



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

CAROLINA ARAUJO JANUARIO DA SILVA

**TRATAMENTO NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE COLO UTERINO
LOCALMENTE AVANÇADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro

2024

CAROLINA ARAUJO JANUARIO DA SILVA

**TRATAMENTO NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE COLO UTERINO
LOCALMENTE AVANÇADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Paulino

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

S586t Silva, Carolina Araujo Januario.

Tratamento neoadjuvante do câncer de colo uterino localmente avançado: uma revisão de literatura / Carolina Araujo Januario da Silva. – Rio de Janeiro, 2024. 29 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Paulino.

Revisora: Profª Dra. Shirley Burburan.

1. Terapia Neoadjuvante. 2. Neoplasias do Colo do Útero. 3. Cirurgia Geral. I. Paulino, Eduardo (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 1406

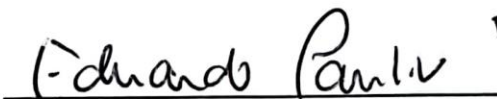
CAROLINA ARAUJO JANUARIO DA SILVA

**Tratamento neoadjuvante do câncer de colo uterino localmente avançado: uma
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

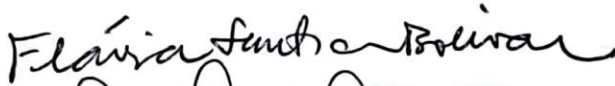
Aprovado em: 11 de março de 2024.

Banca examinadora:



Eduardo Paulino
Médico
CRM 52.82334-1

Eduardo Paulino (Orientador)



Flavia Bolivar (Avaliadora)



Claudio Calazan (Avaliador)

Rio de Janeiro

2024

RESUMO

SILVA, Carolina Araujo Januario da. **Tratamento neoadjuvante do câncer de colo uterino localmente avançado: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O câncer de colo uterino (CC) é um problema significativo de saúde global. A respeito do seu tratamento, a cirurgia é o padrão nos estágios iniciais (FIGO IA-IB2 e IIA1). A radioterapia (RT) de feixe externo concomitante à quimioterapia (cisplatina semanal) seguida de braquiterapia (BT) é o tratamento de escolha para CC localmente avançado (CCLA, estágio IB3, IIA2 - IVA). Esta revisão objetivou avaliar o impacto da quimioterapia neoadjuvante (QTNEO) no tratamento do CCLA, através de revisão de literatura usando a plataforma PUBMED. No total, 20 estudos foram selecionados para avaliação. A revisão sugere que, em relação à QTNEO seguida de radioterapia (RT) versus RT em pacientes inoperáveis, não foi demonstrado benefício em sobrevida com o uso da QTNEO, apenas melhor controle local para estágios IIB e IIIB. Por outro lado, quando aplicada antes da cirurgia (QTNEO seguido de cirurgia versus cirurgia ou RT isoladamente), a QTNEO parece ter um benefício baseado principalmente nas metanálises da Cochrane. Até recentemente, faltava a comparação de QTNEO seguida de cirurgia radical com o padrão atual de tratamento, a quimiorradioterapia (QRT). No entanto, dois grandes estudos que foram recentemente apresentados e publicados não demonstraram benefício, pelo contrário, houve uma pior sobrevida livre de recorrência. Finalmente, quando foi comparado QTNEO seguida de QRT versus QRT, foi demonstrado que a QTNEO seguida de QRT melhorou a sobrevida global e livre de progressão podendo ser considerada um novo padrão de tratamento para FIGO 2009 IB1 (com linfonodo positivo) à EIVA.

Palavras-chave: câncer de colo uterino localmente avançado, quimioterapia neoadjuvante, segurança, eficácia.

ABSTRACT

SILVA, Carolina Araujo Januario da. **Neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer: a literature review.** Final paper (Medical Residency in Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Cervical cancer (CC) is a significant global health problem. Regarding its treatment, surgery is the standard treatment in the early stages (FIGO IA-IB2 and IIA1). External beam radiotherapy (RT) concomitant with chemotherapy (weekly cisplatin) followed by brachytherapy (BT) is the treatment of choice for locally advanced CC (CCLA, stage IB3, IIA2 - IVA). This review aimed to evaluate the impact of neoadjuvant chemotherapy (QTNEO) in the treatment of CCLA, through a literature review using the PUBMED platform. In total, 20 studies were selected for evaluation. The review suggests that, regarding QTNEO followed by radiotherapy (RT) versus RT in inoperable patients, no survival benefit was demonstrated with the use of QTNEO, only better local control for stages IIB and IIIB. On the other hand, when applied before surgery (QTNEO followed by surgery versus surgery or RT alone), QTNEO appears to have a benefit based mainly on Cochrane meta-analyses. Until recently, there was a lack of comparison of QTNEO followed by radical surgery with the current standard of care, chemoradiotherapy (QRT). However, two large studies were recently presented and published that did not demonstrate benefit, on the contrary, there was a worse recurrence-free survival. Finally, when comparing QTNEO followed by QRT versus QRT, it was demonstrated that QTNEO followed by QRT improved overall and progression-free survival and could be considered a new standard of care for FIGO 2009 IB1 (with positive lymph node) to IVA.

Keywords: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, safety, efficiency

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de radioterapia (RT) comparada com RT.....	6
Tabela 2 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com cirurgia	9
Tabela 3 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com RT.....	10
Tabela 4 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com QRT QTNEO seguida de cirurgia comparada com QRT.....	12
Tabela 5 - Dados do estudo INTERLACE.....	14

LISTA DE ABREVIATURAS

BT	braquiterapia
CC	câncer de colo uterino
CCLA	câncer de colo uterino localmente avançado
EAs	eventos adversos
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papilomavírus Humano
QRT	quimiorradioterapia
QTNEO	quimioterapia neoadjuvante
RT	radioterapia
SG	sobrevida global
SLD	sobrevida livre de doença
SLP	sobrevida livre de progressão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS.....	3
3	RESULTADOS	4
3.1	Quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia comparada com radioterapia.....	4
3.2	Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com cirurgia.....	7
3.3	Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com radioterapia	9
3.4	Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com quimiorradioterapia	11
3.5	Quimioterapia neoadjuvante seguida de quimiorradioterapia comparada com quimiorradioterapia.....	13
4	DISCUSSÃO.....	15
5	CONCLUSÃO	17
	REFERÊNCIAS	18
	Anexo 1	20

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CC) é um problema significativo de saúde global. No mundo, é atualmente a quarta causa mais comum de câncer nas mulheres, com 85% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento, onde os sistemas de saúde com poucos recursos são incapazes de fornecer uma rede de prevenção eficaz. No Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025, foram estimados 17.010 casos novos, correspondendo à incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição. Quanto às regiões brasileiras, é o segundo câncer mais incidente nas Regiões Norte e Nordeste do país (INCA, 2022).

Esta neoplasia é causada majoritariamente pela infecção persistente por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), transmitido sexualmente, sendo que os subtipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos CC. A detecção precoce se dá através do exame citopatológico do esfregaço cervicovaginal (Papanicolau). Para os casos com citopatológico alterado, é necessária a realização de exames para investigação diagnóstica, em geral colposcopia com biópsias (INCA, 2017).

De acordo com as recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), até 2018, o estadiamento da doença era predominantemente dependente do exame clínico ginecológico, com o estágio IB subdividido em IB1 (tumor de até 4cm) e IB2 (tumor > 4cm). Para consulta, o estadiamento FIGO 2009 e 2018 encontram-se no anexo 1.

A partir de 2018, após uma revisão pelo Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO, o estadiamento passou a incluir os achados de imagem e patológicos (quando disponíveis), fornecendo informações adicionais sobre o tamanho do tumor, status nodal e disseminação local ou sistêmica. Nesta revisão, a extensão para o corpo uterino, assim como a dimensão horizontal da lesão microinvasiva deixaram de ser considerados e o estágio IB, no que se refere ao tamanho do tumor, foi estratificado em três grupos (IB1 ≤ 2 cm, IB2 > 2 e ≤ 4 cm e IB3 > 4 cm). Além disso, o acometimento dos linfonodos passou a ser considerado, com a inclusão dos estágios IIIC1 comprometendo linfonodos pélvicos e IIIC2 comprometendo linfonodos para-aórticos (Bhatla *et al.*, 2021).

A respeito do tratamento do CC, a cirurgia é o padrão para os estágios iniciais (FIGO IA-IB2 e IIA1), proporcionando taxas de sobrevida em 5 anos de cerca de 80–

90%. A radioterapia (RT) de feixe externo concomitante à quimioterapia (cisplatina semanal) seguida de braquiterapia (BT) é o tratamento de escolha para doença localmente avançada (CCLA, estágios IB3, IIA2 até IVA). Por outro lado, na doença persistente, recorrente ou metastática, a quimioterapia sistêmica paliativa é o tratamento de escolha.

A metanálise de Marchetti *et al.* (2019), aponta que, apesar do tratamento recorrência permanecem altas na doença localmente avançada (25-40%), com efeitos colaterais precoces e tardios, que impactam de forma negativa na qualidade de vida das pacientes.

Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante (QTNEO) seguida de cirurgia representa uma abordagem alternativa acessível, devido ao seu potencial para erradicar micrometástases, reduzindo a falha sistêmica e a complexidade cirúrgica durante a histerectomia radical. Também permite acesso precoce ao tratamento quando há demora para início da radioterapia, caso bastante observado em países menos desenvolvidos, por exemplo.

Tendo em vista a importância do tema em nosso país, onde há alta incidência de CC e muitas mulheres são diagnosticadas em estágios mais avançados, faz-se necessário compreender o papel de estratégias como QTNEO no tratamento da doença localmente avançada. Sobretudo em regiões do Brasil onde há oferta reduzida de RT, que provoca atraso no início do tratamento dessas pacientes.

Assim sendo, no presente estudo avaliamos o impacto da QTNEO no tratamento do CCLA (que compreende estágios IB3, IIA2 até IVA pela FIGO 2018).

2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura científica usando a base de dados do PUBMED no período de 1990 e 2023 com os seguintes descritores: “locally advanced cervical cancer”, “neoadjuvant chemotherapy”, “safety”, “efficacy”. Os estudos considerados relevantes para a revisão foram estudos prospectivos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Excepcionalmente, foram incluídos na revisão os dados disponíveis do estudo INTERLACE (McCormack *et al.*, 2023), o qual ainda não foi publicado, mas teve seus resultados apresentados no Congresso de 2023 da *European Society of Medical Oncology*, por conta da sua relevância para o tema.

3 RESULTADOS

A partir dos descritores utilizados no período proposto, foram encontradas 4.126 referências. Dentre essas, foram incluídos 20 estudos que preenchem os requisitos determinados. Os resultados de análise foram separados quanto ao braço comparador avaliado em cada estudo:

- 1- QTNEO seguida de RT comparada com RT.
- 2- QTNEO seguida de cirurgia comparada com cirurgia.
- 3- QTNEO seguida de cirurgia comparada com RT.
- 4- QTNEO seguida de cirurgia comparada com QRT
- 5- QTNEO seguida de QRT comparada com QRT.

3.1 Quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia comparada com radioterapia

Nesse contexto, foram encontrados cinco estudos, sendo dois prospectivos randomizados, um multicêntrico e uma meta-análise.

Devido ao péssimo resultado da RT isolada entre pacientes estágio IIIB, os autores Souhami *et al.* (1991), randomizaram prospectivamente 107 pacientes, após estratificação por idade, extensão de acometimento parametrial e linfonodal, para RT pélvica (braço A) ou 3 ciclos neoadjuvantes de bleomicina, vincristina, mitomicina e cisplatina (esquema BOMP) seguidos de RT (braço B). Resposta local completa foi observada em 32,5% dos pacientes no braço A e em 47% dos pacientes no braço B ($P = 0,19$). A sobrevida global (SG) em 5 anos foi significativamente pior para QTNEO (39% versus 23%, $p = 0,02$). O braço da QTNEO apresentou eventos adversos relevantes, incluindo toxicidade pulmonar fatal em quatro pacientes. As falhas locorregionais e à distância foram semelhantes em ambos os grupos. Em conclusão, QTNEO com BOMP afetou negativamente a sobrevida no CC estágio IIIB, provavelmente por conta da toxicidade inaceitável.

Foram publicados dois estudos prospectivos randomizados, incluindo pacientes com CCLA: um para estágio IIIB em 1996, e outro para estágio IIB em 1998, ambos incluindo como QTNEO um esquema com vincristina/bleomicina/cisplatina (VBP). No primeiro deles, 107 pacientes foram divididas em 3 braços: RT associada à BT (braço controle); QTNEO seguida de RT, e QTNEO seguida de cirurgia e RT. Devido ao baixo número da população estágio IIIB em estudos prévios, o ensaio

tentou demonstrar a validade da estratégia neoadjuvante, bem como determinar qual seria o melhor tratamento combinado subsequente, cirurgia ou RT. O estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os três tratamentos administrados, mas a QTNEO seguida de cirurgia esteve relacionada às melhores taxas de sobrevida. Houve melhor desfecho para pacientes sem hidronefrose e menor acometimento de paramétrio. Pacientes com metástases nodais volumosas apresentaram pior resultado. QTNEO seguida de RT obteve o melhor controle local. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos que receberam QTNEO, qualquer que fosse o tratamento combinado subsequente. Devido ao pequeno poder estatístico, não foi possível afirmar categoricamente que a QTNEO seguida de RT tenha sido melhor do que a RT isolada. Já no segundo estudo, para pacientes em estágio IIB, 295 participantes foram divididas em 4 braços: RT seguida de BT (braço controle); cirurgia seguida de RT; QTNEO seguida de RT e QTNEO seguida de cirurgia e depois RT. Não houve diferença para SG na comparação entre QTNEO seguida de RT e RT. Nos grupos cirúrgicos, houve aumento de ressecabilidade com QTNEO de 56% para 80% ($p < 0,001$) e maior SG para QTNEO seguida de cirurgia em comparação com cirurgia. Com o seguimento de 7 anos, QTNEO seguida de cirurgia e RT demonstrou ganho em SG (Sardi *et al.*, 1996; Sardi *et al.*, 1998).

Um estudo multicêntrico fase III, randomizado, publicado por Herod *et al.* (2000), avaliou quimioterapia neoadjuvante com o esquema BIP (bleomicina/ifosfamida/cisplatina por 2-3 ciclos) seguido de RT versus RT em pacientes inoperáveis e mostrou ausência de significância estatística na taxa de resposta entre os braços. Sendo assim, não houve nenhum benefício de SG com o uso de quimioterapia.

Uma metanálise tentou avaliar o papel da QTNEO baseada em cisplatina seguida de RT versus RT isolada, incluindo 18 estudos, com 2.074 pacientes em uma primeira análise e 872 pacientes em uma segunda comparação. Considerando estes ensaios em conjunto, houve um elevado nível de heterogeneidade estatística. Ensaios que utilizaram ciclos de cisplatina com duração inferior a 14 dias (HR = 0,83, IC 95% = 0,69 a 1,00, $p = 0,046$) ou intensidades de dose de cisplatina superiores a 25 mg/m² por semana (HR = 0,91, IC 95% = 0,78 a 1,05, $p = 0,20$) tenderam a mostrar uma vantagem da QTNEO em termos de sobrevida. Em contraste, os ensaios que utilizaram ciclos com duração superior a 14 dias (HR = 1,25, IC 95% = 1,07 a 1,46, p

= 0,005) ou intensidades de dose de cisplatina inferiores a 25 mg/m² por semana (HR = 1,35, IC 95% = 1,11 a 1,14, p = 0,002) mostraram um efeito prejudicial da QTNEO na sobrevida (Tierney, J., Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA), Ryzewska L, 2004). A tabela 1 mostra os resultados dos estudos citados acima.

Tabela 1 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de radioterapia (RT) comparada com RT:

Autor	N	Características da população	Desenho do estudo	Resultados
Souhami <i>et al.</i> (1991)	107	IIIB	Prospectivo, randomizado QTNEO (BOMP 3 ciclos- bleomicina/vincristina/mitomicina/cisplatina) 2 braços: RT pélvica versus QTNEO seguida de RT	- Resposta completa: 32,5% (RT) x 47% (QTNEO seguido de RT) - SG 5 anos: 23% (QTNEO) x 39% (RT) - QTNEO com BOMP: negativo para SG por toxicidade
Sardi <i>et al.</i> (1996)	107	IIIB	Prospectivo, randomizado 3 braços: RT seguido de BT versus QTNEO seguido de RT versus QTNEO (VBP) seguida de cirurgia e RT QTNEO (vincristina/bleomicina/cisplatina-VBP)	- QTNEO antes da cirurgia: melhor sobrevida - QTNEO seguido de RT: melhor controle local - Sem diferença estatisticamente significativa para braços QTNEO
Sardi <i>et al.</i> (1998)	295	IIB	Prospectivo, randomizado QTNEO (VBP 3 ciclos) 4 braços: RT seguido de BT versus cirurgia seguido de RT versus QTNEO seguido de RT versus QTNEO seguido de cirurgia e RT	- Ganho de SG com QTNEO seguido de cirurgia e RT - Tumores com resposta a QTNEO: melhor controle local
Herod <i>et al.</i> (2000)	172	IB-IVA	Multicêntrico, randomizado, fase III QTNEO (BIP 2-3 ciclos- bleomicina/ifosfamida/cisplatina) RT pélvica isolada versus QTNEO seguida de RT pélvica	- Sem diferença na taxa de resposta entre ambos braços - Sem benefício de SG com QTNEO
Tierney J, (NACCCMA), Ryzewska L (2004)	2074	IB-IVA	Meta-análise (18 estudos) QTNEO (regimes com cisplatina) QTNEO seguido de RT versus RT	- Ensaios com quimioterapia <14 dias ou Cisplatina 25mg/m ² semanal: melhor vantagem com QTNEO para sobrevida

BIP- bleomicina/ifosfamida/cisplatina; BOMP- bleomicina/ vincristina/ mitomicina/ cisplatina; NACCCMA- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration; QTNEO-quimioterapia neoadjuvante; RT- radioterapia; SG- sobrevida global; VBP- vincristina/ bleomicina/ cisplatina.

Fonte: a autora

3.2 Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com cirurgia

Foram avaliados cinco estudos envolvendo meta-análises e estudos retrospectivos. De acordo com Gong *et al.* (2016), foi publicado um estudo retrospectivo realizado na China, comparando QTNEO seguida de cirurgia, com cirurgia isolada. Os esquemas de QTNEO eram variados, envolvendo bleomicina combinada com cisplatina e vincristina; 5-fluorouracil combinado com cisplatina, bleomicina e ifosfamida ou paclitaxel combinado com cisplatina ou carboplatina, incluindo 414 pacientes em estágios IB2 à IIB. A resposta clínica à QTNEO foi de 89,5% e os pacientes do braço QTNEO seguida de cirurgia apresentaram mais complicações (principalmente hematológicas). No entanto, poucos pacientes do braço QTNEO seguida de cirurgia necessitaram de RT pós-operatória. A sobrevida livre de progressão (SLP) e SG em 5 anos foram semelhantes entre os braços. Em comparação com cirurgia isolada e QRT, o regime de QTNEO com paclitaxel e cisplatina ou carboplatina foi superior em relação à SG e SLP.

Uma metanálise publicada por Kim *et al.* (2013), incluiu 5 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos observacionais, envolvendo 1.784 pacientes estágios IB1 à IIA pela FIGO 1994, comparando QTNEO seguida de cirurgia versus cirurgia. A metanálise incluiu estudos de 1987 até 2008. As taxas de recorrências sistêmicas e loco-regionais, assim como as taxas de SLP não foram diferentes entre os 2 tratamentos. Os regimes de QTNEO utilizados nos estudos foram diversos (envolvendo bleomicina, carboplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel e vincristina). Por outro lado, a QTNEO antes da cirurgia foi associada a uma pior SG em estudos observacionais quando comparado ao tratamento cirúrgico primário (HR, 1,68; IC 95%, 1,12–2,53). Como conclusão, embora a QTNEO antes da cirurgia tenha reduzido a necessidade de RT adjuvante, diminuindo o tamanho do tumor e as metástases linfonodais, ela não conseguiu melhorar a sobrevida quando comparada com a cirurgia primária em pacientes com CC do estágio IB1 a IIA pela FIGO 1994.

Uma análise retrospectiva realizada por Minig *et al.* (2013), incluiu dados coletados entre 1996 e 2009 de pacientes estágio IB2 a IIB que foram submetidas a quimioterapia baseada em cisplatina, paclitaxel e ifosfamida seguida de histerectomia radical. Das 121 pacientes, 76% tinham estágio IB2 com tumor de tamanho médio de 50mm. Linfonodos volumosos foram observados em 30% dos casos através de

tomografia computadorizada. O número de ciclos ofertados variou de 2 a 4, conforme toxicidade. Sete por cento dos pacientes apresentaram resposta patológica completa, 7 com estágio IB2 e 2 com IIB. Doença estável foi observada em 27%. No geral, 73% dos pacientes apresentaram algum tipo de resposta patológica à quimioterapia. A progressão da doença após quimioterapia foi observada em 10 pacientes. Os autores sugeriram que o estudo mostrou resultados promissores com uso de quimioterapia a base de platina em estágio IB2-IIB, com cerca de 65% dos pacientes sem doença progressiva após QTNEO seguida de cirurgia, sendo poupadas da RT e seus efeitos adversos agudos e tardios.

Um estudo japonês de fase III, o JCOG 0102 publicado por Katsumata *et al.*, 2013, no *Jornal Britânico de Câncer*, avaliou QTNEO em pacientes no estágio IB2 à IIB. Foram randomizados 134 pacientes para BOMP (bleomicina, vincristina, mitomicina, cisplatina) seguido de cirurgia versus cirurgia. Pacientes com fatores patológicos de alto risco na análise da peça cirúrgica receberam RT pós-operatória. O estudo foi encerrado prematuramente na primeira análise interina planejada uma vez que a SG no grupo da QTNEO seguida de cirurgia foi inferior à do grupo cirurgia isolada, levando à conclusão de que BOMP antes da cirurgia não melhorou a SG, embora tenha reduzido o número de pacientes que receberam RT pós-operatória.

Uma metanálise publicada por Ryzdzewska *et al.* (2012), avaliou 6 ensaios randomizados (incluindo 1.078 mulheres). Os estudos empregavam regimes à base de platina, com a dose total de cisplatina variando de 140 a 300 mg/m², administrados em 2–4 cursos de 10 a 21 dias de intervalo, com uma intensidade de dose de cisplatina de 17 a 50 mg/m²/semana. Ao término da quimioterapia, a cirurgia realizada foi a histerectomia radical com linfadenectomia (pélvica em três ensaios, pélvica e aórtica em dois ensaios, nenhuma informação sobre um ensaio). Tanto a SG (HR: 0,77; IC 95%: 0,62–0,96; p = 0,02) quanto SLP (HR: 0,75; IC 95%: 0,61–0,93; p = 0,008) foram significativamente melhores com QTNEO, com uma redução de 23% no risco de morte. Embora esses resultados tivessem indicado que a QTNEO pudesse oferecer um benefício sobre a cirurgia, o uso generalizado RT adjuvante administrada após a cirurgia (variando entre 36 a 100% das pacientes nos estudos), poderia ter obscurecido seu impacto real no prognóstico. A tabela 2 mostra resultados dos estudos principais citados acima.

Tabela 2 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com cirurgia:

Autor	Nº pacientes	Características da população	Desenho do estudo	Resultados
Rydzewska <i>et al.</i> (2012)	1078	Estágio IB1- IIB	Meta-análise (6 ensaios randomizados) QTNEO 2-4 ciclos cisplatina semanal (17-50mg/m ²) seguida de histerectomia radical e linfadenectomia	- SG e SLP melhores com QTNEO com redução de 23% do risco de morte - QTNEO indicou benefício sobre cirurgia
Kim <i>et al.</i> (2013)	1784	Estágio IB1- IIA	Metanálise (5 ensaios clínicos randomizados e 4 observacionais) QTNEO seguida de cirurgia versus cirurgia	- QTNEO seguido de cirurgia: pior SG em comparação com cirurgia
Minig <i>et al.</i> (2013)	121	Estágio IB2- IIB	Retrospectivo (avaliou QTNEO com cisplatina/paclitaxel/ ifosfamida (2-4ciclos) seguido de histerectomia radical)	- Resposta completa: 7% (7pacientes IB2 e 2 pacientes IIB) - Doença estável: 27% - 73% tiveram alguma resposta a QTNEO
Katsumata <i>et al.</i> (2013)	134	Estágio IB2, IIA2, IIB	Randomizado, Fase III 2 braços: BOMP seguido de cirurgia x cirurgia	- Estudo encerrado na 1ª análise: SG inferior no braço QTNEO - BOMP reduziu necessidade de RT pós-operatória, sem ganho de SG
Gong <i>et al.</i> (2016)	414	Estágio IB2- IIB	Retrospectivo QTNEO seguido de cirurgia versus cirurgia	- SLP 2 anos: 93% (QTNEO seguido de cirurgia) x 95% (cirurgia) - SG 2 anos: 94,5% (QTNEO seguido de cirurgia) x 97% (cirurgia) - QTNEO seguido de cirurgia: sem vantagem

BOMP- bleomicina/ vincristina/ mitomicina/ cisplatina; QTNEO-quimioterapia neoadjuvante; RT- radioterapia; SG- sobrevida global; SLP- sobrevida livre de progressão

Fonte: a autora

3.3 Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com radioterapia

Foram encontrados dois estudos que abordaram o papel da QTNEO seguida de cirurgia em comparação com radioterapia.

De acordo com Chang *et al.* (2000), foi comparada a eficácia da quimioterapia seguida de histerectomia radical com a da RT para câncer cervical volumoso (tumor primário \geq 4 cm) estágio IB ou IIA. Foram randomizadas 124 pacientes, sendo 68 no braço de QTNEO (cisplatina 50mg/m² e vincristina por 1 dia e bleomicina por 3 dias, por três ciclos) seguida de cirurgia, e 52 no braço de RT pélvica exclusiva. Foram

excluídas as mulheres contendo linfonodos para-aórticos aumentados. Trinta e um por cento das pacientes no braço da QTNEO seguida de cirurgia e 27% no braço da RT apresentaram recaídas ou doença persistente após o tratamento, e 21% em cada grupo morreram da doença. As taxas de SG cumulativas estimadas em 2 anos foram de 81% para o braço da quimioterapia seguida de cirurgia e 84% para RT, com taxas de 5 anos de 70% e 61%, respectivamente. Não houve diferenças significativas na sobrevida livre de doença e na sobrevida global. Houve eficácia semelhante entre quimioterapia seguida de cirurgia comparada com RT. Os autores concluíram que seriam necessários mais estudos para identificar subgrupos de pacientes mais adequados para qualquer modalidade de tratamento e para avaliar o uso concomitante de cisplatina e radiação sem histerectomia de rotina.

De acordo com uma meta-análise publicada no *European Journal of Cancer* em 2003, na qual foram incluídos os dados de 872 pacientes com CCLA estágios IB *bulky* a IVA inscritas em cinco ensaios diferentes. A QTNEO contendo diversos regimes (cisplatina, bleomicina, metotrexato, vincristina, ifosfamida e 5-fluorouracil), com dose de cisplatina variando de 17 a 35mg/m² semanal, seguida de cirurgia radical, mostrou uma redução significativa de 35% no risco de morte em comparação com a radioterapia isolada (HR: 0,65; p = 0,0004) com um ganho absoluto de 14% na SG em 5 anos, passando de 50 para 64% (Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration, 2003). A tabela 3 mostra resultados dos estudos principais citados acima.

Tabela 3 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com RT:

Autor	Nº pacientes	Características da população	Desenho do estudo	Resultados
Chang <i>et al.</i> (2000)	124	Estágio IB ou IIA	Randomizado 2 braços: QTNEO (cisplatina/vincristina/bleomicina) 3 ciclos seguido de histerectomia radical versus RT pélvica	<ul style="list-style-type: none"> - Recaída ou doença persistente: 31% (QTNEO) x 27% (RT) - SG 2 anos: 81% (QTNEO) x 84% (RT) - SG 5 anos: 70% (QTNEO) x 61% (RT) - Sem diferença de SG e SLD. Eficácia semelhante entre braços
European Journal of cancer (2003)	872	Estágio IB bulky - IVA	Meta-análise (5 estudos) QTNEO seguido de cirurgia versus RT QTNEO (cisplatina, bleomicina,	<ul style="list-style-type: none"> - QTNEO seguido de cirurgia reduziu risco de morte em 35% comparado com a RT - Melhora de 14% na SG em 5 anos

			metotrexato, vincristina, ifosfamida e 5-fluorouracil)	com QTNEO, mas requer exploração aprofundada devido à heterogeneidade da população
--	--	--	--	--

QTNEO- quimioterapia neoadjuvante; SG- sobrevida global; SLD- sobrevida livre de doença; RT-radioterapia

Fonte: a autora

3.4 Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia comparada com quimiorradioterapia

Foram avaliados quatro estudos comparando QTNEO seguida de cirurgia com QRT.

Lee *et al.* (2016), publicaram um estudo retrospectivo incluindo 85 pacientes com estágio IB a IIB (entre 1989 e 2012) que receberam QTNEO baseada em platina (75-100mg/m²) por 3 ciclos seguida de cirurgia *versus* QRT. No grupo da QTNEO seguida de cirurgia, 68% atingiram *downstaging* e houve resposta patológica completa em 2%. Houve controle locorregional em 5 anos, assim como sobrevida livre de progressão e global semelhantes entre os braços. O grupo QRT apresentava 81% dos pacientes com EIB enquanto o grupo QTNEO seguido de cirurgia apresentava 58% EIB. Recidiva foi observada em 15% dos pacientes do grupo QTNEO seguido de cirurgia. A QTNEO seguido de cirurgia, como tratamento experimental, não superou a QRT como tratamento padrão no que diz respeito aos benefícios clínicos e à eficácia, apesar da distribuição desigual dos pacientes em ambos os grupos, pois no braço QTNEO seguida de cirurgia, 58% eram estágio IB e 26% IIB, enquanto no braço de QRT, 15% eram estágio IB e 81% IIB. Os autores questionaram se a eficácia da QTNEO seria aceitável como tratamento padrão na prática clínica.

Marchetti *et al.* (2019), avaliaram 2 estudos randomizados contendo ao total 1.259 pacientes nos quais a QTNEO seguida de cirurgia foi comparada com QRT definitiva para estádios IB2 a IIB. Os regimes de QTNEO foram baseados em carboplatina associada a paclitaxel ou cisplatina. Houve menor toxicidade aguda no grupo de QRT. Foram mostradas taxas de SG semelhantes e superioridade da QRT sobre QTNEO seguida de cirurgia em termos de sobrevida livre de doença (SLD).

O estudo multicêntrico e randomizado de fase III do EORTC-55994 (Kenter *et al.*, 2023), avaliou o valor da QTNEO antes da cirurgia em comparação com a QRT no carcinoma cervical em estágio IB2 a IIB. Neste estudo, 626 pacientes foram distribuídas aleatoriamente entre QTNEO seguida de cirurgia (n = 314) e QRT padrão

(n = 312). O tratamento do protocolo foi concluído em 71% (223) dos pacientes nos braços QTNEO seguido de cirurgia e 82% (257) nos braços QRT. As principais razões para não completar o tratamento no braço de QTNEO foram toxicidade e progressão de doença. Já no braço QRT, foram toxicidade e recusa do paciente. A RT adicional após a conclusão de QTNEO foi administrada a 107 pacientes (48%) e cirurgia adicional a 20 pacientes (8%) após a conclusão da QRT. Eventos adversos (EAs) de curto prazo \geq grau 3 ocorreram mais frequentemente com QTNEO (41% v 23%) e EAs de longo prazo \geq grau 3 mais frequentemente com QRT (21% v 15%). A sobrevida global em 5 anos não foi significativamente diferente entre QTNEO e QRT (72% X 76%), não conseguindo demonstrar superioridade em favor do braço QTNEO seguido de cirurgia.

Um ensaio clínico randomizado de fase III, unicêntrico publicado por Gupta *et al.*, 2018, comparou a eficácia e a toxicidade da QTNEO seguida de cirurgia radical versus QRT padrão baseada em cisplatina em pacientes com CC escamoso em estágio IB2 a IIB. Foram designadas aleatoriamente 635 pacientes para receber três ciclos de QTNEO usando paclitaxel e carboplatina a cada 3 semanas seguidos de histerectomia radical ou para RT padrão com cisplatina concomitante uma vez por semana durante 5 semanas seguida de BT. O grupo de QTNEO seguido de cirurgia, apresentou sobrevida livre de doença em 5 anos de 69,3% em comparação com 76,7% no grupo de QRT concomitante ($p=0,038$). O estudo concluiu que a QRT concomitante à base de cisplatina resultou em sobrevida livre de doença superior em comparação com QTNEO seguida de cirurgia. A tabela 4 abaixo resume os achados dos estudos citados acima.

Tabela 4 - Resultados dos estudos sobre QTNEO seguida de cirurgia comparada com QRT:

Autor	Nº pacientes	Características da população	Desenho do estudo	Resultados
Lee <i>et al.</i> (2016)	85	Estágio IB à IIB (entre 1989 e 2012)	Retrospectivo QTNEO baseada em platina (75-100mg/m ²) contendo 3 ciclos, seguida de cirurgia versus QRT	<ul style="list-style-type: none"> - QTNEO seguido de cirurgia: 68% resposta parcial, 2% resposta patológica completa - SLP, SG e controle locorregional semelhante entre os braços - QRT foi superior

Marchetti <i>et al.</i> (2019)	1259	Estágio IB2 à IIB	Análise de estudos randomizados QTNEO seguido de cirurgia versus QRT QTNEO baseada em carboplatina associada a paclitaxel ou cisplatina	- SG semelhante entre os braços - SLD superior para QRT
Kenter <i>et al.</i> (2023)	626	Estágio IB2, IIA (>4cm), IIB	Fase III QTNEO seguido de cirurgia versus QRT QTNEO: cisplatina, cisplatina/paclitaxel, cisplatina/paclitaxel/Ifosfamida	- SG em 5 anos: 71 versus 75% (p=0.25) - SLP em 5 anos: 56 versus 65% (p=0.01) - Tratamento adjuvante recebido o braço de QTNEO: 27% (14% RT e 13% combinação) - Tratamento adjuvante recebido no braço de QRT 8% (4% cirurgia e 4% combinação)
Gupta <i>et al.</i> (2018)	635	Estágio IB2, IIA (>4cm), IIB	Fase III, randomizado, centro único QTNEO seguido de cirurgia versus QRT QTNEO (carboplatina e paclitaxel- 3 ciclos)	- SLD em 5 anos (ITT): 69% versus 76% (p=0.03) - Sobrevida global em 5 anos: 75.4 versus 74.6% (p=0.87) - Tratamento adjuvante recebido no braço QTNEO: 23.1% (13.3% QRT e 9.8% RT)

QRT- quimiorradioterapia; QTNEO- quimioterapia neoadjuvante; SG- sobrevida global; SLD- sobrevida livre de doença; SLP- sobrevida livre de progressão; RT- radioterapia
Fonte: a autora

3.5 Quimioterapia neoadjuvante seguida de quimiorradioterapia comparada com quimiorradioterapia

Segundo McCormack *et al.*, 2023, no estudo INTERLACE de fase III, multicêntrico, apresentado no Congresso da *European Society of Medical Oncology* de 2023, foram recrutados 500 pacientes estágio IB1 linfonodo positivo a IVA (FIGO 2008) e randomizados para receber QRT com cisplatina semanal versus 6 semanas de carboplatina e paclitaxel (QTNEO) seguido de QRT na semana 7 com recomendação de BT. Noventa e dois por cento receberam QTNEO e o intervalo até a QRT foi 7 dias. A taxa de SLP em 5 anos foi de 73% com QTNEO (HR 0,65) e 64% com QRT isolada. A SG correspondente em 5 anos foi de 80% e 72% (HR 0,61; IC95%:0,40-0,91, p=0,04). O estudo mostrou que a QTNEO seguida de QRT melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global no CCLA, devendo ser considerada um novo padrão de tratamento, além de ser viável em todos os países conforme os autores. A tabela 5 abaixo resume os achados do estudo INTERLACE (McCormack *et al.*, 2023).

Tabela 5 - Dados do estudo INTERLACE

Autor	Nº pacientes	Características da população	Desenho do estudo	Resultados
McCormack <i>et al.</i> (2023)	5000	Estágio IB1-IVA (FIGO 2008)	Fase III, multicêntrico QRT com cisplatina semanal seguida de BT versus 6 semanas de carboplatina e paclitaxel semanal seguido de QRT na semana 7 seguido de BT	- SLP 5 anos: 73% (QTNEO) x 64% (QRT) - SG 5 anos: 80% (QTNEO) x 72% (QRT) - Benefício com QTNEO à QRT

BT- braquiterapia; FIGO- Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; QRT- quimiorradioterapia; QTNEO- quimioterapia neoadjuvante; SG- sobrevida global; SLP- sobrevida livre de progressão

Fonte: McCormack *et al.*, 2023

4 DISCUSSÃO

O emprego da QTNEO no tratamento do CCLA tem sido alvo de controvérsia durante as últimas décadas. As justificativas para seu uso seriam: reduzir o tamanho do tumor primário, permitindo operabilidade radical; aumentar a vascularização do tumor e reduzir o número de células hipóxicas, melhorando a radiosensibilidade do tumor; aumentar a capacidade de erradicar a doença micrometastática.

Desde 1999, após o alerta do *National Cancer Institute*, a QRT tornou-se o novo padrão de tratamento para o CCLA, com melhora na SG em comparação com a RT isolada. Dado que uma grande proporção das mortes por CC se deve à doença metastática, houve a necessidade de se explorar abordagens sistêmicas adicionais como a adição da QTNEO.

O uso de QTNEO antes da RT poderia potencialmente erradicar metástases subclínicas, reduzir o tamanho do tumor e corrigir a distorção da anatomia pélvica e, em última análise, permitir uma melhor aplicação da radiação. No entanto, quando aplicada antes da RT definitiva, essa abordagem tem sido geralmente considerada não benéfica ou mesmo prejudicial, de acordo com a literatura disponível.

Por outro lado, quando aplicada antes da cirurgia (QTNEO seguido de cirurgia versus cirurgia isoladamente ou RT isoladamente), a QTNEO parece ter um benefício demonstrado principalmente na metanálise publicada por Rydzewska *et al.* (2012). Referente à primeira comparação, QTNEO seguida de cirurgia radical demonstrou resultados superiores em relação à cirurgia isolada, com uma redução significativa de 23% no risco de morte. Além disso, foi associada a menor incidência de metástases nodais, invasão do espaço vascular e envolvimento parametrial em comparação com pacientes submetidos apenas à cirurgia. Essa estratégia poderia ser uma alternativa em locais onde o acesso à radioterapia é escasso e muito demorado.

Até pouco tempo atrás, faltava a comparação de QTNEO seguida de cirurgia radical com o padrão atual de tratamento do CCLA, ou seja, a QRT. Dois grandes estudos publicados por Gupta *et al.* (2018) e Kenter *et al.* (2023), foram recentemente apresentados e publicados para tentar preencher essa lacuna. O primeiro deles, o, teve como *end-point* primário a sobrevida livre de doença, e o segundo deles, teve como *end-point* primário de sobrevida global. Ambos os estudos não atingiram seus *end-points* primários e ainda demonstraram um detrimento nos resultados do braço experimental. Na era da terapia personalizada, a seleção criteriosa das pacientes para

QTNEO seguida de cirurgia torna-se crucial para minimizar a necessidade de RT pós-operatória e evitar a toxicidade cumulativa associada a uma modalidade de tratamento tripla (quimioterapia, cirurgia radical e RT). Tanto no estudo indiano quanto no EORTC, cerca de 1/4 das pacientes no braço neoadjuvante necessitaram de RT ou QRT adjuvante, elevando a toxicidade do tratamento.

Rydzewska *et al.* (2012), demonstrou a importância da intensidade da dose e da duração dos ciclos de cisplatina. A partir desse pressuposto e usando como braço controle o tratamento padrão atualmente preconizado, um estudo de fase II com carboplatina AUC2 e paclitaxel 80/mg/m² semanal durante 6 semanas antes da QRT definitiva, demonstrou resultados promissores. Com base nestes dados preliminares encorajadores, o estudo randomizado de fase III INTERLACE (McCormack *et al.*, 2023), randomizou as pacientes para QRT com ou sem 6 semanas de carboplatina e paclitaxel em esquema semanal neoadjuvante. O estudo, ainda não publicado, mostrou que a QTNEO seguida de QRT melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global no CCLA, podendo ser considerada um novo padrão de tratamento, além de ser viável em todos os países.

5 CONCLUSÃO

Apesar de a QTNEO ter sido considerada experimental por décadas, alguns estudos recentes conseguiram elucidar seu papel no CCLA. Devido à contínua evolução dos tratamentos, a grande dificuldade para construção de consenso sobre seu papel era o fato de não ser comparada ao tratamento padrão atual de QRT.

Baseado nos estudos EORTC e indiano, podemos concluir que não existe papel da QTNEO seguido de cirurgia nas pacientes em estágio IB2 à IIB (FIGO 2009) quando a QRT estiver disponível, pois esta abordagem demonstrou resultados inferiores ao tratamento padrão atual. Seu uso só poderia ser justificado nos locais onde a radioterapia esteja indisponível, seguindo seleção criteriosa das pacientes.

O estudo INTERLACE (McCormack *et al.*, 2023), apresentado no congresso da *European Society of Medical Oncology*, demonstrou que a QTNEO com esquema semanal de carboplatina e paclitaxel por 6 semanas seguida de QRT aumentou a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, sendo uma alternativa com potencial de mudança de prática do tratamento, aplicável inclusive no sistema de saúde de países onde o acesso à radioterapia é mais demorado.

REFERÊNCIAS

- BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v.155, Suppl 1, p. 28-44, 2021. doi:10.1002/ijgo.13865.
- CHANG, T. C. *et al.* 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**, v. 18, n. 8, p. 1740-1747, 2000.
- GONG, L. *et al.* Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IIB cervical cancer. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v, 26, n. 4, p. 722-728, 2016.
- GUPTA, S. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. **J Clin Oncol**, v. 36, n. 16, p. 1548-1555, 2018.
- HEROD, J. *et al.* A randomised, prospective, phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix. **Annals of Oncology**, v. 11, p. 1175-1181, 2000.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023**: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2022.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Controle do câncer do colo do útero**: Fatores de risco. Rio de Janeiro, 2017.
- KATSUMATA, N. *et al.* Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2 and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). **British Journal of Cancer**, v. 108, p. 1957–1963, 2013. doi: 10.1038/bjc.2013.179.
- KENTER, G. G. *et al.* Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 32, 2023. doi: 10.1200/JCO.22.02852.
- KIM, H. S. *et al.* Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1to IIA cervical cancer. An international collaborative meta-analysis. **EJSO the Journal of Cancer Surgery**, v. 39, p. 115–24, 2013. doi :10.1016/j.ejso.2012.09.003.
- LEE, J. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery has no therapeutic advantages over concurrent chemoradiotherapy in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IB-IIB cervical cancer. **J Gynecol Oncol**. pISSN 2005-0380-eISSN 2005-0399, 2016. doi : 10.3802/jgo.2016.27.e52.

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, 2020.

MCCORMACK, M. *et al.* A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. **Annals of Oncology**, v. 34, suppl 2, p. S1254-S1335, 2023.

MINIG, L. *et al.* Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery for Cervical Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB2-IIIB. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 23, n. 9, p. 1647-54, 2013.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. **Eur J Cancer**, v. 39, n. 17, p. 2470-2486, 2003.

RYDZEWSKA, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer (Review). **The Cochrane Collaboration**, v.12, n. 12, Art. No.: CD007406, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.

SARDI, J. *et al.* Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management, **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 6, n. 2, p. 85-93, 1996.

SARDI, J. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial, **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 8, n. 6, p. 441-450, 1998.

SOUHAMI, L. *et al.* A Randomized Trial of Chemotherapy Followed by Pelvic Radiation Therapy in Stage IIIB Carcinoma of the Cervix, **Journal of Clinical Oncology**, v. 9, n. 6, p. 970-977, 1991.

TIERNEY, J., Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA), Rydzewska L. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer (Review). **The Cochrane Collaboration**, n.1, Art. No.: CD001774, 2004. doi: 10.1002/14651858.CD001774.pub2.

ANEXO 1 — Estadiamento FIGO 2009 e 2018

ESTADIAMENTO FIGO 2009	IA	Invasive cancer identified only microscopically. Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5mm and no wider than 7mm
	IA1	Measured invasion of stroma ≤ 3 mm in depth and ≤ 7 mm width
	IA2	Measured invasion of stroma > 3 mm and ≤ 5 mm in depth and ≤ 7 mm width
	IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA
	IB1	Tumor ≤ 4 cm
	IB2	Tumor > 4 cm
	IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina
	IIA1	Tumor ≤ 4 cm
	IIA2	Tumor > 4 cm
	IIB	Parametrial tumor involvement
	III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall and involves the lower third of the vagina and/or hydronephrosis and/or non-functioning kidney
	IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall
	IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney
	IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum (proven by biopsy). Note: bullous edema is not considered stage IV.
	IVA	Spread to bladder and/or rectum
	IVB	Spread to distant organs

*FIGO Proposals reviewed by the International Gynecologic Cancer Society during the FIGO meeting in 2006. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009;105 (2):103-194.

ESTADIAMENTO FIGO 2018	Stage	Description
	I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
	IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion ≤ 5 mm ^a
	IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
	IA2	Measured stromal invasion > 3 and ≤ 5 mm in depth
	IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than Stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter ^b
	IB1	Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
	IB2	Invasive carcinoma > 2 and ≤ 4 cm in greatest dimension
	IB3	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
	II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
	IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
	IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
	IIA2	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
	IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
	III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
	IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
	IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
	IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases) ^c , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^d
	IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
	IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV	
IVA	Spread of the growth to adjacent pelvic organs	
IVB	Spread to distant organs	