

**QUIMIORADIOTERAPIA PREOPERATÓRIA PARA CÂNCER DE
COLO UTERINO LOCALMENTE AVANÇADO: SOBREVIDA
GLOBAL, SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA, FATORES DE RISCO
PARA RECORRÊNCIA E MORBIDADE**

**PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED
CERVICAL CANCER: GLOBAL SURVIVAL, FREE DISEASE SURVIVAL, RISK
FACTORS FOR RECURRENCE AND MORBIDITY**

TIAGO JACOMETO COELHO DE CASTILHO, Médico Residente em Oncologia Cirúrgica do
Hospital Erasto Gaertner, Departamento de Ginecologia e Mama

CRISTIANO DEVENCI VENDRAME, ²Médico Residente em Oncologia Cirúrgica do Hospital
Erasto Gaertner

KELLY FERNANDA PEREIRA E SILVA, Médica Residente em Oncologia Cirúrgica do Hospital
Erasto Gaertner

REITAN RIBEIRO, Médico Assistente do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto
Gaertner

SERGIO BRUNO BONATTO HATSCHBACH, Médico Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama
do Hospital Erasto Gaertner

Endereço para correspondência: Rua Atílio Bório, 120 – Cristo Rei. Curitiba (PR), Brasil.
ticastilho@yahoo.com.br

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática de estudos que avaliaram os resultados da quimiorradioterapia (QR) pré-operatória para o câncer de colo uterino avançado em termos de sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), fatores de risco para recorrência e morbimortalidade do tratamento. Foi realizado levantamento retrospectivo sistemático dos trabalhos publicados entre 1997 e 2009 sobre o assunto. No total, foram encontrados 182 artigos. Após a realização do refinamento da busca por palavras do título, 17 artigos preenchiam os critérios de inclusão propostos. Com relação à sobrevida global em três e cinco anos para as séries baseadas em esquemas de tratamento com QR como modalidade terapêutica única podemos identificar uma SG média de 66% e 73%, respectivamente. Esses resultados correlacionaram-se de forma positiva com os estudos em que a QR é aplicada com caráter neoadjuvante, alvo de nossa revisão, os quais apresentaram SG média de 75,2% e 74% para 3 e 5 anos. Resultados semelhantes são observados também ao compararmos os dados sobre a média da SLD em 5 anos para os dois grupos. No grupo QR exclusiva esta sobrevida foi de 67% ao passo que no grupo da neoadjuvância encontramos

74%. Em todos os estudos, o comprometimento linfonodal e presença doença residual macroscópica, configuraram como os principais fatores de risco para recorrência. No entanto, baseado nos trabalhos apresentados, não é possível afirmar que exista benefício claro do uso da quimiorradioterapia pré-operatória para o de colo do uterino localmente avançado, embora exista certa evidência de que casos selecionados possam beneficiar-se deste tratamento. Novos estudos randomizados são necessários para estabelecer melhor o papel de cada modalidade terapêutica, sua aplicabilidade e resultados esperados.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colo uterino avançado; quimiorradioterapia pré-operatória; cirurgia; sobrevida; morbidade; fatores prognósticos.

ABSTRACT

The purpose of this study was to conduct a systematic review of studies that have evaluated the results of preoperative chemoradiotherapy (CR) for advanced cancer of the cervix in terms of overall survival (OS), disease-free survival (DFS), risk factors for recurrence and surgical morbidity. Retrospective survey was carried out through systematic papers published between 1997 and 2009. In total, 182 articles were found. After the refinement of the search by title words, 17 articles meet the criteria for inclusion are proposed. Regarding to overall survival in 3 and 5 years for the series based on CR treatment schemes as single therapeutic modality we were able to identify an OS average of 66% and 73%, respectively. These results correlate positively to those studies in which the CR was applied with a neoadjuvant character, which presented na OS average of 75.2% and 74% for 3 and 5 years. Similar results were also observed when we compared the data on the average DFS for a 5-year follow-up for the two groups. In the group treated with exclusive CR, survival was 67% in 5 years. For the neoadjuvant CR group the DFS in 5 years was 74% of the cases. In all studies, positive linfonodal status and the presence of macroscopic residual disease configured as the main risk factors for recurrence. However, based on this work, it is not possible to say that there is a clear benefit of preoperative CR for locally advanced cervical cancer, although there is some evidence that in selected cases, patients could be benefited from this treatment. New randomized studies are required to establish the role of each therapeutic modality, its applicability and expected results.

KEYWORDS: Advanced cervix cancer; Preoperative quimiorradioterapia; surgery; survival; morbidity; prognostic factors.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino constitui-se em um problema de saúde pública mundial. É o terceiro câncer mais comum entre as mulheres (PARKIN *et al.*, 2005; KAMANGAR *et al.*, 2006), sendo que 78% desses casos ocorrem em países em desenvolvimento onde o câncer de colo do útero é a segunda causa de morte por câncer em mulheres (INCA, 2010).

Entre 1995 e 2002, aproximadamente 45% das pacientes diagnosticadas se encontravam no estágio III da doença. Em 2010 são esperados 18.430 casos novos no Brasil, com risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres/ano (INCA, 2010; THULER *et al.*, 2005).

Quimioterapia utilizando esquemas baseados em cisplatina associada à radioterapia concomitante tem sido proposto como tratamento padrão para pacientes com câncer cervical avançado (EIFEL *et al.*, 2004). Com radioterapia exclusiva, a sobrevida em 5 anos era de 65-75%, 35-50% e 15-20% para pacientes em estádios IIB, IIIB e IVB, respectivamente (EIFEL

et al., 2008). Em 1999, cinco grandes estudos comprovaram a eficácia do tratamento concomitante com esquemas baseados em platina. Nestes, 1587 pacientes com câncer de colo uterino em estádios variando entre IA2 e IVA, foram distribuídos para tratamento concomitante ou radioterapia exclusiva. O que se pode verificar em todos eles foi um aumento estatisticamente significativo na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) avaliada em follow-ups variando entre 3 e 8,7 anos. Deste então, a QR consagrou-se como modalidade terapêutica de eleição para o tratamento de colo uterino localmente avançado (KEYS *et al.*, 1999; MORRIS *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; ROSE *et al.*, 1999, PETERS *et al.*, 2000; PEARCY *et al.*, 2002). No entanto, apesar dos esforços e avanços obtidos com o tratamento combinado, a sobrevida para essas pacientes permanece ruim principalmente devido à presença de tumor residual em 40-50% das pacientes tratadas com esse esquema independente do estágio clínico inicial (CARCOPINO *et al.*, 2008). Estes dados fizeram surgir a hipótese de que uma cirurgia em caráter adjuvante poderia melhorar o controle local, sobrevida livre de doença e sobrevida global para essas pacientes. Neste sentido, nos últimos anos, alguns estudos (FERRANDINA *et al.*, 2007; FANFANI *et al.*, 2009; CARCOPINO *et al.*, 2008) têm procurado demonstrar que a quimiorradioterapia (QR) neoadjuvante seguida de cirurgia pode resultar em alto índice de controle locorregional da doença, associados a níveis aceitáveis de toxicidade e morbimortalidade.

Nesta revisão de literatura, avaliamos os resultados apresentados na literatura mundial em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença, fatores prognósticos e morbidade de pacientes com câncer de colo uterino localmente avançado tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante (QR) seguidos de cirurgia.

MÉTODOS

Foi realizado levantamento retrospectivo sistemático dos trabalhos publicados entre 1997 e 2009 no portal BIREME (BVS) utilizando as bases de dados PubMed, Lilacs e Medline, a respeito do uso de quimiorradioterapia pré-operatória em pacientes com carcinoma de colo do útero localmente avançado.

O processo de busca utilizou os seguintes descritores: “advanced cervix cancer”, “neoadjuvant chemoradiation”, “surgery”, “survival”, “morbidity” e “prognostic factors”.

Os critérios de inclusão adotados foram: a) estudos no idioma inglês; b) estudos que avaliassem os resultados referentes à sobrevida global, sobrevida livre de doença, fatores de risco para recorrência e morbimortalidade da QR neoadjuvante para câncer de colo uterino avançado. Houve necessidade de realizar o refinamento da pesquisa utilizando-se a busca por palavras do título.

Os resultados dos trabalhos selecionados foram comparados aos de trabalhos que definiram o uso de tratamento combinado com quimiorradioterapia como terapia padrão nestas pacientes.

RESULTADOS

No total, foram encontrados 182 artigos. Após a realização do refinamento da busca por palavras do título, 17 artigos preenchem os critérios de inclusão propostos. Em todos os estudos o estadiamento utilizado foi o da International Federation Of Gynecology And Obstetrics (FIGO). Tomografia computadorizada (TAC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdômen e pelve foram utilizados para avaliação pré-tratamento para auxiliar nas

decisões terapêuticas e por vezes na avaliação da resposta. Cistoscopia e retossigmoidoscopia foram indicados em casos específicos.

Tabela 1: Sobrevida global (SG) em 3 anos conforme tratamento com ou sem cirurgia

Autores	N =	Estadio (FIGO)	Tratamento	Cirurgia	SG
3 ANOS					
Rose <i>et al.</i>	176	IIB-IVA	CIS (40 mg/m ²) ou CIS (50 mg/m ²) + 5FU	SC	65%
Whitney <i>et al.</i>	177	IIB-IVA	45 Gy+CIS+5FU	SC	67%
Keys <i>et al.</i>	183	IB2	45Gy + CIS (40 mg/m ²) + BT	HE	83%
Morice <i>et al.</i>	73	IIB2-IIB	45 Gy + CIS (40 mg/m ²) + BT (15 Gy)	HE ou CR	76%
Fantini <i>et al.</i>	39	IIB	44.1 Gy + CIS (20 mg/m ²) + 5FU (1000 mg/m ²)	CR	70%
Classe <i>et al.</i> ²²	175	IB2-IVA	44 Gy + CIS (40 mg/m ²) + BT (16 Gy)	CR	72%

SC = Sem Cirurgia; BT = Braquiterapia; HE = Histerectomia Extrafascial; CR = Cirurgia Radical; SG = Sobrevida Global; CIS = Cisplatina

Os esquemas de quimioterapia utilizaram cisplatina como única droga ou associada ao 5-fluoracil (5-FU). A dose total de radioterapia externa concomitante variou de 39 a 45 Gy (frações de 1,8 Gy) associadas ou não a braquiterapia (15 Gy).

A morbidade cirúrgica do procedimento foi classificada de 1 a 4 na maioria dos trabalhos incluídos nesta revisão de acordo com Chassagne *et al.* (1993). Nesta classificação 1 representam complicações leves e 4 representa morte como consequência de uma complicação do tratamento proposto para o câncer.

Entre os estudos revisados está o de Morice *et al.* (2007) que avaliou o resultado de quatro séries publicadas na literatura de pacientes em estádios IB2/IVA tratados com QR seguida de cirurgia e incluiu 73 pacientes tratados em sua instituição. O seguimento médio após a cirurgia foi de 34 meses, a SG e SLD após 36 meses foi de 76% e 62%, respectivamente. Dentre os pacientes que apresentaram recorrência, a presença de linfonodos positivos e/ou doença residual (resposta patológica) no colo uterino constituíram-se em fatores prognósticos para recorrência em análise multivariada. Com relação à morbimortalidade da cirurgia realizada em caráter neoadjuvante, em 12 pacientes foram

identificadas complicações graus 2 e 3 envolvendo trato genitourinário e intestinal. Um paciente faleceu três meses após a cirurgia.

Do mesmo modo, Ferrandina *et al.*(2007) avaliou o valor terapêutico e a morbidade da cirurgia após QR em 161 pacientes com câncer de colo uterino em EC IB2 a IVA. O seguimento médio foi de 28 meses, tendo identificado uma sobrevida livre de doença e sobrevida global foi de 83% e 90%, respectivamente. Neste estudo, apesar de o autor não fazer distinção entre complicações peri-operatórias e pós-operatórias imediatas das tardias, em sua maioria (n=33) as complicações foram de grau 2 e relacionadas ao trato genitourinário.

Tabela 2: Sobrevida global (SG) em 5 anos conforme tratamento com ou sem cirurgia

Autores	N =	Estadio (FIGO)	Tratamento	Cirurgia	SG
5 ANOS					
Morris <i>et al.</i>	193	IB2-IVA	45 Gy + CIS + 5FU + BT (15 Gy)	SC	73%
Distefano <i>et al.</i>	95	IB2-IIIB	39.6 Gy + CIS (20 mg/m ²) + 5FU (1000 mg/m ²)	CR	78%
Classe <i>et al.</i>	175	IB2-IVA	44 Gy + CIS (40 mg/m ²) + BT (16 Gy)	CR	66%
Houvenaeghel <i>et al.</i>	35	IB2-IVA	45 Gy + CIS ou CIS + 5FU + BT (15 Gy)	CR	62%
Ferrandina <i>et al.</i>	161	IB2-IVA	44.1 Gy + CIS (20 mg/m ²) + 5FU (1000 mg/m ²)	CR	90%

SC = Sem Cirurgia; BT = Braquiterapia; HE = Histerectomia Extrafascial; CR = Cirurgia Radical; SG = Sobrevida Global; CIS = Cisplatina

Entre 1997 e 2007, em estudo realizado em dois centros diferentes, 39 casos consecutivos de pacientes com câncer de colo uterino EC IIIB foram tratados com QR neoadjuvante seguido de cirurgia radical após 5-6 semanas (FANFANI *et al.*, 2009). A cirurgia radical foi realizada em 35 pacientes (89.7%). Com seguimento médio foi de 33 meses, a SLD e SG encontradas em 3 anos foram de, respectivamente, 67,6 e 70%. Pacientes que apresentaram resposta clínica completa ou doença microscópica residual após QR neoadjuvante apresentaram prognóstico excelente quando comparados àqueles que obtiveram resposta parcial ou nenhuma resposta (SLD em 3 anos, 100% VS 31%; SG em 3 anos, 100% VS 39%). Com relação à morbidade cirúrgica peri-operatória e pós-operatória precoce, complicações graus 1 e 2 responderam (n=25) pela maioria das intercorrências. No pós-operatório tardio (> 30 dias), complicações graus 1 (n=19) e 3 (n=6) foram registradas.

Tabela 3: Sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos

Autores	N =	Estadio (FIGO)	Tratamento	Cirurgia	SLD
Morris <i>et al.</i>	193	IB2-IVA	45 Gy CIS + 5FU + BT (15Gy)	SC	67%
Distefano <i>et al.</i>	95	IB2-IIIB	39.6 Gy + CIS (20 mg/m ²) + 5FU (1000 mg/m ²)	CR	76%
Houvenaeghel <i>et al.</i>	35	IB2-IVA	45 Gy + CIS ou CIS + 5FU + BT (15 Gy)	CR	64%
Ferrandina <i>et al.</i>	161	IB2-IVA	44.1 Gy (39.6-50.4) + CIS (20 mg/m ²) + 5FU (1000 mg/m ²)	CR	83%

BT = Braquiterapia; SLD = Sobrevida Livre de Doença (5 anos); SC = Sem Cirurgia; CR = Cirurgia Radical; CIS = Cisplatina; N = Número de Pacientes.

No estudo multicêntrico francês conduzido por Classe *et al.*, foi analisado a morbidade do procedimento cirúrgico para 175 pacientes tratados com QT-RxT neoadjuvante. Em 159 casos foi realizada a histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica e em 16 casos, a exenteração pélvica anterior. Quarenta e seis pacientes (28,9%) apresentaram 51 complicações pós-operatórias, entre os quais 33 (18,9%) foram de complicações grau 2 envolvendo principalmente o trato genitourinário. Estenose ureteral, fístulas urinárias e linfocele configuraram entre as principais complicações.

Na análise das tabelas 1 e 2 que avaliam a sobrevida global em 3 e 5 anos para as séries baseadas em esquemas de tratamento com QR exclusiva podemos identificar uma SG média de 66% e 73%, respectivamente. Esses resultados correlacionam-se de forma positiva aos dos estudos em que a QR é aplicada com caráter neoadjuvante, os quais apresentaram SG média de 75,2% e 74% para 3 e 5 anos.

Resultados semelhantes são observados também ao comparamos os dados sobre a média da sobrevida livre de doença em 5 anos para os dois grupos (Tabela 3). No grupo QR exclusiva esta sobrevida em 5 anos foi de 67% ao passo que no grupo da neoadjuvância foi de 74%. Este maior controle local proporcionado pela cirurgia adjuvante veio acompanhado, nos estudos analisados, de graus variados de morbidade cirurgia intra, peri e pós-operatória. Na maior parte deles foram complicações graus 2 e 3 que envolviam o trato genitourinário tanto como parte de complicações precoces quanto tardias (Tabela 4).

Nos estudos em que foram avaliados os fatores que se correlacionavam a recorrência local e à distância (FERRANDINA *et al.*, 2007; CARCOPINO *et al.*, 2008; DISTEFANO *et al.*, 2005; CLASSE *et al.*, 2006; COLOMBO *et al.*, 2009), foi verificado que a doença em estágio avançado, a presença doença residual macroscópica após o tratamento combinado e o

envolvimento linfonodal, estiveram associados a uma piora de sobrevida global e livre de doença de forma estatisticamente significativa. O resumo das respostas patológicas e status linfonodais dos estudos relacionados estão resumidos na tabela 5.

Tabela 4: Complicações Cirúrgicas de acordo com Chassagne et al

Autor	Peri / Pós Operatório Precoce				Pós Operatório Tardio				Observações
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	
Classe <i>et al.</i> IB2 – IVA	-	-	-	-	3,43%	18,86%	6,86%	-	Autor não separa as complicações operatórias em precoce ou tardia.
Ferrandina <i>et al.</i> IB2 – IVA	4,61%	5,26%	9,87%	0,66%	-	-	3,29%	-	15 complicações precoces G3, 12 envolviam trato genitourinário.
Distefano <i>et al.</i> IB2 – IIIB	5,00%	10,00%	2,00%	1,00%	0,01%	-	4,00%	-	-
Fanfani <i>et al.</i> IIIB	23,08%	41,03%	5,13%	-	48,72%	5,13%	15,38%	-	-
Morice <i>et al.</i> IB2 – IVA	-	-	-	-	-	17,39%	-	1,45%	Autor não separa as complicações operatórias em precoce ou tardia e agrupa as complicações graus 2 e 3.

REFLEXÕES

Diversos trabalhos têm demonstrado vantagem em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global para pacientes com câncer de colo uterino localmente avançado tratados com QR concomitante utilizando esquemas baseados em cisplatina se comparados a pacientes tratados com radioterapia exclusiva (KEYS *et al.*, 1999; MORRIS *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; ROSE *et al.*, 1999, PETERS *et al.*, 2000; PEARCY *et al.*, 2002) tendo se tornado a terapia padrão para tais pacientes. Apesar dos estudos terem utilizado esquemas combinados de cisplatina associada ao 5-Fluoracil (5FU), parte dos autores dá preferência à utilização da cisplatina isoladamente por constituírem-se em um protocolo menos tóxico (MONK *et al.*, 2007).

Ao mesmo tempo, diferentes estudos têm investigado o papel da QR neoadjuvante seguida de cirurgia para pacientes com câncer de colo uterino localmente avançado, sendo que em grande parte deles existe uma SG e SLD no mínimo equivalente ao tratamento padrão de QR exclusiva (FERRANDINA *et al.*, 2007; FANFANI *et al.*, 2009; MORICE *et al.*, 2007). Fator determinante para validar o método frente ao câncer de colo uterino avançado foi a morbidade envolvida no tempo cirúrgico. A decisão sobre qual tipo de tratamento cirúrgico a ser adotado após o tratamento QR variou bastante entre os estudos. A cirurgia radical envolve, a princípio, a ressecção em bloco dos ligamentos redondo, largo, cardinal, uterossacro, além

de um terço ou metade da porção superior da vagina. Os diferentes subtipos de cirurgia radical foram classificados em 5 grupos variando desde, segundo Piver *et al.*(1999) em seu artigo original de 1974, “uma cirurgia não propriamente radical, mas que se estende além dos limites estabelecidos pela histerectomia tradicional” (tipo I) a uma cirurgia que pode envolver a ressecção do terço distal dos ureteres e bexiga (tipo V). Na grande maioria dos estudos revisados neste artigo foram utilizadas histerectomia radicais tipo II (ressecção do tecido paracervical com ligadura das artérias uterinas medialmente aos ureteres) e III (ressecção ampliada dos paramétrios e do paracolpo junto à parede pélvica associado à ligadura das artérias uterinas em sua origem na íliaca interna).

Tabela 5: Resposta patológica, recidiva e status linfonodal

Autores	RC / DmiR	DMaR	Status Linfonodal		Recidiva	
			pN+	RC/ DMiR	RC/ DMiR	pN-
Classe <i>et al.</i>	50,30%	49,70%	74,30%	6,30%	6,30%	25,70%
Ferrandina <i>et al.</i>	73,00%	27,00%	59,20%	-	-	15,80%
Carcopino <i>et al.</i>	54,10%	34,00%	21,50%	3,40%	3,40%	-
Distefano <i>et al.</i>	74,70%	25,20%	37,9%*	-	-	67,3%*
Colombo <i>et al.</i>	77,40%	22,50%	12,70%	-	-	-

*Status linfonodal à ressonância nuclear magnética (MRI). RC = Resposta Clínica Completa; DMiR = Doença Microscópica Residual; DMaR = Doença Macroscópica Residual; pN+ = Linfonodo Positivo; pN- = Linfonodo Negativo

Estas são algumas das séries retrospectivas não-randomizadas (FERRANDINA *et al.*, 2007; FANFANI *et al.*, 2009; DISTEFANO *et al.*, 2005; CLASSE *et al.*, 2006; MORICE *et al.*, 2007; HOUVENAEGHEL *et al.*, 2006) publicadas em que foram avaliados os resultado da QR neoadjuvante seguidos de cirurgia para casos de pacientes com câncer de colo uterino localmente avançado. A maioria dos estudos relacionados envolve tumores em diferentes estádios (IB2 a IVA), doses de radioterapia externa (40 a 50 Gy) associada ou não a braquiterapia, esquemas de quimioterapia baseadas na combinação de cisplatina com 5FU ou cisplatina somente antes da realização de uma potencial cirurgia.

Decisões sobre técnica cirúrgica são geralmente tomadas baseando-se na experiência pessoal e em uma visão subjetiva a respeito da biologia do tumor sendo escassos ou inexistentes os trabalhos que nos tragam uma evidência científica adequada sobre qual decisão a ser tomada.

Assim, o tipo de tratamento cirúrgico e sua radicalidade entre os grupos estudados não são homogêneos, variando entre histerectomias extrafasciais até histerectomias radicais e exenterações. Este é o motivo pelo qual a análise dos resultados publicados sobre a cirurgia como tratamento pós-QR não é simples. Em comum, essas séries nos mostram que a cirurgia pós quimiorradioterapia é um procedimento possível do ponto de vista técnico, com grau de morbidade variado, porém aceitável.

Como não existem estudos randomizados sobre o assunto, torna-se complicado a análise comparativa direta entre o tratamento padrão e o descrito em termos de SG e SLD.

O EORTC está atualmente conduzindo um estudo randomizado em fase III (EORTC 55994) comparando a CR exclusiva à CR neoadjuvante baseada em esquemas de cisplatina seguida de cirurgia para pacientes com câncer de colo uterino EC IB ou II.

Outro aspecto a ser lembrado é que a maioria dos estudos (FERRANDINA *et al.*, 2007; FANFANI *et al.*, 2009; MORICE *et al.*, 2007) mostra taxas de complicações que variam de moderadas a graves (graus 2 e 3) em 15% a 20% dos casos em que é realizada a cirurgia adjuvante sem contudo, considerar que um número muito parecido de complicações ocorre após a realização da CR principalmente em relação à toxicidade gastrointestinal e hematológica nos baseados em esquemas com utilização de platina (COCHRANE DATABASE, 2010).

Com base nos trabalhos apresentados, não é possível afirmar que exista benefício claro e estatisticamente significativo com uso de quimiorradioterapia pré-operatória para o carcinoma localmente avançado de colo do útero. Assim, os dados devem ser cuidadosamente analisados devido aos incontáveis vieses relacionados às diferentes metodologias utilizadas pelos trabalhos revisados. Parece-nos que existe base que justifique a elaboração de estudos com desenho mais adequado (randomizados), que poderão responder a esta questão.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics, 2002. **Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns Of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. **J of Clin Oncol** 2006; 24(14): 2137-50.
- 3 Brasil. **Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2010.
4. Thuler LCS, Mendonca GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005;27(11):656-60.
5. Eifel PJ. Concurrent chemotherapy and radiation therapy as the standard of care for cervical cancer. **Nat Clin Pract Oncol** 2006;3:248-255.
6. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of the Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG 90-01). **J Clin Oncol** 2004;22:872-880.
7. Keys HM, Bundy B, Stehmn FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. **N Engl J Med** 1999;15:1154-61.
8. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenbach C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. **N Engl J Med** 1999; 15:1137-43.
9. Whitney CW, Sause W, Bundt BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. **J Clin Oncol** 1999;17:1339-48.
10. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **N Engl J Med** 1999;15:1144-53.
11. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2000;18: 1606-14.

12. Percy R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2002;20: 966–72.
13. Ferrandina G, Legge F, Fagotti A, et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. **Gynecol Oncol** 2007;107:127-132.
14. Fanfani F, Fagotti A, Ferrandina G, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Radical Hysterectomy in FIGO Stage IIIB Cervical Cancer Feasibility, Complications, and Clinical Outcome. **Int J Gynecol Cancer** 2009; 19(6):1119-24.
15. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M, et al. Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy. **Eur J Surg Oncol** 2008; 34(5): 569-575.
16. Eifel PJ, Berek JS, Markaman AM. Carcinoma of the Cervix. Devita, Hellman & Rosenberg's **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Eds: Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. 8th Edition, 2008.
17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst.** 2000;92:205-216.
18. Chassagne D. et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. **Radiother Oncol** 1993;26(3): 195-202.
19. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. **J Clin Oncol.** 2007 Jul 10;25(20):2952-65.
20. Morice P, Uzan C, Zafrani Y, et al. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. **Gynecol Oncol.** 2007;107:122-124.
21. Distefano M, Fagotti A, Ferrandina G, Francesco F, Smaniotto D, Scambia G. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long term outcome and complications. **Gynecol Oncol** 2005; 99:166–70.
22. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centres de Lutte Contre le Cancer). **Gynecol Oncol** 2006;102:523–9.
23. Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L, Buttarelli M, Moutardier V, Goncalves A, et al. Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 2006;100:338–43.
24. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: Surgical morbidity and oncological results. **Gynecol Oncol** 2009; 114: 404-409.
25. Cochrane Database Sys Rev. **Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis:** 2010 Jan 20;(1):CD008285.