

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TAÍS HELENA GARCIA FERNANDES DE OLIVEIRA

**Fatores de risco para recorrência e mortalidade em pacientes com câncer de colo
uterino tratadas com histerectomia radical: uma revisão sistemática**

Ribeirão Preto
2021

TAÍS HELENA GARCIA FERNANDES DE OLIVEIRA

Fatores de risco para recorrência e mortalidade em pacientes com câncer de colo uterino tratadas com histerectomia radical: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

de Oliveira, Taís Helena Garcia Fernandes

Fatores de risco para recorrência e mortalidade em pacientes com câncer de colo uterino tratadas com histerectomia radical: uma revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2021.

103 f. : il. ; 30cm

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

Versão original

1. Câncer de colo uterino 2. Histerectomia radical 3. Recorrência 4. Mortalidade 5. Fatores de risco

DE OLIVEIRA, T. H. G. F. **Fatores de risco para recorrência e mortalidade em pacientes com câncer de colo uterino tratadas com histerectomia radical: uma revisão sistemática.** 2021. 103 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Ao meu pequeno filho, Rafael, que há pouco chegou e trouxe consigo a maior alegria que eu poderia sentir na vida.

Ao meu esposo, André, pelo companheirismo e suporte.

Aos meus pais, Carlos Augusto e Maria Eunice, que sempre foram meus maiores exemplos na vida e na carreira acadêmica, além de cultivarem em mim amor, solidariedade, esforço e curiosidade.

Aos meus irmãos, Paulo e Rodrigo, que acompanharam cada período e sempre contribuíram para o meu amadurecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis, pela paciência, orientação e capacidade brilhante de me ensinar durante a graduação, residência médica e pós graduação.

Ao complexo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP/USP e Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCRP/USP, por ter sido morada durante treze anos de amadurecimento e contemplação do conhecimento médico, ginecologia, obstetrícia, mastologia e oncologia ginecológica.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – DGO-FMRP/USP, composto por professores, médicos assistentes, equipe de enfermagem e funcionários, todos essenciais na construção dos meus maiores valores profissionais.

Aos meus colegas de ambas as residências de Ginecologia e Obstetrícia, e Mastologia/Oncoginecologia, que se tornaram verdadeiros amigos e foram grandes incentivadores de importantes escolhas.

A todos os pacientes que tive a honra de conhecer, acolher, ensinar, tratar, intervir e compartilhar preces, desde a assistência à chegada ao mundo até o acompanhamento da partida. Neles reside a maior motivação do meu trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX).

RESUMO

DE OLIVEIRA, T. H. G. F. **Fatores de risco para recorrência e mortalidade em pacientes com câncer de colo uterino tratadas com histerectomia radical: uma revisão sistemática.** 2021. 103 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Introdução: O câncer de colo uterino é a neoplasia ginecológica mais frequente no Brasil. Nos países desenvolvidos o impacto desta neoplasia foi significativamente reduzido em função dos programas de rastreamento e tratamento das lesões pré-invasoras. A estratégia de tratamento das lesões invasivas depende do estadiamento clínico, podendo variar entre abordagem cirúrgica para casos iniciais ou quimiorradioterápica para casos avançados. O tratamento padrão para o tumor de colo uterino em estádios iniciais é cirúrgico, sendo a principal cirurgia indicada a histerectomia radical, também denominada histerectomia tipo III segundo classificação de Piver-Rutledge, com linfadenectomia pélvica. Por se tratar de uma técnica complexa, a associação de complicações cirúrgicas não é infrequente, bem como risco de recorrência de doença, seja ela local, regional ou à distância após o tratamento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é revisar a literatura de forma sistemática para avaliar fatores envolvidos na causalidade da recorrência, seja ela local ou a distância, do câncer de colo uterino tratado primariamente com histerectomia radical..

Métodos: A revisão sistemática, registrada na plataforma PROSPERO, foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA. A pesquisa sistemática identificou estudos nas bases eletrônicas de dados Medline/PubMed, EMBASE, *Web of Science* e *Scopus* até o ano de 2021. A estratégia de pesquisa incluiu vocabulário controlado (MeSH) e palavras chaves. Os artigos selecionados foram submetidos à análise do risco de viés através da ferramenta RoB 2-0.

Resultados: Foram incluídos 12 artigos totalizando 2652 pacientes, das quais 2296 foram submetidas à histerectomia radical. Ao julgamento de risco de viés, um estudo apresentou baixo risco, 11 estudos apresentaram preocupações e um estudo alto risco de viés. Houve

identificação de 16 fatores de risco para SLD e 17 para SG. Os fatores idade, estadiamento FIGO, grau tumoral, histologia, invasão linfovascular, infiltração estromal, uso de técnica com preservação nervosa não apresentaram efeito na SLD e SG. Os fatores margem positiva e infiltração parametrial não apresentaram impacto na SLD, porém tiveram resultados conflitantes para SG. A forma do tumor não apresentou impacto na SG. A presença de linfonodos positivos cursou com impacto na SLD com HR=2,70 (IC 95%: 1,62 – 4,51) e na SG com HR=2,77 (IC 95%: 1,67 – 4,60). O tamanho tumoral representou impacto na SLD com HR = 2,41 (IC 95%: 0,8 – 6,67) obtido de um estudo e na SG com HR =1,58 (IC 95%: 1,07 – 2,33) quando ≥ 4 cm. A análise das combinações de fatores pelo estudo de Rotman et al. mostrou significativas quando associados ICL negativa, infiltração de terço profundo do estroma e tamanho ≥ 4 cm com HR=3,07 (IC95%: 1,05 – 8,96) para recorrência, e ICL positiva com invasão de 1/3 profundo do estroma apresentou HR=3,74 (IC 95%: 1,39–10,04) para recorrência e 2,99 (IC 95%: 1,26 – 7,11) para óbito. A técnica minimamente invasiva, segundo o estudo de Ramirez et al apresentou efeito deletério para SLD (HR=3,74; IC 95% 1,63 – 8,58) e SG (HR = 6,00; IC 95% 1,77 – 20,30). O uso de quimioterapia neoadjuvante apresentou resultados conflitantes.

Conclusões: Todos os estudos clínicos randomizados incluídos aplicaram algum tratamento adjuvante (radioterapia isolada ou quimiorradioterapia) em pelo menos parte das mulheres incluídas. Houve detecção de prejuízo prognóstico em pacientes com linfonodos positivos e tamanho tumoral superior a 4cm. Até o presente momento, há contraindicação do uso de cirurgia minimamente invasiva e não há evidência que suporte o uso de quimioterapia neoadjuvante para câncer de colo inicial.

Palavras-chave: Câncer cervical. Histerectomia radical. Cirurgia radical. Recorrência. Mortalidade. Sobrevida livre de doença. Sobrevida global.

ABSTRACT

DE OLIVEIRA, T. H. G. F. **Risk factors for recurrence and mortality in patients with cancer of uterine cervix treated with radical hysterectomy: a systematic review.** 2021. 103 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Keywords: Cervical cancer. Radical hysterectomy. Radical surgery. Recurrence. Mortality. Disease-free survival. Overall survival

Introduction: Cervical cancer is the most frequent gynecologic neoplasm in Brasil. In high-income countries, the impact of uterine cervix neoplasm was substantially reduced due to screening programs and treatment of pre-invasive lesions. The treatment modality of invasive cervical lesions depends on clinical stage, ranging from surgical approach for early stages or chemo-radiotherapeutic for advanced disease. Considering surgery the standard of care for early cervical cancer, the main procedure performed is radical hysterectomy, also described as type III hysterectomy according to Piver-Rutledge classification, plus pelvic lymphadenectomy. Since radical hysterectomy is a large complex technique, the association of surgical complications is not unusual, as well as recurrence after the treatment completion, considering local disease or distant metastasis.

Objective: This study aims to review the literature systematically, to evaluate factors associated with recurrence, local or distant, and mortality in subjects diagnosed with cancer of uterine cervix who received radical hysterectomy as the primary treatment.

Methods: The systematic review was registered on PROSPERO platform and performed according to PRISMA guidelines. The systematic search identified articles published in Medline/PubMed, EMBASE, *Web of Science* e *Scopus* electronic databases until 2021. The search strategy included controlled vocabulary (MeSH) and keywords. The selected articles underwent to risk of bias analysis using RoB 2-0 tool.

Results: Twelve articles were included, comprising 2,652 subjects, of which 2,296 underwent radical hysterectomy. The risk of bias tool judged one study as low risk, 11 studies with concerns and one study with high risk. Sixteen risk factors were identified for DFS and 17 for

OS. Age, FIGO staging, tumor grade, histology, lymphovascular invasion, stromal infiltration and nerve-sparing technique did not have impact on DFS or OS. Positive surgical margins and parametrial involvement did not have impact on DFS, but presented conflicting results for OS. Tumor shape did not have impact on OS. Positive lymph nodes had impact on DFS with HR=2,70 (IC 95%: 1,62 – 4,51) and OS with HR=2,77 (IC 95%: 1,67 – 4,60). Tumor size had impact on DFS with HR = 2,41 (IC 95%: 0,8 – 6,67) from one study and, for ≥ 4 cm, on OS with HR = 1,58 (IC 95%: 1,07 – 2,33). The combination of risk factors analysis, according to Rotman et al, showed significance when association of negative CLS, deep third stroma infiltration and size ≥ 4 cm with HR=3,07 (IC95%: 1,05 – 8,96) for recurrence, and positive CLS and deep third stroma infiltration with HR=3,74 (IC 95%: 1,39–10,04) for recurrence and HR=2,99 (IC 95%: 1,26 – 7,11) for death. The minimally invasive surgery, according to Ramirez et al, showed detrimental effect for DFS (HR=3,74; IC 95% 1,63 – 8,58) and OS (HR = 6,00; IC 95% 1,77 – 20,30). The use of neoadjuvant chemotherapy showed conflicting results.

Conclusions: All RCTs described the use of adjuvant treatment (isolated radiotherapy or chemoradiotherapy) at least in a portion of the included women. It was possible to detect prognostic loss in patients with positive lymph nodes and tumor size ≥ 4 cm. Until the present moment, minimally invasive surgery is contraindicated and there is no evidence supporting the enforcement of neoadjuvant chemotherapy for early cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer. Radical hysterectomy. Radical surgery. Recurrence. Mortality. Disease-free survival. Overall survival

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma para o desenho do estudo	26
Figura 2 – Risco de viés individual dos estudos incluídos na revisão.....	32
Figura 3 – Risco de viés global dos estudos incluídos na revisão	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	29
Tabela 2 – Fatores de prognóstico para sobrevida livre de doença.....	30
Tabela 3 - Fatores de prognóstico para sobrevida global.....	31

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CLS	Capillary Lymphatic Space
DFS	Disease Free Survival
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
HC FMRP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
USP	Paulo, Ribeirão Preto
HPV	Human Papiloma Virus
HR	Hazard Ratio
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
ICL	Infiltração Capilar Linfática
INCA	Instituto Nacional do Cancer
NCI	National Cancer Institute
NHS	National Health Survey
OS	Overall Survival
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses
RHC	Registro Hospitalar de Cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SG	Sobrevida Global

SUMÁRIO

RESUMO.....	IV
ABSTRACT	VI
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	VIII
LISTA DE TABELAS.....	IX
LISTA DE SIGLAS.....	X
1 Introdução.....	1
2 Objetivos.....	5
2.1 Objetivos Gerais	6
2.2 Objetivos Específicos	6
3 Material e Métodos.....	7
3.1 Critérios de elegibilidade e seleção de estudos	8
3.2 Extração de dados.....	8
3.3 Avaliação de risco de viés	8
3.4 Síntese dos dados.....	9
3.5 Meta-análise e medidas de tamanho de efeito.....	9
3.6 Avaliação da heterogeneidade	9
4 Resultados.....	11
4.1 Resultados da busca.....	12
4.2 Características dos estudos	13
4.3 Risco de viés.....	13
4.4 Análise individual dos fatores de risco.....	18
4.4.1 Idade	18
4.4.3 Grau histológico tumoral	19
4.4.4 Histologia tumoral	19
4.4.5 Linfonodos positivos	20
4.4.6 Invasão linfovascular	20
4.4.7 Margens cirúrgicas positivas	20
4.4.8 Tamanho do tumor.....	21
4.4.9 Infiltração parametrial	21
4.4.10 Infiltração estromal do colo uterino.....	21
4.4.11 Forma do tumor	22

4.4.12	Combinação de fatores de prognóstico.....	22
4.4.13	Abordagem cirúrgica	22
4.4.14	Quimioterapia neoadjuvante.....	22
4.5	Sumário dos resultados.....	23
5	Discussão	24
6	Conclusões.....	32
7	Referências	34
8	Anexos	40
	ANEXO 1. Mapa de conceitos para a elaboração da revisão.....	41
	ANEXO 2. PRISM checklist.....	43
	ANEXO 3. Artigos excluídos após a análise de texto completo.....	47
	ANEXO 4. Confirmação da submissão do artigo.....	89

1 Introdução

O câncer de colo uterino ainda é uma doença de grande magnitude, desproporcionalmente mais comum em países em desenvolvimento, contabilizando cerca de 90% das mortes relacionadas a este diagnóstico nestes países. Trata-se do quarto tumor mais frequente na população feminina global, correspondendo a 6,6% dos tumores, e o segundo mais incidente em países com baixo e médio IDH (BRAY et al., 2018; TORRE et al., 2015; “WHO | Cervical cancer”, 2020). Esse desequilíbrio se justifica por programas de rastreamento inadequados e recursos insuficientes para tratamento em países em desenvolvimento. A estimativa global de casos novos para 2018 foi entre 545.800 a 595.000, representando um risco cumulativo de morte de 1,36 e mortalidade associada entre 303.900 e 319.000 casos (FERLAY et al., 2019). No Brasil, espera-se para 2020 16.590 casos novos, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a terceira neoplasia mais incidente em nossa população (INCA, 2019). Em 2012 foram descritas 5.473 mortes pela doença sendo descrita como a quarta causa de morte de mulheres por câncer (COORDENAÇÃO, 2016).

Embora avanços no rastreamento e a introdução das vacinas contra HPV possam representar as mais importantes ferramentas para a redução do impacto do câncer cervical em nosso meio (DENNY, 2015), é necessário evoluir principalmente no manejo dos casos de doença invasiva, seja ela inicial ou localmente avançada. Na região de Ribeirão Preto, segundo dados da FOSP, entre os tumores invasores do colo uterino classificados de acordo com o estadiamento da Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO), observa-se que 25,62% das pacientes estão no estágio I no momento do diagnóstico, 29,99% no estágio II, 29,11% no estágio III e 15,28% no estágio IV. Ou seja, em nosso meio mais de 70% dos casos encontram-se em estágio avançado no momento do diagnóstico, o qual tem sido preferencialmente tratado com quimioterapia baseada em platina concomitante à radioterapia e braquiterapia consecutiva (“NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021”, 2021).

Com a atualização do estadiamento do câncer de colo uterino realizada em 2018, houve novas discussões a respeito da abordagem terapêutica. O tratamento cirúrgico é a modalidade de escolha para estádios iniciais (IA1, IA2, IB1, IB2 e IIA1), podendo consistir em conização cervical, histerectomia total simples ou histerectomia radical, de acordo a extensão da doença (BHATLA et al., 2018; “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021”, 2021). Classicamente, a abordagem realizada consiste na histerectomia radical com linfadenectomia pélvica, com possibilidade de via

aberta ou minimamente invasiva (BHATLA et al., 2018). A histerectomia radical também é conhecida como histerectomia tipo III de acordo com a descrição de Piver-Rutledge, cuja técnica consiste na remoção ampla de tecidos parametriaux e paravaginaux, bem como ligadura da artéria uterina realizada em sua origem na artéria ílfaca interna, dissecação do ureter do ligamento pubovesical até sua entrada na bexiga, preservando a porção lateral do ligamento pubovesical entre a porção inferior do ureter e a artéria vesical superior, excisão dos ligamentos uterossacros na inserção sacral e dos ligamentos cardinaux na parede pélvica, bem como remoção de pelo menos 2 cm de tecido vaginal (RAMIREZ et al., 2018). O novo estadiamento FIGO atualizado em 2018 considera o acometimento linfonodal, antes não contemplado, como doença avançada (estádios IIC1 e IIC2), de forma a direcionar a conduta terapêutica para o tratamento primário quimiorradioterápico, evitando-se o procedimento cirúrgico. Adicionalmente, permite de forma inédita que esse estadiamento seja feito através de exames radiológicos.

A neoplasia cervical costuma recorrer majoritariamente dentro dos 3 primeiros anos após o tratamento primário, podendo ser em topografia local, pélvica, para-aórtica e, menos comumente, como metástases a distância, podendo ocorrer de forma combinada. Após cirurgia radical, as taxas de recorrência habitualmente variam de 10 a 20%, e em cerca de metade dos casos se limita à pelve. Cerca de 20 a 50% de pacientes submetidas à radioterapia apresentarão recorrência local (HAASBEEK et al., 2008; KASAMATSU et al., 2005). O risco de recorrência e, portanto, falha terapêutica aumenta proporcionalmente à carga tumoral. A doença recorrente costuma correlacionar-se com mau prognóstico, cursando com elevada morbimortalidade e solicitando abordagem multidisciplinar (CIBULA et al., 2018).

A identificação de fatores de risco para recorrência após a cirurgia radical no câncer de colo uterino é fundamental para a indicação de tratamento adjuvante, que é indicado para pacientes alocados na categoria de intermediário ou alto risco para recorrência tumoral, de acordo com os resultados obtidos a partir da análise do espécime cirúrgico. Os critérios de risco intermediário (também chamados de critérios de Sedlis) consistem em maior diâmetro tumoral, invasão estromal profunda e invasão do espaço linfovascular, apesar de serem considerados variáveis prognósticas independentes, quando avaliados em conjunto definem um risco de recorrência que foi reduzido com uso de radioterapia (15% *versus* 28% para indivíduos que não receberam o tratamento), porém sem melhora de sobrevida global com o uso deste tratamento. Já os critérios de alto risco (descritos como critérios de Peters) incluem pacientes com margens cirúrgicas comprometidas, invasão parametrial e metástases

linfonodais, as quais apresentam até 40% de risco de recorrência e 50% de mortalidade sem tratamento adjuvante, com vantagem na aplicação adjuvante de radioterapia combinada com quimioterapia sensibilizante (COHEN et al., 2019)

Estudos clínicos prospectivos randomizados possuem a grande vantagem de seguimento rigoroso possibilitando maior confiabilidade na detecção dos desfechos de interesse. É esperada maior qualidade metodológica e reprodutibilidade de achados, de acordo com os princípios desta modalidade de ferramenta de investigação epidemiológica, já muito bem estabelecida como fornecedora do nível mais alto de evidência para estabelecer associações causais em pesquisa clínica (ZABOR; KAIZER; HOBBS, 2020). Para confirmar a qualidade esperada dos desenhos, aplicações e análises de tais estudos, foram elaboradas ferramentas que permitem avaliação criteriosa perante risco de conclusões geradoras de confusão e, portanto, enviesadas.

2 Objetivos

2.1 Objetivos Gerais

Sintetizar as evidências científicas para identificação dos fatores de risco associados à recorrência e mortalidade por câncer de colo uterino em pacientes tratadas com histerectomia radical.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar subgrupos de pacientes com menor benefício associado à realização de histerectomia radical
- Avaliar a qualidade metodológica de estudos clínicos randomizados publicados na literatura que contemplam pacientes submetidas a histerectomia radical.

3 Material e Métodos

O estudo foi realizado seguindo as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses) (MOHER et al., 2009) (**Apêndice 1**). As buscas na literatura foram realizadas usando as bases PubMed, SCOPUS, Web of Science e EMBASE. Os conceitos utilizados foram: *cervical cancer*, *radical hysterectomy*, and *prognosis*. Após a busca nas bases e a seleção dos artigos para leitura completa, as referências dos artigos completos foram revisadas em busca de novos possíveis artigos a serem incluídos. A estratégia de busca foi adaptada para cada base (**Apêndice 2**). O modo de alerta foi ativado de forma que semanalmente recebíamos atualizações sobre a busca. As publicações identificadas foram deduplicadas utilizando-se o gerenciador de bibliografia Zotero.

3.1 Critérios de elegibilidade e seleção de estudos

Nós incluímos estudos clínicos randomizados sobre tratamento do câncer de colo uterino inicial, que incluía histerectomia radical e relatava pelo menos um fator de prognóstico para sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Os títulos e resumos recuperados foram rastreados por dois autores para a seleção dos artigos para análise completa.

3.2 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada pela mestrandia e verificados pelo orientador. Nós utilizamos cinco formulários desenhados na plataforma de captura de dados eletrônicos REDCap (HARRIS et al., 2009). Um formulário para extração das informações sobre os artigos, um formulário para registro das características gerais dos estudos, um formulário para o registro dos fatores de risco associados a sobrevida livre de doença, um formulário para registro dos fatores de risco associados a sobrevida global e um formulário para a ferramenta de análise de risco de viés ROB 2 (HIGGINS et al., 2011).

3.3 Avaliação de risco de viés

Nós avaliamos o risco de viés usando a ferramenta ROB 2. São avaliados cinco domínios: 1) Risco de viés associados ao processo de randomização, 2) Risco de viés associados a desvios na intervenção planejada, 3) Risco de viés devido a perda de dados relativos aos desfechos, 4) Risco de viés devido à mensuração dos desfechos, e 5) Risco de viés devido a escolha do resultado reportado. Da síntese dos cinco domínios é avaliado o risco global de viés. Cada domínio é avaliado como baixo risco de viés, preocupante ou alto risco

de viés (STERNE et al., 2019). Nós utilizamos o pacote *robvis* (RStudio Version 1.2.1335) para converter o sumário da análise do risco de viés em uma figura para representar o risco individual de viés e outra para representar o risco global de viés dos estudos incluídos nesta revisão.

3.4 Síntese dos dados

Os dados coletados foram tabulados de acordo com os fatores de risco identificados para sobrevida livre de progressão e sobrevida global utilizando-se os pacotes *dplyr* e *meta* no *software R*, versão 3.5.0 de 2018, *The R Foundation for Statistical Computing Platform*.

3.5 Meta-análise e medidas de tamanho de efeito

Conduziu-se a meta-análise dos resultados quando houve a possibilidade de combinar os dados disponíveis para avaliar quantitativamente a associação entre os fatores de risco e o prognóstico das pacientes.

Os dados das análises de SLD e SG de cada estudo para a meta-análise foram obtidos pelos HRs com seus respectivos IC de 95% extraídos diretamente de cada estudo original. Esses dados numéricos dos estudos individuais, assim como as medidas para o tamanho do efeito que não se encontravam prontamente disponíveis nos estudos, foram estimados indiretamente por meio de planilhas e tabelas de cálculos (PARMAR; TORRI; STEWART, 1998; TIERNEY et al., 2007) para combinar os estudos.

Os desfechos relacionados ao tempo para o evento como a mortalidade na análise da SG e a progressão da doença na análise da SLP foram combinados por meio do HR de cada estudo ou da estimativa que gerou o HR e sua variância dos dados numéricos disponibilizados na publicação utilizando-se os métodos previamente descritos (PARMAR; TORRI; STEWART, 1998; TIERNEY et al., 2007).

3.6 Avaliação da heterogeneidade

A investigação de heterogeneidade entre os HRs individuais dos estudos de mesmo desfecho foi medida usando-se o teste estatístico Qui-quadrado (X^2) de Cochrane (teste Q) e avaliou-se a magnitude dessa heterogeneidade por meio da medida I^2 (HIGGINS, 2003; HIGGINS; THOMPSON, 2002). Essa magnitude informa sobre a consistência dos dados e é fornecida em porcentagem da variabilidade total entre os estudos, variando de 0 a 100%, sendo que valores de I^2 próximos a zero indicam ausência de heterogeneidade, valores

próximos a 25% representam baixa heterogeneidade, valores próximos a 50% representam heterogeneidade moderada e valores próximos a 75% demonstram alta heterogeneidade (HIGGINS, 2003; HIGGINS; THOMPSON, 2002).

As metanálises foram realizadas seguindo-se os modelos de efeitos fixos ou aleatórios. Quando houve heterogeneidade, considerada quando há diferença estatística entre os grupos (valor de $p < 0.05$ ou $I^2 > 10\%$), aplicou-se o modelo de efeito aleatório pelo Método de DerSimonian-Laird (HIGGINS; THOMPSON, 2002). Quando houve ausência ou reduzida heterogeneidade entre os estudos (valor de $p > 0.05$ ou $I^2 < 10\%$), utilizou-se o modelo de efeito fixo pelo Método de Mantel-Haenszel (HIGGINS; THOMPSON, 2002).

4 Resultados

4.1 Resultados da busca

Os resultados da busca na literatura estão representados na **Figura 1**. O total de 1.375 registros foram recuperados das ferramentas de busca. Depois de remover 252 duplicatas, 1.123 títulos e resumos foram rastreados. Após a fase de rastreamento inicial, 257 artigos foram selecionados para a análise de texto completo. Doze artigos relatando fatores de prognóstico em pacientes submetidas a histerectomia radical foram incluídos nesta revisão (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; CURTIN et al., 1996; EDDY et al., 2007; LANDONI et al., 2012a, 2017; PETERS et al., 2000; RAMIREZ et al., 2018; ROH et al., 2015; ROTMAN et al., 2006; TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992a; ZHAO et al., 2016). Detalhes dos artigos excluídos são apresentados no **Apêndice 3**.

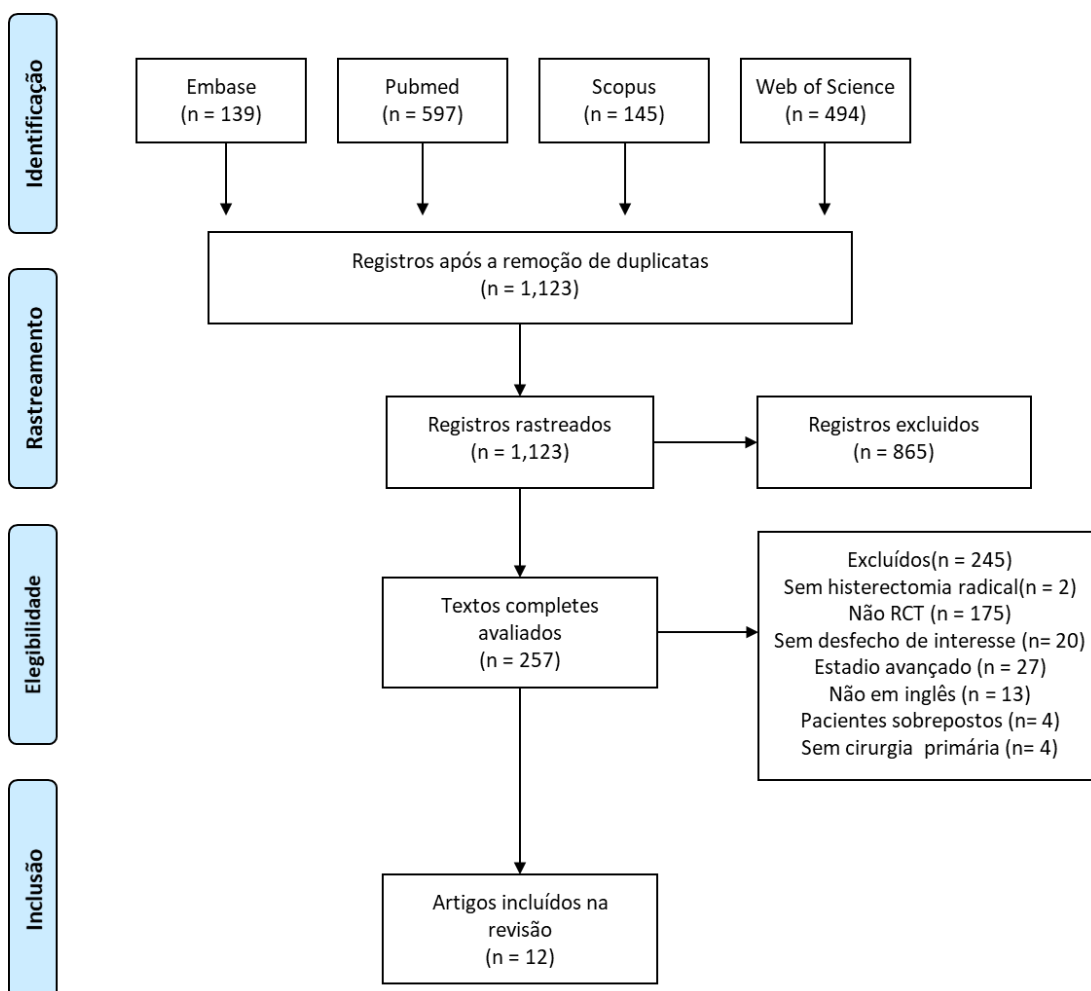


Figura 1. Fluxograma do estudo.

4.2 Características dos estudos

As características dos estudos clínicos randomizados incluídos nesta revisão estão representados na **Tabela 1**. O total de 2652 mulheres foram incluídas, sendo 2296 submetidas a histerectomia radical. Oito artigos reportaram dados de sobrevida global e sobrevida livre de doença, dois apenas dados de sobrevida livre de doença, e dois apenas de sobrevida global. Considerando todos os estudos, foram incluídas pacientes submetidas a cirurgia entre 1981 e 2017. O tempo de seguimento variou de 30 a 280 meses.

Foram identificados 16 fatores de risco para sobrevida livre de doença (**Tabela 2**). Seis estudos reportaram dados sobre um único fator de risco, dois estudos reportaram dois fatores de risco, um estudo reportou oito fatores de risco e um estudo reportou nove fatores de risco.

Foram identificados 17 fatores de risco para sobrevida global (**Tabela 3**). Cinco estudos reportaram dados sobre um único fator de risco, um estudo sobre dois fatores de risco, um sobre seis fatores de risco, um estudo sobre nove fatores de risco, um sobre 10 fatores de risco e um apresentou 11 fatores de risco.

4.3 Risco de viés

O risco de viés associado a cada estudo individual está representado na **Figura 2**. Um estudo apresentou alto risco de viés. Para a finalidade de nossa revisão, os principais riscos de viés a ser considerados são os relacionados a perda de dados sobre os desfechos, à mensuração dos desfechos e aqueles relacionados à seleção dos resultados reportados. Um estudo apresentou alto risco de viés (CURTIN et al., 1996), e um apresentou preocupações (RAMIREZ et al., 2018) devido a perda de dados sobre os desfechos. Três estudos apresentaram alto risco de viés devido à mensuração dos desfechos (CURTIN et al., 1996; LANDONI et al., 2017; PETERS et al., 2000), e oito (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; EDDY et al., 2007; LANDONI et al., 2012a; RAMIREZ et al., 2018; ROH et al., 2015; ZHAO et al., 2016) foram preocupantes. Apenas um estudo apresentou alto risco de viés devido à escolha do resultado reportado (TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992a). Considerando o risco de viés global para cada estudo, um estudo apresentou baixo risco de viés, 11 estudos apresentaram preocupações e um estudo alto risco de viés.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Ano	País	Recrutamento	Seguimento	Idade	Histologia	Estadio	Tipo de cirurgia	N Total	N HR	Analise
Blohmer et al.	2011	Alemanha	1999 -2001	50,3	41.5	CEC	IB1 - IIB	Laparotomia	257	257	SLD
Cai et al.	2006	China	1999 - 2002	62	45,2	CEC	IB1 - IB3	Laparotomia	106	106	SLD / SG
Curtin et al.	1996	EUA	1987 - 1994	36	45	CEC / ADE	IB3 - IIA	Laparotomia	89	89	SLD / SG
Eddy et al.	2007	EUA	1996 -1999	62	~45	CEC / ADE / ADS	IB3	Laparotomia	288	226	SLD / SG
Landoni et al.	2012	Italia	1981 - 1986	280	~55	CEC / ADE	IB1, IB2, IIA	Laparotomia	125	63	SG
Landoni et al.	2017	Italy	1986 - 1981	228	51.8	CEC / ADE	IB1 - IIA	Laparotomia	343	169	SG
Peters et al.	2000	EUA	1991 - 1996	42	39.5	CEC / ADE / ADS	IA -IIA	Laparotomia	243	243	SLD / SG
Ramirez et al.	2018	Múltiplos países	2008 - 2017	30	46	CEC / ADE / ADS	IA - IB2	Laparotomia & MI	631	573	SLD / SG
Roh et al.	2015	Coreia do Sul	2003 - 2005	101	48.1	CEC / ADE / ADS	IB1 - IIA	Laparotomia	86	86	SLD / SG
Rotman et al.	2006	EUA	1988- 1995	120	41	CEC / ADE / ADS	IB1 - IB3	Laparotomia	277	277	SLD / SG
Tattersall et al.	1992	Australia	1985 -1990	30	22-68	CEC / ADE / ADS	IB1 - IIA	Laparotomia	71	71	SLD
Zhao et al.	2016	China	2011 - 2014	30	28-75	CEC / ADE / ADS	IA - IIB	Laparotomia	136	136	SLD / SG

HR: Histerectomia Radical

RT: Radioterapia

MI: Minimamente invasiva

CEC: Carcinoma espinocelular

ADE: Adenocarcinoma

ADS: Carcinoma adenoescamoso

N: Número de sujeitos

SLD: Sobrevida livre de doença

SG: Sobrevida Global

Tabela 2. Fatores de prognóstico para sobrevida livre de doença.

Fator de prognóstico	Blohmer	Cai	Curtin	Eddy	Peters	Ramirez	Roh	Rotman	Tattersall	Zhao	Estudos
Idade											2
Estadio											1
Grau											1
Histologia											2
Linfonodos positivos											2
Invasão linfática											2
Invasão vascular											1
Margens positivas											2
Tamanho do tumor											2
Infiltração parametrial											2
Quimioterapia neoadjuvante											2
Cirurgia minimamente invasiva											1
Invasão estromal											2
Número de fatores de risco											1
Preservação nervosa											1
Total de linfonodos positivos											1
Total de fatores	8	1	1	1	2	1	1	2	1	9	

Tabela 3. Fatores de prognóstico para sobrevida global

Fator de prognóstico	Cai	Curtin	Eddy	Landoni	Landoni	Peters	Ramirez	Roh	Rotman	Zhao	Estudos
Idade											4
Estadio											2
Grau											3
Histologia											4
Linfonodos positivos											4
Invasão linfática											2
Invasão vascular											3
Margens positivas											2
Tamanho do tumor											5
Infiltração parametrial											3
Quimioterapia neoadjuvante											1
Cirurgia minimamente invasiva											1
Invasão estromal											2
Forma do tumor											1
Número de fatores de risco											1
Quimioterapia neoadjuvante											1
Preservação nervosa											1
Total de fatores	9	1	1	11	6	2	1	1	1	10	

Estudo	Domínios					Global
	D1	D2	D3	D4	D5	
Blohmer et.al 2011	+	-	+	-	+	-
Cai et.al 2006	+	-	+	-	+	-
Curtin et.al 1996	X	X	X	X	+	X
Eddy et.al 2007	-	-	+	-	+	-
Landoni et.al 2012	-	-	+	-	+	-
Landoni et.al 2017	+	-	+	X	+	-
Peters et.al 2000	-	-	+	X	+	-
Ramirez et.al 2018	+	+	-	-	+	-
Roh et.al 2015	-	-	+	-	+	-
Rotman et.al 2006	X	+	+	-	+	-
Tattersall et.al 1992	+	-	+	+	X	-
Zhao et.al 2016	+	+	+	-	+	+

Julgamento
 Alto
 Preocupante
 Baixo

Domínios:
 D1: Viés na randomização
 D2: Viés por desvios na intervenção pretendida
 D3: Viés devido à perda de desfechos
 D4: Viés devidos à mensuração dos desfechos
 D5: Viés na seleção do resultado reportado

Figura 2. Risco de viés individual dos estudos incluídos na revisão

O risco global de viés da totalidade dos estudos incluídos na revisão está representado na **Figura 3**. O domínio de maior risco apresentado foi o de viés devido à mensuração de desfechos, significando que a maioria dos estudos não deixa claro se houve padronização no seguimento de sua população incluída.

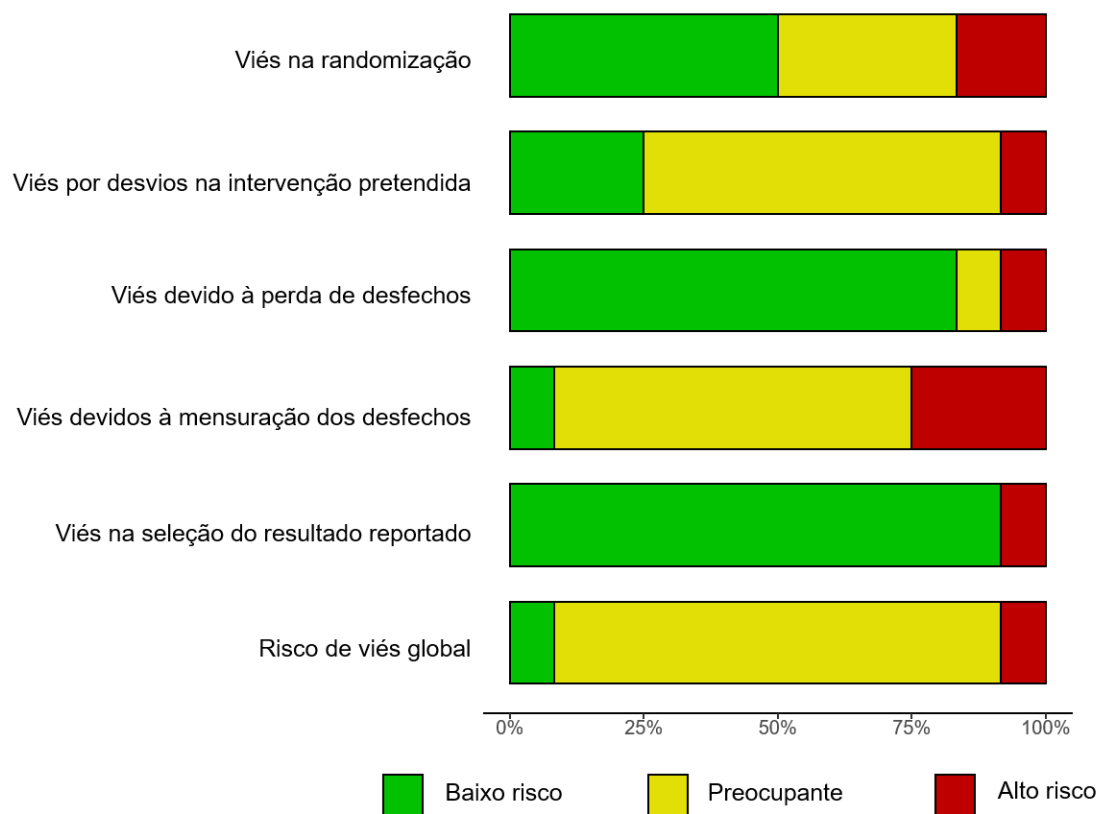


Figura 3. Risco de viés global dos estudos incluídos na revisão.

4.4 Análise individual dos fatores de risco

Os fatores de prognóstico identificados nos estudos clínicos foram mostrados nas **Tabelas 2** and **Tabela 3**. Foram descritos 16 fatores prognósticos para sobrevida livre de doença e 17 fatores para sobrevida global.

4.4.1 Idade

A idade foi analisada como fator de risco em cinco estudos (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016). Os resultados foram heterogêneos. Dois estudos reportaram o efeito da idade sobre a SLD (BLOHMER et al., 2011; ZHAO et al., 2016) e quatro sobre a SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016). Um estudo analisou a idade como variável contínua (LANDONI et al., 2017) e quatro como variável categórica (três usaram 50 como ponto de corte e um usou 35 anos). Nenhum dos estudos identificou impacto importante da idade na SLD ou SG de mulheres submetidas à histerectomia radical.

4.4.2 Estadiamento FIGO

O estadiamento FIGO foi analisado como fator prognóstico em três estudos (BLOHMER et al., 2011; LANDONI et al., 2012a, 2017). A análise foi heterogenea. Um estudo reportou o efeito sobre a SLD (BLOHMER et al., 2011) e dois sobre a SG (LANDONI et al., 2012a, 2017). Um estudo comparou os estadios IB/IIA com IIB (BLOHMER et al., 2011) e dois estudos compararam o estágio IB com IIA (LANDONI et al., 2012a, 2017). Não foi identificado impacto do estadio na SLD ou SG de pacientes submetidas a histerectomia radical.

4.4.3 Grau histológico tumoral

O grau histológico foi analisado como fator de prognóstico em quatro estudos (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017). Um estudo reportou o efeito do grau histológico sobre a SLD (BLOHMER et al., 2011) e três sobre a SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017). Um estudo comparou graus 1/2 com 3/4 (BLOHMER et al., 2011), um estudo os graus 1, 2, 3 individualmente (LANDONI et al., 2012a) e dois estudos compararam os graus 1/2 com 3 (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2017). Não foi identificado impacto significativo do grau tumoral na SLD ou na SG.

4.4.4 Histologia tumoral

A histologia tumoral foi analisada como fator de prognóstico em cinco estudos (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016). Dois estudos reportaram o efeito da histologia na SLD (BLOHMER et al., 2011; ZHAO et al., 2016) e quatro na SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016). Embora heterogêneos em termos de comparações, Blohmer et al. compararam adenocarcinomas com carcinomas epidermóides e outros, Zhao et al. compararam carcinomas epidermóide com os demais, não foi identificado efeito da histologia sobre a SLD. Em termos de SG, três estudos compararam adenocarcinomas com carcinomas epidermóides (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017) e um estudo comparou carcinoma escamoso com tumores não escamosos (ZHAO et al., 2016). Três estudos apresentaram *Hazard ratios* (HR) baseada em regressão de Cox e um estudo apenas mencionou de forma qualitativa que os adenocarcinomas apresentaram efeito negativo sobre a

SG. Combinando os três estudos com dados quantitativos, nós observamos heterogeneidade estatística substancial ($I^2=65.8\%$) com $HR=1,91$ (0,87 – 4,17) baseada no modelo randômico.

4.4.5 Linfonodos positivos

Seis estudos reportaram dados sobre linfonodos positivos. Três estudos reportaram impacto na SLD (BLOHMER et al., 2011; TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992a; ZHAO et al., 2016) e quatro na SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016).

Linfonodos positivos foram analisados como Sim/Não em cinco estudos (BLOHMER et al., 2011; CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; ZHAO et al., 2016) e como número de linfonodos positivos em dois estudos (LANDONI et al., 2012a; TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992a). A presença de linfonodos positivos impactou de forma negativa a SLD com $HR=2,70$ (IC 95%: 1,62 – 4,51) baseada em modelo de efeito fixo, e a SG com $HR=2,77$ (IC 95%: 1,67 – 4,60) também baseada em modelo de efeito fixo.

Os resultados sobre o efeito do número de linfonodos positivos sobre o prognóstico não foram consistentes. Enquanto (TATTERSALL; RAMIREZ; COPPLESON, 1992b) sugeriram, baseado em análise univariada, que mais de um linfonodo positivo estaria associado a piora da SLD, (LANDONI et al., 2012b) não encontraram efeito na análise multivariada.

4.4.6 Invasão linfovascular

Dois artigos reportaram dados de invasão vascular e linfática separadamente e um artigo dados sobre invasão linfovascular. Um estudo reportou efeito da invasão linfática e da invasão vascular na SLD (BLOHMER et al., 2011) e dois SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a). Um estudo reportou efeito da invasão linfovascular na SLD e na SG (ZHAO et al., 2016). Não houve impacto significativo da invasão linfática e vascular na SLD ou SG.

4.4.7 Margens cirúrgicas positivas

Três artigos reportaram dados sobre margens cirúrgicas positivas no prognóstico de pacientes submetidas a histerectomia radical. Dois estudos reportaram SLD (BLOHMER et al., 2011; ZHAO et al., 2016) e dois SG (LANDONI et al., 2012a; ZHAO et al., 2016). Não

houve efeito sobre a SLD. O efeito sobre a SG é incerto, um estudo reportou impacto negativo e outro ausência de efeito.

4.4.8 Tamanho do tumor

Cinco estudos reportaram efeito do tamanho do tumor no prognóstico de pacientes submetidas à histerectomia radical (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a, 2017; PETERS et al., 2000; ZHAO et al., 2016). Os estudos foram heterogêneos em termos de ponto de corte adotado para a análise do tamanho do tumor. Dois estudos usaram 3 cm como ponto de corte (LANDONI et al., 2012a; ZHAO et al., 2016), dois estudos usaram 4 cm (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2017), e um estudo usou o tamanho do tumor como variável contínua (PETERS et al., 2000). Dois estudos reportaram o efeito do tamanho tumoral sobre a SLD, um mencionou impacto negativo sem quantificar (PETERS et al., 2000) e outro apresentou HR = 2,41 (IC 95%: 0,8 – 6,67). Todos os cinco estudos reportaram SG. Dois estudos mencionaram impacto negativo sobre a SG sem apresentar a mensuração do efeito (LANDONI et al., 2012a; PETERS et al., 2000) e três apresentaram HR, combinando os dois estudos com ponto de corte de 4 cm (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a) a HR, baseada em modelo de efeitos fixos, foi 1,58 (IC 95%: 1,07 – 2,33). O estudo com corte em 3 cm apresentou HR de 1,77 (IC 95%: 0,56 – 9,43).

4.4.9 Infiltração parametrial

Três estudos reportaram efeito da infiltração parametrial no prognóstico de mulheres submetidas à histerectomia radical. Um reportou SLD (ZHAO et al., 2016) e três reportaram SG (CAI; CHEN; YIN, 2006; LANDONI et al., 2012a; ZHAO et al., 2016). Não foi identificado efeito na SLD. Um estudo reportou efeito negativo na SG com HR de 5,68 (IC 95%: 1,67 – 19,6) (CAI; CHEN; YIN, 2006) e dois estudos não reportaram efeito (LANDONI et al., 2012a; ZHAO et al., 2016).

4.4.10 Infiltração estromal do colo uterino

Dois artigos reportaram o efeito da infiltração estromal sobre o prognóstico de mulheres submetidas a histerectomia radical. Um estudo reportou SLD (ZHAO et al., 2016) e dois estudos reportaram SG (LANDONI et al., 2012a; ZHAO et al., 2016). Os artigos utilizaram diferentes classificações para invasão estromal. Landoni et al. usaram o corte de

invasão maior que $\geq 3\text{mm}$ and Zhao et al. Invasão de 1/3 do estroma cervical. Não houve efeito da infiltração estroma na SLD ou SG.

4.4.11 Forma do tumor

Um artigo apresentou análise da forma do tumor (exofítico vs endofítico) na SG (CAI; CHEN; YIN, 2006). Não foi observada diferença significativa (HR: 0,56, IC 95% 0,26-1,18).

4.4.12 Combinação de fatores de prognóstico

Dois artigos reportaram o efeito da combinação de fatores no prognóstico de mulheres submetidas à histerectomia radical. Curtin et al. (CURTIN et al., 1996) reportaram ausência de impacto na SLD e na SG quando compararam a presença de 1-2 com 3 fatores de risco. Rotman et al. (ROTMAN et al., 2006) reportaram o efeito de diversas combinações de infiltração capilar linfática (ICL), infiltração estromal e tamanho tumoral em mulheres com linfonodos negativos após histerectomia radical. Considerando o grupo ICL negativa, infiltração do terço médio do estoma e tamanho $\geq 4\text{cm}$ como referência; o grupo ICL negativa, infiltração de terço profundo do estroma e tamanho $\geq 4\text{cm}$ apresentou HR de 3,07 (IC95%: 1,05 – 8,96) para recorrência e 2,15 (IC 95%: 0,81–5,68) para óbito; o grupo ICL positiva, invasão do terço superficial do estroma e tamanho $\geq 5\text{cm}$ apresentou HR de 2,45 (IC 95%: 0,86 – 7,00) para recorrência e 2,02 (IC 95%: 0,79– 5,16) para óbito; e o grupo ICL positiva, infiltração do terço profundo do estroma e qualquer tamanho apresentou HR 3,74 (IC 95%: 1,39–10,04) para recorrência e 2,99 (IC 95%: 1,26 – 7,11) para óbito.

4.4.13 Abordagem cirúrgica

Dois artigos analisaram procedimentos cirúrgicos como fatores de prognóstico em mulheres submetidas a histerectomia radical. Ramirez et al. reportaram efeito negativo da abordagem minimamente invasiva na SLD (HR=3,74; IC 95% 1,63 – 8,58) e SG (HR = 6,00; IC 95% 1,77 – 20,30) (RAMIREZ et al., 2018). Roh et al. reportaram o efeito da técnica de preservação nervosa na SLD e na SG (ROH et al., 2015). Neste pequeno estudo clínico, não foi observado efeito deletério da técnica preservadora de inervação na SLD ou na SG.

4.4.14 Quimioterapia neoadjuvante

Dois estudos reportaram o efeito prognóstico da utilização de quimioterapia pré-operatória em pacientes com tumores cervicais IB. Cai et al. apresentaram um estudo

incluindo 107 pacientes randomizadas para quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e 5-fluoracil seguida por histerectomia radical ou para histerectomia radical. Os autores reportaram benefícios para o grupo com quimioterapia neoadjuvante em termos de SLD e SG (CAI; CHEN; YIN, 2006). Este resultado, no entanto, não foi confirmado pelo estudo GOG reportado por Eddy et al. O estudo GOG incluiu 291 pacientes randomizadas para quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e vincristina seguida de cirurgia radical ou para cirurgia radical sem quimioterapia prévia. No estudo GOG não foi observada diferença em termos de SLD ou SG (EDDY et al., 2007).

4.5 Sumário dos resultados

Com base em resultados extraídos de estudos clínicos randomizados, a presença de linfonodos positivos e o tamanho tumoral ≥ 4 cm estão associados a pior prognóstico após histerectomia radical por câncer de colo uterino.

A cirurgia minimamente invasora também é associada a pior prognóstico e a quimioterapia neoadjuvante parece não apresentar benefício consistente.

5 Discussão

A revisão sistemática efetuada baseou-se nos achados de 12 artigos resultantes de estudos clínicos randomizados publicados que satisfizeram os critérios de inclusão estabelecidos, de forma a obtermos um espaço amostral de 2296 mulheres (88,95% da população total analisada nos estudos) que foram submetidas à histerectomia radical como tratamento primário para neoplasia maligna do colo uterino. Além deste tratamento, houve também a realização de outros tratamentos adjuvantes, conforme o protocolado em cada estudo, com potencial efeito modificador nos desfechos analisados.

Se realizarmos um panorama acerca do histórico do tratamento do câncer de colo uterino em estádios iniciais, podemos observar que até a década de 1990 houve identificação e descrição de fatores relacionados ao tumor com potencial risco para recorrência e mortalidade pela doença, baseado em series de casos e análises retrospectivas publicadas na literatura, como relatado no trabalho de (FULLER et al., 1989). O estudo de (DELGADO et al., 1990) foi o primeiro estudo prospectivo do Gynecologic Oncology Group (GOG) que descreveu fatores cirúrgico-patológicos relacionados à piora da sobrevida livre de doença e estabeleceu a base conceitual dos fatores de risco independentes (tamanho tumoral clínico, invasão de capilares linfáticos e profundidade de invasão tumoral). Na sequência, tais achados foram substrato para o primeiro estudo clínico randomizado fase III do mesmo grupo (SEDLIS et al., 1999), o qual foi responsável pelo estabelecimento de critérios prognósticos de risco intermediário e indicativos de tratamento radioterápico adjuvante, aplicados na maioria dos protocolos de tratamento, globalmente. Consecutivamente, outro estudo do GOG (PETERS et al., 2000) demonstrou o benefício da combinação da quimiossensibilização com cisplatina concomitante à radioterapia como adjuvância para doença tumoral considerada de alto risco, definida como obtenção de linfonodos positivos no espécime cirúrgico, além de margens positivas e infiltração parametrial microscópica.

Já para estádios avançados do câncer de colo uterino, desde 1999 existem evidências robustas de melhora prognóstica com a quimiorradioterapia (baseada em cisplatina) como tratamento primário, com notável melhora de sobrevida e redução de recorrência (CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2008). A partir desta premissa, têm-se questionado o uso desta terapia primária também no contexto da doença inicial, especialmente para estádios IB2 e IIA1, considerando que os resultados são semelhantes ao tratamento cirúrgico, sendo preferível em

indivíduos com tumores de alto risco, nos quais já se antecipa a necessidade de tratamento adjuvante radioterápico, para se evitar a morbidade ocasionada pela somatória de tratamentos (BHATLA et al., 2018)

Ao analisarmos cada fator prognóstico isoladamente, através da somatória dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, considerando os desfechos de sobrevida livre de doença e sobrevida global para pacientes com carcinoma cervical tratadas com histerectomia radical, nos deparamos com informações que precisam ser visualizadas com escrutínio, considerando o desenho e particularidades de cada estudo.

Embora não tenhamos identificado impacto acerca do fator prognóstico idade, o estudo de (BLOHMER et al., 2011) considerou idade abaixo de 35 anos como um fator prognóstico adverso e, portanto, um dos possíveis critérios de inclusão para o estudo, o qual só admitiu pacientes de alto risco e submeteu todas as pacientes à quimiorradioterapia adjuvante. Tal consideração pode relacionar-se com a hipótese do risco de recorrência ser maior pelo maior tempo de sobrevida em mulheres mais jovens. De qualquer forma, o próprio estudo definiu a variável idade como não significativa para o risco de recorrência.

O estágio clínico, conforme averiguado por comparação nos estudos desta revisão, também não obteve significância para as pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico primário, visto que trata-se de categorias iniciais, correspondendo à menor carga tumoral. Nos três artigos houve intervenção adjuvante radioterápica quando houve indícios de subestimação clínica da extensão da doença e, portanto, do estadiamento inicialmente designado, de forma a anular este fator de risco prognóstico.

Grau tumoral é uma variável histopatológica que usualmente confere indícios de agressividade da lesão, considerando carga mutacional, capacidade de replicação e organização celular. Para a neoplasia maligna do colo uterino, entretanto, embora seja um critério avaliado ao diagnóstico, ele não está contemplado no estadiamento e nem na tomada de decisões para definição de modalidades terapêuticas, de acordo com os principais protocolos de tratamento internacionais (MARTH et al., 2017; “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021”, 2021). A análise combinada dos estudos que contemplaram tal variável demonstra que realmente não há impacto do grau para a recorrência da lesão tumoral, corroborando as condutas estabelecidas nestes protocolos.

Embora avaliada de forma heterogênea, a análise da histologia tumoral como fator de risco para recorrência da neoplasia de colo uterino, não resultou em resultados estatisticamente significantes, considerando o cenário de pacientes submetidas à histerectomia

radical, passíveis de tratamento adjuvante radioterápico. Através de uma análise populacional do banco de dados do SEER, foi descrito pelo o grupo de (GALIC et al., 2012) que mulheres com adenocarcinoma tiveram maior probabilidade de irem a óbito, comparado com a histologia escamosa, especialmente em tumores iniciais (IB1-IIA), sugerindo maior agressividade do adenocarcinoma. O estudo de (ROTMAN et al., 2006) também observou que houve maior benefício com radioterapia adjuvante para as histologias adenoescamoso e adenocarcinoma.

A presença de metástase em linfonodos é sabidamente um fator que influencia sobrevida livre de doença e sobrevida global por qualquer neoplasia. O impacto do acometimento linfonodal no câncer de colo uterino evidenciou-se na presente revisão como o fator de risco mais impactante em termos de desfechos desfavoráveis, não apenas para recorrência, como também para a sobrevida das pacientes incluídas nos estudos. Este fenômeno, inclusive, traduziu-se na incorporação do status linfonodal no atual sistema de estadiamento definido pela FIGO em 2018, o qual considera a positividade estágio IIIC, podendo ser estabelecido por critérios radiológicos, além do resultado do espécime cirúrgico (MATSUO et al., 2019). Entretanto, embora essa atualização tenha sido considerada adequada para performance prognóstica dos tumores estágio IB comparado com a última versão de 2009, há uma heterogeneidade de desfechos para pacientes com linfonodos positivos, com muita variação na sobrevida, conforme observado por (WRIGHT et al., 2019). Ainda assim, a linfadenectomia pélvica por si só não modifica o prognóstico da neoplasia cervical e atualmente novas discussões tem sido focadas no uso do mapeamento de linfonodo sentinela nos casos de tumores iniciais (BJØRNHOLT et al., 2021). Todos os estudos incluídos na revisão sistemática aplicaram radioterapia adjuvante (com ou sem quimiossensibilização) para pacientes com linfonodos positivos e, mesmo com o uso de toda terapêutica, a combinação dos seis estudos que descreveram o HR desta variável evidenciou impacto negativo na SLD e SG, de forma independente. O número de linfonodos positivos, embora represente carga de doença tumoral em processo de disseminação, não demonstrou consistência nos dois estudos que avaliaram. Tais achados fortalecem a hipótese de que pacientes com evidências radiológicas de acometimento linfonodal, seja ele em qualquer número, possam se beneficiar de tratamento quimiorradioterápico primário.

Considerando oncogênese da doença cervical, a invasão vascular (sanguínea e linfática) pelas células malignas é um passo reconhecido para o avanço da morbidade tumoral. Entretanto, não houve impacto significativo tanto na SG quanto na SLD nos estudos que

avaliaram essa variável. Todos os estudos aplicaram tratamento adjuvante com radioterapia (com ou sem quimiossensibilização) em pacientes que apresentassem indicação conforme relatado em seus métodos, sendo que apenas em (CAI; CHEN; YIN, 2006) não é possível dizer se as pacientes que apresentaram invasão vascular no espécime anátomo-patológico foram ou não submetidas a este tratamento adjuvante, pois os critérios de indicação não incluíram tal variável. Ainda assim, a análise retrospectiva de (MATSUO et al., 2013) apontou a invasão do espaço linfovascular como fator de maior magnitude para prejuízo de SLD e SG, com mais impacto do que a metástase linfonodal. É interessante notar que existe grande correlação entre invasão linfovascular e a via de sinalização do VEGF (*vascular endothelial growth factor*), bem como acometimento linfonodal.

A presença de margens cirúrgicas positivas foi indicativa de tratamento adjuvante radioterápico em todos os estudos contemplados, tendo sido efetivamente anulado por conta de tal medida. Apenas no estudo de (LANDONI et al., 2012b) manifestou efeito negativo para SG, uma vez que o estudo não avaliou SLD. Esse estudo, por sua vez, foi o único (dentre os três que analisaram o fator prognóstico margens cirúrgicas positivas) que não aplicou quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante nesse contexto, fortalecendo a conclusão do estudo de (PETERS et al., 2000).

Assim como estágio, o tamanho tumoral também reflete a carga de doença maligna existente no organismo e biologicamente representa proporcionalmente a temporalidade da patogênese e agressividade do clone neoplásico, habitualmente cursando em progressão geométrica. Apesar dos estudos de (LANDONI F. et al., 1997; PETERS et al., 2000; ZHAO et al., 2016) terem aplicado tratamento adjuvante com radioterapia (adicionando ou não quimioterapia), a análise combinada evidenciou aumento de risco para tumores com mais de 4cm. Isso salienta que a modalidade cirúrgica, mesmo acrescida de adjuvância, não anula o risco proporcionado pelo acréscimo de carga tumoral e sustenta a indicação de quimiorradiação primária nestes casos.

A infiltração parametrial, quando presente, é fator definidor de estágio avançado para o carcinoma de colo uterino e, quando antecipadamente detectado, é atualmente indicativo de quimiorradioterapia primária, segundo os principais protocolos atuais. Todas as pacientes participantes dos três estudos em que se avaliou essa variável foram irradiadas após a cirurgia. Ainda assim, o estudo de (CAI; CHEN; YIN, 2006) apontou efeito favorável para mortalidade.

A análise da infiltração estromal, embora tenha sido realizada de forma heterogênea, não representou impacto em ambas SG ou SLD, considerando o cenário de possível radioterapia adjuvante aplicada em (ZHAO et al., 2016) e quimiorradioterapia para todos os indivíduos e em (LANDONI et al., 2012a), embora tenha sido realizada radioterapia adjuvante em parte dos indivíduos, a infiltração estromal não foi critério para a aplicação e não se sabe ao certo qual percentual foi submetido a esse tratamento).

A forma do tumor relaciona-se com grande frequência com o subtipo histológico, sendo a histologia escamosa frequentemente exofítica e o adenocarcinoma endofítico. Além disso, tumores endofíticos costumemente são mais desafiadores para o diagnóstico e tendem a ser negligenciados e descobertos quando mais avançados. O único estudo que avaliou esse fator prognóstico o considerou sem efeito para a SG.

O grupo de (CURTIN et al., 1996) avaliou o efeito da combinação dos fatores de risco que foram critério de inclusão das participantes do estudo (metástase linfonodal, tumor ≥ 4 cm, invasão estromal $\geq 75\%$, histologia não escamosa, acometimento parametrial oculto ou margens positivas) e considerou que não houve diferença no prognóstico para mortalidade ou recorrência se os indivíduos apresentassem somatória de 1 ou 2 versus 3 ou mais destes fatores de risco, sem especificá-los, para pacientes que realizaram quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvantes. Entretanto, foi também o único estudo que foi julgado como alto risco de viés, especialmente ao que se refere ao seguimento e avaliação dos desfechos, podendo tornar questionável tais achados. Já o estudo de (ROTMAN et al., 2006), que atualizou os achados de (SEDLIS et al., 1999), sustentou o que já havia sido obtido anteriormente, tanto o benefício da radioterapia adjuvante para as pacientes que apresentassem os fatores de risco em combinação, como o risco dos fatores prognósticos histopatológicos em conjunto, especialmente a associação ICL e infiltração estromal.

A abordagem cirúrgica minimamente invasiva consiste atualmente em um fator prognóstico deletério para o câncer de colo uterino. Contrariando as expectativas geradas por estudos observacionais anteriores, o estudo de (RAMIREZ et al., 2018) foi finalizado e apresentado precocemente, em vista dos índices de recorrência e morte visivelmente maiores. Tanto a abordagem robótica quanto laparoscópica convencional mostraram-se prejudiciais durante 9 anos de recrutamento e randomização multicêntricos, mesmo com baixas taxas de complicações perioperatórias e percentual muito semelhante de tratamento adjuvante (seja quimiorradiação ou radioterapia apenas) em ambos os grupos de tratamento. Embora o estudo seja robusto e apresente justificativas com plausibilidade biológica para os efeitos negativos

da abordagem minimamente invasiva, o grupo de (FALCONER et al., 2019) questiona tais achados para a cirurgia robótica, considerando que os dados já obtidos pela coorte sueca e pelos registros dinamarqueses não refletem os achados, e iniciou um novo estudo clínico randomizado internacional multicêntrico para comparar histerectomia radical robótica versus laparotômica para câncer de colo uterino inicial.

Diferentemente, a abordagem preservadora de estruturas nervosas já havia base em estudos observacionais e demonstrou, além da preservação da função urinária, segurança no estudo de (ROH et al., 2015), ao ser efetuada via abdominal por incisão mediana, com emprego da sistematização de técnica cuidadosa e atenta às estruturas anatômicas neurovasculares, sem comprometer a remoção de estruturas que estabelecem a radicalidade da histerectomia tipo III.

A quimioterapia neoadjuvante é uma estratégia interessante para se obter redução de volume tumoral nas lesões localmente avançadas e, por conseguinte, tornar possível tratamento cirúrgico. Entretanto, mesmo nessa situação, os dados atuais corroboram que a melhor estratégia terapêutica é a quimiorradiação primária, considerando SLD e toxicidade (MARCHETTI et al., 2020). Ambos os estudos que analisaram essa terapêutica, confrontando com a realização da cirurgia primária, incluiu pacientes com tumores estágio IB, sendo em (EDDY et al., 2007) todos maiores do que 4cm (portanto IB3) e em (CAI; CHEN; YIN, 2006) qualquer tamanho (IB1, IB2 e IB3). Apesar do resultado ser conflituo e ambos os estudos se assemelharem na análise do risco de viés, o espaço amostral do estudo do GOG sugere com maior força a ausência de benefício da quimioterapia neoadjuvante como estratégia terapêutica nessa situação.

Apesar do presente trabalho ter incluído apenas estudos clínicos prospectivos, buscando evidências obtidas através de rigor metodológico e homogeneidade fruto do ambiente controlado que se espera nesse tipo de estudo, essa expectativa não foi verificada plenamente ao aplicarmos a ferramenta RoB 2.0 para análise do risco de viés de cada trabalho. Foi observado que a maioria dos artigos incluídos foram julgados como preocupantes para mensuração dos desfechos, tendo potencial impacto resultante na confiabilidade dos dados extraídos nesta revisão, tornando-se uma importante limitação. Além disso, houve limitação de acesso a alguns estudos que foram inicialmente identificados na busca sistemática e vários artigos triados não continham dados acerca dos desfechos relacionados a fatores prognósticos. Os estudos apresentaram heterogeneidade significativa

com relação aos parâmetros avaliados e comparações que estabeleceram as medidas dos fatores prognósticos, de forma a não possibilitar a obtenção de meta-análise.

Como perspectiva desta revisão sistemática, a respeito da contribuição para futuras hipóteses e conclusões no âmbito de medicina baseada em evidências para condutas sustentáveis em trabalhos com robustez, sugerimos que autores de estudos clínicos prospectivos randomizados permitam acesso, seja através de publicação suplementar ou de fácil disponibilização, a todos os dados obtidos durante a interpretação dos ensaios clínicos, especialmente aqueles relacionados a informações prognósticas. Outrossim, especificamente para a população de interesse nesta revisão sistemática, considerando que todos os estudos efetuaram algum tipo de tratamento adjuvante à histerectomia radical resultando em anulação dos efeitos deletérios da maioria dos fatores prognósticos analisados, o grupo de pacientes com câncer de colo uterino inicial apresentando metástase linfonodal e tumores com mais de 4cm na peça cirúrgica permanece com pior prognóstico, apesar da combinação de tratamentos. Esse grupo certamente apresenta preferência como alvo de estudos para aplicação de novas modalidades terapêuticas adjuvantes, com possibilidade de incrementar os desfechos de sobrevida e recorrência para essas mulheres.

6 Conclusões

A busca sistemática por estudos clínicos randomizados de qualidade que permitissem acesso a um número significativo de pacientes com câncer de colo uterino inicial submetidas à histerectomia radical como tratamento primário resultou em 17 fatores prognósticos quantificáveis para SG e 16 para SLD. Apesar de muitos destes estudos representarem importância histórica e mudança de paradigmas, a análise do risco de viés pela ferramenta RoB 2-0 resultou em julgamento preocupante na maioria dos estudos.

Todos os estudos aplicaram algum tratamento adjuvante complementar em pelo menos parte do seu espaço amostral que possuísse um ou mais destes fatores de risco, representando a realidade do que se vem aplicando em termos de tratamento na maioria dos centros de todo o globo.

A partir desta constatação, ao obtermos as evidências de que casos de neoplasia cervical quando associada a linfonodos positivos e com tamanho tumoral superior a 4cm mantem prejuízo prognóstico ao ser submetida a tratamento cirúrgico primário mesmo com intervenção adjuvante, é possível propor com segurança tratamento inicial com radioterapia com quimiossensibilização e braquiterapia consecutiva. As evidências disponíveis atualmente também contraídicam o uso rotineiro de cirurgia minimamente invasiva e não sustentam o uso de quimioterapia neoadjuvante nestes casos, fora do contexto experimental.

7 Referências

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 143 Suppl 2, p. 22–36, 2018.

BJØRNHOLT, S. M. et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial and cervical cancer in Denmark. *Danish Medical Journal*, v. 68, n. 4, 24 mar. 2021.

BLOHMER, J.-U. et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 29, n. 28, p. 3791–3797, 1 out. 2011.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CAI, H.-B.; CHEN, H.-Z.; YIN, H.-H. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 32, n. 3, p. 315–323, jun. 2006.

CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 26, n. 35, p. 5802–5812, 10 dez. 2008.

CIBULA, D. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, v. 28, n. 4, p. 641–655, 2018.

COHEN, P. A. et al. Cervical cancer. *Lancet (London, England)*, v. 393, n. 10167, p. 169–182, 12 jan. 2019.

COORDENAÇÃO, I. N. DE C. J. A. G. DA SILVA. *Estimate/2016 – Cancer Incidence in Brazil*. [s.l: s.n.].

CURTIN, J. P. et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy

(RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecologic Oncology*, v. 61, n. 1, p. 3–10, abr. 1996.

DELGADO, G. et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, v. 38, n. 3, p. 352–357, set. 1990.

DENNY, L. Control of cancer of the cervix in low- and middle-income countries. *Ann Surg Oncol*, v. 22, n. 3, p. 728–33, mar. 2015.

EDDY, G. L. et al. Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecologic Oncology*, v. 106, n. 2, p. 362–369, ago. 2007.

FALCONER, H. et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, v. 29, n. 6, p. 1072–1076, 2019.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 15 2019.

FULLER, A. F. et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology*, v. 33, n. 1, p. 34–39, abr. 1989.

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

HAASBEEK, C. J. A. et al. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, v. 89, n. 2, p. 197–204, nov. 2008.

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 42, n. 2, p. 377–381, abr. 2009.

HIGGINS, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 6 set. 2003.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 343, 18 out. 2011.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 15 jun. 2002.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 1 mar. 2020.

KASAMATSU, T. et al. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 89, n. 1, p. 39–44, abr. 2005.

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

LANDONI, F. et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, v. 38, n. 3, p. 203–209, mar. 2012a.

LANDONI, F. et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, v. 38, n. 3, p. 203–209, mar. 2012b.

LANDONI, F. et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *Journal of Gynecologic Oncology*, v. 28, n. 3, p. e34, maio 2017.

MARCHETTI, C. et al. Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, v. 83, p. 101945, fev. 2020.

MARTH, C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 28, n. suppl_4, p. iv72–iv83, 1 jul. 2017.

MATSUO, K. et al. Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in early-stage cervical cancer. *British Journal of Cancer*, v. 108, n. 6, p. 1348–1357, 2 abr. 2013.

MATSUO, K. et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecologic Oncology*, v. 152, n. 1, p. 87–93, jan. 2019.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, v. 151, n. 4, p. 264–269, W64, 18 ago. 2009.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2021. Disponível em: <<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

PARMAR, M. K. B.; TORRI, V.; STEWART, L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statistics in Medicine*, v. 17, n. 24, p. 2815–2834, 30 dez. 1998.

PETERS, W. A. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 18, n. 8, p. 1606–1613, abr. 2000.

RAMIREZ, P. T. et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 20, p. 1895–1904, 15 nov. 2018.

ROH, J. W. et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Gynecologic Oncology*, v. 26, n. 2, p. 90–99, abr. 2015.

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

SEDLIS, A. 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. *Gynecologic Oncology*, v. 73, n. 2, p. 177–183, maio 1999.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 366, p. 14898, 28 2019.

TATTERSALL, M. H.; RAMIREZ, C.; COPPLESON, M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecologic Oncology*, v. 46, n. 2, p. 176–181, ago. 1992a.

TATTERSALL, M. H.; RAMIREZ, C.; COPPLESON, M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecologic Oncology*, v. 46, n. 2, p. 176–181, ago. 1992b.

TIERNEY, J. F. et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*, v. 8, p. 16, 7 jun. 2007.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 65, n. 2, p. 87–108, mar. 2015.

WHO | Cervical cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>>. Acesso em: 1 mar. 2020.

WRIGHT, J. D. et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstetrics and Gynecology*, v. 134, n. 1, p. 49–57, jul. 2019.

ZABOR, E. C.; KAIZER, A. M.; HOBBS, B. P. Randomized Controlled Trials. *Chest*, v. 158, n. 1S, p. S79–S87, jul. 2020.

ZHAO, H. et al. Concurrent paclitaxel/cisplatin chemoradiotherapy with or without consolidation chemotherapy in high-risk early-stage cervical cancer patients following radical hysterectomy: preliminary results of a phase III randomized study. *Oncotarget*, v. 7, n. 43, p. 70969–70978, 25 out. 2016.

8 Anexos

ANEXO 1. Mapa de conceitos para a elaboração da revisão

Prognostic Factors Associated with Radical Hysterectomy for Cervical Cancer Concept Map

Question:

What are the identifiable prognostic factors for disease free survival and overall survival in patients with cervical cancer undergone radical hysterectomy?

Breaking the question in the PICO format:

- Population
 - Women with cervical cancer
- Intervention
 - Radical Hysterectomy
- Comparator
 - No comparator

* It is not necessary to search for the comparator when it is the standard care.

- Outcome
 - Disease free survival or overall survival

The concept map

P	I	Comparator	O	O
Cervical Cancer	Radical Hysterectomy		Disease free survival	Overall survival
Uterine cervical neoplasms (MeSH)	Uterine Cervical Neoplasms/surgery		Progression free survival	Survival (MeSH, EMBASE)
Uterine cervix tumor (EMBASE)	Radical hysterectomy		Disease progression (MeSH)	Death (MeSH)

Cervical cancer	Type III hysterectomy		Progression free interval	
Cervix cancer			disease free survival (MeSH, EMBASE)	
Cancer of cervix			disease-free interval (EMBASE)	
Cervix neoplasia			Recurrence (MeSH)	
Cervix neoplasms			Neoplasm recurrence	
Cervix tumor			Recurrence free interval	
Cervix tumour'				
Uterine cervix neoplasm				
Uterine cervix tumor				
Uterine cervix tumour				

ANEXO 2. PRISM checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	6, 7, 8, 9
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	14, 15, 16, 17, 18
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	19, 20
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	22
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	22
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	22
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one	Sup. File

		database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	22
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	22
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Sup. File
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	22
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	23
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	26

Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	27
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	27
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	33, 34, 35, 36, 37, 38
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	27,28
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	40, 41, 42, 43, 44, 45
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	45, 46
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	48
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO 3. Artigos excluídos após a análise de texto completo

Artigo	Título	Revista	Razão da exclusão
Ager 2020	Impact of Brachytherapy Boost and Dose-escalated External Beam Radiotherapy in Margin Positive Cervical Cancer Treated With Chemotherapy and Radiation	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY-CANCER CLINICAL TRIALS	Não RCT
Allam 2004	Depth of cervical stromal invasion as a prognostic factor after radical surgery for early stage cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Angioli 2012	Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Angioli 2015	A randomized controlled trial comparing four versus six courses of adjuvant platinum-based chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients previously treated with neo-adjuvant chemotherapy plus radical surgery	Gynecologic Oncology	Estadio avançado
Aoki 2001a	Neoadjuvant chemotherapy for patients younger than 50 years with high-risk squamous cell carcinoma of the cervix	Gynecologic Oncology	Não RCT
Aoki 2001b	Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of	Gynecologic Oncology	Não RCT

	cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma		
Aoki 2001c	Prognostic factors and failure pattern in lymph node-negative stage IB and II cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and postoperative irradiation	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	Não RCT
Atahan 2007	Radiotherapy in the adjuvant setting of cervical carcinoma: treatment, results, and prognostic factors	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Bae 2008	Neoadjuvant cisplatin and etoposide followed by radical hysterectomy for stage 1B-2B cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Benedetti-Panici 1993	Radical hysterectomy: a randomized study comparing two techniques for resection of the cardinal ligament	Gynecologic Oncology	Estadio avançado
Benedetti-Panici 1996	Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. Feasibility, technique, and clinical results	Cancer	Estadio avançado
Benedetti-Panici 1998	Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	Não RCT

	advanced cervical cancer		
Benedetti-Panici 2002	Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian Multicenter Randomized study	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	Estadio avançado
Berman 1984	Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study)	Gynecologic Oncology	Sem desfecho de interesse
Biewenga 2011	Prognostic Model for Survival in Patients With Early Stage Cervical Cancer	CANCER	Não RCT
Bilek 1982	Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage Ib carcinoma of the cervix uteri. Preliminary results of a prospective randomized clinical study	Archiv Fur Geschwulstforschung	
Blohmer 2001	[Adjuvant chemotherapy of cervix carcinoma--results of a phase II study]	Zentralblatt Fur Gynakologie	Em alemão
Bloss 1992	Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy	Gynecologic Oncology	Não RCT
Bloss 1995	A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical	Gynecologic Oncology	Não RCT

	hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix		
Bolis 1996	Determinants of response to a cisplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB-IIB invasive cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Buda 2005	Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study	Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology	Estadio avançado
Busch 1997	Results of postoperative radiotherapy of cervix carcinoma after radical versus non radical hysterectomy	La Radiologia Medica	
Campos 2013	Postoperative pain and perioperative outcomes after laparoscopic radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer: a randomised controlled trial	Trials	Sem desfecho de interesse
Cetina 2013	Brachytherapy versus radical	Annals of Oncology:	Sem

	hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients	Official Journal of the European Society for Medical Oncology	cirurgia primária
Chang 1992	Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Não RCT
Chang 2000	Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer	Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology	Sem cirurgia primária
Chatani 1995	Prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix. A prospective randomized study	Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]	
Chen 2005	[Effect of preoperative chemotherapy on bulky cervical cancer by internal iliac arterial infusion]	Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi	Em chines
Chen 2008a	The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients	Annals of Surgical Oncology	Não RCT
Chen 2008b	Clinical efficacy of modified	GYNECOLOGIC	Estadio

	preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: A randomized study	ONCOLOGY	avançado
Chen 2015	Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Cho 2009	Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer	JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Choi 2007	Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with mitomycin-c, vincristine and cisplatin (MVC) in patients with stages IB2-IIB cervical carcinoma	Gynecologic Oncology	Não RCT
Chou 2017	Phase I Dose-Escalation Study of Weekly Paclitaxel and Cisplatin Followed by Radical Hysterectomy in Stages IB2 and IIA2 Cervical Cancer	American Journal of Clinical Oncology	Não RCT
Corrado 2016	Surgical and Oncological Outcome of Robotic Surgery Compared With Laparoscopic and Abdominal Surgery in the Management of Locally	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT

	Advanced Cervical Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy		
Costa 2001	CD44 isoform 6 (CD44v6) is a prognostic indicator of the response to neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma	Gynecologic Oncology	Não RCT
D'Agostino 2002	Neoadjuvant treatment of locally advanced carcinoma of the uterine cervix with epirubicin, paclitaxel and cisplatin	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Não RCT
Delgado 1990	Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study	Gynecologic Oncology	Não RCT
Denschlag 2005	Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
deSouza 2004	Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in cervical cancer: monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome	British Journal of Cancer	Não RCT
Ditto 2010	Class III NSRH: Oncological outcome in 170 cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT

	patients		
Duenas-Gonzalez 1999	Adjuvant high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation for high-risk cervical carcinoma	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Duenas-Gonzalez 2002	Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies	ANNALS OF ONCOLOGY	Não RCT
Duenas-Gonzalez 2003	A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation	ANNALS OF ONCOLOGY	Não RCT
Dueñas-González 2005	Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Estadio avançado
Duk 1996	Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: A newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	Não RCT
Eddy 1995	Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin	Gynecologic Oncology	Não RCT

	followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study		
Escande 2016	Preoperative image-guided brachytherapy in early stage cervical cancers	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	Não RCT
Escande 2017	Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Etcheverry 2000	Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and 5-fluorouracil in the treatment of locally advanced cervical cancer	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Fajardo 2014	Post-operative radiotherapy in patients with early stage cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Falconer 2019	Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Sem desfecho de interesse
Fanfani 2009	Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Radical Hysterectomy in FIGO Stage IIIB Cervical Cancer	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT

	Feasibility, Complications, and Clinical Outcome		
Fanfani 2016	Radical hysterectomy after chemoradiation in FIGO stage III cervical cancer patients versus chemoradiation and brachytherapy: Complications and 3-years survival	EJSO	Não RCT
Fanning 1994	Surgical stapling technique for radical hysterectomy	Gynecologic Oncology	Não RCT
Fanning 2000	Surgical stapling technique for radical hysterectomy: survival, recurrence, and late complications	Gynecologic Oncology	Não RCT
Ferrandina 2007	Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures	Gynecologic Oncology	Não RCT
Ferrandina 2013	Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: Long-term results	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Ferrandina 2014a	Chemoradiation with concomitant boosts followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: long-term results of the ROMA-2 prospective phase 2 study	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Não RCT
Ferrandina 2014b	Completion surgery after concomitant chemoradiation in	Annals of Surgical Oncology	Não RCT

	locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications		
Ferrandina 2018	Neo-adjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study	European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology	Não RCT
Ferrandina 2019	Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Não RCT
Folkert 2013	Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Forni 2007	Squamous Cell Carcinoma Antigen in Follow-Up of Cervical Cancer Treated With Radiotherapy: Evaluation of Cost-Effectiveness	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	Não hysterectomi a radical
Frobe 2014	High-dose-rate brachytherapy and concurrent chemoradiotherapy followed by surgery for stage Ib-IIb cervical cancer: single	Anticancer Research	Não RCT

	institution experience		
Fu 2013	Comparison of Clinical Efficacy of Three Different Neoadjuvant Approaches (Chemotherapy Combined Vaginal Intracavitary Irradiation, Neoadjuvant Chemotherapy Alone or Radiotherapy) Combined with Surgery for Patients with Stage Ib2 and Ila2 Cervical Cancer	ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION	Não RCT
Gadducci 2017	Dose-dense Paclitaxel-and Carboplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery or Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer: a Preliminary Analysis	ANTICANCER RESEARCH	Não RCT
Gallotta 2015	Laparoscopic Radical Hysterectomy After Concomitant Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer: A Prospective Phase II Study	Journal of Minimally Invasive Gynecology	Não RCT
Gallotta 2017	Robotic Radical Hysterectomy After Concomitant Chemoradiation in Locally Advanced Cervical Cancer: A Prospective Phase II Study	Journal of Minimally Invasive Gynecology	Não RCT
Gerdin 1994	Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy	Gynecologic Oncology	Não RCT

Giorda 2011	Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial	European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology	Não RCT
Gong 2016	Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Gruen 2011	Adjuvant chemoradiation after laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH) in patients with cervical cancer: oncologic outcome and morbidity	Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]	Não RCT
Gupta 2018	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	Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology	Sem cirurgia primária
Hashimoto 2001	Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer	British Journal of Cancer	Não RCT
Himmelmann	The effect of postoperative	Gynecologic	Não RCT

1985	external radiotherapy on cervical carcinoma stage IB and IIA	Oncology	
Hsieh 2019	Definite chemoradiotherapy is a competent treatment option in FIGO stage IB2 cervical cancer compared with radical surgery plus +/- neoadjuvant chemotherapy	JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION	Não RCT
Huang 2003	Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (>=4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Hwang 2001	Ten-year survival of patients with locally advanced, stage IB-IIB cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Inoue 1995	Long-term observation of patients treated by postoperative extended-field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB	Gynecologic Oncology	Não RCT
Iwasaka 1998	Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix	Gynecologic Oncology	Não RCT
Jiamset 2016	Risk Factors for Parametrial Involvement in Early-Stage	Oncology Research and Treatment	Não RCT

	Cervical Cancer and Identification of Patients Suitable for Less Radical Surgery		
Jin 2012	Immunohistochemical expression of Annexin A2 and S100A proteins in patients with bulky stage IB-IIA cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Jonska-Gmyrek 2018	Outcomes of patients with intermediate risk early stage cervical adenocarcinoma - a single institution experience	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	Não RCT
Jurado 1999	Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Katsumata 2013	Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102)	British Journal of Cancer	Estadio avançado
Kenter 2002	Surgical treatment of low stage cervical carcinoma: back to the old days?	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the	Não RCT

		International Gynecological Cancer Society	
Kigawa 1996	The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer	American Journal of Clinical Oncology	
Kikkawa 1993	Randomised study of immunotherapy with OK-432 in uterine cervical carcinoma	European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)	Sem desfecho de interesse
Kim 2006	Efficacy of paclitaxel and carboplatin as a regimen for postoperative concurrent chemoradiotherapy of high risk uterine cervix cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Kim 2009	Differing prognosis of cervical cancer patients with high risk of treatment failure after radical hysterectomy warrants trial treatment modification	JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Kim 2010	Matched-case comparison for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before surgery in FIGO stage IB1-IIA cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Kim 2011	Significance of numbers of metastatic and removed lymph nodes in FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: Primary surgical treatment versus neoadjuvant chemotherapy before surgery	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT

Kodama 2006	Prognostic factors in node-positive patients with stage IB-IIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	Não RCT
Koensgen 2017	Clinical Outcome of Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results of an Open Prospective, Multicenter Phase 2 Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Kohler 1998	Neoadjuvant chemotherapy and brachytherapy - a new perspective in the therapy of advanced cervical carcinoma	ONKOLOGIE	Não RCT
Kornovski 2007	[Histopathological findings in postoperative specimens in cervical cancer patients (IB2-IVA) after neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiotherapy]	Akusherstvo I Ginekologija	Em búlgaro
Koumantakis 1998	A pilot study on concurrent platinum chemotherapy and intracavitary brachytherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix	BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	Não RCT
Kukura 2007	Adjuvant therapy after radical surgery of cervical cancer: Zagreb experience	COLLEGIUM ANTHROPOLOGICUM	Não RCT
Kuroda 2018	The prognosis of high-risk	EUROPEAN	Não RCT

	early-stage cervical cancer patients who did not receive postoperative concurrent chemoradiotherapy	JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	
Lahousen 1999	Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial	Gynecologic Oncology	Sem desfecho de interesse
Lai 1998	Implications of a failed prospective trial of adjuvant therapy after radical hysterectomy for stage Ib-IIa cervical carcinoma with pelvic node metastases	Changgeng Yi Xue Za Zhi	
Lai 1999	Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases	Cancer	
Landoni 1997	Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer	Lancet	Pacientes sobrepostos
Landoni 2001	Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study	Gynecologic Oncology	Pacientes sobrepostos
Lee 2013	Chemoradiation With	INTERNATIONAL	Não RCT

	Paclitaxel and Carboplatin in High-Risk Cervical Cancer Patients After Radical Hysterectomy: A Korean Gynecologic Oncology Group Study	JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	
Lerouge 2004	[Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas of uterine cervix stages IB2, IIA, and IIB with proximal parametrial invasion]	Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique	Em francês
Li 2007	A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Li 2016	[Comparison of the clinical efficacy of different treatments based on radical surgery in stage ? b2 and ?a2 cervical cancer: a prospective randomized control study]	Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi	Em chinês
Li 2017	Clinical efficacy of preoperative vaginal intracavitary irradiation for Stage Ib2 and IIA cervical cancer	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Estadio avançado
Li 2019	The Urodynamics and Survival Outcomes of Different Methods of Dissecting the Inferior Hypogastric Plexus in	Annals of Surgical Oncology	Sem desfecho de interesse

	Laparoscopic Nerve-Sparing Radical Hysterectomy of Type C: A Randomized Controlled Study		
Lissoni 2009	A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study	Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology	Estadio avançado
Liu 2008	Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE	Não RCT
Look 1996	An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study	Gynecologic Oncology	Não RCT
Lopez-Graniel 2001	Type III radical hysterectomy after induction chemotherapy for patients with locally advanced cervical carcinoma	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Lorusso 2014	Phase II trial on cisplatin-	International Journal	Não RCT

	adriamycin-paclitaxel combination as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical adenocarcinoma	of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	
Luo 2018	Efficacy and safety outcomes of robotic radical hysterectomy in Chinese older women with cervical cancer compared with laparoscopic radical hysterectomy	BMC women's health	Sem desfecho de interesse
Luvero 2016	Patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery plus adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcomes, survival and prognostic factors in a single-center 10-year follow-up	MEDICAL ONCOLOGY	Não RCT
Mabuchi 2016	A phase II study of postoperative concurrent carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy followed by consolidation chemotherapy in surgically treated cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes	Gynecologic Oncology	Não RCT
Macchia 2012	Concomitant boost plus large-field preoperative	Gynecologic Oncology	Não RCT

	chemoradiation in locally advanced uterine cervix carcinoma: Phase II clinical trial final results (LARA-CC-1)		
Magrina 2008	Robotic Surgery for Cervical Cancer	YONSEI MEDICAL JOURNAL	Não RCT
Manci 2011	A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Marth 1999	Long-term follow-up of neoadjuvant cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in bulky squamous cell carcinoma of the cervix	ACTA ONCOLOGICA	Não RCT
Martínez-Monge 2001	Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Martínez-Monge 2018	Perioperative high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent gynecological cancer: Final results of a Phase II trial	Brachytherapy	Não RCT
Matoda 2018	Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067)	Gynecologic Oncology	Não RCT
Matsumura 2010	Neoadjuvant chemotherapy followed by radical	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT

	hysterectomy plus postoperative chemotherapy but no radiotherapy for Stage IB2-IIB cervical cancer- Irinotecan and platinum chemotherapy		
Matsuo 2013	Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in early-stage cervical cancer	BRITISH JOURNAL OF CANCER	Não RCT
McCaffrey 2011	Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy of Cervical Cancer Mature Results of the Phase 2 PBM-PFU Protocol	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Meden 1998	Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB	Anticancer Research	
Mignot 1981	Lower relapse rates after neighbourhood injection of Corynebacterium parvum in operable cervix carcinoma	British Journal of Cancer	Sem desfecho de interesse
Minagawa 1998	Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with stage IIIB cervical cancer	Annals of Surgical Oncology	Não RCT
Mizuno 2005	[Neoadjuvant chemotherapy with intra-arterial infusion in the treatment of advanced cervical cancer]	Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy	Em Japonês
Modarress 2005	Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy	International Journal of Gynecological Cancer: Official	Sem desfecho de interesse

	effects before radical hysterectomy in stage IB-IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm	Journal of the International Gynecological Cancer Society	
Monk 1995	Does perioperative blood transfusion affect survival in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy?	Obstetrics and Gynecology	Não RCT
Moon 2007	Isolated full-thickness cervical stromal invasion warrants post-hysterectomy pelvic radiotherapy in FIGO stages IB-IIA uterine cervical carcinoma	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Mori 2010	Neoadjuvant Weekly Carboplatin and Paclitaxel Followed by Radical Hysterectomy for Locally Advanced Cervical Cancer Long-Term Results	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Mori 2019	Multi-institutional phase II study of neoadjuvant irinotecan and nedaplatin followed by radical hysterectomy and the adjuvant chemotherapy for locally advanced, bulky uterine cervical cancer: A Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG-G1201)	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	Não RCT
Morice 1999	Interest of pelvic and	Gynecologic	Não RCT

	paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma	Oncology	
Morice 2000	Radiotherapy and radical surgery for treatment of patients with bulky stage IB and II cervical carcinoma	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	
Morice 2012	Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer	The Oncologist	Estadio avançado
Mossa 2010a	Follow-up in a long-term randomized trial with neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical carcinoma	European Journal of Gynaecological Oncology	Estadio avançado
Mossa 2010b	Adjuvant chemotherapy versus radiation therapy after radical surgery in high-risk positive node Stage IB/IIA cervical cancer	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	Não RCT
Motoyama 2001	Super high-dose intraarterial cisplatin infusion under percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration for advanced uterine cervical carcinoma: II. Its impact on clinical response	American Journal of Clinical Oncology	Não RCT

	and subsequent surgery		
Motoyama 2004	Neoadjuvant high-dose intraarterial infusion chemotherapy under percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration in patients with stages IIIa-IVa cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Mousavi 2016	Clinical efficacy analysis of preoperative neoadjuvant chemotherapy with high-dose dense paclitaxel plus cisplatin in Stages IB2, IIA2, IIB cervical cancer in Iran	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	Não RCT
Namkoong 1995	Comparative study of the patients with locally Estadio avançados I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy	Gynecologic Oncology	Não RCT
Napolitano 2003	The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	
Obermair 2008	A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer	Journal of Minimally Invasive Gynecology	Sem desfecho de interesse
OBrien 1988	Presurgical prognostic factors	American Journal of	Não RCT

	in carcinoma of the cervix, stages IB and IIA	Obstetrics and Gynecology	
Okada 1998	Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Panek 2002	[Results of treating stage IB invasive carcinoma of the cervix complicating pregnancy]	Ginekologia Polska	Em polonês
Panetta 1999	Pilot study on induction chemotherapy with cisplatin, epirubicin, etoposide and bleomycin in cervical cancer stage Ib, Iia and Iib	Anticancer Research	Sem cirurgia primária
Panici 1991	Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival	Cancer	Sem cirurgia primária
Panici 2005	Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe?	Gynecologic Oncology	Não RCT
Panici 2016	Type B versus Type C Radical Hysterectomy After Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	Não RCT
Papp 2006	Nerve-sparing radical hysterectomy for Stage IA2-IIB cervical cancer: 5-year	EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY	

	survival of 501 consecutive cases		
Park 2012	Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer	JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Perez 1980	Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: preliminary analysis of failures and complications	Cancer	Sem cirurgia primária
Perez 1987	Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report	Gynecologic Oncology	Sem cirurgia primária
Perez 1995	Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Não RCT
Pieterse 2007	The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer	EJSO	Não RCT
Ploch 1987	Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não histerectomi

	treatment		a radical
Pol 2015	Satellite lymphovascular space invasion: An independent risk factor in early stage cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Pu 2013	A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	
Raatz 2000	Disease-free survival and recurrence after laparoscopically-assisted radical vaginal hysterectomy for cervical cancer	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	Em alemão
Rabin 1984	Radiotherapy and surgery in the management of stage IB and IIA carcinoma of the cervix	South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde	Não RCT
Raspagliesi 2010	A phase 2 multicenter study of irinotecan and cisplatin as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced cervical cancer	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	
Reinartz 2000	Long term follow-up results of irradiation alone or combined with surgery in stage I-IV carcinoma of the uterine cervix	Zentralblatt für Gynakologie	
Robova 2013	High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT

Roca 2005	Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	Não RCT
Roddick 1971	Treatment of cervical cancer. A randomized study of operation and radiation	American Journal of Obstetrics and Gynecology	Sem desfecho de interesse
Ryu 2014	Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study	British Journal of Cancer	Não RCT
Sakuragi 2005	A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Salihi 2017	Neoadjuvant Weekly Paclitaxel-Carboplatin Is Effective in Stage I-II Cervical Cancer	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Sananes 1998	Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long-term follow-up of a pilot study	European Journal of Gynaecological Oncology	

Sardi 1993	Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix	Gynecologic Oncology	Pacientes sobrepostas
Sardi 1996	Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: An unexpected therapeutic management	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Estadio avançado
Sardi 1997	Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results	Gynecologic Oncology	Sem desfecho de interesse
Sardi 1999	Laparoscopically assisted Schauta operation: learning experience at the Gynecologic Oncology Unit, Buenos Aires University Hospital	Gynecologic Oncology	Não RCT
Sato 2016	Feasibility Study of Adjuvant Chemotherapy Using Taxane Plus Carboplatin for High-Risk Patients With Uterine Cervical Non-Squamous Cell Carcinoma After Radical Hysterectomy	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Scandurra 2015	Efficacy and tolerability of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma	JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT

Scarabelli 1995	Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB-IVA cervical cancer. A preliminary study	Cancer	Sem cirurgia primária
Schwarz 2011	PROSPECTIVE PHASE I-II TRIAL OF HELICAL TOMOTHERAPY WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY FOR POSTOPERATIVE CERVICAL CANCER PATIENTS	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	Não RCT
Sedlis 1999	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	Gynecologic Oncology	Pacientes sobrepostas
Selvaggi 2006	Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a 67 patients experience	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Shimada 2004	Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant	Gynecologic Oncology	Não RCT

	radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer		
Shimada 2016	Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and carboplatin followed by radical hysterectomy for stage IB2, IIA2, and IIB patients with non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix	International Journal of Clinical Oncology	Não RCT
Shinohara 2004	Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy	International Journal of Clinical Oncology	Não RCT
Shoji 2016	Phase II clinical study of neoadjuvant chemotherapy with CDDP/CPT-11 regimen in combination with radical hysterectomy for cervical cancer with a bulky mass	International Journal of Clinical Oncology	Não RCT
Siesto 2016	Robotic Surgery in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Survival Outcomes	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Song 2012	20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients with intermediate risk factors: Impact of treatment period and concurrent chemotherapy	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Sorosky 1995	Stage I squamous cell cervical	Gynecologic	Não RCT

	carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity	Oncology	
Sreenivasa 2006	Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer > or =FIGO IIB "bulky"	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Não RCT
Srisupundit 1995	Combined radiotherapy and hysterectomy in the treatment of high risk stage II invasive carcinoma of the uterine cervix	Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy	
Strauss 2002	Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high- dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study	Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]	Não RCT
Sugiyama 1998	Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Sugiyama 1999	Radical surgery after neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in stage IIIb squamous cell carcinoma of the cervix	International Surgery	
Sun 2013	Potential molecular mechanisms for improved prognosis and outcome with	Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal	Estadio avançado

	neoadjuvant chemotherapy prior to laparoscopic radical hysterectomy for patients with cervical cancer	of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology	
Sun 2018	Piver Type II vs. Type III Hysterectomy in the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: Midterm Follow-up Results of a Randomized Controlled Trial	Frontiers in Oncology	Sem desfecho de interesse
Sundfor 1996	Radical radiotherapy versus brachytherapy plus surgery in carcinoma of the cervix 2A and 2B. Long-term results from a randomized study 1968-1980	Acta Oncologica, Supplement	Estadio avançado
Takekuma 2018	Phase II study of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and nedaplatin for uterine cervical cancer with lymph node metastasis	Cancer Science	Não RCT
Takeshima 2006	Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate- and high-risk stage IB-IIA cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Takeshima 2009	Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Cervical Adenocarcinoma	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	
Takehita 2010	Postoperative concurrent chemoradiotherapy for the high-risk uterine cervical	JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	Não RCT

	cancer	RESEARCH	
Tan 2008	Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer - The Addenbrooke's Experience	Clinical Oncology	Não RCT
Tanioka 2017	Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study	Medical Oncology (Northwood, London, England)	Não RCT
Terai 2009	Long-term follow-up of neoadjuvant intraarterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon (4L-DB) catheter for locally advanced uterine cervical cancer	INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	Não RCT
Termrungruangle rt 2005	Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2	Gynecologic Oncology	Sem desfecho de interesse
Thomas 1991	[Curietherapy-surgery for epidermoid carcinomas of the uterine cervix T1]	Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction	Em francês
Thoms 1992	Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience	International Journal of Radiation Oncology, Biology,	Não RCT

		Physics	
Touboul 2011	Survival and prognostic factors after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE & FERTILITE	Em francês
Trimbos 2004	'State of the art' of radical hysterectomy		Não RCT
Tsai 1999	The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	Não RCT
Tsubamoto 2013	Phase II trial on neoadjuvant intravenous and trans-uterine arterial chemotherapy for locally advanced bulky cervical adenocarcinoma	Gynecologic Oncology	Não RCT
Ujihira 2016	Outcome of Neoadjuvant Intra-Arterial Chemotherapy and Radical Hysterectomy for Treatment of Bulky Stage IB to Stage IIB Uterine Cervical Cancer: Can Postoperative Irradiation Be Avoided?	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Não RCT
Umesaki 2004	Phase II study of irinotecan combined with mitomycin-C for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix: the JGOG study	Gynecologic Oncology	Não RCT
Vallejo 2000	Neoadjuvant chemotherapy	American Journal of	Não RCT

	with ifosfamide, cisplatin, and vinorelbine in advanced squamous cell carcinoma of the cervix	Clinical Oncology	
Vandecasteele 2012	Intensity-modulated arc therapy with cisplatin as neo-adjuvant treatment for primary irresectable cervical cancer. Toxicity, tumour response and outcome	Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]	Não RCT
van der Velden 2019	Analysis of isolated loco-regional recurrence rate in intermediate risk early cervical cancer after a type C2 radical hysterectomy without adjuvant radiotherapy	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	Não RCT
Vizza 2011	Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally Estadio avançado IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy	EJSO	Não RCT
Volterrani 1983	Radiotherapy versus surgery in the treatment of cervix stage Ib cancer	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	Não RCT
Vorgias 2009	Evaluation of the possible benefits of post-radiotherapy surgery after concomitant chemoradiotherapy with a new radio-sensitizing regimen (irinotecan / CPT-11, interferon A2b and amifostine)	Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology	Não RCT

	for advanced-stage cervical carcinoma. Preliminary results of a pilot phase-II study		
Vízkeleti 2015	Pathologic complete remission after preoperative high-dose-rate brachytherapy in patients with operable cervical cancer: preliminary results of a prospective randomized multicenter study	Pathology oncology research: POR	Sem desfecho de interesse
Wagenaar 2001	Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Wagner 1983	[Transfer factor as adjuvant immunotherapy in invasive cervix cancer. Report of a double-blind study]	Wiener Klinische Wochenschrift	Em alemão
Wagner 1987	Transfer factor for adjuvant immunotherapy in cervical cancer	Cancer Detection and Prevention. Supplement: Official Publication of the International Society for Preventive Oncology, Inc	Não RCT
Wang 2015	Adjuvant intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent paclitaxel and cisplatin in cervical cancer patients with high risk factors: A phase II trial	European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology	Não RCT


Wen 2012	A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer	International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society	Estadio avançado
Wertheim 1985	A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy	Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology	Não RCT
Xia 2016	Analysis of Prognostic Factors Affecting the Outcome of Stage IB-IIB Cervical Cancer Treated by Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY- CANCER CLINICAL TRIALS	Não RCT
Yamakawa 2000	Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage IB2-IIIIB cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Yamamoto 2004	Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report	International Journal of Oncology	Sem desfecho de interesse
Yang 1999	Modified radical hysterectomy for early Ib cervical cancer	Gynecologic Oncology	Não RCT
Yang 2016	The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A	Gynecologic Oncology	Estadio avançado

	randomized multicenter study		
Yeh 1999	Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors	Gynecologic Oncology	Não RCT
Yin 2018	Surgical and oncological outcomes of an improved nerve-sparing radical hysterectomy technique: 6 years of experience at two centres	Surgical Oncology	Não RCT
Yoon 2017	Validation of Nomograms for Survival and Metastases after Hysterectomy and Adjuvant Therapy in Uterine Cervical Cancer with Risk Factors	BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL	Não RCT
Yu 2016	Postoperative adjuvant chemotherapy combined with intracavitary brachytherapy in early-stage cervical cancer patients with intermediate risk factors	ONCOTARGETS AND THERAPY	Não RCT
Zanaboni 2013	Weekly topotecan and cisplatin (TOPOCIS) as neo-adjuvant chemotherapy for locally-advanced squamous cervical carcinoma: Results of a phase II multicentric study	European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)	Não RCT
Zanetta 1997	Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma	Gynecologic Oncology	Não RCT

Zanetta 1998	Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer	Annals of Oncology	Não RCT
Zanetta 2000	Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza	Seminars in Oncology	Não RCT
Zhang 2017	An improved nerve-sparing radical hysterectomy technique for cervical cancer using the paravesico-vaginal space as a new surgical landmark	Oncotarget	Sem desfecho de interesse
Zhu 2018	Perineural invasion in early-stage cervical cancer and its relevance following surgery	ONCOLOGY LETTERS	Não RCT

ANEXO 4. Confirmação da submissão do artigo

6/20/2021 E-mail de Universidade de São Paulo - Gynecologic Oncology: Submission Confirmation

 Francisco José Cândido dos Reis <fjcreis@usp.br>

Gynecologic Oncology: Submission Confirmation
1 mensagem

Gynecologic Oncology <em@editorialmanager.com> 20 de junho de 2021 16:17
Responder a: Gynecologic Oncology <gyn@elsevier.com>
Para: Francisco Jose Candido dos Reis <fjcreis@usp.br>

Title: Prognostic factors associated with radical hysterectomy for intermediate or high risk early cervical cancer: A systematic review of clinical trials
Corresponding Author: Professor Francisco Jose Candido dos Reis
Authors: Tais Helena Garcia Fernandes de Oliveira
Review Article

Dear Professor Candido dos Reis,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

Your manuscript will undergo a quick screening process to ensure that it meets all submission requirements. Please note that if your manuscript does not meet all submission requirements, it will be returned to you without being seen by an editor or reviewers.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Editorial Manager for Gynecologic Oncology as an author:
<https://www.editorialmanager.com/ygyno/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Editorial Office
Gynecologic Oncology
Elsevier
E-mail: gyn@elsevier.com

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923> Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ygyno/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=1611fee396&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1703114620851671664&simpl=msg-f%3A17031146...> 1/1