NAC arm. One explanation for this finding would be that upfront CRT might play an important role in the prevention of tumor spread to higher lymph node levels as a result of a higher primary effect in pelvic disease.

Although the current trial suggests that the addition of NAC to CRT is not effective, with consideration of the limitations of a phase II study, we should interpret these results with caution. It is imperative to continue studying other treatment strategies to improve outcomes, as well as

alternatives to overcome poor access to radiotherapy facilities in developing countries. The aforementioned INTERLACE trial is evaluating a different NAC regimen. Another phase III trial, the OUTBACK (Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer) trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01414608), is investigating the role of adjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel after CRT.

In conclusion, the results from this randomized phase II trial suggest that the addition of NAC with cisplatin and gemcitabine to CRT is not superior and is possibly inferior to CRT alone in the treatment of LACC. Until the results of ongoing phase III trials are concluded, the standard treatment should remain concurrent cisplatin-based CRT.

AFFILIATIONS

¹Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

²Hospital Sírio-Libanês, Brasília, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR

Samantha Cabral S. da Costa, MD, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Av Dr Arnaldo, 251, São Paulo, São Paulo 01246-000, Brazil; e-mail: sa_cabral@hotmail.com.

PRIOR PRESENTATION

Presented at the 2018 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, June 1-5, 2018.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST AND DATA AVAILABILITY STATEMENT

Disclosures provided by the authors and data availability statement (if applicable) are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00674>.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Samantha Cabral S. da Costa, Flavia Carolina G. Gabrielli, Daniela de Freitas, Karime K. Machado, Heloisa de A. Carvalho, Maria Del Pilar Estevez-Diz

Administrative support: Karime K. Machado, Maria Del Pilar Estevez-Diz

Provision of study material or patients: Samantha Cabral S. da Costa, Vanessa C. Miranda, Daniela de Freitas, Elias Abdo Filho, Patrícia A.O. Ferreira, Maria Del Pilar Estevez-Diz

Collection and assembly of data: Samantha Cabral S. da Costa, Renata Colombo Bonadio, Flavia Carolina G. Gabrielli, Andrea S. Aranha, Maria Luiza N. Dias Genta, Vanessa C. Miranda, Daniela de Freitas, Elias Abdo Filho, Patrícia A.O. Ferreira, Maria Del Pilar Estevez-Diz

Data analysis and interpretation: Samantha Cabral S. da Costa, Renata Colombo Bonadio, Flavia Carolina G. Gabrielli, Vanessa C. Miranda, Daniela de Freitas, Mariana Scaranti, Heloisa de A. Carvalho, Maria Del Pilar Estevez-Diz

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

ACKNOWLEDGMENT

We gratefully acknowledge the patients and their families who participated in this study.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424, 2018
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144-1153, 1999
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-1143, 1999
- Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al: Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 23:8289-8295, 2005
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 26:5802-5812, 2008
- Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al: Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 29:1678-1685, 2011
- Azevedo C, Thuler L, Mello M, et al: Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 146:560-565, 2017
- McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al: A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 108:2464-2469, 2013
- Moraes FY, Marta GN, Hanna SA, et al: Brazil's challenges and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:707-712, 2015

10. Robinson W, Shamsnia L, Regn R, et al: The effect of delayed time to treatment on survival in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 139: 207, 2015
11. Shen SC, Hung YC, Kung PT, et al: Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 95:e4568, 2016
12. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 105:107-108, 2009
13. Edge S, Byrd D, Compton C, et al: *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, NY, Springer, 2010
14. Reference deleted.
15. Reference deleted.
16. Reference deleted.
17. Reference deleted.
18. Reference deleted.
19. Reference deleted.
20. Reference deleted.
21. Monk BJ, Tewari KS, Koh W: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions. *J Clin Oncol* 25:2952-2965, 2007
22. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, et al: *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* (ed 3). Brussels, Belgium, European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001
23. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al: Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:4649-4655, 2009
24. Walsh L, Morgia M, Fyles A, et al: Technological advances in radiotherapy for cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 23:512-518, 2011
25. Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, et al: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370:734-743, 2014
26. Chung H, Schellens J, Delord J, et al: Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5522)
27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733-742, 2010
28. Hong JC, Foote J, Broadwater G, et al: Data-derived treatment duration goal for cervical cancer: Should 8 weeks remain the target in the era of concurrent chemoradiation? *JCO Clin Cancer Inform* 10.1200/CCI.16.0072
29. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al: Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 30:4344-4351, 2012
30. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 39:2470-2486, 2003
31. Dolling JA, Boreham DR, Brown DL, et al: Modulation of radiation-induced strand break repair by cisplatin in mammalian cells. *Int J Radiat Biol* 74:61-69, 1998
32. Glynne-Jones R, Hoskin P: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before chemoradiation: A flawed paradigm? *J Clin Oncol* 25:5281-5286, 2007
33. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ: Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 89:2184-2189, 2003
34. Eisbruch A: Commentary: Induction chemotherapy for head and neck cancer: Hypothesis-based rather than evidence-based medicine. *Oncologist* 12: 975-977, 2007

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/twc or ascopubs.org/jco/site/ifc.

Vanessa C. Miranda

Speakers' Bureau: Mundipharma

Daniela de Freitas

Honoraria: Roche, AstraZeneca, MSD Oncology

Consulting or Advisory Role: AstraZeneca, Roche

Research Funding: AstraZeneca

Travel, Accommodations, Expenses: Roche, AstraZeneca

Karime K. Machado

Honoraria: Roche

Travel, Accommodations, Expenses: Merck Sharp & Dohme

No other potential conflicts of interest were reported.

APPENDIX

FIG A1. Study design. (*) International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging complemented by imaging.

TABLE A1. Details on Radiotherapy Received by the Modified Intention-to-Treat Population

Variable	NAC (n = 55)	CRT (n = 52)	Total (n = 107)	P
Started RT				—
No. of patients (%)	55 (100)	52 (100)	107 (100)	
Time from randomization to start of CRT, weeks				—
Median	11.8	4.9	—	
IQR	10.8-13.1	3.7-6	—	
Duration of RT (EBRT + BCT), weeks				
Median	8.7	8.6	8.7	.174*
IQR	8-9.7	7.5-9.4	8-9.6	
Duration of RT > 8 weeks				
No. of patients (%)	24 (43.6)	23 (44.2)	52 (48.6)	.951†
Whole-pelvis‡ RT dose, Gy				
Median	45	45	45	.481*
IQR	45-45	45-45	45-45	
BCT				
No. of patients (%)	44 (80)	40 (76.9)	84 (78.5)	.743*
2D	44 (80)	37 (71.1)	81 (75.7)	
3D	0 (0)	3 (5.8)	3 (2.8)	
2D BCT point A dose, Gy				
Median	30	30	30	.317*
IQR	28-30	28-30	28-30	
3D -BCT point A dose§, Gy				—
Median	—	20	20	
IQR	—	20-27.5	20-27.5	
Cumulative point A dose (EBRT + BCT), Gy – EQD2				
Median	88	88	88	.426*
IQR	83.9-88	83.9-88	83.9-88	
Cumulative EBRT total dose (whole pelvis + parametrial and/or lymph node boost), Gy				
Median	57.6	57.6	57.6	.824*
IQR	55.8-59.4	55.8-59.4	55.8-59.4	
Cumulative EBRT total dose (unfit for BCT), Gy				
Median	59.4	59.4	59.4	.837*
IQR	59.4-59.4	57.6-59.4	59.4-59.4	

Abbreviations: 2D, two-dimensional; 3D, three-dimensional; BCT, brachytherapy; CRT, chemoradiation therapy; EBRT, external beam radiation therapy; EQD2, equivalent dose in 2-Gy fraction; IQR, interquartile range; NAC, neoadjuvant chemotherapy; RT, radiotherapy.

*t test.

† χ^2 test.

‡Whole pelvis includes primary tumor and lymph nodes.

§Day 90 high-risk clinical target volume not considered in the total EQD2 dose because there were only three patients.

TABLE A2. Early Adverse Events Presented by the Safety Population in the NAC Arm

Adverse Event	No. of Patients (%)			
	During NAC Cycles (n = 55)		During CRT (n = 55)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Anemia	34 (61.8)	2 (3.6)	45 (81.8)	4 (7.2)
Leukopenia	16 (29.6)	1 (1.8)	36 (66.6)	16 (29.6)
Neutropenia	23 (42.5)	9 (16.6)	28 (51.8)	13 (24.0)
Lymphopenia	1 (1.8)	0 (0)	17 (31.4)	7 (12.9)
Thrombocytopenia	8 (14.8)	1 (1.8)	23 (42.5)	6 (11.1)
Febrile neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other infections	7 (12.9)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
Creatinine elevation	6 (11.1)	0 (0)	7 (12.9)	0 (0)
Hypokalemia	1 (1.8)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
Hyperkalemia	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)
Sodium alteration	2 (3.7)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
Magnesium alteration	4 (7.4)	1 (1.8)	13 (24.0)	0 (0)
Nausea	45 (81.8)	1 (1.8)	39 (70.9)	2 (3.6)
Vomiting	29 (52.7)	2 (3.6)	28 (50.9)	2 (3.6)
Diarrhea	10 (18.5)	1 (1.8)	28 (51.8)	2 (3.7)
Constipation	9 (16.6)	0 (0)	4 (7.4)	0 (0)
Abdominal pain	18 (32.7)	1 (1.8)	23 (41.8)	1 (1.8)
Dysuria	3 (5.5)	0 (0)	19 (34.5)	1 (1.8)
Urinary incontinence	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)
Mucositis	1 (1.8)	0 (0)	3 (5.5)	0 (0)
Neuropathy	6 (11.1)	0 (0)	11 (20.3)	0 (0)
Alopecia	6 (11.1)	0 (0)	4 (7.4)	0 (0)
Fatigue	13 (23.6)	0 (0)	25 (45.4)	0 (0)
Radiation dermatitis	—	—	6 (11.1)	0 (0)
Dysgeusia	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)

NOTE. Adverse events that occurred during treatment and within 30 days of treatment completion.

Abbreviations: CRT, chemoradiation therapy; NAC, neoadjuvant chemotherapy.

TABLE A3. Late Adverse Events Presented by the Safety Population
No. of Patients (%)

Adverse Event	NAC (n = 55)		CRT (n = 52)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Renal failure	7 (12.6)	0 (0)	6 (11.5)	2 (3.8)
Abdominal pain	28 (50.9)	2 (3.6)	22 (42.3)	2 (3.8)
Neuropathy	16 (29)	0 (0)	10 (19.2)	0 (0)
Diarrhea	8 (14.5)	1 (1.8)	10 (19.2)	1 (1.9)
Enterorrhagia	8 (14.5)	0 (0)	10 (18.1)	0 (0)
Ureteral stenosis	4 (7.2)	0 (0)	6 (11.5)	1 (1.9)
Fistula	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
Intestinal obstruction	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
Intestinal perforation	0 (0)	0 (0)	2 (3.8)	2 (3.8)
Hearing loss	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)
Actinic cystitis	14 (25.4)	0 (0)	23 (41.8)	2 (3.8)
Dyspareunia	6 (10.9)	0 (0)	7 (13.4)	0 (0)
Tinnitus	3 (5.4)	0 (0)	3 (5.7)	0 (0)
Osteoradionecrosis	4 (7.2)	0 (0)	5 (9.6)	0 (0)

NOTE. Adverse events that occurred after 30 days of treatment completion.
Abbreviations: CRT, chemoradiation therapy; NAC, neoadjuvant chemotherapy.