

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM
ESTÁDIOS INICIAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA QUANTITATIVA**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a
obtenção do título de Mestre.*

Aluna: Daniela Dornelles Rosa

Orientadora: Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Porto Alegre

2005

Ficha Catalográfica

R788t **Rosa, Daniela Dornelles**

Tratamento adjuvante do câncer de colo uterino em estadios iniciais: revisão sistemática quantitativa / Daniela Dornelles Rosa ; orient. Maria Isabel Albano Edelweiss. – 2005.
245 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Neoplasias do colo uterino : Quimioterapia 2. Neoplasias do colo uterino : Radioterapia 2. Fatores de risco 3. Revisão acadêmica [tipo de publicação] I. Edelweiss, Maria Isabel Albano II. Título.

NLM: WP 480

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatórias

Ao meu marido, **Alessandro**, meu grande amor, pelo carinho, respeito, amizade e cumplicidade e por fazer de mim uma pessoa melhor a cada dia;

Ao meu pai, **Alberto**, pelo exemplo de amor incondicional à Medicina e à família, pela conduta eticamente correta frente à vida e por ser o responsável pela minha iniciação em pesquisa e docência;

À minha mãe, **Lygia**, pelo amor ilimitado e por tudo o que sou hoje;

Ao meu irmão, **Guilherme**, que já é quase um grande médico, pelo incentivo constante às minhas realizações, pelo exemplo de capacidade e de persistência e pelo carinho e admiração que temos um pelo outro;

Aos meus sogros, **Álvaro e Clarice**, por serem pessoas tão especiais, e ao meu cunhado **Beto** e sua família, pelo carinho e pela torcida.

Agradecimentos

À minha querida amiga e colega **Lidia Rosi de Freitas Medeiros**, por trabalhar de maneira incansável comigo em todas as etapas desta Dissertação e pelo exemplo de admirável dedicação à pesquisa e às suas pacientes;

À minha Orientadora, **Maria Isabel Edelweiss**, pela confiança e pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha Pós-Graduação;

Aos Professores **Flávio** e **Sandra Fuchs**, pelos ensinamentos em pesquisa desde a Graduação, e por sempre terem apostado em mim;

Ao Prof. **Airton Stein**, pelo incentivo e apoio pessoal e profissional, e pelos ensinamentos em pesquisa;

Às minhas colegas oncologistas **Paula Pohlmann** e **Alice Zelmanowicz** pelos frequentes auxílios em pesquisa, pelo incentivo profissional e pessoal, e por serem exemplos de competência e estudo;

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, **Letícia Konrath** e **Luciano de Oliveira**, pela paciência e pelo auxílio ao longo desses dois anos.

Sumário

| | |
|--|----|
| Dedicatórias | 3 |
| Agradecimentos | 4 |
| Lista de tabelas | 12 |
| Lista de figuras | 13 |
| Lista de anexos | 14 |
| 1. Introdução | 15 |
| 1.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino | 16 |
| 1.2 Patologia | 18 |
| 1.3 Fatores de risco para desenvolver câncer de colo uterino | 20 |
| 1.4 Fatores prognósticos e sobrevida | 24 |
| 1.5 Prevenção | 28 |
| 1.5.1 Prevenção primária | 28 |
| 1.5.2 Prevenção secundária | 29 |
| 1.5.2.1 Exame citopatológico do colo uterino | 30 |
| 1.6 Estadiamento | 32 |
| 1.6.1 Estadiamento TNM | 32 |
| 1.6.2 Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) | 34 |
| 1.6.3 Exames que devem ser solicitados no estadiamento | 35 |
| 1.7 Tratamento | 36 |
| 1.7.1 Tratamento de lesões pré-malignas | 36 |
| 1.7.2 Tratamento de lesões malignas | 37 |
| 1.7.2.1 Carcinoma <i>in situ</i> | 37 |
| 1.7.2.2 Câncer de colo uterino estágio IA | 38 |
| 1.7.2.3 Câncer de colo uterino estádios IB e IIA | 38 |
| 1.7.2.4 Câncer de colo uterino estádios IB ₂ a IVA | 39 |
| 1.7.2.5 Câncer de colo uterino estágio IVB | 41 |

| | |
|--|----|
| 1.7.2.6 Câncer de colo uterino recorrente | 42 |
| 1.7.2.7 Câncer de colo uterino com obstrução ureteral | 42 |
| 1.7.2.8 Estádios IA ₂ , IB e IIA com fatores de risco para recidiva | 44 |
| 1.7.2.8.1 Estudos retrospectivos | 44 |
| 1.7.2.8.2 Ensaios clínicos de fase II | 46 |
| 1.7.2.8.3 Ensaios clínicos de fase III não-randomizados | 47 |
| 1.7.2.8.4 Ensaios clínicos de fase III randomizados | 47 |
| 1.8 Referências bibliográficas | 51 |
| 1.9 Tabelas | 67 |
| 1.9.1a Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO | 68 |
| 1.9.1b Grupos de estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM | 70 |
| 1.9.2 Taxas de sobrevida em 5 anos para câncer de colo uterino pelo estadiamento da FIGO | 71 |
| 1.9.3 Comparação de cirurgia <i>versus</i> radioterapia para o tratamento do câncer de colo uterino estádios IB e IIA | 71 |
| 1.9.4 Critérios de toxicidade comum do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de acordo com os desfechos analisados | 72 |
| 1.10 Figuras | 73 |
| 1.10.1 Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2005, na população brasileira | 74 |
| 1.10.2 Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100.000 mulheres estimadas para 2005,segundo a Unidade da Federação | 75 |
| 2. Justificativa para a realização do estudo | 76 |
| 3. Artigo em português | 79 |

| | | |
|------------------|--|------------|
| 3.1 | Resumo | 81 |
| 3.2 | Base teórica | 84 |
| 3.3 | Objetivos | |
| | 86 | |
| 3.3.1 | Objetivo geral | |
| | 86 | |
| 3.3.2 | Objetivos específicos | 86 |
| 3.4. | Metodologia | 87 |
| 3.4.1 | Delineamento | |
| | 87 | |
| 3.4.2 | Critérios para seleção dos estudos para a revisão | 87 |
| 3.4.2.1 | Tipos de estudos | 87 |
| 3.4.2.2 | Critérios de inclusão | 87 |
| 3.4.2.3 | Critérios de exclusão | 88 |
| 3.4.2.4 | Tipos de intervenções | 89 |
| 3.4.2.5 | Desfechos mensurados | 89 |
| 3.4.2.6 | Estratégias de busca para a identificação dos estudos | 90 |
| 3.4.2.6.1 | Estratégias de busca no MEDLINE (PubMed) | 91 |
| 3.4.2.6.2 | Estratégias de busca no MEDLINE (Silver-Platte) | 93 |
| 3.4.2.6.3 | Estratégias de busca no EMBASE | 96 |
| 3.4.2.6.4 | Estratégias de busca nos bancos de dados de ensaios clínicos em andamento ou fechados, ainda não-publicados | 98 |
| 3.4.2.6.5 | Busca manual em resumos de Congressos | 98 |
| 3.4.3 | Avaliação da elegibilidade dos estudos | 99 |
| 3.4.4 | Avaliação da qualidade dos estudos | 100 |
| 3.4.4 | Extração dos dados | 101 |
| 3.4.5 | Análise estatística | 101 |
| 3.5. | Resultados | 103 |
| 3.5.1 | Descrição dos estudos | 103 |
| 3.5.2 | Estudos excluídos | 103 |
| 3.5.3 | Estudos em andamento | 105 |
| 3.5.4 | Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática | 106 |

| | |
|--|-----|
| 3.5.4.1 Locais de realização dos estudos | 106 |
| 3.5.4.2. Participantes | 107 |
| 3.5.4.3. Delineamentos | 107 |
| 3.5.4.4. Intervenções | 107 |
| 3.5.4.5. Desfechos | 109 |
| 3.5.4.6 Qualidade metodológica dos estudos incluídos | 110 |
| 3.5.5 Resultados da revisão sistemática quantitativa | 111 |
| 3.6 Discussão | 113 |
| 3.7 Conclusão dos revisores | 119 |
| 3.8 Implicações práticas dos resultados | 119 |
| 3.9 Implicações dos resultados para pesquisas futuras | 119 |
| 3.10 Referências bibliográficas | 121 |
| 3.11 Tabelas | 127 |
| 3.11.1 Critérios de toxicidade comum, conforme o <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> , para os desfechos analisados | 128 |
| 3.11.2 Estudos incluídos | 129 |
| 3.11.3 Resumo dos resultados da meta-análise | 130 |
| 3.11.4 Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO | 131 |
| 3.12 Figuras | 133 |
| 3.12.1 Processo de seleção dos estudos | 134 |
| 3.12.2 Sobrevida global em 48 meses | 135 |
| 3.12.3 Sobrevida livre de progressão em 48 meses | 135 |
| 3.12.4 Recorrência local | 136 |
| 3.12.5 Recorrência à distância | 136 |
| 3.12.6 Recorrência global | 137 |
| 3.12.7 Toxicidade grau 3 | 138 |
| 3.12.8 Toxicidade grau 4 | 139 |
| 3.13 Anexos | 140 |

| | |
|--|-----|
| 3.13.1 Estratégias de busca no MEDLINE (Pubmed) | 141 |
| 3.13.2a E-mail enviado por Lisa McComb (sobre estratégias de busca no EMBASE) | 142 |
| 3.13.2b Estratégias de busca no EMBASE | 142 |
| 3.13.3 Avaliação da qualidade de ensaios clínicos | 144 |
| 3.13.4 Extração dos dados | 147 |
| 3.13.5 Mensagens enviadas para os autores | 148 |
| 4. Protocolo enviado para a Cochrane | 153 |
| 4.1 Background | 155 |
| 4.2 Objectives | 156 |
| 4.3 Methods | 158 |
| 4.3.1 Criteria for considering studies for this review | 158 |
| 4.3.1.1 Types of studies | 158 |
| 4.3.1.2 Inclusion criteria | 158 |
| 4.3.1.3 Exclusion criteria | 159 |
| 4.3.1.4 Types of participants | 159 |
| 4.3.1.5 Types of interventions | 160 |
| 4.3.1.6 Types of outcomes measures | 161 |
| 4.3.1.7 Search strategy for identification of studies | 161 |
| 4.3.1.7.1 Search strategies in MEDLINE | 163 |
| 4.3.1.7.2 Search strategies in EMBASE | 164 |
| 4.3.1.7.3 Search strategies in trial registers and electronic databases of published reports of trials | 166 |
| 4.3.1.7.4 Search strategies in handsearching | 167 |
| 4.3.2 Methods of the review | 168 |
| 4.3.2.1 Assessing trials for eligibility | 168 |
| 4.3.2.2 Appraising quality of the trials | 168 |
| 4.3.2.3 Data extraction | 169 |
| 4.3.2.4 Analysis | 170 |

| | |
|---|------------|
| 4.4 References | 172 |
| 5. Artigo em inglês | 174 |
| 5.1 Abstract | 176 |
| 5.2 Background | 179 |
| 5.3 Objectives | 181 |
| 5.4. Methods | 183 |
| 5.4.1 Criteria for considering studies for this review | 183 |
| 5.4.1.1 Types of studies | 183 |
| 5.4.1.2 Inclusion criteria | 183 |
| 5.4.1.3 Exclusion criteria | 184 |
| 5.4.1.4 Types of participants | 184 |
| 5.4.1.5 Types of interventions | 185 |
| 5.4.1.6 Types of outcomes measured | 186 |
| 5.4.1.7 Search strategy for identification of studies | 186 |
| 5.4.1.7.1 Search strategies in MEDLINE (PubMed) | 188 |
| 5.4.1.7.2 Search strategies in MEDLINE (Silver-Platte) | 190 |
| 5.4.1.7.3 Search strategies in EMBASE | 192 |
| 5.4.1.7.4 Search strategies in trial registers and Electronic databases of published reports of trials | 194 |
| 5.4.1.7.5 Search strategies in handsearching | 194 |
| 5.4.2 Methods of the review | 195 |
| 5.4.1 Assessing trials for eligibility | 195 |
| 5.4.2 Appraising quality of the trials | 196 |
| 5.4.3 Data extraction | 197 |
| 5.4.4 Analysis | 197 |
| 5.4.5 Description of studies | 198 |
| 5.4.5.1 Exclusions and reasons | 199 |
| 5.4.5.2 Ongoing studies | 200 |

| | |
|--|-----|
| 5.4.5.3 Final list of studies included: description | 201 |
| 5.4.5.1 Settings | 201 |
| 5.4.5.2 Participants | 202 |
| 5.4.5.3 Designs | 202 |
| 5.4.5.4 Interventions | 202 |
| 5.4.5.5 Outcomes | 204 |
| 5.4.5.6 Methodological quality of included studies | 204 |
| 5.5 Results | 205 |
| 5.6 Discussion | 207 |
| 5.7 Reviewers' conclusions | 212 |
| 5.8 Implications for practice | 212 |
| 5.9 Implications for research | 212 |
| 5.10 Acknowledgements | 213 |
| 5.11 Potential conflict of interest | 213 |
| 5.12 References | 214 |
| 5.13 Tables | 220 |
| 5.13.1 Common Toxicity Criteria, according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) for the outcomes analysed | 221 |
| 5.13.2 Included studies | 222 |
| 5.13.3 Summary of the meta-analysis results | 223 |
| 5.14 Figures | 224 |
| 5.14.1 Description of studies | 225 |
| 5.14.2 Overall survival at 48 months | 226 |
| 5.14.3 Progression-free survival at 48 months | 226 |
| 5.14.4 Local recurrence | 227 |
| 5.14.5 Distant recurrence | 227 |
| 5.14.6 Overall recurrence | 228 |
| 5.14.7 Grade 3 toxicity | 229 |
| 5.14.8 Grade 4 toxicity | 230 |

| | |
|--|------------|
| 5.15 Appendices | 231 |
| 5.15.1 Search strategies in MEDLINE (Pubmed) | 232 |
| 5.15.2a Message sent by Lisa McComb (about search strategies in EMBASE) | 233 |
| 5.15.2b Search strategies in EMBASE | 234 |
| 5.15.3 Appraising quality of the trials | 235 |
| 5.15.4 Data extraction | 238 |
| 5.15.5 Messages sent to the authors | 240 |

Lista de tabelas

| | | |
|---------------|---|-----|
| Tabela 1.9.1a | Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO | 68 |
| Tabela 1.9.1b | Grupos de estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM | 70 |
| Tabela 1.9.2 | Taxas de sobrevida em 5 anos para câncer de colo uterino pelo estadiamento da FIGO | 71 |
| Tabela 1.9.3 | Comparação de cirurgia <i>versus</i> radioterapia para o tratamento do câncer de colo uterino estádios IB e IIA | 71 |
| Tabela 1.9.4 | Critérios de toxicidade comum do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de acordo com os desfechos analisados | 72 |
| Tabela 3.11.1 | Critérios de toxicidade comum do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de acordo com os desfechos analisados | 128 |
| Tabela 3.11.2 | Estudos incluídos | 129 |
| Tabela 3.11.3 | Resumo dos resultados da meta-análise | 130 |
| Tabela 3.11.4 | Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO | 131 |
| Tabela 5.13.1 | Common Toxicity Criteria, according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) for the outcomes analysed | 221 |
| Tabela 5.13.2 | Included studies | 222 |
| Tabela 5.13.3 | Summary of the meta-analysis results | 223 |

Lista de figuras

| | | |
|----------------------|---|------------|
| Figura 1.10.1 | Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2005, na população brasileira | 74 |
| Figura 1.10.2 | Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2005, segundo a Unidade da Federação | 75 |
| Figura 3.12.1 | Processo de seleção dos estudos | 134 |
| Figura 3.12.2 | Sobrevida global em 48 meses | 135 |
| Figura 3.12.3 | Sobrevida livre de progressão em 48 meses | 135 |
| Figura 3.12.4 | Recorrência local | 136 |
| Figura 3.12.5 | Recorrência à distância | 136 |
| Figura 3.12.6 | Recorrência global | 137 |
| Figura 3.12.7 | Toxicidade grau 3 | 138 |
| Figura 3.12.8 | Toxicidade grau 4 | 139 |
| Figura 5.14.1 | Description of studies | 225 |
| Figura 5.14.2 | Overall survival at 48 months | 226 |
| Figura 5.14.3 | Progression-free survival at 48 months | 226 |
| Figura 5.14.4 | Local recurrence | 227 |
| Figura 5.14.5 | Distant recurrence | 227 |
| Figura 5.14.6 | Overall recurrence | 228 |
| Figura 5.14.7 | Grade 3 toxicity | 229 |
| Figura 5.14.8 | Grade 4 toxicity | 230 |

Lista de anexos

| | | |
|----------------------|--|------------|
| Anexo 3.13.1 | Estratégias de busca no MEDLINE (Pubmed) | 141 |
| Anexo 3.13.2a | E-mail enviado por Lisa McComb (sobre estratégias de busca no EMBASE) | 142 |
| Anexo 3.13.2b | Estratégias de busca no EMBASE | 142 |
| Anexo 3.13.3 | Avaliação da qualidade de ensaios clínicos | 144 |
| Anexo 3.13.4 | Extração dos dados | 147 |
| Anexo 3.13.5 | Mensagens enviadas para os autores | 148 |
| Anexo 5.15.1 | Search strategies in MEDLINE (Pubmed) | 232 |
| Anexo 5.15.2a | Message sent by Lisa McComb (about search strategies in EMBASE) | 233 |
| Anexo 5.15.2b | Search strategies in EMBASE | 234 |
| Anexo 5.15.3 | Appraising quality of the trials | 235 |
| Anexo 5.15.4 | Data extraction | 238 |
| Anexo 5.15.5 | Messages sent to the authors | 240 |

1. Introdução

1.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino

O câncer de colo do útero é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre mulheres no mundo (cerca de 471 mil casos novos por ano) (1). Nos Estados Unidos da América, é a segunda causa de morte entre as mulheres no grupo etário dos 20 aos 39 anos (2). No Brasil, é a terceira neoplasia maligna mais comum na população feminina (após o câncer de pele não-melanoma e câncer de mama), representando aproximadamente 10% de todos os tumores malignos em mulheres. As neoplasias malignas de colo uterino são a principal causa de morte entre as mulheres dos países em desenvolvimento, com incidências elevadas na América Latina, África, Índia e Polinésia (3).

De acordo com dados absolutos sobre a incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional de Câncer, o carcinoma de colo do útero foi responsável pela morte de 3.879 mulheres no Brasil em 1999 (4). O número de casos novos de câncer de colo do útero esperados para o Brasil em 2005 é de 20.690, com incidência estimada em 22 casos a cada 100.000 mulheres (figura 1). A incidência do câncer de colo uterino varia de acordo com a região do país (figura 2), com os maiores índices ocorrendo na região Sul (31/100.000), seguido pelas regiões Norte (23/100.000) e Centro-Oeste (23/100.000), Sudeste (22/100.000) e Nordeste (18/100.000) (1).

A incidência do câncer de colo de útero torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente entre 45 a 49 anos (1).

Em muitos países desenvolvidos, os programas de rastreamento de lesões pré-malignas com o exame citopatológico do colo uterino (exame de Papanicolao) proporcionaram declínio significativo na incidência de câncer de colo uterino, como na Suécia (5) e na Inglaterra (6-8). No Canadá, a incidência de neoplasia maligna de colo uterino em 1971 era de 19.4 por 100,000 mulheres e caiu para 8.4 por 100,000 mulheres em 2000 (9;10). No sul da Austrália, houve diminuição na incidência desta neoplasia entre os anos de 1977 e 1999 (11), e apenas 43 casos de câncer de colo uterino foram diagnosticados em 2001, principalmente devido à detecção de lesões precursoras e seu tratamento precoce (12;13).

1.2 Patologia

Entre 80-90% das neoplasias de colo uterino são do tipo carcinoma epidermóide. Estas lesões surgem na junção escamo-colunar e podem ser queratinizadas ou não-queratinizadas (14;15).

Os adenocarcinomas de colo uterino surgem a partir das células colunares endocervicais e são responsáveis por, aproximadamente, 14% das neoplasias malignas do colo uterino (16). Nos últimos anos, tem havido aumento na percentagem de adenocarcinomas; um dos motivos para este aumento é a maior dificuldade de detecção de lesões pré-invasoras de adenocarcinoma, quando comparado ao carcinoma escamoso (17;18). Embora a maioria dos estudos de tratamento tenha analisado apenas neoplasias epidermóides, as pacientes com adenocarcinoma cervical geralmente são tratadas da mesma forma. O prognóstico do adenocarcinoma de colo uterino é sabidamente pior do que o do carcinoma epidermóide (19)

Outros tipos histológicos de carcinoma de colo uterino são menos comuns, mas possuem importantes implicações clínicas (20). Os carcinomas adenoescamosos possuem componentes malignos escamosos e glandulares no mesmo tumor. Estes tumores estão associados com maior risco de disseminação para linfonodos pélvicos, quando comparados aos carcinomas epidermóides e aos adenocarcinomas, mas sem diferenças em relação à sobrevida (21-23).

Os carcinomas de células vítreas são uma forma pouco diferenciada de carcinoma adenoescamoso, a qual não responde bem a tratamento cirúrgico ou radioterápico (24).

Os carcinomas verrucosos são variantes extremamente bem diferenciadas do carcinoma epidermóide. Estes tumores podem invadir a vagina e o endométrio, mas geralmente não se disseminam para os linfonodos (25).

Os carcinomas de pequenas células possuem prognóstico muito ruim; os tumores mais agressivos são aqueles que possuem diferenciação neuroendócrina (26). O tratamento para este tipo histológico deve ser agressivo, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia (27-29). Esse grupo deve ser diferenciado dos carcinomas epidermóides pobremente diferenciados com pequenas células e dos adenocarcinomas com características carcinóides(25).

Outros tumores malignos incluem sarcomas, melanomas, linfomas, tumores mullerianos mistos, tumores de células germinativas e tumores trofoblásticos, para os quais há tratamentos específicos(25).

Geralmente, a progressão metastática segue um padrão relativamente ordenado, ocorrendo inicialmente para os linfonodos pélvicos, e destes para os para-aórticos, mediastinais e supraclaviculares. Quando ocorre disseminação hematogênica, ela costuma ser tardia, envolvendo mais comumente pulmões, ossos e fígado (30).

1.3 Fatores de risco para desenvolver câncer de colo uterino

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma do colo uterino estão: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), presença de múltiplos parceiros sexuais, doenças sexualmente transmissíveis, início de relações sexuais em idade precoce, parceiros sexuais promíscuos, tabagismo e imunodeficiências (31-33). É controversa a participação de outros fatores de risco, como infecção por herpesvirus do tipo 2 (34), deficiência de vitaminas A ou C, exposição pré-natal a dietilbestrol e uso de anticoncepcionais orais (ACO) (35).

Estudos moleculares e epidemiológicos têm demonstrado que a infecção pelo HPV é um fator causal de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e do carcinoma de colo uterino invasor (36-38). O HPV 16 parece estar envolvido como agente causal em, aproximadamente, 55% dos casos de carcinoma invasor de colo uterino (39-41). A história natural que associa NIC a carcinoma cervical *in situ* e a carcinoma epidermóide invasor já foi estabelecida (42-44). No entanto, a infecção pelo HPV apenas não é suficiente para o desenvolvimento de câncer; somente uma pequena fração de mulheres infectadas por subtipos de HPV de alto risco desenvolverá câncer invasor e o intervalo de tempo entre o estabelecimento da infecção e o surgimento do câncer pode ser de várias décadas. Desta forma, além da carga genética do vírus, outros fatores de risco, como os citados acima, costumam estar envolvidos na progressão das lesões genitais pré-malignas(45).

Devido à incidência extremamente baixa de câncer cervical em mulheres que nunca tiveram relações sexuais (46), sendo quase nula em freiras (47), foi iniciado o estudo de comportamentos sexuais que pudessem estar associados a maior risco para infecção pelo HPV e para desenvolvimento de câncer de colo uterino. O risco de desenvolver câncer de colo uterino começa a aumentar a partir do início das relações sexuais e parece ser maior quanto mais precoce este ocorrer (46). Alguns estudos implicam a multiparidade como fator de risco independente para câncer de colo uterino (48). História de múltiplos parceiros sexuais também se associa a maior risco de câncer de colo uterino, com razão de chances variando de 1,6 a 2,9 (46). O risco atribuível na população de mulheres com história de 2 ou mais parceiros sexuais é de, aproximadamente, 36% (49;50). Da mesma forma, o risco de câncer cervical é até 3 vezes maior para mulheres cujos parceiros possuem história de contato sexual com mais de 2 mulheres ao longo da vida (51).

O uso regular de proteção com preservativo masculino do tipo condom durante as relações sexuais é controverso. Alguns estudos mostram diminuição no risco de infecção por subtipos oncogênicos de HPV (52), enquanto outros não demonstram esta associação, mas sugerem que o uso de condom continue sendo recomendado devido à proteção contra outras doenças sexualmente transmissíveis. Os argumentos contrários fundamentam-se no fato de que o vírus pode estar tanto na genitália interna quanto na externa, em locais não protegidos pelo condom (53).

Existe associação bem estabelecida entre tabagismo e aumento de risco dose-dependente para desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (54;55). Um estudo de 116 pacientes com câncer cervical *in situ* e 193 controles sem lesões cervicais mostrou que o tabagismo foi o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer (34). O risco relativo para tabagistas foi de 4,5 quando comparadas às não-tabagistas; para as que fumavam mais de 30 cigarros por dia, o risco relativo para desenvolvimento de câncer foi de 5,1. Outros estudos mostraram que o tabagismo tem sido associado a aumento nas taxas de infecção pelo HPV (54;56).

Imunossupressão associa-se a aumento no risco de neoplasia de colo uterino (57). Diversos estudos associam imunossupressão a aumento da taxa de infecção pelo HPV, com subsequente proliferação neoplásica devido a mecanismos regulatórios deficientes do organismo (58-60). Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem maior incidência e recorrência de NIC, o que está associado com o grau de imunossupressão (61). Além disso, mulheres infectadas pelo HIV que desenvolvem carcinoma invasor costumam apresentar doença mais avançada ao diagnóstico, com resposta mais pobre ao tratamento e maiores taxas de recorrência e morte (62;63). Parece haver uma interação molecular direta entre o HIV e o HPV, onde produtos do gene do HIV causam ativação das proteínas do HPV (64).

Em relação aos fatores nutricionais e o risco de câncer de colo uterino, a ingestão de vitamina C e de beta-caroteno tem sido associada à diminuição

do risco (46). A suplementação de ácido fólico via oral não se mostrou efetiva na redução de alterações pré-malignas do colo uterino (65) (66), bem como a suplementação com vitamina A (67). O aumento da ingestão de vegetais, principalmente folhas verdes, parece ter efeito protetor contra o desenvolvimento de câncer cervical (68).

O uso de ACO tem sido associado a maior risco de desenvolvimento de lesões malignas e pré-malignas de colo uterino. Uma revisão de 28 estudos, totalizando 12.531 mulheres com câncer de colo uterino, encontrou um maior risco relativo (RR) de câncer de colo uterino em mulheres que usavam ACO há menos de 5 anos (RR 1,1), entre 5 e 9 anos (RR 1,6) e há 10 anos ou mais, quando comparadas às que não faziam uso de ACO (69). Da mesma forma, uma revisão sistemática recente (35) evidenciou aumento do risco de câncer cervical nas mulheres que usavam ACO há mais de 5 anos. No entanto, a Organização Mundial de Saúde não recomenda qualquer alteração nas recomendações para o uso de ACO até o momento (35).

1.4 Fatores prognósticos e sobrevida

Embora as taxas de sobrevida e controle de doença pélvica associem-se com o estágio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (tabela 1.9.1a e 1.9.1b), o prognóstico também é influenciado por outros fatores não incluídos no estadiamento (tabela 1.9.2).

O diâmetro clínico do tumor correlaciona-se fortemente com o prognóstico em pacientes tratadas com radioterapia (70;71) ou cirurgia (72-75). Por esta razão, a FIGO modificou a classificação do estágio I, que passou a ser subdividido de acordo com o diâmetro do tumor (76;77). A sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores em estágio IIA com menos de 4cm varia entre 80-82% e, para aqueles com 4cm ou mais, há decréscimo para 57-63% (78).

O volume do tumor também afeta a sobrevida, o que foi evidenciado em um estudo que o determinou através de ressonância nuclear magnética (79). A sobrevida em 5 anos variou de 91% para pacientes com tumores menores que $2,5\text{cm}^3$ a 48% para pacientes com tumores maiores que 50cm^3 (80).

Envolvimento do corpo uterino associa-se com elevada taxa de metástases à distância, em pacientes tratadas com radioterapia ou cirurgia. (80-83) Grimard e col. (80) relataram diminuição da sobrevida em pacientes com neoplasia maligna de colo uterino estágio IB e extensão do tumor para o endométrio.

Metástases em linfonodos são também fatores preditivos importantes do prognóstico. A sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores em estágio IB

sem comprometimento de linfonodos varia de 85-95%, caindo para 45-55% quando há metástases em linfonodos pélvicos (72;73;84). Para pacientes com linfonodos para-aórticos comprometidos, tratadas com radioterapia, as taxas de sobrevida variam entre 10-50%, dependendo da extensão de envolvimento pélvico e para-aórtico (85-97). Tanaka e col. (98) analisaram pacientes cirurgicamente tratadas e relataram sobrevida em 5 anos de 10% na vigência de metástases para-aórticas, de 49% quando havia envolvimento pélvico e de 92% quando não havia comprometimento metastático em linfonodos. Este estudo também mostrou associação entre o número de linfonodos pélvicos acometidos e a sobrevida em 5 anos, que foi 62% para 1 linfonodo metastático, 36% para 2 linfonodos metastáticos, 20% para 3-4 linfonodos metastáticos e 0% para 5 ou mais linfonodos com metástases.

Para pacientes tratadas com histerectomia radical, outros parâmetros histológicos são associados com mau prognóstico, como invasão de espaço linfovascular (99-101), invasão estromal profunda (14;84) e extensão parametrial. Para pacientes com doença volumosa (maior que 4cm), a presença de envolvimento clínico parametrial medial *versus* lateral, no estágio IIB, ou envolvimento clínico uni ou bilateral de paramétrios ou de parede pélvica se associam a pior prognóstico (102). (76;102-104).

A presença de anemia parece predizer a resposta ao tratamento radioterápico (105). Uma recente revisão de 605 pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia (106) demonstrou que o nadir semanal dos níveis de hemoglobina foi um fator prognóstico significativo para a sobrevida. A partir dos resultados deste estudo, sugere-se que o nível de hemoglobina seja

mantido em 12 g/dl para que se obtenha uma boa resposta ao tratamento radioterápico.

Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em 5 anos das pacientes com câncer de colo uterino varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento os casos costumam ser encontrados em estádios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após 5 anos. A média mundial estimada é de 49%(1).

Dados de um estudo com mais de 11.000 pacientes, realizado de 1984 a 1990 em hospitais norte-americanos, demonstraram que, das pacientes diagnosticadas com doença potencialmente curável (estágios iniciais), 15,3% desenvolveram doença recorrente e 17,3% não ficaram livres da doença após tratamento primário (107).

Pacientes com estágio IVB (doença metastática) não são passíveis de cura. Para estes casos e para a maioria das pacientes com doença recorrente, o prognóstico é pobre, com alternativas terapêuticas que apresentam taxas de resposta de 20-35% e duração de resposta de 3-6 meses, com sobrevida média de 5-9 meses (108).

A redução da mortalidade e da incidência do câncer de colo de útero é possível através da promoção da saúde e da detecção precoce dos casos de lesões precursoras de alto potencial para malignidade, através de programas de rastreamento. Um inquérito domiciliar mostrou que, para 16 localidades analisadas no Brasil, a cobertura estimada do exame citopatológico de colo uterino (Papanicolaou) variou entre 74% e 93%. Entretanto, o percentual de

realização desde exame pelo Sistema Único de Saúde variou de 33% a 64% do total, o que em parte explica o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como os altos índices de incidência observados no país(1).

1.5 Prevenção do câncer de colo uterino

1.5.1 Prevenção primária

A prevenção primária da infecção pelo HPV requer, em primeiro lugar, que a população seja educada em relação a hábitos sexuais seguros, com informações a respeito do uso de preservativos e da prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, desencorajando a promiscuidade (109).

Os conhecimentos a respeito da resposta imune local às lesões pré-malignas ocasionadas pelo HPV têm levado ao desenvolvimento de vacinas contra HPVs de alto risco, com boas perspectivas a curto prazo (110). Um ensaio clínico avaliou mais de 2.000 pacientes com idades entre 16 e 23 anos, as quais foram randomizadas para receber placebo ou vacina anti-HPV 16. Após 17 meses de seguimento, a incidência de infecção persistente pelo HPV 16 foi maior no grupo que recebeu placebo, em relação ao grupo vacinado. Todos os casos de neoplasia intraepitelial cervical associada ao HPV 16 ocorreram no grupo placebo (111). A imunização contra os principais subtipos de HPV associados ao câncer de colo uterino (subtipos 16, 18, 31, 33 e 45), de mulheres que ainda não iniciaram relações sexuais, teoricamente poderia levar a uma redução de pelo menos 85% no risco de câncer cervical (112).

Recomendações em relação a evitar o tabagismo ativo e passivo parecem ser importantes na prevenção primária do câncer de colo uterino

(113), devido às associações previamente relatadas (ver sessão 1.3 - Fatores de risco para desenvolver câncer de colo uterino).

Os exames de rastreamento envolvem a realização de testes em pessoas que estão sob risco para o desenvolvimento de determinada doença. Geralmente, esses testes devem ser baratos e de fácil execução e possuir alta sensibilidade. No caso do câncer de colo uterino, a detecção de lesões pré-malignas possibilita o seu tratamento e, desta forma, a prevenção do desenvolvimento de lesões malignas do colo uterino (5-10;12;13).

1.5.2 Prevenção secundária

O rastreamento do câncer de colo uterino justifica-se pelos seguintes motivos (53):

- este é um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento;
- existe uma lesão precursora que pode ser tratada de maneira segura e efetiva;
- o intervalo de tempo entre o aparecimento das lesões pré-malignas e o surgimento do câncer é longo (aproximadamente dez anos), o que proporciona um amplo período para a detecção e o tratamento da doença;
- o tratamento do câncer em estádios iniciais possui custo mais baixo do que o tratamento de lesões malignas avançadas.

Mulheres que possuem acesso a programas de prevenção efetivos têm menor risco de desenvolver câncer de colo uterino do que as que não possuem. Isso explica porque a incidência de câncer de colo uterino possui variações entre diferentes regiões do mundo, bem como entre diferentes grupos sócio-econômicos. De acordo com dados antigos da Organização Mundial da Saúde, de 1986, 40-50% das mulheres dos países em desenvolvimento não haviam sido rastreadas nos 5 anos precedentes, comparado a apenas 5% daquelas dos países desenvolvidos. Embora o dado citado seja antigo, essa situação não parece ter sofrido grandes modificações nos últimos anos, na maioria dos países em desenvolvimento (53). Recentemente, apenas 8% das mulheres sul-africanas com idade de 20 anos ou mais haviam sido submetidas a exame citopatológico de colo uterino nos 5 anos precedentes (114). Da mesma forma, em um distrito rural na Índia, menos de 1% das 120.000 mulheres entrevistadas havia sido submetida a exame de rastreamento para prevenção de câncer de colo uterino (53).

1.5.2.1 Exame citopatológico do colo uterino (exame de Papanicolaou)

O objetivo do rastreamento citológico é a realização de uma amostragem da zona de transformação do epitélio cervical, local onde há a transição fisiológica do epitélio colunar endocervical para o epitélio escamoso ectocervical. É nessa zona que ocorrem as displasias e o câncer de colo

uterino. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados recomenda que sejam realizadas, de maneira combinada, a amostragem da ectocérvice com espátula e da endocérvice com escova (115).

A melhor idade para início do rastreamento não é conhecida. Dados da história natural da infecção pelo HPV, o qual pode estar associado a lesões de alto grau e câncer cervical sugerem que o rastreamento deva ser iniciado dentro de 3 anos a partir do início das relações sexuais (116). Nos Estados Unidos da América, a recomendação de iniciar o rastreamento é feita para todas as mulheres entre 18 e 21 anos, independentemente de haver história de atividade sexual. Na Inglaterra, a recomendação abrange todas as mulheres com idades entre 20 e 64 anos (117). No Brasil, o rastreamento é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas, independentemente da idade. Mulheres que não tiveram atividade sexual não estão sob risco para câncer de colo e por isso não há necessidade de rastreamento para este grupo. A coleta de citologia pode ser interrompida aos 65 anos, se houver exames anteriores sem alterações. Pacientes idosas parecem não se beneficiar do rastreamento se possuírem exames anteriores repetidamente normais. No entanto, cerca de 75% destas mulheres não são submetidas regularmente a exame citopatológico do colo uterino e, como o rastreamento entre mulheres idosas é custo-efetivo, ele deve ser recomendado (118).

1.6 Estadiamento

1.6.1 Estadiamento TNM

O sistema TNM é uma expressão da extensão anatômica da doença e baseia-se na avaliação de três componentes (tabelas 1a e 1b):

T A extensão do tumor primário

N A ausência ou presença e a extensão de metástases para linfonodos regionais

M A ausência ou presença de metástases à distância

Um sistema de classificação clinicamente útil para o câncer deve incluir os atributos que definem o comportamento maligno do tumor. A classificação TNM, do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, baseia-se na premissa de que neoplasias do mesmo sítio anatômico e com mesma histologia possuem padrões de crescimento e desfechos semelhantes. A necessidade de uma nomenclatura apropriada para cada tipo de neoplasia maligna, padronizada mundialmente, tem como objetivo descrever a extensão anatômica do câncer no momento do diagnóstico inicial e antes do estabelecimento do tratamento definitivo (119).

À medida que o tamanho do tumor primário não tratado (T) aumenta, torna-se mais freqüente o envolvimento de linfonodos (N) e a presença de metástases à distância (M). Um esquema de classificação simples, que possa

ser incorporado num formulário de estadiamento e aplicado universalmente é o objetivo do sistema TNM, como proposto pelo AJCC. Esses três eventos significativos da história natural do câncer – crescimento local do tumor (T), disseminação para linfonodos regionais (N) e metástases (M) – são utilizados da mesma forma em que aparecem no exame clínico, para indicar a extensão anatômica do câncer. Esse método taquigráfico de indicar a extensão da doença (TNM) em um momento determinado é uma expressão do estágio inicial do câncer, que poderá ser útil no momento em que houver sua progressão (119).

Disseminação para linfonodos regionais e/ou metástases à distância costumam ocorrer antes de sua detecção pelo exame clínico. Desta forma, o exame transoperatório e a avaliação histológica dos tecidos removidos cirurgicamente podem identificar características adicionais significantes para o prognóstico do paciente (T, N e M). Como esta constitui a classificação e o estadiamento patológicos (pTNM), baseados na análise do espécime cirurgicamente ressecado (suficiente para avaliar os maiores T, N e M), deve ser registrada adicionalmente à classificação clínica, embora não a substitua. O estágio clínico é utilizado como um guia para a seleção do tratamento primário e o estágio patológico pode ser utilizado para estimar prognóstico e relatar resultados finais (119).

Procedimentos terapêuticos, mesmo que não sejam curativos, podem alterar o curso clínico e a história natural do paciente com câncer. Embora os tumores que recorrem após o tratamento possam ser classificados com o

mesmo critério utilizado no estágio clínico anterior ao tratamento, seu significado pode não ser o mesmo. O reestadiamento do câncer recorrente (rTNM) é considerado separadamente, podendo ser usado como guia terapêutico e para estimar prognóstico, além de também poder ser útil para o relato de desfechos que ocorrem em determinado momento do curso clínico do paciente (119).

1.6.2 Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

O estadiamento mais amplamente utilizado foi estabelecido pela FIGO (tabela 1a), em colaboração com a Organização Mundial da Saúde e com a *International Union Against Cancer (IUCC)* (120). É um sistema baseado no exame físico ginecológico o qual, idealmente, deve ser realizado sob anestesia geral e por profissional experiente na avaliação do câncer de colo uterino (121). Como no estadiamento TNM, o estágio do tumor de acordo com a FIGO deve ser determinado no momento do diagnóstico, antes de iniciar o tratamento.

Por ser este um estadiamento totalmente clínico, ou seja, por não contemplar achados pós-operatórios, ele possui algumas limitações. Algumas pacientes podem ter doença mais extensa do que a encontrada no exame físico, em locais não acessíveis, como por exemplo, nos linfonodos pélvicos. Em outros casos, pode haver metástases microscópicas em paramétrios, as quais não são detectadas na ausência de procedimento cirúrgico. Metástases

ocultas em linfonodos pélvicos e para-aórticos ou em paramétrios podem ocorrer em 24% das pacientes com tumores em estágio IB e em 67% daquelas com tumores em estágio IVA (122). Por outro lado, em torno de 14% das pacientes podem apresentar processos inflamatórios benignos, reacionais, que podem parecer doença ao exame físico (123).

1.6.3 Exames que devem ser solicitados no estadiamento

Os seguintes exames são recomendados para fins de estadiamento: palpação, inspeção, colposcopia, curetagem endocervical, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia, urografia intravenosa e exame radiológico dos pulmões e dos ossos. Suspeita de envolvimento da mucosa da bexiga ou do reto deve ser confirmada com biópsia e exame histológico. Citologia por aspiração com agulha fina de linfonodos ou massas palpáveis pode ser utilizada, mas biópsia ou aspiração guiadas por laparoscopia ou exames radiológicos não deve ser utilizada no estadiamento clínico. Os resultados de exames adicionais, como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, tomografia por emissão de pósitrons, linfangiografia, arteriografia e venografia não devem ser utilizados para determinar o estágio clínico, uma vez que essas técnicas não são universalmente disponíveis (principalmente nos países em desenvolvimento). No entanto, elas podem ser utilizadas para desenvolver um plano de tratamento (119;120).

1.7 Tratamento

1.7.1 Tratamento de lesões pré-malignas

Os métodos rotineiramente empregados na remoção de lesões cervicais pré-malignas incluem os tratamentos destrutivos locais, como a vaporização com laser e a crioterapia (124), e os tratamentos excisionais. Estes últimos têm a vantagem de fornecer material para a confirmação histológica da lesão e de suas margens. Compreendem: (1) a conização a frio ou com bisturi, (2) a ressecção por cirurgia de alta frequência (CAF), que usa alças de LEEP (*loop electrosurgical excision procedure*) (125;126); e (3) a histerectomia. As estratégias que combinam diagnóstico e tratamento, como a ressecção por CAF, podem ser apropriadas, especialmente em casos cujo seguimento é difícil (127). Na CAF a alça de LEEP faz uma biópsia excisional, retirando toda a lesão. Mesmo que se resolva fazer tratamento ablativo (vaporização ou crioterapia), a colposcopia com biópsia dirigida ou a conização, prévia à ablação, é mandatória para excluir doença invasora antes de qualquer decisão terapêutica definitiva. Com todo estes cuidados, mesmo assim, a doença invasora não identificada ou tratada inadequadamente com terapia ablativa pode ser uma das causas de falha no controle da doença pré-maligna ou maligna inicial (127).

1.7.2 Tratamento de lesões malignas

Como regra, lesões intraepiteliais são tratadas com técnicas ablativas superficiais; neoplasias microinvasoras invadindo menos de 3mm (estádio IA₁), com cirurgia conservadora (conização ou histerectomia extra-fascial); câncer invasor precoce (estádios IA₂ e IB₁ e alguns pequenos IIA), com cirurgia radical ou radioterapia, e câncer localmente avançado (IB₂ a IVA), com radioterapia e quimioterapia combinadas (99).

1.7.2.1 Carcinoma *in situ*

Pacientes que se apresentam apenas com lesões ectocervicais podem ser tratadas com crioterapia, LEEP, tratamento com laser ou conização. Pacientes com envolvimento endocervical, nas quais se deseja preservar a fertilidade, podem ser tratadas com conização; se não há esta necessidade, o tratamento de escolha é a histerectomia, principalmente se a lesão envolve a margem interna do cone (99). Na presença de contra-indicações cirúrgicas, a braquiterapia mostrou-se um tratamento adequado (128).

1.7.2.2 Câncer de colo uterino estágio IA

O tratamento de preferência é a cirurgia. Em casos onde o tumor invade 3,0mm ou menos e não há invasão do espaço linfovascular, histerectomia total extrafascial é recomendada. A conização apenas pode ser adequada para pacientes que desejam preservar a fertilidade, desde que haja seguimento rigoroso no pós-operatório. Como o risco de envolvimento linfático é menor do que 1% nesses casos, não é necessária dissecação de linfonodos (129;130).

Quando a invasão do tumor é maior do que 3,0mm ou quando o tumor se estende através das margens do cone recomenda-se realizar histerectomia radical com dissecação de linfonodos pélvicos. Pacientes que não são candidatas à cirurgia podem ser tratadas com braquiterapia (128).

1.7.2.3 Câncer de colo uterino estádios IB e IIA

A sobrevida destes estádios não se mostra diferente quando o tratamento é realizado com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica ou radioterapia (78;131). A modalidade de tratamento deve ser escolhida de acordo com características das pacientes. A tabela 3 mostra a comparação entre estes dois tratamentos.

1.7.2.4 Câncer de colo uterino estádios IB₂ a IVA

Nos casos localmente avançados, a recidiva pélvica é freqüente (85;132). Estudos utilizando oxigênio hiperbárico, terapia com feixe de nêutrons e sensibilizadores de células hipóxicas não tiveram êxito em melhorar o controle local do carcinoma de colo uterino (85). Combinações de quimioterapia e radioterapia vêm sendo estudadas há vários anos. Os resultados de estudos randomizados levaram à associação de quimioterapia à base de cisplatina com radioterapia, em pacientes com alto risco de recidiva regional (133-137). Dentre os agentes quimioterápicos, cisplatina parece ser a droga mais ativa no carcinoma de colo uterino (138); entre suas propriedades, pode agir como radiosensibilizante (139) e sensibilizadora de células hipóxicas (140).

Um estudo do *Gynecologic Oncology Group* (GOG) (141) comparou radioterapia exclusiva com radioterapia associada à hidroxiuréia, encontrando pequeno benefício na associação. No entanto, este estudo foi criticado, pois várias pacientes não receberam braquiterapia ou foram tratadas com doses muito baixas de radioterapia; além disso, 49% das pacientes randomizadas foram excluídas da análise dos resultados.

O mesmo grupo (GOG) comparou radioterapia associada à hidroxiuréia ou misonidazol, um sensibilizador de células hipóxicas, encontrando vantagem marginal na sobrevida livre de progressão ($p=0,05$) e na sobrevida ($p=0,07$) das pacientes tratadas com hidroxiuréia (142).

Dois estudos subseqüentes do GOG (136;137) randomizaram pacientes estádios clínicos IIB a IVA para receber hidroxiuréia ou quimioterapia a base de cisplatina durante radioterapia externa. Todos os braços do estudo contendo cisplatina tiveram controle local e taxas de sobrevida superiores aos da hidroxiuréia.

Em um terceiro estudo (133), pacientes com tumores a partir de 4cm de diâmetro foram randomizadas para receber radioterapia exclusiva ou radioterapia concomitante à cisplatina semanal, antes de histerectomia extrafascial. As pacientes que receberam cisplatina tiveram maior probabilidade de apresentar resposta histológica completa e sobrevida livre de doença.

Um estudo do *Radiation Therapy Oncology Group* (134) comparou radioterapia exclusiva, incluindo irradiação para-aórtica profilática, com radioterapia pélvica associada à quimioterapia com cisplatina e 5-fluorouracil. Foram encontradas diferenças significativas favorecendo o braço da quimioterapia em relação a taxas de controle local, metástases à distância, sobrevida geral e sobrevida livre de doença. Este foi o único dos 5 estudos a administrar quimioterapia durante a braquiterapia e a radioterapia externa. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tardias relacionadas ao tratamento.

Esses 4 estudos a respeito de carcinoma de colo uterino localmente avançado que utilizaram quimioterapia à base de cisplatina concomitante à radioterapia pélvica (133;134;136;137) demonstraram diminuição de 30-50% no risco de morte. No entanto, recentemente, foi publicado um estudo que não

demonstrou benefício na associação de cisplatina ao tratamento radioterápico (143).

Uma meta-análise recentemente publicada na biblioteca da *Cochrane* (144) avaliou 19 ensaios clínicos que comparavam o tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado com quimioterapia e radioterapia concomitantes *versus* radioterapia apenas. Um total de 4.580 pacientes foram incluídas nos estudos, das quais aproximadamente 70% foram analisadas. A revisão sugeriu que o tratamento concomitante com quimioterapia e radioterapia aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, com benefícios absolutos de 12% e 16%, respectivamente.

1.7.2.5 Câncer de colo uterino estágio IVB

Nestes casos, o tratamento é paliativo, com quimioterapia ou radioterapia. Estas pacientes devem ser encorajadas a participar de estudos clínicos (145).

1.7.2.6 Câncer de colo uterino recorrente

O tratamento do câncer cervical recorrente depende do tratamento primário e do sítio da recorrência.

Recidiva local após cirurgia radical pode ser manejada com combinação de radioterapia externa e braquiterapia, conferindo sobrevida em 5 anos de aproximadamente 25% (146).

Pacientes que desenvolvem doença localmente recorrente após radioterapia primária são candidatas à exanteração pélvica quando o tumor não se estender até a parede pélvica. A mortalidade deste procedimento fica em torno de 6%, dependendo da experiência do cirurgião, com sobrevida em 5 anos de 50% (147).

Quimioterapia também pode ser usada para palição (145).

1.7.2.7 Câncer de colo uterino com obstrução ureteral

Pacientes com obstrução ureteral ao diagnóstico, sem evidência de doença à distância, devem ser tratadas com cateteres urinários para desobstrução renal e radioterapia com intenção curativa (148). Atualmente, tem-se associado quimioterapia ao tratamento, embora os estudos que respaldam esta conduta (133;134;136;137) não tenham atingido poder

estatístico suficiente para analisar o benefício do tratamento combinado para este estadiamento.

Para pacientes com doença metastática, as opções de tratamento incluem colocação de cateteres ureterais, radioterapia paliativa, quimioterapia ou tratamento paliativo clínico de suporte (149).

1.7.2.8 Estádios IB e IIA com fatores de risco para recidiva

1.7.2.8.1 Estudos retrospectivos

Estudos retrospectivos (150-153) e de fase II (154) demonstraram que o controle do câncer de colo uterino em estádios iniciais se torna mais difícil na presença de fatores de risco como comprometimento metastático de linfonodos pélvicos, invasão de espaço linfovascular, profundidade de invasão maior que 10mm, invasão de paramétrios, histologia não-escamosa e margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia. Nestes casos, a sobrevida em 5 anos fica em torno de 5% (155;156).

A análise retrospectiva de pacientes com alto risco de recorrência que receberam radioterapia adjuvante após histerectomia radical demonstra diminuição na incidência de recorrência local, mas não demonstra qualquer efeito na sobrevida global (157;158).

Morice e col. (159) avaliaram pacientes com tumores estádios IB e II com tamanho acima de 4cm tratados com cirurgia e radioterapia. A taxa de complicações foi baixa (18%), e a sobrevida em 3 anos para pacientes com metástases em linfonodos pélvicos foi cerca de 50%, tornando o tratamento uma opção aceitável.

Da mesma forma, Van der Velden e col. (160) encontraram benefício do tratamento radioterápico adjuvante de 271 pacientes com linfonodos pélvicos

comprometidos, extensão parametrial do tumor ou margens positivas. Na análise retrospectiva dos casos, houve aumento na sobrevida livre de doença.

Neoplasias com fatores de risco para recidiva local também podem acarretar maior risco de disseminação subclínica à distância, a qual não é afetada pelo tratamento radioterápico na pelve. Para avaliar esta questão, foram realizados diversos estudos retrospectivos em pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais na presença de um ou mais fatores de risco para recidiva da doença.

Wertheim e col. (161) trataram 32 pacientes com câncer de colo uterino estádios IB e IIA com radioterapia e quimioterapia adjuvantes, com o objetivo de erradicar micrometástases. Houve aparente melhora nas taxas de sobrevida quando o grupo tratado foi comparado a controles históricos.

Da mesma forma, Ng e col. (162) avaliaram o desfecho de 288 pacientes tratadas com quimioterapia ou radioterapia adjuvantes e demonstraram que o grupo tratado com quimioterapia adjuvante teve menos recorrências.

O estudo de Wada e col. (163) analisou uma série de 584 pacientes que haviam recebido quimioterapia adjuvante à cirurgia ou à radioterapia. Houve melhor sobrevida para as pacientes tratadas com quimioterapia que possuíam adenocarcinoma como subtipo histológico.

Lin e col. (164) estudaram retrospectivamente 87 pacientes com estádios IB e IIA que haviam sido tratadas com cirurgia e uma de três opções: quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante ou combinação de

quimioterapia e radioterapia adjuvantes. Não houve diferença entre os grupos em relação a recidiva e sobrevida global.

Mossa e col. (165) trataram 72 pacientes com câncer de colo uterino estádios IB a IIB com quimioterapia adjuvante apenas e compararam a controles históricos, sem encontrar diferenças entre os grupos.

1.7.2.8.2 Ensaios clínicos de fase II

Da mesma forma que os estudos retrospectivos demonstraram resultados divergentes em relação ao benefício da adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante do câncer de colo uterino inicial com fatores de risco para recidiva, diversos estudos clínicos também obtiveram resultados controversos. Os estudos de fase II de Zanetta (166) Iwasaka (167), Blohmer (168), Strauss (169) e Hansgen (170) mostraram toxicidade aceitável, diminuição da taxa de recorrência e aumento da sobrevida das pacientes que receberam tratamento com radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Por outro lado, o estudo de fase II não-randomizado de Dimpfl e col. (171) não demonstrou diferenças entre os grupos com e sem quimioterapia adjuvante.

1.7.2.8.3 Ensaio clínico de fase III não-randomizados

Dois ensaios clínicos de fase III, não-randomizados, mostraram superioridade do tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia adjuvantes, quando comparado à radioterapia adjuvante apenas, com diminuição das recorrências nos grupos que receberam a intervenção (172;173).

1.7.2.8.4 Ensaio clínico de fase III randomizados

A análise dos ensaios clínicos randomizados também mostrou resultados conflitantes. Nestes estudos, foram analisadas pacientes com câncer de colo uterino em estádios IB a IIA (ou IIB, em alguns casos), que possuíam fatores de risco para recidiva diagnosticados após tratamento com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica.

Richter e col. (174) randomizaram 33 pacientes histerectomizadas para receber tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia seqüenciais ou com radioterapia apenas. Não houve diferença entre os grupos em relação a recorrências e sobrevida. Neste estudo, o regime quimioterápico utilizado não continha cisplatina, a qual, posteriormente, demonstrou ser o agente mais ativo no tratamento do câncer de colo uterino (150;175).

Kemnitz e col. (176) randomizaram pacientes com estádios IB, IIA e IIB para receberem tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia, quimioterapia apenas ou radioterapia apenas. Destas pacientes, 27 possuíam estádios IB e IIA. Não houve diferenças entre os grupos quando se avaliou sobrevida livre de recidiva e sobrevida global.

Da mesma forma, Tattersall e col. (177) randomizaram 71 pacientes com estádios IB e IIA para receberem radioterapia e quimioterapia adjuvantes ou radioterapia adjuvante apenas e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

O ensaio clínico de Kato e col. (178) também não encontrou diferenças entre os grupos randomizados para receber tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia adjuvantes ou apenas quimioterapia adjuvante (braço controle do estudo).

Um estudo do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (179) analisou 89 pacientes randomizadas para receber quimioterapia adjuvante apenas (braço controle) ou radioterapia e quimioterapia adjuvantes. O estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, mas teve 19% de perdas. Além disso, a análise realizada não foi por intenção de tratar.

Lai e col. (180) fecharam prematuramente um ensaio clínico randomizado devido a dificuldades no recrutamento das pacientes. Não foram encontradas diferenças de sobrevida entre os grupos analisados (radioterapia adjuvante *versus* quimioterapia adjuvante *versus* quimioterapia e radioterapia adjuvantes), possivelmente devido ao baixo poder do estudo (20%).

Lahousen e col. (181) randomizaram 76 pacientes com estádios IB, IIA e IIB para receberem quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante ou apenas observação após histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. Não houve diferenças entre os grupos. O esquema de quimioterapia utilizado foi com carboplatina e não cisplatina.

Morris e col. (134) avaliaram 403 mulheres com câncer de colo uterino estádios IIB a IVA, sem tratamento prévio, ou estádios IB e IIA com linfonodos pélvicos metastáticos diagnosticados após histerectomia radical. As pacientes foram randomizadas para receber radioterapia apenas ou radioterapia associada à quimioterapia com 5-fluorouracil e cisplatina. A sobrevida foi maior e as recorrências local e à distância foram menores no grupo tratado com associação de quimioterapia e radioterapia.

Um estudo realizado em conjunto pelo *Southwest Oncology Group* e pelo GOG (135) randomizou pacientes que haviam sido tratadas com histerectomia radical e que tinham metástases em linfonodos pélvicos, margens positivas ou envolvimento de paramétrios, para receber radioterapia exclusiva ou combinada à cisplatina e 5-fluorouracil. As pacientes que receberam quimioterapia tiveram melhor taxa de sobrevida livre de doença e maior sobrevida global.

Yamamoto e col. (182) randomizaram pacientes com estádios IB, IIA e IIB que haviam sido tratadas com cirurgia ou com cirurgia seguida de radioterapia, para receber 5-fluorouracil oral por 1 ano ou apenas observação. O grupo que havia recebido cirurgia seguida de radioterapia teve maior

benefício com a quimioterapia oral do que o grupo que havia sido tratado apenas com cirurgia. Não houve benefício para pacientes com linfonodos pélvicos metastáticos.

1.7 Referências bibliográficas

- (1) INCA.Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2004.
- (2) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1):8-31.
- (3) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
- (4) INCA.Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2003.
- (5) Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer* 1999;81:159-166.
- (6) Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904-907.
- (7) Pettersson F, Björkholm E, Näslund I. Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958–1980. *Int J Epidemiol* 1985;14:521-527.
- (8) Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisie JP, Suen KC. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955–85. *BMJ* 1988; 296:975-978.
- (9) Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976; 17:602-612.
- (10) Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *Can Med Assoc J* 2001; 17:164.
- (11) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival, 1977-2000. Incidence and mortality, 2000. Adelaide: Openbook Publishers, 2001.
- (12) Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer epidemiology and prevention. 2nd edition ed. New York: Oxford University Press, 1996.

- (13) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977 to 2001. Incidence and mortality 2001. Analysed by type and geographical location. Twenty-five years of data. Adelaide: South Australian Cancer Registry. Epidemiology Branch, 2003.
- (14) Zaino RJ, Ward S, Delgado G. Histopathologic predictors of the behaviour of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69:1750-1758.
- (15) Goellner JR. Carcinoma of the cervix: Clinical pathologic correlation of 196 cases. *Am J Clin Pathol* 1976; 66:775-785.
- (16) Greer BE, Figge DC, Tamimi HK. Stage IB adenocarcinoma of the cervix treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1509-1514.
- (17) Young RH, Scully RE. Invasive adenocarcinoma and related tumors of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7:205-227.
- (18) Erzen M, Mozina A, Bertole J, Syrjanen K. Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:185-191.
- (19) Eifel PJ, Morris M, Oswald J. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65:2507-2514.
- (20) Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
- (21) Hale RJ, Wilcox FL, Buckley CH. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: A clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1:19-23.
- (22) Shingleton HM, Gor H, Bradley DH. Adenocarcinoma of the cervix: I. Clinical evaluation and pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:799-814.
- (23) Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK. Adenosquamous carcinoma of the cervix: Prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 1990; 75:1012-1015.
- (24) Maier RC, Norris HJ. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982; 60:219-224.
- (25) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: 2001.
- (26) van Nagell JR, Powell DE, Gallion HH. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1988; 62:1586-1593.

- (27) Trinh XB, Bogers JJ, Van Marck EA, Tjalma WA. Treatment policy of neuroendocrine small cell cancer of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:40-44.
- (28) Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Pike JA, Aquino-Parsons C, Wong F et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(18):3495-3501.
- (29) Kim JH, Lee SH, Park J et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(5):250-254.
- (30) Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastasis in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 1967; 88:961-966.
- (31) Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(15):1060-1067.
- (32) Skegg DC, Corwin PA, Paul C, Doll R. Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 1982; 2(8298):581-583.
- (33) Meanwell CA. The epidemiology of human papillomavirus infection in relation to cervical cancer. *Cancer Surv* 1988; 7(3):481-497.
- (34) Brock KE, MacLennan R, Brinton LA, et al. Smoking and infectious agents and risk of in situ cervical cancer in Sydney, Australia. *Cancer Res* 1989; 49:4925-4928.
- (35) Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:27-29.
- (36) Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G. Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(7):641-649.
- (37) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-19.
- (38) Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):425-430.

- (39) Lorincz A, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster WD, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79:328-337.
- (40) Kessler IL. Human cervical cancer as a venereal disease. *Cancer Res* 1976; 36:783.
- (41) zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78:1.
- (42) Peterson O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72:1063.
- (43) Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention: a follow-up study. *Lancet* 1978; 2:463.
- (44) Richart RM, Barrow BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:386.
- (45) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55:244-265.
- (46) Juneja A, Sehgal A, Mitra AB, Pandey A. A Survey on Risk Factors Associated with Cervical Cancer. *Indian Journal of Cancer* 2003; 40:15-22.
- (47) Taylor RS, Carroll BE, Lloyd JW. Mortality among women in 3 catholic religious orders. *Cancer* 1959; 12:1207-1223.
- (48) Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, et al. Risk factors for cervical Cancer in Columbia and Spain. *nt J Cancer* 1992; 52:750-758.
- (49) Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:23-30.
- (50) La Vecchia C, Franceschis S, Decarli A, Fasoli M, Gentile A, Parazzini F. Sexual factors venereal disease and risk of intra epithelial neoplasia. *Cancer* 1986; 58:935-941.
- (51) Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, Kumar A, Luthra UK. Role of male behaviour in cervical carcinogenesis among women with one life time partner. *Cancer* 1993; 72:1666-1669.
- (52) Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31:601-607.

- (53) Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: a manual for managers. Seattle: ACCP, 2004.
- (54) Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, Anderson M, Edwards R, Steele SJ. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996; 347:941-943.
- (55) Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer-current status, a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945-957.
- (56) Burger MPM, Hollema H, Gouw ASH. Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reported cervical cytological abnormality. *Br Med J* 1993; 306:749-752.
- (57) Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983; 27:220-224.
- (58) Sillman F, Stanek A, Sedlis A. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300-308.
- (59) Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol* 1986; 68:251.
- (60) Vermund SH, Kelley KF, Klein RS. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:392-400.
- (61) Schafer A, Friedmann W, Mielke M. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:593-599.
- (62) Maiman M, Fruchter RG, Serur E. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:170-174.
- (63) Maiman M, Fruchter RG, Guy L. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 71:402-406.
- (64) Verson SD, Hart CE, Reeves WC. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res* 1993; 27:133-145.
- (65) Childers JM, Chu J, Voigt LF, et al. Chemoprevention of cervical cancer with folic acid: a phase III Southwest Oncology Group Intergroup study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:155-159.

- (66) Zarcone R, Bellini P, Carfora E, Vicinanza G, Raucci F. Folic acid and cervix dysplasia. *Minerva Ginecol* 1996; 48:397-400.
- (67) Ziegler RG, Brinton LA, Hamman RF, et al. Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132:432-445.
- (68) Guo WD, Hsing AW, Li JY, Chen JS, Chow WH. Correlation of cervical cancer mortality with reproductive and dietary factors and serum markers in China. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1127-1132.
- (69) Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
- (70) Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(1):9-16.
- (71) Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69(11):2796-2806.
- (72) Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43(2):108-112.
- (73) Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; 35(3):314-320.
- (74) Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74(2):245-251.
- (75) Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78(7):1438-1446.
- (76) Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):969-978.
- (77) Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female

gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994; 10(1):31-46.

(78) Landoni F, Maneco A, Colombo A. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535.

(79) Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70:648-655.

(80) Grimard L, Genest P, Girard A. Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31:301.

(81) Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, Iwasaki H. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89:984.

(82) Noguchi H, Shiozawa I, Kitahara T. Uterine body invasion of carcinoma of the uterine cervix as seen from surgical specimens. *Gynecol Oncol* 1988; 30:173.

(83) Perez CA, Camel HM, Askin F. Endometrial extension of carcinoma of the uterine cervix: a prognostic factor that may modify staging. *Cancer* 1981; 48:170.

(84) Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):352-357.

(85) Berman ML, Keys H, Creasman W. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19:8.

(86) Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1981; 57:90.

(87) Buchsbaum H. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:814.

(88) Wharton JT, Jones HWI, Day T. Preirradiation celiotomy and extended-field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977; 49:333.

(89) Piver MS, Barlow JJ, Krishnamsetty R. Five-year survival (with no evidence of disease) in patients with biopsy-confirmed aortic node metastases from cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:575.

- (90) Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:13.
- (91) Komaki R, Mattingly RF, Hoffman RG. Irradiation of para-aortic lymph node metastases from carcinoma of the cervix or endometrium: preliminary results. *Radiology* 1983; 147:245.
- (92) Rubin SC, Brookland R, Mikuta JJ. Para-aortic nodal metastases in early cervical carcinoma: long-term survival following extended-field radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1984; 18:213.
- (93) Brookland RK, Rubin S, Danoff BF. Extended-field irradiation in the treatment of patients with cervical carcinoma involving biopsy proven para-aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(1875).
- (94) Nori D, Valentine E, Hilaris BS. The role of paraaortic node irradiation in the treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1469.
- (95) Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P. Extended-field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1990; 66:251.
- (96) Cunningham M, Dunton C, Corn B. Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 1991; 43:51.
- (97) Kim PY, Monk BJ, Chabra S. Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecol Oncol* 1998; 69:243.
- (98) Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23:455-459.
- (99) Burghardt E. Surgical Treatment. In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kinderman G, editors. *Surgical Gynecologic Oncology*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1993: 255-262.
- (100) Barber HRK, Sommers SC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage IB carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1978; 52:343-348.
- (101) Baltzer J, Lohe KJ, Koöpcke W, Zander J. Histological criteria for the prognosis in patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1982; 13:184-194.
- (102) Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam

and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):763-775.

(103) Coia L, Won M, Lanciano R. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: Results of the second national practice survey. *Cancer* 1990; 66:2451-2456.

(104) Lanciano RM, Won M, Hanks GE. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. *Cancer* 1992; 69:482.

(105) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 94:495-501.

(106) Chi DS, Lanciano RM, Kudelka AP. Cervical cancer. In: Pazdur R, Hoskins WJ, Coia LR, Wagman LD, editors. *Cancer management - a multidisciplinary approach*. 2004: 419-448.

(107) Jones WB, Shingleton HM, Russell A. Patterns of care for invasive cervical cancer: results of a national survey of 1984 and 1990. *Cancer* 1995; 76:1934-1947.

(108) Omura GA. Current status of chemotherapy for cancer of the cervix. *Oncology* 1992; 6:27-32.

(109) no authors listed. Cervical cancer. *NIH Consens Statement* 1996; 14:1-38.

(110) Valdespino Gomez VM, Valdespino Castillo VE. [Current perspectives in cervical cancer]. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:29-38.

(111) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-1651.

(112) Crum CP. The beginning of the end for cervical cancer. Editorial. *N Engl J Med* 2002; 347:1703-1705.

(113) Murthy NS, Sehgal A, Satyanarayana L, et al. Risk Factors related to biological behaviour of pre cancerous lesions of uterine cervix. *Br J Cancer* 1990; 61:732-736.

(114) Fonn S, Bloch B, Mabina M, et al. Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa: a multicentre study. *South African Medical Journal* 2002; 92:148-156.

- (115) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999; 354:1763-1770.
- (116) Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:8-22.
- (117) Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskeva E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* [4]. 2004. Oxford: Update Softwar. Ref Type: Electronic Citation
- (118) Andrade JM. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do Carcinoma do Colo do Útero. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia e Sociedade Brasileira de Cancerologia. Associação Médica Brasileira - Projeto Diretrizes . 2001. Ref Type: Electronic Citation
- (119) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer, 2002.
- (120) Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix: FIGO Annual Report. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6:5-44.
- (121) Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-262.
- (122) Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9:90-98.
- (123) LaPolla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, Morrow CP. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 24:194-206.
- (124) Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH. The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five, and ten years. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(2):268-273.
- (125) Wright VC, Chapman W. Intraepithelial neoplasia of the lower female genital tract: etiology, investigation, and management. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(4):180-190.
- (126) Bloss JD. The use of electrosurgical techniques in the management of premalignant diseases of the vulva, vagina, and cervix: an excisional rather than an ablative approach. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(5):1081-1085.

(127) Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* 1994; 53(1):50-54.

(128) Grisby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:375-378.

(129) Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, et al. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:165-169.

(130) Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989; 33:265-272.

(131) Pilleron JP, Durand JC, Lenoble JC. Carcinoma of the uterine cervix, stages I and II, treated by radiation therapy and extensive surgery (1,000 cases). *Cancer* 1972; 29:593-596.

(132) Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51:1193-1402.

(133) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161.

(134) Morris M, Eifel PJ, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.

(135) Peters WAI, Liu PY, Barrett R. 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.

(136) Rose PG, Bundy BN, Watkins J. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-1153.

(137) Whitney CW, Sause W, Bundy BN. A 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.

(138) Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the

cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981; 48:899-903.

(139) Szumiel I, Nias AH. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on chinese hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 1976; 33:450-458.

(140) Douple EB, Richmond RC. Radiosensitization of hypoxic tumor cells by cis- and trans-dichlorodiammineplatinum (II). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1369-1372.

(141) Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:317.

(142) Stehman FB, Bundy BN, Thomas G. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1523.

(143) Pearcey R, Brundage M, Drouin P. 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; 20:966-972.

(144) Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review) (<http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang=>)

(145) Alberts DS, Kronmal R, Baker LH. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:1791-1795.

(146) Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol* 1982; 59:422-427.

(147) Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS. Clinical and histopathological factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73:1027-1034.

(148) Lopez A, Kudelka AP, Edwards CL, Kavanagh JJ. Carcinoma of the uterine cervix. In: Pazdur R, editor. *Medical Oncology: A Comprehensive Review*. 1996.

(149) Friedlander M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342-347.

(150) Park TK. Adjuvant therapy in cervical cancer patients with high risk factors. *Yonsei Med J* 1997; 38(5):255-260.

- (151) Lai CH, Hong JH, Hsueh S et al. 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* 1999; 85(7):1537-1546.
- (152) Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):458-464.
- (153) Ikeda M, Teshima K, Noda K et al. [Long-term administration of carmofur as a post-operative adjuvant chemotherapy for cervical adenocarcinoma. Cervical Adenocarcinoma Cooperative Research Association]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(12):1967-1974.
- (154) Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS et al. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG score - A pilot study. *Annals of the Academy of Medicine* 2004; 33(4):467-472.
- (155) Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 69:382.
- (156) Shimizu Y. [Chemotherapy in the management of advanced or high risk cervical cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(9):1152-1162.
- (157) Monk BJ, Cha DS, Walker JL et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4-9.
- (158) Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-262.
- (159) Morice P, Haie-Meder C, Rey A et al. Radiotherapy and radical surgery for treatment of patients with bulky stage IB and II cervical carcinoma. *Int Journal Gynecol Cancer* 2000; 10:239-246.
- (160) Van der Velden J., Samlal R, Schilthuis MS, Gonzalez D, Ten Kate FJW, Lammes FB. A limited role for adjuvant radiotherapy after the wertheim/okabayashi radical hysterectomy for cervical cancer confined to the cervix. *Gynecol Oncology* 1999; 75:233-237.
- (161) Wertheim MS, Hakes TB, Doghestani AN. 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* 1985; 3:912-916.

(162) Ng HT, Yuan CC, Kan YY, Ho ES, Yen MS, Chao KC. An evaluation of chemotherapy in patients with cancer of the cervix and lymph node metastases. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256:1-4.

(163) Wada K, Koyama M, Iijima Y et al. Usefulness of adjuvant chemotherapy with antimetabolites for cervical invasive cancer. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* 1995; 47:244-248.

(164) Lin H, ChangChien CC, Chang SY, Leung SW. Survival advantages and complications of adjuvant therapy in early-stage cervical cancer with pelvic node metastasis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21:390-383.

(165) Mossa B, Framarino ML, Napolitano C, Marziani R, Imperato F, Marzetti L. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:33-40.

(166) Zanetta G, Colombo A, Milani R, Placa F, Mangioni C. Long-term results of sequential postoperative treatment with vincristine, bleomycin, mitomycin c, cis-platin and radiotherapy after surgery for high- risk patients with cervical carcinoma stage IB-IIA. *Int Journal Gynecol Cancer* 1995; 5:40-44.

(167) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:977-981.

(168) Blohmer JU, Paepke S, Bohmer D et al. [Adjuvant chemotherapy of cervix carcinoma--results of a phase II study]. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:286-291.

(169) Strauss HG, Kuhnt T, Laban C et al. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:378-385.

(170) Hansgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. [Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study]. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:71-77.

(171) Dimpfl T, Stumpfe M, Baltzer J, Genz T. [Results of adjuvant chemotherapy of operated high risk cervix carcinoma]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56:517-519.

(172) Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/Ila cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:377-379.

- (173) Park TK, Kim SN, Kwon JY, Mo HJ. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:475-482.
- (174) Richter P. About the value of adjuvant chemotherapy in advanced cancer. First results of a prospective randomized study. *Archiv fur Geschwulstforschung* 1982; 52:117-122.
- (175) Morton GC, Morton GC. Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:17-20.
- (176) Kemnitz T, Krafft W, Glaser F, Schirmer A. [Efficacy of adjuvant chemotherapy in metastasizing cervix carcinoma. A pilot study]. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113:777-781.
- (177) Tattersall MH, 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. *Gynecol Oncol* 1992; 46:176-181.
- (178) Kato T, Yakushiji M, Yamabe T et al. [A multicenter cooperative study on supplementary chemotherapy of uterocervical cancer. The Kyushu UFT Study Group of Uterocervical Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21:1221-1227.
- (179) Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10.
- (180) Lai CH, Tang SG, Chang TC et al. 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* 1998; 21:291-299.
- (181) Lahousen M, Haas J, Pickel H et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter. *Gynecol Oncol* 1999; 77:340-341.
- (182) Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K et al. Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report. *Int J Oncol* 2004; 24:1175-1179.
- (183) Im SS, Im SS. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):659-672.
- (184) Thomas GM. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21:77-86.

(185) Alderson P, Green S, Higgins JPT. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. The Cochrane Library Issue 1. 31-1-2004. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd. Ref Type: Electronic Citation

1.9 Tabelas

Tabela 1.9.1a – Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO (Benedet et al. Int J Gynecol Obstet 2000;70:209-62.)

| Tumor primário (T) | | |
|--------------------|-----------------|--|
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| TX | | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | 0 | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | I | Carcinoma cervical confinado ao útero (extensão para o corpo deve ser desconsiderada) |
| T1a | IA | Carcinoma invasor diagnosticado apenas por microscopia. Invasão do estroma com profundidade máxima de 5,0mm (medida a partir da base do epitélio) e propagação horizontal de 7,0mm ou menos. Envolvimento de espaços vasculares, venosos ou linfáticos, não afeta a classificação. |
| T1a1 | IA1 | Invasão de estroma com 3,0mm ou menos e propagação horizontal de 7,0mm ou menos |
| T1a2 | IA ₂ | Invasão de estroma com mais de 3,0mm, mas menos de 5.0 mm e propagação horizontal de 7,0mm ou menos. |
| T1b | IB | Lesão clinicamente visível confinada ao colo do útero, ou lesão microscópica maior que T1a/IA ₂ |
| T1b1 | IB ₁ | Lesão clinicamente visível com 4,0cm ou menos na sua maior dimensão |
| T1b2 | IB ₂ | Lesão clinicamente visível com mais de 4,0cm na sua maior dimensão |
| T2 | II | Carcinoma cervical invade além do útero, mas não chega na parede pélvica nem no terço inferior da vagina |
| T2a | IIA | Tumor não invade paramétrios |
| T2b | IIB | Tumor invade paramétrios |
| T3 | III | Tumor estende-se à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante |
| T3a | IIIA | Tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica |
| T3b | IIIB | Tumor estende-se à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante |
| T4 | IVA | Tumor invade a mucosa da bexiga ou do reto e/ou estende-se além da pelve verdadeira (edema bolhoso não é o suficiente para classificar um tumor como T4) |

Tabela 1.9.1a – Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO (cont.)

| Linfonodos regionais (N) | | |
|-----------------------------------|--|--|
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| NX | Linfonodos regionais não podem ser avaliados | |
| N0 | Ausência de metástases em linfonodos regionais | |
| N1 | Metástases para linfonodos regionais | |
| Metástases à distância (M) | | |
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| MX | Metástases à distância não podem ser avaliadas | |
| M0 | Ausência de metástases à distância | |
| M1 | IVB | Metástases à distância (incluindo metástases em linfonodos pélvicos) |

Tabela 1.9.1b – Grupos de estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM (Greene e col. AJCC - Manual de Estadiamento do Câncer, 6ª ed, 2004.)

| Grupos de estadiamento TNM | | | |
|----------------------------|------------|------------|----|
| Estádio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estádio I | T1 | N0 | M0 |
| Estádio IA | T1a | N0 | M0 |
| Estádio IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| Estádio IA ₂ | T1a2 | N0 | M0 |
| Estádio IB | T1b | N0 | M0 |
| Estádio IB ₁ | T1b1 | N0 | M0 |
| Estádio IB ₂ | T1b2 | N0 | M0 |
| Estádio II | T2 | N0 | M0 |
| Estádio IIA | T2a | N0 | M0 |
| Estádio IIB | T2b | N0 | M0 |
| Estádio III | T3 | N0 | M0 |
| Estádio IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Estádio IIIB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3a | N1 | M0 |
| | T3b | Qualquer N | M0 |
| Estádio IVA | T4 | Qualquer N | M0 |
| Estádio IVB | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

Tabela 1.9.2 – Taxas de sobrevida em 5 anos para câncer de colo uterino pelo estadiamento da FIGO (Thoms WW et al. Cancer 1995;76:2518-23.)

| Estádio | Número de pacientes | Sobrevida em 5 anos (%) |
|----------------|----------------------------|--------------------------------|
| I | 12.143 | 81.6 |
| II | 10.285 | 61.3 |
| III | 8.206 | 36.7 |
| IV | 1.378 | 12.1 |

Tabela 1.9.3 – Comparação de cirurgia *versus* radioterapia para o tratamento do câncer de colo uterino estádios IB e IIA (Cannistra SA et al. N Engl J Med 1996;334:1030-8.)

| | Cirurgia | Radioterapia |
|----------------------------|---|---|
| Sobrevida | 85% | 85% |
| Complicações graves | Fístula urológica: 1-2% | Estenoses e fístulas urinárias e intestinais: 1.4-5.3% |
| Vagina | Inicialmente encurtada; pode ser alongada com intercursos sexuais regulares | Fibrose e possível estenose, principalmente na pós-menopausa |
| Ovários | Podem ser conservados | Não podem ser conservados |
| Efeitos crônicos | Atonia vesical: 3% | Fibrose actínica do intestino e da bexiga: 6-8% |
| Mortalidade | 1% | < 1% (principalmente devido a embolia pulmonar durante a braquiterapia) |
| Vantagens | Preservar ovários em pacientes pré-menopáusicas | Opção para pacientes com contra-indicações cirúrgicas |

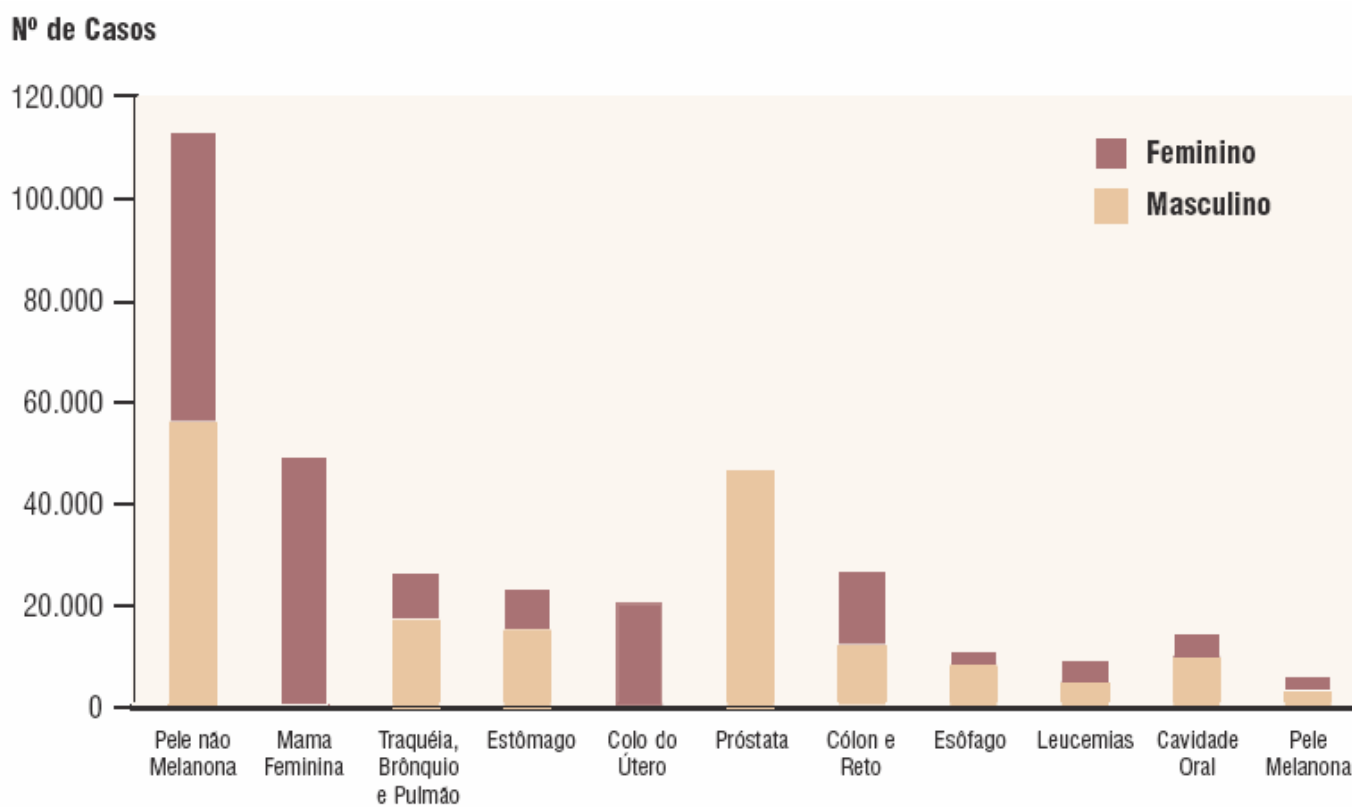
Tabela 1.9.4 – Critérios de toxicidade comum do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de acordo com os desfechos analisados

(<http://www.ecog.org/general/ctc.pdf>)

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--|--|--|--|
| Anemia (Hemoglobina, Hb, em g/dl) | ≥ 10.0 | 8.0 – 9.9 | 6.5 – 7.9 | < 6.5 |
| Neutropenia (/mm³) | 1,500 – 1,999 | 1,000 – 1,499 | 500 – 999 | < 500 |
| Infecção | Leve | Moderada, localizada | Grave, sistêmica | Potencialmente letal, sepse |
| Diarréia | 2-3 evacuações/dia | 4-6 evacuações/dia ou evacuações noturnas ou cólicas moderadas | 7-9 evacuações/dia ou incontinência fecal ou cólicas graves | ≥ 10 evacuações/dia ou evacuações aquosas ou necessidade de suporte parenteral |
| Vômitos | 1 episódio em 24h | 2-5 episódios em 24h | 6-10 episódios em 24h | > 10 episódios em 24h ou necessidade de suporte parenteral |
| Mucosite | Úlceras ou eritema indolores ou leve desconforto | Eritema, edema ou úlceras dolorosos, mas capaz de alimentar-se | Eritema, edema ou úlceras dolorosos, não é capaz de se alimentar | Necessidade de suporte parenteral |

1.10 Figuras

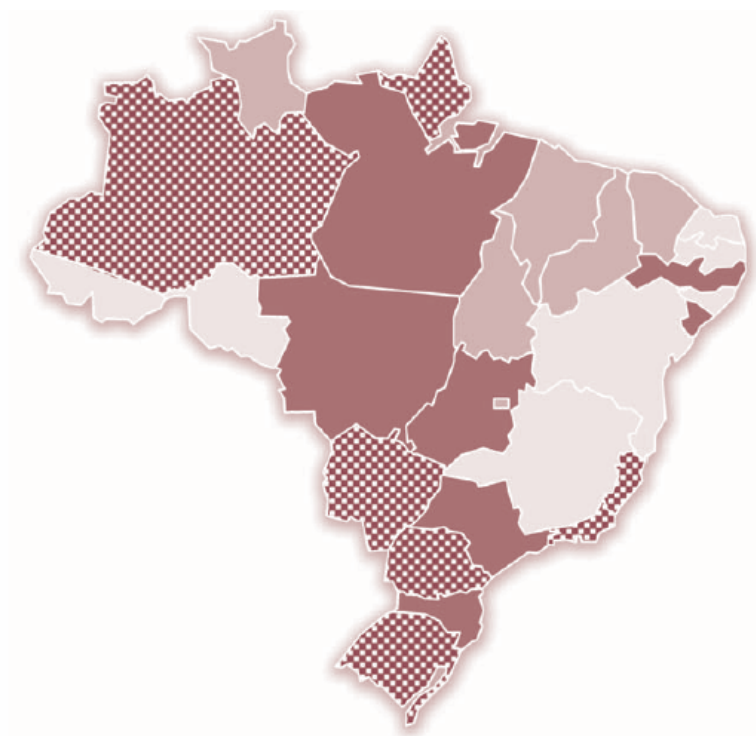
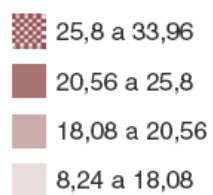
Figura 1.10.1 - Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2005, na população brasileira (Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA, com permissão).



(<http://www.inca.gov.br>)

Figura 1.10.2 - Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna do colo do útero por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2005, segundo a Unidade da Federação. (Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA, com permissão)

Mulheres



<http://www.inca.gov.br>

2. Justificativa para a realização do estudo

Embora tenha havido avanços significativos no rastreamento e no tratamento das lesões pré-malignas de colo de útero, as neoplasias malignas continuam sendo uma importante causa de mortalidade na população feminina, principalmente nos países em desenvolvimento (1;150).

A maioria das lesões malignas precoces de colo uterino (estádios I-IIA) é passível de cura com tratamento cirúrgico ou radioterápico. No entanto, pacientes com lesões mais avançadas (estádios IIB-IVA) e aquelas com doença metastática (estádio IVB) possuem risco aumentado de recidiva da doença e de morte, respectivamente, independentemente do tratamento realizado (183).

O tratamento convencional de pacientes com estádios IA₂, IB e IIA consiste em histerectomia radical com dissecação pélvica bilateral ou radioterapia externa e intracavitária. Estas modalidades terapêuticas possuem a mesma eficácia em relação ao controle local e à sobrevida quando os tumores possuem menos de 4cm e na ausência de metástases em linfonodos pélvicos. No entanto, há maior dificuldade em controlar a doença na presença de fatores de risco como metástases em linfonodos, invasão de espaço linfovascular, profundidade de invasão maior do que 10mm, invasão parametrial microscópica, histologia outra que carcinoma epidermóide e margens cirúrgicas comprometidas (150-154). Entre pacientes com estes fatores de risco, a taxa de sobrevida em 5 anos é 5% ou menos (155;156). Estudos retrospectivos demonstram haver diminuição da taxa de recorrência local quando é realizado tratamento adjuvante com radioterapia, embora não

haja qualquer impacto na sobrevida (157;158). Além disso, pacientes com tais fatores de risco estão sob maior risco de disseminação da doença, a qual não é afetada pelo tratamento radioterápico direcionado para a pelve.

Com o objetivo de erradicar micrometástases, foi avaliada a adição de quimioterapia à radioterapia pélvica, sem haver diferenças na sobrevida das pacientes tratadas, quando comparadas a controles históricos (161). Estudos clínicos (164;165;178;179;184) mostram resultados controversos em relação ao impacto da quimioterapia no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais (IA₂ a IIA) com fatores de risco para recidiva. Com o objetivo de avaliar o impacto da adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante radioterápico destas pacientes, foi realizada uma revisão sistemática qualitativa da literatura, seguida de uma revisão sistemática quantitativa de estudos que preencheram os critérios de qualidade desta revisão.

A seguir, a apresentação da revisão sistemática foi realizada conforme modelo da *Cochrane Collaboration* (185).

3. Artigo em português

**Tratamento adjuvante do câncer de colo uterino em estádios iniciais:
revisão sistemática quantitativa.**

**Rosa DD ^{*‡}, Medeiros LR [¶], Stein AT ^{†‡}, Pohlmann PR ^{*}, Bozzetti MC ^{*¶‡},
Edelweiss MI ^{*§}**

* Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, Brasil;

‡ Serviço de Oncologia do Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brasil;

¶ Pós-Graduação em Epidemiologia, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

† Pós-Graduação em Medicina, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto
Alegre, Porto Alegre, Brasil;

‡ Departamento de Saúde Pública, Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, Brasil;

‡ Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

§ Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Autora para correspondência:

Daniela Dornelles Rosa

Rua Prof. André Puente 185/204

CEP 90035-150, Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: (51) 9954-0758

Fax: (51) 3222-4451

E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

3.1 Resumo

Base teórica: Para pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais (IA₂-IIA) e fatores de risco para recorrência, a radioterapia pós-operatória diminui a incidência de recorrência local, embora sem impacto na sobrevida. Os fatores de risco incluem metástases em linfonodos, invasão do espaço linfovascular, invasão com profundidade maior do que 10mm, invasão microscópica de paramétrios, histologia não-escamosa e margens cirúrgicas comprometidas. Além disso, essas pacientes possivelmente estejam sob risco de disseminação subclínica da doença, o que não seria afetado pela radioterapia direcionada à pelve. Desta forma, esta revisão sistemática foi realizada com o objetivo de avaliar as evidências disponíveis para a adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante radioterápico de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais com fatores de risco de mau prognóstico.

Objetivos: Avaliar a sobrevida, a sobrevida livre de progressão e as taxas de recorrência do câncer de colo uterino em estádios iniciais (estádios IA₂-IIA) com fatores de risco para recorrência, tratado com quimioterapia e radioterapia adjuvantes *versus* apenas radioterapia adjuvante.

Estratégias de busca: Foram realizadas buscas no Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register (busca realizada em dezembro de 2004), CENTRAL (a partir de 1993), MEDLINE (a partir de 1966), EMBASE (a partir de 1980), LILACS (a partir de 1982), Biological Abstracts (a partir de 1990),

CINHAL (a partir de 1984), SciSearch (a partir de 1991) e Cancerlit (a partir de 1963). Também foram realizadas buscas em resumos de congressos.

Crítérios de seleção: Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados controlados comparando quimioterapia e radioterapia adjuvantes (grupo intervenção) com radioterapia adjuvante apenas (grupo controle) no tratamento do câncer de colo uterino em estágio inicial.

Extração dos dados e análise: Dois revisores avaliaram de maneira independente os critérios de elegibilidade e de qualidade de cada estudo e extraíram os dados.

Resultados: Dois estudos randomizados preencheram os critérios de seleção, incluindo um total de 314 pacientes. As pacientes apresentaram diminuição significativa no risco de morte em 48 meses (*hazard ratio* 0,43, intervalo de confiança – IC 95% 0,25 – 0,76), o que representou uma redução de 57% no risco de morte e um benefício absoluto de 17%. Em 48 meses, o risco para sobrevida livre de progressão foi estimado em 0,45 (IC 95% 0,28 - 0,74), o que representa uma redução de 55% na razão de chances de progressão da doença e um benefício absoluto de 17%. A recorrência local em 48 meses foi menor no grupo da intervenção (*hazard ratio* 0,50; IC 95% 0,26 – 0,98). O risco de recorrência à distância não foi diferente entre os dois grupos de tratamento (*hazard ratio* 0,74; IC 95% 0,36 – 1,52). A recorrência global favoreceu o grupo de intervenção, com razão de chances (RC) de 0,54 (IC 95% 0,33 – 0,90) em 48 meses. A razão de chances para toxicidade grau 3 foi maior no grupo que recebeu quimioterapia (RC 5,19; IC 95% 2,90 – 9,29), da mesma forma que a

razão de chances para toxicidade grau 4 (RC 4,62; IC 95% 1,96 - 10,86). Não foram encontrados dados a respeito de qualidade de vida nos estudos avaliados.

Conclusão dos revisores: Nesta revisão sistemática, as evidências sugerem haver benefício clínico com a adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante radioterápico de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais e fatores de risco para recorrência. No entanto, as evidências são limitadas devido ao pequeno número de pacientes incluídas nos estudos e ao curto período de seguimento. Há a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados nesta área, com um maior número de pacientes, para que os desfechos possam ser adequadamente avaliados.

3.2 Base teórica

A maioria das lesões malignas precoces de colo uterino (estádios I-IIA) é passível de cura com tratamento cirúrgico ou radioterápico. No entanto, pacientes com lesões mais avançadas (estádios IIB-IVA) e aquelas com doença metastática (estádio IVB) possuem risco aumentado de recidiva da doença e de morte, respectivamente, independentemente do tratamento realizado (1). O tratamento convencional de pacientes com estádios IA₂, IB e IIA consiste em histerectomia radical com dissecação pélvica bilateral ou radioterapia externa e intracavitária, as quais possuem a mesma eficácia em relação ao controle local e à sobrevida quando os tumores possuem menos de 4cm e na ausência de metástases em linfonodos pélvicos. No entanto, há maior dificuldade em controlar a doença na presença de fatores de risco como metástases em linfonodos, invasão de espaço linfovascular, profundidade de invasão maior do que 10mm, invasão parametrial microscópica, histologia outra que carcinoma epidermóide e margens cirúrgicas positivas (2-6). Há diminuição da taxa de recorrência local quando é realizado tratamento adjuvante com radioterapia, embora não haja impacto na sobrevida (7;8). Como as pacientes com tais fatores de risco possuem maior chance de disseminação da doença, a qual não é afetada pelo tratamento radioterápico direcionado para a pelve, foi avaliada a adição de quimioterapia à radioterapia pélvica. Não houve, no entanto, diferença na sobrevida das pacientes tratadas com quimioterapia, quando comparadas a controles históricos (9). Estudos clínicos (10-14)

mostram resultados controversos em relação ao impacto da quimioterapia no tratamento adjuvante destas pacientes.

Para avaliar o impacto da adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante radioterápico de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais (IA₂ a IIA) com fatores de risco para recidiva, foi realizada uma revisão sistemática qualitativa da literatura, seguida de uma revisão sistemática quantitativa.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto do tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia no tratamento de pacientes com câncer de colo uterino em estádios IA₂, IB e IIA que possuam fatores de risco para recidiva, identificados após tratamento cirúrgico.

3.3.2 Objetivos específicos

Comparar as pacientes tratadas com quimioterapia e radioterapia adjuvantes com aquelas tratadas com radioterapia adjuvante apenas em relação a:

1. sobrevida geral;
2. sobrevida livre de progressão;
3. taxas de recorrências local, distante e global;
4. toxicidades significativas (graus 3 e 4, de acordo com os Critérios de Toxicidade Comum do ECOG) (tabela 3.11.1);
5. impacto do tratamento sobre a qualidade de vida.

3.4. Metodologia

3.4.1 Delineamento

Revisão sistemática quantitativa.

3.4.2 Critérios para seleção dos estudos para a revisão

3.4.2.1 Tipos de estudos

A revisão foi restrita a ensaios clínicos randomizados controlados comparando tratamento pós-operatório com quimioterapia e radioterapia (intervenção) *versus* tratamento pós-operatório com radioterapia apenas (controle), em pacientes com câncer de colo uterino em estádios IA₂, IB e IIA que possuísem fatores de risco para recidiva.

3.4.2.2 Critérios de inclusão

- I. Estudos considerando pacientes com câncer de colo uterino comprovado por exame histopatológico; os tipos histológicos foram classificados como:
 - a) carcinoma epidermóide ou escamoso;

- b) adenocarcinoma;
 - c) carcinoma adenoescamoso;
 - d) outros tipos histológicos.
- II. Estudos avaliando pacientes com câncer de colo uterino em estádios IA₂, IB e/ou IIA, de acordo com a FIGO (tabela 3.11.4), que tenham sido submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica como tratamento primário da neoplasia;
- III. Estudos avaliando pacientes com pelo menos um dos fatores de risco a seguir:
- a) metástases em linfonodos;
 - b) invasão de espaço linfovascular;
 - c) profundidade de invasão maior do que 10mm;
 - d) invasão parametrial microscópica;
 - e) margens cirúrgicas positivas.

3.4.2.3 Critérios de exclusão

- I. Estádios de câncer de colo uterino acima de IIA, de acordo com a FIGO;
- II. Quimioterapia com esquemas que excluam derivados da platina.

3.4.2.4 Tipos de intervenções

Nesta revisão, foram comparadas duas abordagens para o tratamento do câncer de colo uterino em estádios iniciais com fatores de risco para recidiva:

- I. Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica seguida de quimioterapia e radioterapia adjuvantes (intervenção);
- II. Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica seguida de radioterapia adjuvante apenas (controle).

3.4.2.5 Desfechos mensurados

- I. Sobrevida global: mensurada a partir da randomização até a morte por qualquer causa;
- II. Sobrevida livre de progressão: mensurada a partir da randomização até a recorrência da doença;
- III. Recorrência local: mensurada a partir da randomização até a recorrência da doença na região pélvica;
- IV. Recorrência à distância: mensurada a partir da randomização até a recorrência da doença em órgãos extra-pélvicos;
- V. Toxicidade aguda graus 3 e 4;
- VI. Qualidade de vida.

3.4.2.6 Estratégias de busca para a identificação dos estudos

A procura de estudos foi realizada com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados publicados e não-publicados, sem restrição de idioma.

Foram pesquisados os seguintes bancos de dados eletrônicos de estudos publicados:

- I. The Cochrane Gynaecological Cancer Group trials register (data da última busca: dezembro, 2004);
- II. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (a partir de 1993);
- III. MEDLINE (a partir de 1966);
- IV. EMBASE (a partir de 1980);
- V. LILACS (a partir de 1982);
- VI. Biological Abstracts (a partir de 1990);
- VII. CINHALL (a partir de 1984);
- VIII. SciSearch (a partir de 1991);
- IX. Cancerlit (a partir de 1963).

Foram pesquisados os seguintes registros de ensaios clínicos em andamento ou fechados, ainda não-publicados:

- I. Physicians Data Query Protocols (protocolos abertos e fechados; data da última busca: dezembro, 2004);

- II. United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Register of Cancer Trials (protocolos abertos e fechados; data da última busca: dezembro, 2004);
- III. MetaRegister (última busca: dezembro, 2004);
- IV. The National Research Register (NRR) (última busca: dezembro, 2004);
- V. Clinical Trials Register (última busca: dezembro, 2004).

3.4.2.6.1 Estratégias de busca no MEDLINE (PubMed) (anexo 3.13.1)

- 1. randomized controlled trial[pt]
- 2. controlled clinical trial[pt]
- 3. randomized controlled trials[mh]
- 4. random allocation[mh]
- 5. double-blind method[mh]
- 6. single-blind method[mh]
- 7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- 8. clinical trial[pt]
- 9. clinical trials[mh]
- 10. "clinical trial"[tw]

11. singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND mask*[tw] OR
blind*[tw]
12. placebos[mh]
13. placebo*[tw]
14. random*[tw]
15. research design[mh]
16. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #15
17. animal[mh]not human[mh]
18. comparative study [mh]
19. evaluation studies [mh]
20. evaluation studies [tw]
21. follow up studies [mh]
22. prospective studies [mh]
23. prospectiv*[tw] AND stud*[tw] OR trial*[tw]
24. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
25. #24 NOT #17
26. cervix Neoplasms[mh]
27. cervi* [tw] AND tumo*[tw]
28. cervi* [tw] AND neoplas*[tw]
29. cervi* [tw] AND cancer*[tw]

30. cervi* [tw] AND carcino*[tw]
31. Cervix Cancer[mh]
32. Cervix Cancer[tw]
33. #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
34. #25 AND #33
35. Chemotherapy[mh]
36. Chemotherapy[tw]
37. #35 OR #36
38. radiotherapy[mh]
39. radiotherapy [tw]
40. #38 OR #39
41. #37 AND #40
42. #34 AND #41

3.4.2.6.2 Estratégias de busca no MEDLINE (Silver-Platte)

1. Randomized controlled trial.pt.
2. Controlled clinical trial.pt.
3. Randomized controlled trials/

4. random allocation/
5. double-blind method/
6. single-blind method/
7. or/1-6
8. clinical trial.pt.
9. exp clinical trials/
10. (clin\$ adj25 trial\$).ti,ab,sh.
11. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or masks\$)).ti,ab,sh.
12. placebos/
13. placebo\$.ti,ab,sh
14. random\$.ti,ab,sh.
15. Research design/
16. or/8-15
17. (animal not human).sh
18. 16 not 17
19. comparative study.sh
20. exp evaluation studies
21. follow up studies.sh
22. prospective studies
23. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw

24. or/19-23
25. 24 not 17
26. exp Cervix Neoplasms/
27. (cervi\$ adj5 tumor).tw
28. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw
29. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw
30. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw
- 31.exp Cervix Diseases/
32. early cancer.tw.
33. or/26-32
34. exp chemotherapy/
35. exp radiotherapy/
36. chemotherapy.tw
37. radiotherapy.tw
38. or/ 34-37
39. 33 and 38
40. 18 and 24 and 33 and 39

3.4.2.6.3 Estratégias de busca no EMBASE (anexos 3.13.2a e 3.13.2b)

1. Controlled study/or Randomized Controlled trial/
2. double blind procedure/
3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/
7. random\$.tw,hw,mf.
8. latin square.tw,hw,mf.
9. crossover.tw,hw,mf.
10. cross-over.tw,hw,mf.
11. placebo\$.tw,hw,mf.
12. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,mf.
13. (comparativ\$ adj5 trial\$).tw,hw,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).tw,hw,mf.
15. follow up studies.tw,hw,mf.
16. prospective studies
17. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw
18. or/ 1-17

19. animal/ not (human/ and animal/)

20. 18 not 19

21. exp Cervix Neoplasms/

22. (cervi\$ adj5 tumor).tw

23. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw

24. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw

25. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw

26. exp Cervix Diseases/

27. early cancer.tw.

28. exp chemotherapy/

29. exp radiotherapy/

30. chemotherapy.tw

31. radiotherapy.tw

32. or/ 21-27

33. 28 or 30

34. 29 or 31

35. 20 and 32 and 33 and 34

36. radiation therapy.tw.

37. 34 or 36

38. 20 and 32 and 33 and 37

3.4.2.6.4 Estratégias de busca nos bancos de dados de ensaios clínicos em andamento ou fechados, ainda não-publicados

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave:

- I. cervix cancer;
- II. cervical cancer;
- III. adjuvant radiotherapy;
- IV. adjuvant chemotherapy.

3.4.2.6.5 Busca manual em resumos de Congressos

As citações de publicações relevantes e resumos de Congressos também foram buscadas. Os anais e as revistas procuradas foram as seguintes:

- Gynecologic Oncology;
- International Journal of Gynecological Cancer;
- British Journal of Cancer;
- British Cancer Research Meeting;
- Annual Meeting of the International Gynecologic Cancer Society;
- Annual Meeting of the American Society of Gynecologic Oncology;

- Annual Meeting of European Society of Medical Oncology (ESMO);
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO);
- Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO).

Foi realizada busca em bancos de dados de estudos em andamento no The British Library Index to Conference Proceedings (<http://www.bl.uk/>), com o uso das seguintes palavras-chave:

- cervix cancer
- cervical cancer

3.4.3 Avaliação da elegibilidade dos estudos

Todos os estudos foram avaliados por duas revisoras (DDR, LRM) para pontuação dos critérios de elegibilidade e de qualidade de cada estudo. A avaliação foi realizada de maneira independente e as revisoras estavam cegadas para o nome dos autores e das Instituições. Não houve discordâncias entre as revisoras.

Quando os artigos continham pouca informação, era feito contato com os autores, na tentativa de obtenção dados adicionais.

3.4.4 Avaliação da qualidade dos estudos

A análise da qualidade da alocação e do cegamento dos estudos foi feita de acordo com as recomendações da *Cochrane* (15): adequada (A), incerta (B), inadequada (C) (anexo 3.13.3). Utilizou-se também os níveis de evidência e os graus de recomendação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (anexo 3.13.3).

Cada critério analisado foi classificado como realizado, não realizado ou incerto. Os critérios avaliados foram:

- adequação da randomização;
- métodos de avaliação dos desfechos primários;
- inclusão/exclusão de pacientes;
- seguimento de pacientes.

Os formulários de avaliação dos estudos foram preenchidos de maneira independente pelas revisoras.

3.4.5 Extração dos dados

Foi utilizado um formulário padrão para a extração dos dados (anexo3.13.4). Os itens analisados foram estadiamento do câncer, alocação das participantes, razões para exclusão, tipos de toxicidade, recorrências e período de seguimento. Detalhes a respeito das intervenções também foram avaliados: tipo de procedimento cirúrgico, dose e duração total da radioterapia e tipo e dose da quimioterapia. Foram procurados dados a respeito de qualidade de vida.

3.4.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada de acordo com as recomendações do *Cochrane Gynaecological Cancer Group* (15). Foi utilizado o programa *Review Manager 4.2.7[®]* (*RevMan*).

Para as variáveis categóricas (sobrevida global, sobrevida livre de doença, recorrências e toxicidades) foram elaboradas tabelas 2x2. Os desfechos foram relatados de acordo com o grupo original de randomização das pacientes. Os riscos de morte e de progressão da doença foram analisados após 48 meses, utilizando-se dados obtidos através do material publicado.

A presença de heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através do teste de Qui-quadrado. Foi utilizado um valor-p menor do que 0,10 para indicar

presença de heterogeneidade, uma vez que haviam poucos estudos sendo analisados (16). Os desfechos foram agrupados quando não se encontrou heterogeneidade. Não foi possível utilizar o gráfico “funnel plot” para auxiliar na detecção de vieses de publicação ou de heterogeneidade devido à pequena quantidade de estudos elegíveis para esta revisão sistemática (17).

Os resultados foram expressos em azares proporcionais (“hazard ratios”), com intervalos de confiança de 95%. Os resultados dos estudos foram combinados utilizando-se o método de Mantel-Haenszel, modificado por Peto, para eventos dicotômicos, com modelo de efeitos fixos (18).

Um aumento na probabilidade de um desfecho em particular aparece no lado direito do centro do gráfico da meta-análise e uma diminuição na probabilidade de um desfecho aparece no lado esquerdo do centro do gráfico.

3.5 Resultados

3.5.1 Descrição dos estudos

De um total de 716 estudos encontrados após a realização das estratégias de busca, 678 foram excluídos após análise de seus títulos e de seus resumos (figura 3.12.1). Trinta e oito estudos foram inicialmente selecionados, dos quais 36 foram excluídos: 17 eram estudos retrospectivos (19) (2;9;20-25) (3;11;12) (13;14;26-28), 9 eram estudos de fase II (6;29-36), 2 eram ensaios clínicos não-randomizados (37;38) e 8 eram ensaios clínicos randomizados que não preencheram os critérios de seleção (10;12;29;39-43).

Foi necessário traduzir apenas 1 artigo em alemão, para avaliação do seu potencial para inclusão.

Apenas 2 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 1992 e 2000 preencheram os critérios de inclusão para esta revisão sistemática (44;45) (tabela 3.11.2).

3.5.2 Estudos excluídos

- Richter 1982: o esquema de quimioterapia do grupo intervenção não incluiu cisplatina;

- Kemnitz 1991: incluiu câncer de colo uterino em estágio IIB na análise;
- Kato 1994: o grupo controle recebeu apenas quimioterapia como tratamento adjuvante;
- Curtin 1996: o grupo controle recebeu apenas quimioterapia como tratamento adjuvante; houve perda de 19% das pacientes da análise final;
- Lai 1998: mais de 70% das pacientes foram perdidas após a randomização;
- Morris 1999: incluiu câncer de colo uterino em estágio IIB na análise;
- Lahousen 1999: o grupo controle recebeu apenas quimioterapia como tratamento adjuvante; o esquema de quimioterapia do grupo intervenção não incluiu cisplatina; câncer de colo uterino em estágio IIB foi incluído na análise;
- Yamamoto 2004: incluiu câncer de colo uterino em estágio IIB na análise; o esquema de quimioterapia do grupo intervenção não incluiu cisplatina.

Com o objetivo de incluir na meta-análise os 2 estudos que haviam analisado pacientes em estágio IIB (Kemnitz 1991 e Morris 1999), foram enviados e-mails para os autores dos respectivos artigos solicitando dados individuais das pacientes em estágio IB e IIA. Os 2 autores contatados

enviaram respostas: Dr. Kemnitz (Kemnitz 1991) prontificou-se a procurar os dados individuais das pacientes, mas não obtivemos resposta até o momento da finalização deste manuscrito; Dr. Grigsby (Morris 1999) não pôde nos auxiliar por não possuir mais os dados (anexo 13.3.5). Embora não tenhamos incluído o estudo do Dr. Lahousen na meta-análise, ele contribuiu gentilmente enviando os dados individuais de pacientes com câncer de colo uterino em estádios IB e IIA de seu estudo, para nossa apreciação.

3.5.3 Estudos em andamento

Foram encontrados 2 estudos em andamento:

- Protocolo CE04 do MRC (*Medical Research Council*) / Protocolo 55954 do EORTC - A randomised phase III study of chemotherapy and radiotherapy vs radiotherapy alone as adjuvant treatment to patients with node positive stages IB or IIA cervix cancer;
- Protocolo CE3005 do MRC - A prospective randomised trial of adjuvant chemotherapy in node positive early stage carcinoma of the cervix.

Foram enviados e-mails solicitando dados a respeito do andamento do estudo CE04 para Sra. Sarah Wheeler, Sra. Claire Amos, Dr. Peter Blake, Dr.

Murray, Dr. Jan Baptist Vermorken e Sra. Zoë Coombe. Dr Blake e Dr. Vermorken responderam as mensagens explicando que o estudo em questão não teve andamento devido à dificuldade de alocação das pacientes.

Foram enviados e-mails solicitando dados a respeito do andamento do estudo CE3005 para a Coordenação do *Committee on Cancer Research* (UKCCCR) e para a Sra. Claire Dawson, mas não obtivemos resposta até o momento da finalização deste manuscrito.

3.5.4 Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática

3.5.4.1 Locais de realização dos estudos

Os 2 estudos foram multicêntricos. Um deles foi desenvolvido na Austrália, com a participação de 15 Instituições (Sydney, Melbourne, Brisbane, Adelaide e Perth) (44) e o outro foi realizado nos Estados Unidos da América, com a participação do *Southwest Oncology Group*, do *Gynecologic Oncology Group* e do *Radiation Therapy Oncology Group*; as pacientes foram provenientes de 9 Instituições (Seattle, Winston-Salem, Washington, Irvine, Los Angeles, Quebec, St Louis, Webster, and Tucson) (45) (tabela 3.11.2).

3.5.4.2 Participantes

Todas as mulheres incluídas nos estudos possuíam câncer de colo uterino histologicamente comprovado, em estádios IA₂-IIA e haviam sido primariamente tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica. As pacientes foram selecionadas quando possuíam um ou mais dos seguintes fatores: metástases em linfonodos pélvicos confirmadas histologicamente, envolvimento metastático microscópico de paramétrio, ou margens cirúrgicas comprometidas.

3.5.4.3. Delineamento dos estudos

Os 2 estudos eram ensaios clínicos randomizados.

3.5.4.4 Intervenções

Os grupos de intervenção receberam tratamento quimioterápico da seguinte forma:

- Tattersall 1992: cisplatina 50mg/m², vinblastina 4mg/m² e bleomicina 15mg, todas via intravenosa no dia 1; a bleomicina era administrada

em 15mg via intramuscular nos dias 8 e 15; o ciclo era repetido no dia 22. O total de ciclos de quimioterapia previstos era 3. A radioterapia pélvica era iniciada durante a 8ª semana após o início da quimioterapia;

- Petters 2000: o tratamento quimioterápico iniciava no 1º dia de radioterapia e consistia em cisplatina 70mg/m² via intravenosa, em 2h no dia 1 e 5-fluorouracil 1000mg/m² por dia em infusão intravenosa contínua por 96h (dias 1 ao 4). O 2º ciclo de quimioterapia iniciava no dia 22 e o 3º e o 4º ciclos eram agendados após o término da radioterapia, com início nos dias 43 e 64, respectivamente.

O grupo controle dos 2 estudos recebeu radioterapia, de acordo com protocolos institucionais:

- Tattersall 1992: cada Instituição que entrava no estudo possuía o seu próprio protocolo de radioterapia; no entanto, não houve menção a tais protocolos no estudo; embora tenha havido variações entre as Instituições, uma dose total de 40 a 55 Gy foi dada em toda a pelve, durante 4 a 5 semanas;
- Peters 2000: a radioterapia consistiu em 1,7 Gy por dia, nos dias 1 a 5 de cada semana, em um total de 29 frações (49,3 Gy); a radioterapia pélvica foi administrada em 4 planos; as pacientes com metástases para os linfonodos ilíacos comuns altos também

recebiam tratamento nos campos para-aórticos, com dose de 1,5 Gy por dia, nos dias 1 a 5 de cada semana, em um total de 30 frações. A fonte de radiação foi de no mínimo 4MeV. Braquiterapia não foi permitida.

3.5.4.5 Desfechos

A sobrevida global foi relatada nos 2 estudos (44;45). No entanto, um dos estudos estratificou a sobrevida global de acordo com o número de linfonodos pélvicos com metástases e não de acordo com os grupos de randomização (44). O outro estudo estratificou a sobrevida global de acordo com o tipo histológico do tumor e também conforme os grupos de randomização (45). A sobrevida livre de progressão e as recorrências local, distante e global foram relatadas nos 2 estudos (44;45). Foi possível obter dados a respeito de toxicidade aguda graus 3 e 4 apenas de um dos estudos (45). Nenhum dos estudos realizou medidas de qualidade de vida.

3.5.4.6 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os 2 estudos eram ensaios clínicos randomizados. Tattersall e col. (44) fez a randomização através de uma central, enquanto Peters e col, (45) não mencionaram como foi feita a randomização.

Os critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos apenas em um dos estudos (45).

Apenas um dos estudos apresentou o cálculo de tamanho amostral que justificava o tamanho da amostra (45). O estudo de Tattersall e col. (44) foi fechado após 5 anos de randomização devido a dificuldades no recrutamento das pacientes.

Os 2 estudos realizaram análises estatísticas por intenção de tratar.

3.5.5 Resultados da revisão sistemática quantitativa (tabela 3.11.3)

Dois ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de seleção, incluindo um total de 314 pacientes (44;45) (tabela 3.11.2). Com o objetivo de solicitar informações que não estavam disponíveis nas publicações, foram enviadas mensagens (e-mails) para os autores. Até o momento da finalização deste manuscrito, nenhum deles havia respondido.

Sobrevida global: as pacientes do grupo de intervenção apresentaram diminuição significativa no risco de morte em 48 meses (*hazard ratio* 0,43; intervalo de confiança – IC 95% 0,25 – 0,76), o que representou uma redução de 57% no risco de morte e um benefício absoluto de 17% em 48 meses (figura 3.12.2). Como apenas 1 estudo avaliou este desfecho, não foi possível realizar o teste de heterogeneidade. Com este resultado, o número necessário de pacientes que deveriam receber a intervenção (tratamento com quimioterapia e radioterapia adjuvantes), para que se deixasse mais 1 paciente viva, em 48 meses (NNT em 48 meses), foi 6 (IC 95% 3 a 20).

Sobrevida livre de progressão: os 2 estudos forneceram dados a respeito da progressão do tumor após um seguimento de 48 meses. Os resultados favoreceram o grupo da intervenção. Em 48 meses, o risco para sobrevida livre de progressão foi estimado em 0,45 (IC 95% 0,28 - 0,74), o que representou uma redução de 55% na razão de chances de progressão da doença e um benefício absoluto de 17% (figura 3.12.3). Não houve heterogeneidade entre os estudos (teste de qui-quadrado: 0,09; $p=0,76$). Com este resultado, o NNT para

que se deixasse mais 1 paciente livre de doença, em 48 meses, foi 6 (IC 95% 3 a 17).

Recorrência local: a recorrência local em 48 meses foi menor no grupo da intervenção (*hazard ratio* 0,50; IC 95% 0,26 – 0,98) (figura 3.12.4). Houve heterogeneidade entre os estudos (teste de qui-quadrado: 5,01; $p=0,03$; I^2 : 80,1%).

Recorrência à distância: o risco de recorrência à distância não foi diferente entre os dois grupos de tratamento (*hazard ratio* 0,74; IC 95% 0,36 – 1,52) (figura 3.12.5). Não houve heterogeneidade entre os estudos (teste de qui-quadrado: 0,60; $p=0,44$).

Recorrência global: a recorrência global favoreceu o grupo de intervenção, com razão de chances de 0,54 (IC 95% 0,33 – 0,90) em 48 meses (figura 3.12.6). Este resultado representa uma redução de 46% na chance de progressão da doença, com benefício absoluto de 12% em 48 meses. Houve heterogeneidade entre os estudos (teste de qui-quadrado: 5,34; $p=0,02$; I^2 : 81,3%). Com este resultado, o NNT para que se deixasse mais 1 paciente viva sem doença, em 48 meses, foi 8 (IC 95% 4 a 50).

Toxicidade do tratamento: a razão de chances (RC) para toxicidade grau 3 foi maior no grupo que recebeu quimioterapia (RC pelo método de Peto 5,19; IC 95% 2,90 – 9,29), da mesma forma que a razão de chances para toxicidade grau 4 (RC pelo método de Peto 4,62; IC 95% 1,96 - 10,86) (figuras 3.12.7 e 3.12.8).

3.6 Discussão

Esta revisão sistemática agrupou dados de 314 pacientes provenientes de 2 ensaios clínicos randomizados, que compararam quimioterapia e radioterapia adjuvantes com radioterapia adjuvante apenas no tratamento de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais e fatores de risco para recidiva da doença. Os resultados evidenciaram que a adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante associou-se a significativo aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de doença, com benefícios absolutos em 48 meses de 17% para cada desfecho. Além disso, houve diminuição nas taxas de recorrência no grupo da intervenção. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao risco de recorrência à distância em 48 meses.

Resultados semelhantes foram encontrados em uma revisão sistemática que avaliou o tratamento concomitante com quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer de colo de útero localmente avançado (47) No estudo de Tattersall e col. (44) a quimioterapia foi administrada antes do tratamento radioterápico e no estudo de Peters e col. (45) quimioterapia e radioterapia foram administradas de maneira concomitante. É bem estabelecido o efeito sinérgico da cisplatina quando administrada de forma concomitante ao tratamento radioterápico (46). Provavelmente isto explique o fato do estudo de Tattersall não ter encontrado diferenças entre os grupos em relação à recorrência local, uma vez que a administração concomitante de quimioterapia com cisplatina e radioterapia possui importante efeito no tratamento local dos

tumores de colo uterino. No entanto, devido ao pequeno número de pacientes no estudo que avaliou o tratamento seqüencial (44), não foi possível concluir que impacto essa modalidade realmente teve sobre os desfechos.

Os estudos analisados nesta revisão sistemática incluíram pacientes com câncer de colo uterino em estágio IB₂. Atualmente, é reconhecido que o tratamento deste estágio não deve ser primariamente cirúrgico. A administração de radioterapia e quimioterapia concomitantes aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão das pacientes com tumores localmente avançados, incluindo neste grupo os estádios IB₂ (47). Talvez a exclusão das pacientes com tumores de 4cm ou mais pudesse levar a resultados ainda melhores.

Apenas as taxas totais de recorrência local e à distância foram apresentadas nos estudos analisados, ao invés de dados relacionados ao tempo (do inglês “time-to-event data”), como tempo decorrido até a recorrência ou casos censurados. Desta forma, foi possível calcular apenas o risco associado às taxas de recorrência nos grupos controle e intervenção. Foram encontradas diferenças entre os grupos nas taxas de recorrência local e global, mas não nas de recorrência à distância. Estes resultados diferiram dos encontrados na meta-análise de câncer de colo uterino localmente avançado, onde houve significativa redução na taxa de metástases à distância no grupo que recebeu tratamento combinado (47). Ainda, analisando os resultados para câncer localmente avançado, os estudos que avaliaram quimioterapia à base de platinas mostraram redução de 40% no risco de falha à distância. No

entanto, apenas 1 dos 8 estudos analisados para este desfecho incluiu pacientes com tumores em estádios iniciais. Talvez isso possa sugerir que pacientes com tumores mais avançados possam ter maior benefício na redução da disseminação da doença com a adição de quimioterapia do que pacientes com tumores em estádios iniciais, uma vez que estes últimos estão sob menor risco de desenvolver metástases do que os primeiros. No entanto, não podemos responder a esta questão apenas com os estudos analisados nesta revisão sistemática, pois não houve poder estatístico suficiente para oportunizar o cálculo da recorrência à distância.

Ao analisarmos as informações a respeito da distribuição da toxicidade, obtidas a partir de 1 estudo (45), encontramos maior frequência de toxicidades graus 3 e 4 no grupo que recebeu quimioterapia. Na meta-análise de Green e col. (47), as toxicidades agudas mais frequentes no grupo que recebeu quimioterapia concomitante à radioterapia foram hematológicas e gastrintestinais. A toxicidade da quimioterapia pode prejudicar o tratamento se levar ao aumento do período de tempo da radioterapia: o controle da doença local pode decrescer em 1% ao dia quando o tratamento radioterápico durar mais do que 7 semanas (48). Nesta revisão sistemática, não analisamos as toxicidades tardias. Embora os efeitos adversos agudos sejam, geralmente, de curta duração e reversíveis com o manejo médico (42), as complicações tardias da radioterapia podem levar a danos de difícil manejo ou irreversíveis, com prejuízo permanente na qualidade de vida. De acordo com Green e col. (47), detalhes a respeito de toxicidade tardia são esparsos e as evidências são

insuficientes para afirmarmos que o tratamento combinado com quimio e radioterapia aumenta a toxicidade tardia.

Não foi possível avaliar a qualidade de vida devido à ausência de dados a este respeito, nos estudos. A preocupação com a qualidade de vida na prática oncológica iniciou em 1949, quando Karnofsky e Burchenal desenvolveram uma escala clínica quantificando o desempenho funcional de pacientes com câncer (49;50). Nas últimas décadas, houve um aumento no interesse em avaliar sistematicamente a qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos a novos tratamentos, através da utilização de medidas padronizadas (51;52), com o objetivo de avaliar o benefício destas novas modalidades terapêuticas. Atualmente, temos dificuldade de encontrar, na literatura, ensaios clínicos avaliando o tratamento de câncer de colo uterino em estádios iniciais que incluam medidas de qualidade de vida das pacientes.

A principal limitação desta revisão sistemática foi o limitado número de estudos randomizados passíveis de inclusão na análise e, conseqüentemente, o pequeno tamanho da amostra total. É possível que o número de pacientes alocadas decorra da procedência dos estudos, os quais foram realizados em países desenvolvidos. Na Austrália, local onde Tattersall e col. alocaram as pacientes, a incidência e a mortalidade por câncer de colo uterino estão em declínio (53), principalmente devido à implementação no rastreamento de lesões pré-malignas do colo do útero e de seu tratamento precoce. Apenas 43 novos casos de câncer cervical invasor foram diagnosticados em 2001, no sul da Austrália. A incidência de câncer cervical sofreu redução de 38% entre os

anos de 1997-1999, em comparação ao período de 1977-1981 (54). Da mesma forma, a incidência em 2001 obteve declínio de 25% em relação àquela vista em 1998-2000. O mesmo quadro é visto nos Estados Unidos da América, onde a incidência de câncer cervical apresentou queda de 13,4/100.000 mulheres em 1975-1979 para 7,6/100.000 mulheres no ano 2000 (55). Nos países em desenvolvimento, por outro lado, os números são marcadamente distintos daqueles dos países desenvolvidos, com incidências de câncer de colo uterino tão altas quanto 58,1/100.000 mulheres e 31,3/100.000 mulheres na Bolívia e no Brasil, respectivamente (56).

Os 2 estudos analisados nesta revisão sistemática realizaram análise estatística por intenção de tratar, método este que minimiza erros sistemáticos nas comparações (57-59).

Outro componente importante de uma revisão sistemática é a identificação de estudos relevantes. Vieses de publicação podem ser um problema no que diz respeito a esta questão, uma vez que a probabilidade de encontrarmos estudos está relacionada, ao menos em parte, aos seus resultados. Uma maneira de investigar se uma revisão sistemática está sujeita a viés de publicação é preparar um gráfico “funnel plot” e verificar se há sinais de assimetria no mesmo (17). Um gráfico “funnel plot” analisa o efeito do tratamento (colocado no eixo das abscissas) e a medida do tamanho dos estudos (colocada no eixo das ordenadas). Na presente revisão sistemática, não foi possível avaliar a presença de vieses de publicação utilizando-se este

método, devido à pequena quantidade de estudos (um gráfico “funnel plot” tem utilidade quando há 10 estudos ou mais na análise) (60-63).

Com a intenção de minimizar possíveis vieses de publicação, foi realizada a busca de ensaios clínicos em andamento (64-67); foram encontrados 2 ensaios clínicos registrados e foi tentado contato com os pesquisadores responsáveis através de e-mails. Recebemos a resposta de que um dos estudos havia sido cancelado, devido a dificuldades em alocar pacientes com câncer de colo uterino (anexo 3.13.5). Até o término deste manuscrito, não recebemos retorno a respeito da situação do outro estudo.

Não foi possível realizar análise de sensibilidade devido ao pequeno número de estudos avaliados. A análise de sensibilidade deve ser utilizada para avaliar a consistência dos resultados encontrados de acordo com os métodos utilizados e a decisão tomada. Quanto mais imutáveis na análise de sensibilidade forem os resultados encontrados, mais confiáveis eles serão (68).

Desta forma, é proposto que um maior número de pacientes seja incluído em ensaios clínicos multicêntricos que avaliem o tratamento adjuvante do câncer de colo uterino em estádios iniciais, com fatores de risco para recidiva. Para isto, parece atrativo incluir nos estudos pacientes provenientes de países que possuem elevadas incidências de câncer de colo uterino. Também é importante avaliar desfechos como toxicidade tardia e qualidade de vida e excluir pacientes com estágio IB₂, uma vez que estes casos devem ser tratados de maneira não-cirúrgica inicialmente, com quimioterapia e radioterapia concomitantes.

3.7 Conclusão dos revisores

Nesta revisão sistemática, as evidências sugerem haver benefício clínico com a adição de quimioterapia ao tratamento adjuvante radioterápico de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais e fatores de risco para recorrência. No entanto, as evidências são limitadas devido ao pequeno número de pacientes incluídas nos estudos e ao curto período de seguimento.

3.8 Implicações práticas dos resultados

Há a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados nesta área, com um maior número de pacientes, para que os desfechos possam ser adequadamente avaliados.

3.9 Implicações dos resultados para pesquisas futuras

Existem muito poucos estudos randomizados avaliando o tratamento do câncer de colo uterino em estádios iniciais, provavelmente devido às dificuldades na obtenção de casos. O câncer de colo uterino é mais prevalente

e incidente nos países em desenvolvimento, os quais não costumam dispor com facilidade de grandes quantidades de verbas de pesquisa. Desta forma, ensaios clínicos randomizados de grande porte tornam-se uma tarefa de difícil elaboração e execução nestes locais.

Ainda há espaço para estudos futuros que avaliem o tratamento do câncer de colo uterino em estádios iniciais com fatores de risco para recorrência. Deve-se ter cuidado na escolha do grupo controle, uma vez que é imperativo o uso de radioterapia nestas situações, e na escolha da combinação de tratamentos do grupo de intervenção (quimioterapia concomitante ou seqüencial à radioterapia; tipos e doses de quimioterapia). Além disso, a avaliação da qualidade de vida é um aspecto muito importante na avaliação de qualquer tratamento novo, e esforços devem ser realizados para a inclusão deste desfecho nas pesquisas. Informações a respeito de toxicidade tardia também são escassas, devendo ser incluídas em estudos futuros.

É intenção dos revisores a atualização desta revisão sistemática a cada 2 anos.

3.10 Referências bibliográficas

- (1) Im SS, Im SS. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):659-672.
- (2) Ikeda M, Teshima K, Noda K et al. [Long-term administration of carmofur as a post-operative adjuvant chemotherapy for cervical adenocarcinoma. Cervical Adenocarcinoma Cooperative Research Association]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(12):1967-1974.
- (3) Park TK. Adjuvant therapy in cervical cancer patients with high risk factors. *Yonsei Med J* 1997; 38(5):255-260.
- (4) Lai CH, Hong JH, Hsueh S et al. 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* 1999; 85(7):1537-1546.
- (5) Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):458-464.
- (6) Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS et al. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG score - A pilot study. *Annals of the Academy of Medicine* 2004; 33(4):467-472.
- (7) Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-262.
- (8) Monk BJ, Cha DS, Walker JL et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4-9.
- (9) Wertheim MS, Hakes TB, Doghestani AN. 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* 1985; 3:912-916.
- (10) Kato T, Yakushiji M, Yamabe T et al. [A multicenter cooperative study on supplementary chemotherapy of uterocervical cancer. The Kyushu UFT Study Group of Uterocervical Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21:1221-1227.

- (11) Thomas GM. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21:77-86.
- (12) Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10.
- (13) Lin H, ChangChien CC, Chang SY, Leung SW. Survival advantages and complications of adjuvant therapy in early-stage cervical cancer with pelvic node metastasis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21:390-383.
- (14) Mossa B, Framarino ML, Napolitano C, Marziani R, Imperato F, Marzetti L. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:33-40.
- (15) Alderson P, Green S, Higgins JPT. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated December 2003]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- (16) Alderson P, Green S. Diversity and heterogeneity. *Cochrane Collaboration open learning material for reviewers version 1.1. Section 13.* 2002. Ref Type: Electronic Citation
- (17) Alderson P, Green S, Higgins JPT. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]. The Cochrane Library Issue 1. 31-1-2004. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd. Ref Type: Electronic Citation
- (18) Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results. Alderson P, Green S, Higgins J, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated December 2003]. The Cochrane Library Section 8. 2004. John Wiley & Sons, Ltd. Ref Type: Electronic Citation
- (19) Tamura H, Ozawa M, Ogura T. Five and ten year follow-up results of patients with cervical cancer in controlled clinical trials of adjuvant chemotherapy to surgery or radiotherapy. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* 1979; 11:2051.
- (20) Nitz U, Roth SL, Mosny D. The value of adjuvant radio- or chemotherapy after primary surgical therapy of cervix cancer. 2. Adjuvant chemotherapy of cervix cancer. *Gynakologe* 1994; 27:95-98.
- (21) Wada K, Koyama M, Iijima Y et al. Usefulness of adjuvant chemotherapy with antimetabolites for cervical invasive cancer. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica* 1995; 47:244-248.
- (22) Ng HT, Yuan CC, Kan YY, Ho ES, Yen MS, Chao KC. An evaluation of chemotherapy in patients with cancer of the cervix and lymph node metastases. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256:1-4.

- (23) Russell AH. Adjuvant postoperative radiation: What size target? *Gynecologic Oncology* 1995; 58:1-3.
- (24) Shimizu Y. [Chemotherapy in the management of advanced or high risk cervical cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(9):1152-1162.
- (25) Morton GC, Morton GC. Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:17-20.
- (26) Sivanesaratnam V. Adjuvant chemotherapy in "high risk" patients after Wertheim hysterectomy-10-year survivals. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 1998(27):-622.
- (27) Samlal RA, van der Velden J. Early cervical carcinoma: how to manage high-risk patients after radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85:137-139.
- (28) Hainsgen G, Dunst J. Adjuvant pelvic radiation and chemotherapy for cervical cancer. *Zentralblatt fur Gynakologie* 2001; 123:280-285.
- (29) Lahousen M, Haas J, Pickel H et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter. *Gynecol Oncol* 1999; 77:340-341.
- (30) Stumpfe M, Maassen V, Baltzer J. [Initial results of adjuvant chemotherapy of operated cervix cancer]. *Gynakol Rundsch* 1991; 31:235-237.
- (31) Zanetta G, Colombo A, Milani R, Placa F, Mangioni C. Long-term results of sequential postoperative treatment with vincristine, bleomycin, mitomycin c, cisplatin and radiotherapy after surgery for high- risk patients with cervical carcinoma stage IB-IIA. *Int Journal Gynecol Cancer* 1995; 5:40-44.
- (32) Dimpfl T, Stumpfe M, Baltzer J, Genz T. [Results of adjuvant chemotherapy of operated high risk cervix carcinoma]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56:517-519.
- (33) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:977-981.
- (34) Blohmer JU, Paepke S, Bohmer D et al. [Adjuvant chemotherapy of cervix carcinoma--results of a phase II study]. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:286-291.
- (35) Hansgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. [Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study]. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:71-77.

- (36) Strauss HG, Kuhnt T, Laban C et al. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:378-385.
- (37) Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:377-379.
- (38) Park TK, Kim SN, Kwon JY, Mo HJ. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:475-482.
- (39) Richter P. About the value of adjuvant chemotherapy in advanced cancer. First results of a prospective randomized study. *Archiv fur Geschwulstforschung* 1982; 52:117-122.
- (40) Kemnitz T, Krafft W, Glaser F, Schirmer A. [Efficacy of adjuvant chemotherapy in metastasizing cervix carcinoma. A pilot study]. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113:777-781.
- (41) Lai CH, Tang SG, Chang TC et al. Implications of a failed prospective trial of adjuvant therapy after radical hysterectomy for stage Ib-IIa cervical carcinoma with pelvic node metastases. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21:291-299.
- (42) Morris M, Eifel PJ, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
- (43) Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K et al. Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report. *Int J Oncol* 2004; 24:1175-1179.
- (44) Tattersall MH, 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. *Gynecol Oncol* 1992; 46:176-181.
- (45) Peters WAI, Liu PY, Barrett R. 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.
- (46) Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 21:123-126.
- (47) Green J, Kirwan J, Tierney J et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review). The

Cochrane Library [4]. 2004. Oxford: Update Software. Ref Type: Electronic Citation

(48) Perez CA, Grigsby PW, Castro Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1995; 32:1275-1288.

(49) Karnofsky DA, Burchenal JH. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. In: Macleod CM, editor. New York: Columbia University Press, 1949.

(50) Schag CA, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2:187.

(51) Ganz PA. Quality of life and the patient with cancer: Individual and policy implications. *Cancer* 1994; 74:1445.

(52) Sloan JA, Cella D, Frost M. Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:367.

(53) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977 to 2001. Incidence and mortality 2001. Analysed by type and geographical location. Twenty-five years of data. Adelaide: South Australian Cancer Registry. Epidemiology Branch, 2003.

(54) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival, 1977-2000. Incidence and mortality, 2000. Adelaide: Openbook Publishers, 2001.

(55) Surveillance EaERSP. SEER Public-Use 1973-2001. National Cancer Institute, editor. National Cancer Institute . 2004. Ref Type: Electronic Citation

(56) Pan American Health Organisation. Regional Core Health Data Initiative. *Epidemiological Bulletin* 2003;14-15.

(57) Altman DG. Randomisation. *British Medical Journal* 1991; 302:1481-1482.

(58) Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21:167-189.

(59) Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and the lost and the wayward. *Lancet* 2002; 359:781-785.

(60) Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. *J Roy Stat Soc A* 1988; 151:419-463.

- (61) Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:107-115.
- (62) Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; 263:374-368.
- (63) Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337:867-872.
- (64) Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986; 4:1529-1541.
- (65) Dickersin K. Report from the panel on the Case for Registers of Clinical Trials at the Eighth Annual Meeting of the Society for Clinical Trials. *Controlled ClinTrials* 1988; 9:76-81.
- (66) Anonymous. Making clinical trialists register. *Lancet* 1991; 338:244-245.
- (67) Dickersin K. Keeping posted. Why register clinical trials? - revisited. *Controlled Clin Trials* 1992; 13:170-177.
- (68) Sutton AJ, Abrams KR, Jones R, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chapter 9. Sensitivity analysis. Chichester: John Willey & Sons LTD, 2000.

3.11 Tabelas

Tabela 3.11.1 – Critérios de toxicidade comum do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de acordo com os desfechos analisados

(<http://www.ecog.org/general/ctc.pdf>)

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--|--|--|--|
| Anemia (Hemoglobina, Hb, em g/dl) | ≥ 10.0 | 8.0 – 9.9 | 6.5 – 7.9 | < 6.5 |
| Neutropenia (/mm³) | 1,500 – 1,999 | 1,000 – 1,499 | 500 – 999 | < 500 |
| Infecção | Leve | Moderada, localizada | Grave, sistêmica | Potencialmente letal, sepse |
| Diarréia | 2-3 evacuações/dia | 4-6 evacuações/dia ou evacuações noturnas ou cólicas moderadas | 7-9 evacuações/dia ou incontinência fecal ou cólicas graves | ≥ 10 evacuações/dia ou evacuações aquosas ou necessidade de suporte parenteral |
| Vômitos | 1 episódio em 24h | 2-5 episódios em 24h | 6-10 episódios em 24h | > 10 episódios em 24h ou necessidade de suporte parenteral |
| Mucosite | Úlceras ou eritema indolores ou leve desconforto | Eritema, edema ou úlceras dolorosos, mas capaz de alimentar-se | Eritema, edema ou úlceras dolorosos, não é capaz de se alimentar | Necessidade de suporte parenteral |

Tabela 3.11.2 – Estudos incluídos

| Estudo (autor, ano) | Métodos | Participantes | Intervenções | Desfechos | Qualidade do estudo |
|----------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|
| Peters 2000 | ECR | 243 | QT+RT vs. RT apenas | SG, SLP | B |
| Tattersall 1992 | ECR | 71 | QT+RT vs. RT apenas | SLP | B |

ECR: ensaio clínico randomizado

QT: quimioterapia

RT: radioterapia

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida livre de progressão

Tabela 3.11.3 – Resumo dos resultados da meta-análise

| Desfecho | Número de estudos | Participantes | Método estatístico | Estimativa de efeito (HR) 95%IC | Número necessário para tratar 95%IC | Benefício absoluto | Teste de heterogeneidade | Teste para efeito global |
|-------------------------------|-------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--|--------------------|--|--------------------------|
| Sobrevida global | 1 | 243 | Peto OR, 95% IC | 0,43 [0,25-0,76] | 6 [3-20] | 0,17 | ND | z = 2,89 p = 0,004 |
| Sobrevida livre de progressão | 2 | 314 | Peto OR, 95% IC | 0,45 [0,28-0,74] | 6 [3-17] | 0,17 | Chi ² = 0,09 df = 1 (p=0,76) I ² = 0% | z = 3,19 p = 0,001 |
| Recorrência global | 2 | 314 | Peto OR, 95% IC | 0,54 [0,33-0,90] | 8 [4-50] | 0,12 | Chi ² = 5,34 df = 1 (p=0,02) I ² = 81,3% | z = 2,39 p = 0,02 |
| Recorrência local | 2 | 314 | Peto OR, 95% IC | 0,50 [0,26-0,98] | ND | 0,07 | Chi ² = 5,01 df = 1 (p=0,03) I ² = 80,1% | z = 2,00 p = 0,04 |
| Recorrência à distância | 2 | 314 | Peto OR, 95% IC | 0,74 [0,36-1,52] | ND | ND | Chi ² = 0,60 df = 1 (p=0,44) I ² = 0% | z = 0,82 p = 0,41 |
| Toxicidade grau 3 | 1 | 243 | Peto OR, 95% IC | 5,19 [2,90-9,29] | ND | ND | ND | z = 5,54 p < 0,00001 |
| Toxicidade grau 4 | 1 | 243 | Peto OR, 95% IC | 4,62 [1,96-10,89] | ND | ND | ND | z = 3,49 p = 0,0005 |

ND: não disponível; HR: hazard ratio; Peto OR: razão de chances pelo método de Peto; Chi²: teste de Qui-quadrado

Tabela 3.11.4 Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO (Greene e col. AJCC. 6ª ed, 2004; Benedet et al. Int J Gynecol Obstet 2000;70:209-62.)

| Tumor primário (T) | | |
|--------------------|-----------------|--|
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| TX | | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | 0 | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | I | Carcinoma cervical confinado ao útero (extensão para o corpo deve ser desconsiderada) |
| T1a | IA | Carcinoma invasor diagnosticado apenas por microscopia. Invasão do estroma com profundidade máxima de 5,0mm (medida a partir da base do epitélio) e propagação horizontal de 7,0mm ou menos. Envolvimento de espaços vasculares, venosos ou linfáticos, não afeta a classificação. |
| T1a1 | IA1 | Invasão de estroma com 3,0mm ou menos e propagação horizontal de 7,0mm ou menos |
| T1a2 | IA ₂ | Invasão de estroma com mais de 3,0mm, mas menos de 5,0 mm e propagação horizontal de 7,0mm ou menos. |
| T1b | IB | Lesão clinicamente visível confinada ao colo do útero, ou lesão microscópica maior que T1a/IA ₂ |
| T1b1 | IB ₁ | Lesão clinicamente visível com 4,0cm ou menos na sua maior dimensão |
| T1b2 | IB ₂ | Lesão clinicamente visível com mais de 4,0cm na sua maior dimensão |
| T2 | II | Carcinoma cervical invade além do útero, mas não chega na parede pélvica nem no terço inferior da vagina |
| T2a | IIA | Tumor não invade paramétrios |
| T2b | IIB | Tumor invade paramétrios |
| T3 | III | Tumor estende-se à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante |
| T3a | IIIA | Tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica |
| T3b | IIIB | Tumor estende-se à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante |
| T4 | IVA | Tumor invade a mucosa da bexiga ou do reto e/ou estende-se além da pelve verdadeira (edema bolhoso não é o suficiente para classificar um tumor como T4) |

Tabela 3.11.4 – Estadiamento do câncer de colo uterino de acordo com o TNM e a FIGO (cont.)

| Linfonodos regionais (N) | | |
|-----------------------------------|--------------|--|
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| NX | | Linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | | Ausência de metástases em linfonodos regionais |
| N1 | | Metástases para linfonodos regionais |
| Metástases à distância (M) | | |
| Categoria TNM | Estádio FIGO | |
| MX | | Metástases à distância não podem ser avaliadas |
| M0 | | Ausência de metástases à distância |
| M1 | IVB | Metástases à distância (incluindo metástases em linfonodos pélvicos) |

3.12 Figuras

Figura 3.12.1 – Processo de seleção dos estudos

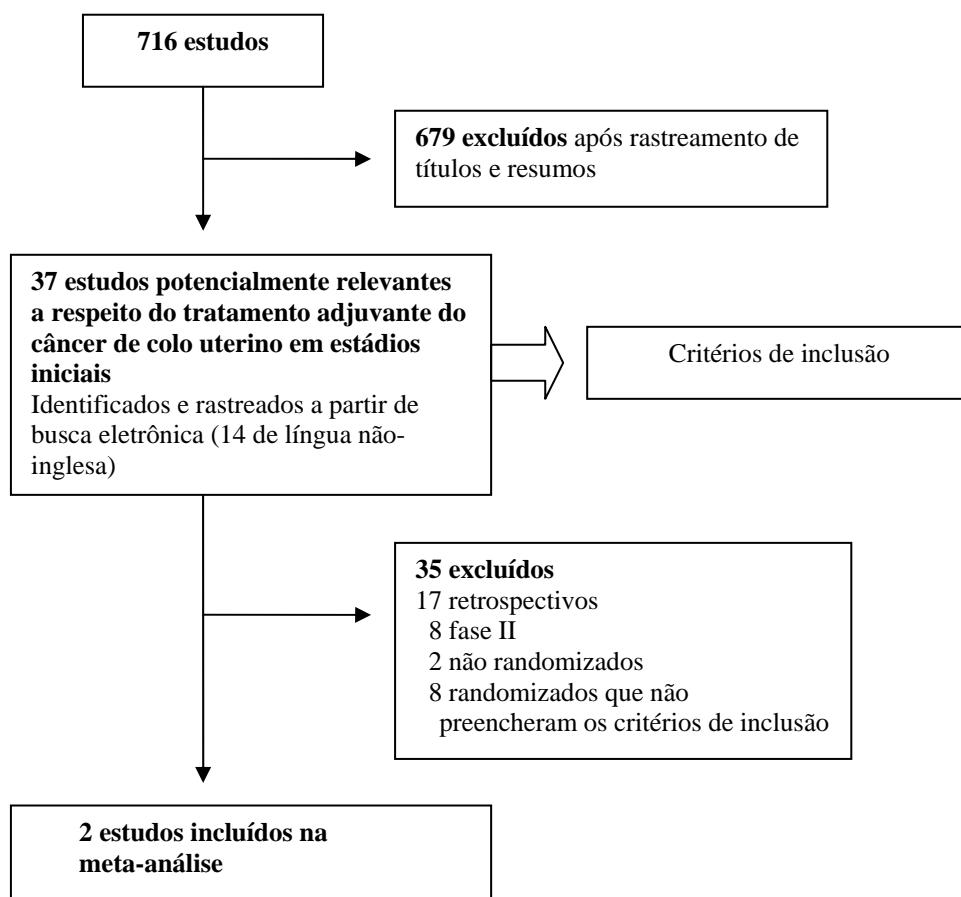


Figura 3.12.2 – Sobrevida global em 48 meses

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 01 Sobrevida global
 Outcome: 01 Sobrevida global em 48 meses

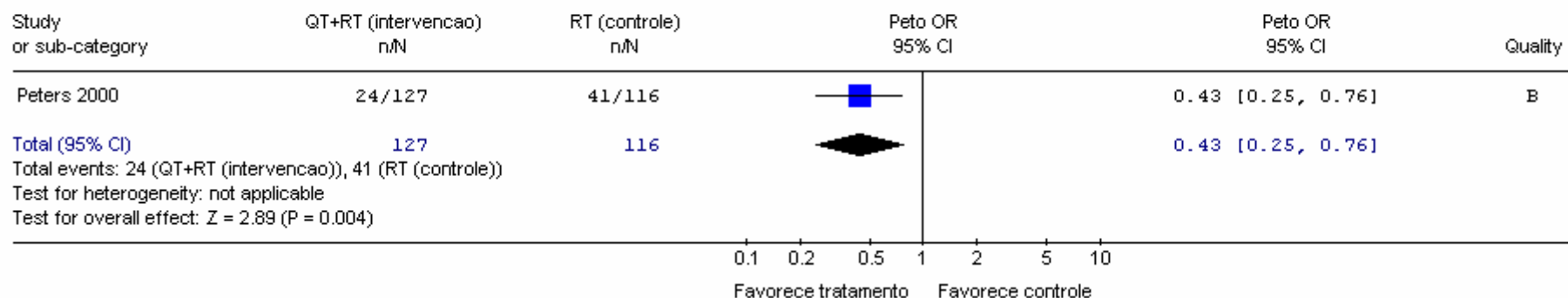


Figura 3.12.3 – Sobrevida livre de progressão em 48 meses

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 02 Sobrevida livre de progressao
 Outcome: 01 Sobrevida livre de progressao em 48 meses

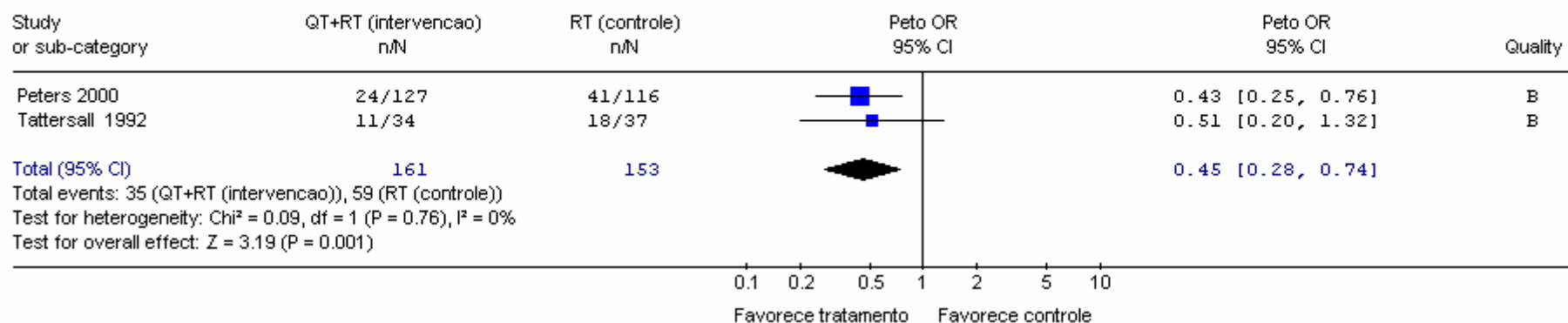


Figura 3.12.4 – Recorrência local

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 03 Recorrencias
 Outcome: 01 Recorrência local

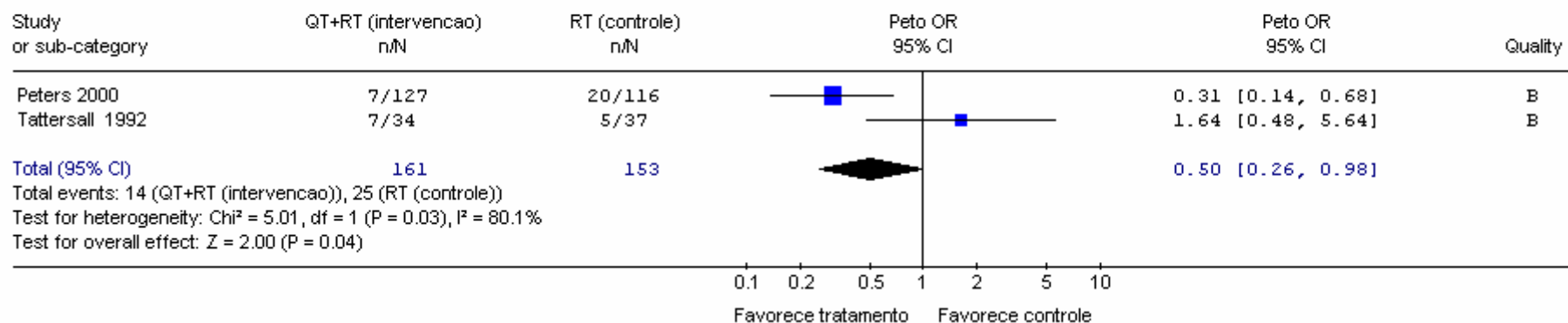


Figura 3.12.5 – Recorrência à distância

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 03 Recorrencias
 Outcome: 02 Recorrência a distancia

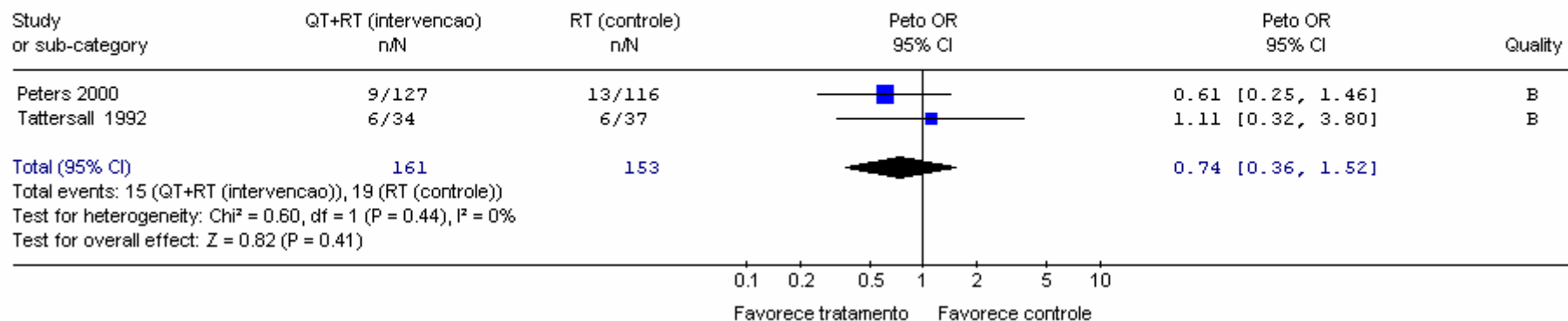


Figura 3.12.6 – Recorrência global

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 03 Recorrencias
 Outcome: 03 Recorrência global

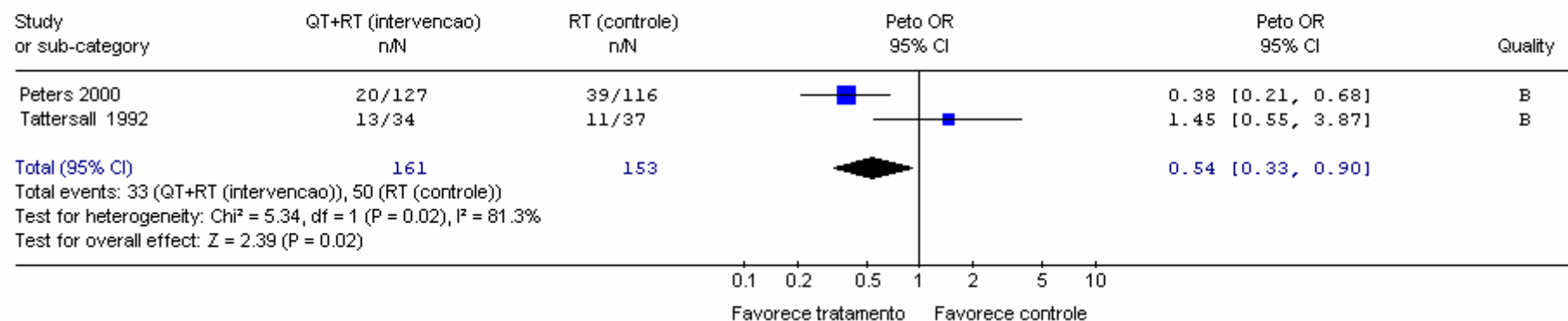


Figura 3.12.7 – Toxicidade grau 3

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 04 Toxicidade
 Outcome: 01 Toxicidade grau 3

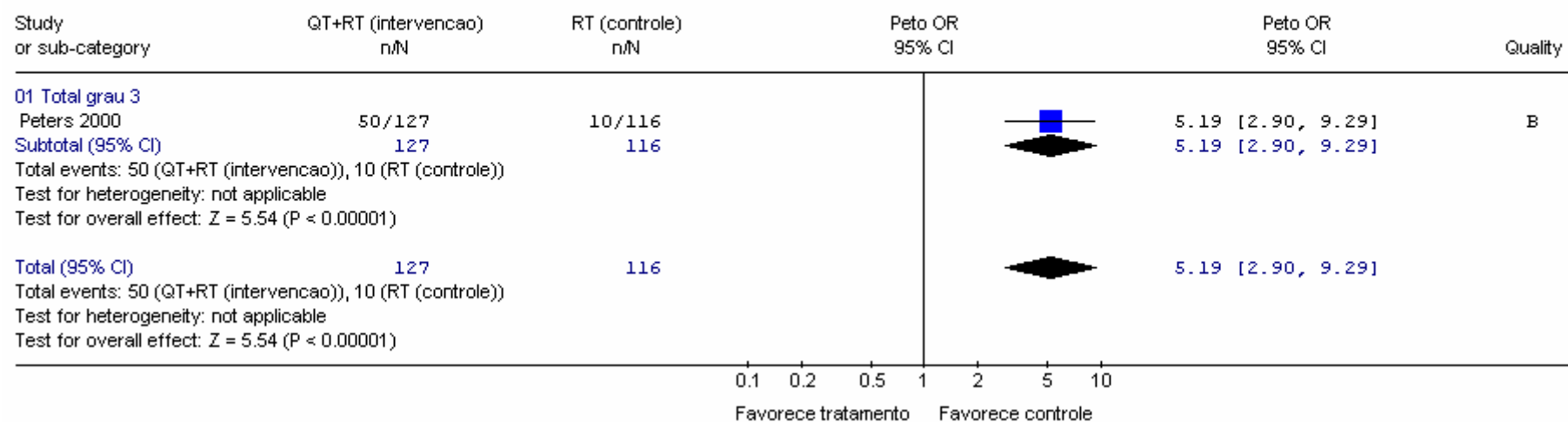
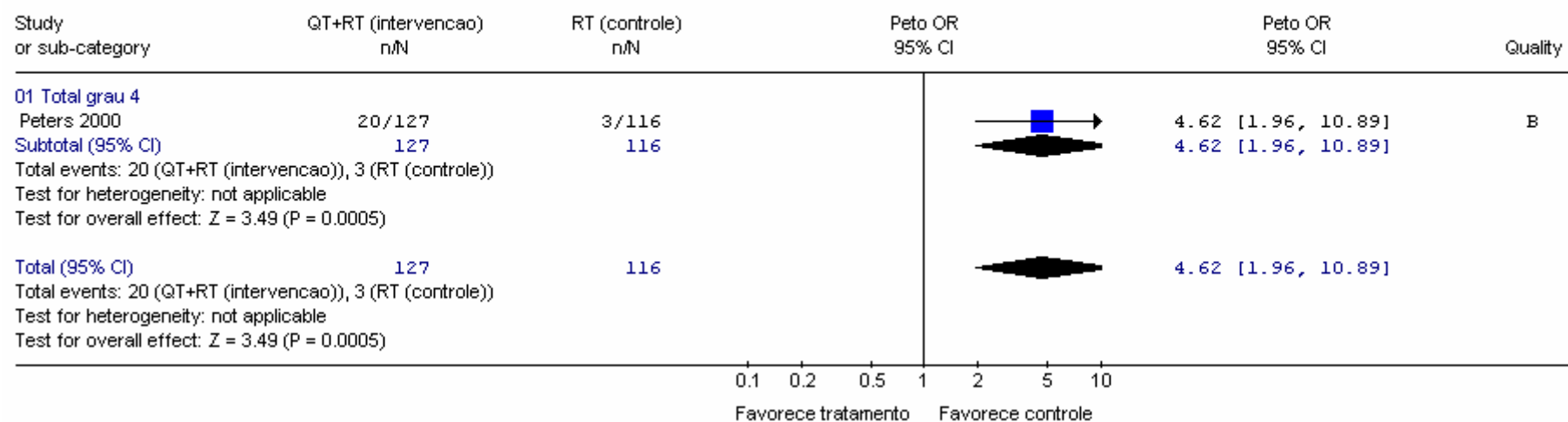


Figura 3.12.8 – Toxicidade grau 4

Review: Tratamento adjuvante do cancer de colo uterino em estadios iniciais (Mestrado)
 Comparison: 04 Toxicidade
 Outcome: 02 Toxicidade grau 4



3.13 Anexos

Anexo 3.13.1 – Estratégias de busca no MEDLINE (Pubmed)

| | 716 |
|---|----------------------------------|
| #42 Search #34 AND #41 | 05:03:35 35072 |
| #41 Search #37 AND #40 | 05:03:05 165738 |
| #40 Search #38 OR #39 | 05:02:43 156542 |
| #39 Search radiotherapy [tw] | 05:01:32 76920 |
| #38 Search radiotherapy[mh] | 05:01:15 361038 |
| #37 Search #35 OR #36 | 05:00:50 159714 |
| #36 Search Chemotherapy[tw] | 05:00:34 274839 |
| #35 Search Chemotherapy[mh] | 05:00:14 12525 |
| #34 Search #25 AND #33 | 04:59:45 65403 |
| #33 Search #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 | 04:59:23 1094 |
| #32 Search Cervix Cancer[tw] | 04:59:12 35580 |
| #31 Search Cervix Cancer[mh] | 04:57:40 29493 |
| #30 Search cervi* [tw] AND carlCno*[tw] | 04:57:19 27213 |
| #29 Search cervi* [tw] AND cancer*[tw] | 04:57:02 60156 |
| #28 Search cervi* [tw] AND neoplas*[tw] | 04:56:30 21352 |
| #27 Search cervi* [tw] AND tumo*[tw] | 04:56:14 35580 |
| #26 Search cervix Neoplasms[mh] | 04:56:02 1704815 |
| #25 Search #24 NOT #17 | 04:54:28 2053173 |
| #24 Search #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 04:54:11 571567 |
| #23 Search prospectiv*[tw] AND stud*[tw] OR trial*[tw] | 04:53:47 179769 |
| #22 Search prospective studies [mh] | 04:53:16 290344 |
| #21 Search follow up studies [mh] | 04:52:58 114841 |
| #20 Search evaluation studies [tw] | 04:52:11 501952 |
| #19 Search evaluation studies [mh] | 04:51:57 1146632 |
| #18 Search comparative study [mh] | 04:51:35 2818277 |
| #17 Search animal[mh]not human[mh] | 04:51:17 629819 |
| #16 Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #15 | 04:50:54 184841 |
| #15 Search research design[mh] | 04:50:37 357951 |
| #14 Search random*[tw] | 04:50:19 101163 |
| #13 Search placebo*[tw] | 04:50:05 23224 |
| #12 Search placebos[mh] | 04:49:50 154828 |
| #11 Search singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND mask*[tw] OR blind*[tw] | 04:49:21 33602 |
| #10 Search "clinical trial"[tw] | 04:49:06 159433 |
| #9 Search clinical trials[mh] | 04:48:51 392869 |
| #8 Search clinical trial[pt] | 04:48:32 330071 |
| #7 Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 04:48:18 8467 |
| #6 Search single-blind method[mh] | 04:47:58 79166 |
| #5 Search double-blind method[mh] | 04:47:43 51813 |
| #4 Search random allocation[mh] | 04:41:14 34825 |
| #3 Search randomized controlled trials[mh] | 04:40:59 67002 |
| #2 Search controlled clinical trial[pt] | 04:40:45 194419 |
| #1 Search randomized controlled trial[pt] | |

Anexo 3.13.2a – E-mail enviado por Lisa McComb (sobre estratégias de busca no EMBASE)

----- Original Message -----

From: <lidia@portoweb.com.br>
To: <ddrosa@terra.com.br>
Sent: Thursday, November 11, 2004 12:04 AM
Subject: Fw: lidia

----- Original Message -----

From: "Lisa McComb-Williams" <l.mccomb-williams@auckland.ac.nz>
To: "Lidia Medeiros" <lidia@portoweb.com.br>
Sent: Tuesday, November 09, 2004 11:58 PM

Hello Lidia

With the help of my colleagues I managed to narrow it down by altering the search strategy slightly. I now attach **685 records** and abstracts for you to look through. I hope this is helpful.

Below you will see the new search strategy. We have moved a couple of items around so they in in the correct place. We have also included radiotherapy as we noticed it was not in your original search strategy.

Also text word (tw) in EMBASE includes other fields e.g. Title (ti), Abstract (ab), and Drug Trade Name (tn). Therefore you will not need to include these because text word (tx) will cover all of these.

I will forward the altered search strategy shortly so you can keep it for your own records.

If you require any further assistance please let me know.

Kind regards

Lisa McComb-Williams
Trials Search Co-ordinator
Cochrane Menstrual Disorders & Subfertility Group
Dept Obstetrics & Gynaecology
University of Auckland
E-Com House
PO Box 92019/Floor 1, 3 Ferncroft St
Grafton, Auckland
Phone: +64 9 3737599 ext 89489

Anexo 3.13.2b - Estratégias de busca no EMBASE

EMBASE will be searched using the following keywords:

1. Controlled study/or Randomized Controlled trial/
2. double blind procedure/
3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/
7. random\$.tw,hw,mf.
8. latin square.tw,hw,mf.
9. crossover.tw,hw,mf.
10. cross-over.tw,hw,mf.
11. placebo\$.tw,hw,mf.
12. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,mf.
13. (comparativ\$ adj5 trial\$).tw,hw,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).tw,hw,mf.
15. follow up studies.tw,hw,mf.
16. prospective studies
17. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw
18. or/ 1-17
19. animal/ not (human/ and animal/)
20. 18 not 19
21. exp Cervix Neoplasms/
22. (cervi\$ adj5 tumo?r).tw
23. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw
24. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw
25. (cervi\$ adj5 carlCno\$).tw
26. exp Cervix Diseases/
27. early cancer.tw.
28. exp chemotherapy/
29. exp radiotherapy/
30. chemotherapy.tw
31. radiotherapy.tw
32. or/ 21-27
33. 28 or 30
34. 29 or 31
35. 20 and 32 and 33 and 34
36. radiation therapy.tw.
37. 34 or 36
38. 20 and 32 and 33 and 37

Anexo 3.13.3 – Avaliação da qualidade de ensaios clínicos

| Level | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis/symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|---|---|--|---|
| 1a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of RCTs | SR (with <u>homogeneity*</u>) of inception cohort studies; <u>CDR†</u> validated in different populations | SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres | SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow <u>Confidence Interval‡</u>) | Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; <u>CDR†</u> validated in a single population | Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up**** | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 1c | <u>All or none§</u> | All or none case-series | Absolute SpPins and SnNouts†† | All or none case-series | Absolute better-value or worse-value analyses †††† |
| 2a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of cohort studies | SR (with <u>homogeneity*</u>) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity*) of 2b and better studies | SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of <u>CDR†</u> or validated on split-sample§§§ only | Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2c | "Outcomes" Research; Ecological studies | "Outcomes" Research | | Ecological studies | Audit or outcomes research |
| 3a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of case-control studies | | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study | | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study, or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations. |
| 4 | Case-series (and <u>poor quality cohort and case-control studies§§§</u>) | Case-series (and <u>poor quality prognostic cohort studies***</u>) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles" |

From: Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (May 2001) - http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

Anexo 3.13.3 - Avaliação da qualidade de ensaios clínicos (cont.)

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

| | |
|------|--|
| * | By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level. |
| † | Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.) |
| ‡ | See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals. |
| § | Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it. |
| §§ | By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders. |
| §§§ | Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples. |
| †† | An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis. |
| ‡‡ | Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits. |
| ††† | Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study. |
| †††† | Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive. |
| ** | Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'. |
| *** | By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors. |
| **** | Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic) |

Grades of Recommendation

| | |
|----------|--|
| A | consistent level 1 studies |
| B | consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies |
| C | level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies |
| D | level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level |

From: Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (May 2001) - http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

Anexo 3.13.3 - Avaliação da qualidade de ensaios clínicos (cont.)

Índice para cada item deve ser:

Informa de forma correta

– A

Incerto

– B

Expõe claramente que não feito/ou tomado o cuidado – C

Validade Interna

| Índice | Validade interna de cada estudo |
|---------------|--|
| | O grupo tratamento (experimental) foi adequadamente cegado antes da alocação? |
| | Os desfechos das pacientes foram “perdidos” ou excluídos após a alocação? Os desfechos foram avaliados de acordo com o grupo de randomização? (“intenção de tratar”) |
| | Os desfechos foram avaliados cegamente para o status do estudo? |
| | O grupo tratamento e o controle foram comparados entre si? |
| | Os sujeitos foram cegados para a avaliação, seguindo-se a alocação? |
| | As análises <i>a priori</i> foram cuidadosamente programadas? |
| | As perdas foram <10% na população do estudo? |

Validade Externa

| Índice | Validade externa de cada estudo |
|---------------|---|
| | Foram os critérios de inclusão e exclusão claramente definidos entre si? |
| | Os desfechos mensurados foram claramente definidos? |
| | Foram a acurácia, a precisão e a variação de cada desfecho mensurada adequadamente? |
| | O tempo para avaliação do desfecho foi mensurado de forma apropriada? |

Anexo 3.13.4 – Extração dos dados

Índice do escore de alocação: _____ Qualidade: _____

| Informações de cada estudo | |
|----------------------------|--|
| Método | Método da alocação/randomização? Estudo é cego? Não? Unilateral? Duplo? Triplo? Incerto? Número de centros envolvidos: Delineamento: Poder para o cálculo da amostra: Número de pacientes randomizados: Número de pacientes analisados: Número de perdas e as razões das perdas: Análise foi feita por “intenção de tratar”? Informações dos achados? Não esclarecida??? Farmacêutica? Outras? a esclarecer? |
| Participantes | Crítérios de inclusão: Idade: Informações do paciente: Crítérios de exclusão: Local do estudo: |
| Intervenção | Tratamento (experimental): Controle: Duração do estudo: |
| Desfechos | Desfechos relevantes: |

Nota

Ficha para extração dos dados categóricos de cada estudo

Revisor: _____

Autor do estudo: _____

Referência: _____

| Desfecho | Tempo desfecho (meses) | Grupo tratamento (experimental) | | Grupo controle | |
|----------|------------------------|---------------------------------|-------|----------------|-------|
| | | Observado | Total | Observado | Total |
| | | | | | |

Anexo 3.13.5 – Mensagens enviadas para os autores

Kemnitz 1991

----- Original Message -----

From: [Daniela](#)

To: W.Krafft@t-online.de

Sent: Monday, December 27, 2004 6:51 PM

Subject: Adjuvant chemotherapy for cervix cancer

Dear Dr Krafft,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "**Efficacy of adjuvant chemotherapy in metastasizing cervix carcinoma. A pilot study. Zentralbl Gynakol 1991;113(13):777-81**" in our analysis.

In your paper there were 3 groups analysed: cervix cancer stage Ib, IIa and IIb. As we are including only stages **Ib** and **IIa**, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 5-year survival rates for the treatment and for the control group;
- local failure rates for the treatment and for the control group;
- distant failure rates for the treatment and for the control group;
- major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.

We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Winfried Krafft](#)

To: [Daniela](#)

Sent: Tuesday, December 28, 2004 2:53 PM

Subject: Re: Adjuvant chemotherapy for cervix cancer

Thank you very much for your interest in my old study. But I am willing to look for the old data, to send it to you

Sincerely yours

W. Krafft –MD

Anexo 3.13.5 – Mensagens enviadas para os autores (cont.)

Morris 1999

-----Original Message-----

From: Daniela

To: pgrigsby@wustl.edu

Sent: 1/9/2005 4:18 PM

Subject: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer

Dear Dr. Perry W Grigsby,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. NEJM 1999;340:1137-43" in our analysis.

In your paper cervix cancer stages Ib-IIb were analysed. As we are including only postoperative stages Ib and IIa, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 4- and 5-years survival rates for the treatment and for the control group;
- 4- and 5-years progression-free survival rates for the treatment and for the control group;
- local failure rates for the treatment and for the control group;
- distant failure rates for the treatment and for the control group;
- major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.

We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: "Grigsby, Perry" <grigsby@radonc.wustl.edu>

To: "Daniela" <ddrosa@terra.com.br>

Sent: Monday, January 10, 2005 3:30 PM

Subject: RE: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer

We do not have the data for these patients.

P Grigsby

Anexo 3.13.5 – Mensagens enviadas para os autores (cont.)

Lahousen 1999

----- Original Message -----

From: Daniela

To: manfred.lahousen@klinikum-graz.at

Sent: Saturday, December 18, 2004 1:16 PM

Subject: Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical

Dear Dr Lahousen,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "**Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial**" in our analysis.

In your paper cervix cancer stages Ib-IIb were analysed. As we are including only stages **Ib** and **Ila**, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 5-year survival rates for the treatment and for the control group;
 - local failure rates for the treatment and for the control group;
 - distant failure rates for the treatment and for the control group;
 - major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.
- We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: "Lahousen Manfred" <manfred.lahousen@klinikum-graz.at>

To: <ddrosa@terra.com.br>

Sent: Wednesday, December 22, 2004 6:29 AM

Subject: chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial"

Dear Dr. Daniela D.Rosa,

N:

Ib = 45

Ila = 12

N: 5 year survival

22 chemotherapy 0,78

18 radiotherapy 0,76

17 observation 0,77

| | recurrence | dead | |
|----------------|-------------------|----------------|---|
| chemotherapy: | 4 | 2 | |
| radiotherapy : | 3 | 1 | |
| observation: | 4 | | 2 |
| | pelvic | distant | |
| chemotherapy: | 2 | 2 | |
| radiotherapy: | 1 | | 2 |
| observation: | 3 | | 1 |

no major toxicities in the two treatment groups.

Best regards,

Manfred Lahousen

Anexo 3.13.5 – Mensagens enviadas para os autores (cont.)

Dr. Peter Blake

-----Original Message-----

From: Daniela Dornelles Rosa [mailto:ddrosa@terra.com.br]

Sent: 13 December 2004 16:03

To: Peter.Blake@rmh.nthames.nhs.uk

Subject: Randomised trial

Dear Dr Peter Blake,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year.

It would be very interesting if we could include your data of "**A randomised phase III study of chemotherapy and radiotherapy vs radiotherapy alone as adjuvant treatment to patients with node positive stages IB or IIA cervix cancer**" in our analysis. Are the results available? If not, can we have access to them? We would appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Blake, Peter](#)

To: '[Daniela Dornelles Rosa](#)'

Sent: Wednesday, December 15, 2004 2:37 PM

Subject: RE: Randomised trial

Dear Daniella,

Many thanks for your reply and apologies for my misunderstanding. The MRC CeCa study randomized patients between neoadjuvant chemo or no chemo before RT both as primary therapy and as adjuvant therapy post-operatively.

Essentially, the post-operative randomized study of RT vs chemoRT did not happen. The referring surgeons had very fixed ideas about who should receive post-operative therapy and whether or not chemo should be given concomitantly (generally they thought that it should be). The end result was that patients came to us with fixed ideas about what treatment they should receive and it was difficult to get them to agree to enter a randomized study. However, I think that such a study is well worth doing and, as you have many patients with Ca Cx, unlike us in the UK, you may be in a position to carry out such a study. Toxicity would be a very important end-point, possibly more important than local control. You would need to give very careful thought as to what tools you would use to measure both early and late toxicity and QOL. I have colleagues who are very interested in measuring bowel toxicity and may be able to advise you. Please let me know if you are going to progress this trial - it sounds very interesting if the right end-points are chosen.

Best wishes,

Peter

Anexo 3.13.5 – Mensagens enviadas para os autores (cont.)

Dr. Jan Vermorken

-----Original Message-----

From: Daniela [mailto:ddrosa@terra.com.br]

Sent: Tuesday, December 28, 2004 3:42 PM

To: Jan.B.Vermorken@uza.be

Subject: Phase III Study

Dear Dr Vermorken,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year.

It would be very interesting if we could include your data of EORTC protocol 55954 "**Phase III Study of Radiotherapy With or Without Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Patients with Node Positive Stage IB or IIA Cervical Cancer**" in our analysis. Are the results available? If not, can we have access to them?

We would appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Vermorken, Jan B.](#)

To: 'Daniela'

Sent: Tuesday, December 28, 2004 1:28 PM

Subject: RE: Phase III Study

Dear Daniela,

This trial was unfortunately aborted when the five trials on CRT became known. There will be data on about 50 or so patients in the EORTC Data Center. I have no objections if you try to retrieve these data.

Kind regards

Jan Vermorken

4. Protocolo enviado para a Cochrane (registro H011)

**Adjuvant treatment of early stage cervix cancer: a systematic quantitative
review.**

**Rosa DD ^{*‡}, Medeiros LR [¶], Stein AT ^{†‡}, Pohlmann PR ^{*}, Bozzetti MC ^{*¶‡},
Edelweiss MI ^{*§}**

* Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil;

‡ Oncology Unit, Hospital Fêmeina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brasil;

¶ Epidemiology, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

† Medical Sciences, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;

‡ Public Health Department, Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, Brasil;

‡ Social Medicine Department, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

§ Pathology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Corresponding author:

Daniela Dornelles Rosa, MD

Rua Prof. André Puente 185/204

CEP 90035-150, Porto Alegre, RS, Brasil

Phone: +55 51 9954-0758

Fax: +55 51 3222-4451

E-mail: ddrosa@terra.com.br

4.1 Background

Despite significant advancements in the screening and treatment of cervical dysplasia, cervical cancer remains a threat to thousands of women annually. Cervical cancer is still a major cause of death in developing countries (1). It is generally the number one or two cancer related killer of women among these nations, with 500,000 new cases still being diagnosed worldwide every year (2). Most of women with early lesions (stages I-IIA) are cured with surgery or radiation (RT) alone. However, patients with metastatic disease or those with more advanced lesions are at significant risk of recurrence and account for the majority of cervical cancer deaths. These deaths occur despite current surgical and radiotherapy protocols, often as a direct result of local or in-field treatment failure (3). Among women with stage IA₁ or micro-invasive cervical cancer, a simple hysterectomy is generally recommended. Conventional treatment of patients with stage IA₂, IB and IIA cervical carcinoma consists of either radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection or RT combining whole pelvic teletherapy with local brachytherapy. These treatment modalities are considered equally efficacious with respect to local control and survival if lesions are small and nodal metastasis absent. However, disease control for group with risk factors such as lymph node metastasis, lymphovascular space invasion, depth invasion more than 10mm, parametrial invasion (1;4;5), non-squamous histology (6) and positive surgical margins (7) is difficult. Among these patients, the reported 5-year survival rate is 5% or less (8;9). There are retrospective studies published which have analyzed the outcome of patients at

risk for recurrence who had received adjuvant therapy. Postoperative radiation therapy has been found to decrease the incidence of local recurrence with little or no effect on overall survival (10;11). Furthermore, many patients with these risk factors are at increased risk for subclinical dissemination of disease, which will not be affected by radiation therapy directed to the pelvis. With the objective of eradicating micrometastasis, chemotherapy was added to pelvic radiation, with an apparent improvement in survival rates when compared to historical controls (12). However, there is no consensus about the place of chemotherapy in the adjuvant treatment of early stage cervix cancer (13-18). The most effective regimens evaluated in the form of shrinkage of the tumour mass are cisplatin-based (1;19).

4.2 Objectives

The objective of this review is to evaluate the impact of chemotherapy in the adjuvant treatment of early cervix cancer (stages IA₂-IIA). Survival and progression-free survival will be the primary outcomes, while local and distant recurrence rates, major toxicities and quality of life will be the secondary endpoints.

The following issues will be addressed in this review:

1. Is adjuvant radiotherapy concomitant with chemotherapy (intervention group) effective in improving overall survival in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
2. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) effective in improving progression-free survival in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
3. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) effective in reducing recurrence in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
4. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) more toxic in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
5. Does the treatment with adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) improve the quality of life of patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy, compared to adjuvant radiotherapy only (control group)?

4.3 Methods

4.3.1 Criteria for considering studies for this review

4.3.1.1 Types of studies

This review will be restricted to randomised controlled trials comparing postoperative chemotherapy plus radiotherapy (intervention group) versus postoperative radiotherapy alone (control group). The chemotherapy should have been administered concomitant with radiotherapy or sequentially, following radical hysterectomy. This comparison will allow us to investigate the effect of adding chemotherapy to the standard adjuvant treatment.

4.3.1.2 Inclusion criteria

Studies regarding patients with histologically proved stages IA₂ and/or IB and/or IIA cervix cancer by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) will be included. Only studies that have addressed chemotherapy in the adjuvant setting will be incorporated. Although we will probably find a very small number of randomized controlled trials conducted on this subject, non-randomized comparative studies and phase II studies will not be incorporated in this review.

We will stratify cervix cancer by histology:

- (1) Epidermoid or squamous carcinoma;
- (2) Adenocarcinoma;
- (3) Adenosquamous carcinoma;
- (4) Other histological types.

4.3.1.3 Exclusion criteria

- (1) Patients with stage above IIA cervix cancer by FIGO;
- (2) Chemotherapy regimens other than cisplatin-based.

4.3.1.4 Types of participants

Patients with early stage cervix cancer which have been submitted to radical hysterectomy and adjuvant chemotherapy due to the presence of risk factors for recurrence will be included.

The risk factors for recurrence will be the following:

- (1) Lymph node metastasis;
- (2) Lymphovascular space invasion;
- (3) Depth invasion more than 10mm;
- (4) Microscopic parametrial invasion;
- (5) Positive surgical margins.

Early stage cervix cancer will be defined as those tumours in clinical stage IA₂, IB and IIA, according to FIGO:

Stage IA₂: invasive cancer identified only microscopically, with stromal invasion of 3mm or less and extension of 7mm or less;

Stage IB: preclinical lesions higher than stage IA₂ or clinical lesions smaller than 4cm;

Stage IIA: cervix cancer that extends beyond the cervix but not to the parametrium.

4.3.1.5 Types of interventions

In this review two approaches will be used for the management of early stage cervix cancer were compared:

- (1) Radical hysterectomy followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy (intervention group);
- (2) Radical hysterectomy followed by radiotherapy alone (control group).

4.3.1.6 Types of outcomes measures

Overall survival, one of the primary endpoints, will be defined as the time from randomisation until death (from any cause). Progression-free survival, the other primary endpoint, will be defined as the time from randomisation until disease progression. Local and distant recurrence will be analysed as secondary endpoints. We will collect and analyse additional data on the histological type of the tumour, on type and severity of acute and late toxicities (grades 3 and 4, according to the Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria) and on quality of life. We will consider neutropenia, anaemia, the presence of infection, diarrhoea, stomatitis and vomiting as major toxicities.

4.3.1.7 Search strategy for identification of studies

Searches will be conducted to identify all published and unpublished RCTs comparing adjuvant radiotherapy with adjuvant radiotherapy and chemotherapy for early stage cervix cancer. There will be no language restrictions. We will attempt to contact the authors who published the studies.

There is evidence that trials with statistically significant results are more likely to be published than those with inconclusive or negative results. To avoid publication bias, both published and unpublished trials will be included in the

search. To identify as many relevant trials as possible, systematic searches of a number of sources of reports of trials including ongoing trials will be carried out.

Electronic databases of published reports of trials will be searched:

- The Cochrane Gynaecological Cancer Group trials register;
- CENTRAL;
- MEDLINE;
- EMBASE;
- LILACS;
- Biological Abstracts;
- CINHALL;
- SciSearch;
- Cancerlit.

The following trial registers will be searched for open and closed trials:

- Physicians Data Query Protocols (Open and Closed Protocols);
- United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR);
- Register of Cancer Trials (Open and Closed Protocols);
- MetaRegister.

4.3.1.7.1 Search strategies in MEDLINE

1. Randomized controlled trial.pt.
2. Controlled clinical trial.pt.
3. Randomized controlled trials/
4. random allocation/
5. double-blind method/
6. single-blind method/
7. or/1-6
8. clinical trial.pt.
9. exp clinical trials/
10. (clin\$ adj25 trial\$).ti,ab,sh.
11. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or masks\$)).ti,ab,sh.
12. placebos/
13. placebo\$.ti,ab,sh
14. random\$.ti,ab,sh.
15. Research design/
16. or/8-15
17. (animal not human).sh
18. 16 not 17
19. comparative study.sh
20. exp evaluation studies
21. follow up studies.sh
22. prospective studies

23. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw

24. or/19-23

25. 24 not 17

26. exp Cervix Neoplasms/

27. (cervi\$ adj5 tumor).tw

28. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw

29. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw

30. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw

31.exp Cervix Diseases/

32. early cancer.tw.

33. or/26-32

34. exp chemotherapy/

35. exp radiotherapy/

36. chemotherapy.tw

37. radiotherapy.tw

38. or/ 34-37

39. 33 and 38

40. 18 and 24 and 33 and 39

4.3.1.7.2 Search strategies in EMBASE

1. Controlled study/or Randomized Controlled trial/

2. double blind procedure/

3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/
7. random\$.tw,hw,mf.
8. latin square.tw,hw,mf.
9. crossover.tw,hw,mf.
10. cross-over.tw,hw,mf.
11. placebo\$.tw,hw,mf.
12. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,mf.
13. (comparativ\$ adj5 trial\$).tw,hw,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).tw,hw,mf.
15. follow up studies.tw,hw,mf.
16. prospective studies
17. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw
18. or/ 1-17
19. animal/ not (human/ and animal/)
20. 18 not 19
21. exp Cervix Neoplasms/
22. (cervi\$ adj5 tumo?r).tw
23. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw
24. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw
25. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw
26. exp Cervix Diseases/

27. early cancer.tw.
28. exp chemotherapy/
29. exp radiotherapy/
30. chemotherapy.tw
31. radiotherapy.tw
32. or/ 21-27
33. 28 or 30
34. 29 or 31
35. 20 and 32 and 33 and 34
36. radiation therapy.tw.
37. 34 or 36
38. 20 and 32 and 33 and 37

4.3.1.7.3 Search strategies in trial registers and Electronic databases of published reports of trials

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on the current issue of The Cochrane Library, the National Research Register (NRR) and Clinical Trials register will be also searched in all fields using the following words: cervix cancer, cervical cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy.

4.3.1.7.4 Search strategies in handsearching

The citation list of relevant publications, abstracts of scientific meetings and list of included studies will be also checked through handsearching. Experts in the field were contacted to identify further reports trials. The following sites will be searched:

- Gynecologic Oncology
- International Journal of Gynecological Cancer
- British Journal of Cancer
- British Cancer Research Meeting
- Annual Meeting of the International Gynecologic Cancer Society
- Annual Meeting of the American Society of Gynecologic Oncology
- Annual Meeting of European Society of Medical Oncology (ESMO)
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
- Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

Grey literature databases will be also searched in The British Library Index to Conference Proceedings (<http://www.bl.uk/>) in all fields using the following keywords: cervix cancer, cervical cancer.

4.3.2 Methods of the review

4.3.2.1 Assessing trials for eligibility

All studies will be assessed for their methodological quality and relevance to the review objectives. Study selection will be undertaken by two reviewers (DDR, LRM), who will extract data independently to assess the adequacy of the studies to the inclusion criteria. The reviewers will be blinded to names of authors, institutions and journals.

4.3.2.2 Appraising quality of the trials

The quality of allocation concealment for RCTs will be graded as either adequate (A), unclear (B), or inadequate (C), following the detailed descriptions of these categories provided by Cochrane Gynaecological Cancer Group (appendix 3). Each criterion will be scored as done, not done or unclear. Criteria include:

- Adequacy of concealment of randomization (a central randomization procedure was considered as ideal, sealed envelopes and an internal randomization log on the same site were considered less secure but acceptable; methods such as month of birth or odd/even hospital numbers were not considered secure and were avoided in the case of adequate numbers of properly randomized trials);

- Methods of assessment of primary outcomes, what they were and whether the assessor was blinded to the random allocation. Outcomes had to be clearly defined and accurately measured (e.g. survival) or a standard validated tool was required (e.g. quality of life tools);
- Exclusion/inclusion of patients. The numbers of patients entering the trial, the number of randomized patients, those excluded (with reasons), and the number of patients included in the analysis had to be clearly recorded;
- Follow-up.

The critical review form will be filled out independently by reviewers to assess whether the studies meet inclusion criteria and data extraction.

4.3.2.3 Data extraction

Reviewers will use a standard checklist to guide this process and extract details of trial design (appendix 4). The following data will be requested: stage and histological type of cervix cancer, how participants were found, reason to exclusion of participants, toxicities of treatment and follow-up. Details about interventions will be requested: type of operative procedure, dose of radiotherapy and type and dose of chemotherapy, recurrence and quality of life.

4.3.2.4 Analysis

Statistical analysis will be performed in accordance with the guidelines for statistical analysis developed by Cochrane Gynaecological Cancer Group. All trials will initially be included in the analysis of radical hysterectomy followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy versus radical hysterectomy followed by adjuvant radiotherapy alone for early stage cervix cancer. Statistical heterogeneity between the results of different studies will be examined by inspecting the scatter in the data points on the graphs and the overlap in their confidence intervals and, more formally, by checking the results of chi-square tests. The outcomes will be pooled statistically when no clinical heterogeneity is apparent.

Continuous data will be combined for meta-analysis. Using RevMan software, we will use mean and standard deviations to derive a weighted mean difference (WMD) with 95% confidence intervals using a fixed effect model. As a general rule, a fixed effect model will be used for calculations of summary estimates and their 95% confidence intervals unless there are significant heterogeneity (variations) in which case results will be confirmed using a random effects statistical model.

For categorical outcomes we will relate the numbers reporting an outcome to each group. Results for each study will be expressed as an odds ratio (OR) with 95% confidence intervals and combined for meta-analysis with RevMan software using the Peto-modified Mantel-Haenszel method. An increase in the odds of a particular outcome will be displayed graphically in the

meta-analysis to the right of the centre-line and a decrease in the odds of an outcome will be displayed graphically to the left of the centre-line.

Completion of the review is expected within one year of publication in the Cochrane Library. It is also the intention of the reviewers to perform a review every two years and the review updated it accordingly.

4.4 References

- (1) Park TK. Adjuvant therapy in cervical cancer patients with high risk factors. *Yonsei Med J* 1997; 38(5):255-260.
- (2) Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:8-22.
- (3) Im SS, Im SS. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):659-672.
- (4) Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ et al. 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* 1999; 85(7):1537-1546.
- (5) Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):458-464.
- (6) Ikeda M, Teshima K, Noda K, Yamagata S, Sugawa T, Okamura S et al. [Long-term administration of carmofur as a post-operative adjuvant chemotherapy for cervical adenocarcinoma. Cervical Adenocarcinoma Cooperative Research Association]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(12):1967-1974.
- (7) Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS, Lee KM, Low JH, Ho TH et al. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG score - A pilot study. *Annals of the Academy of Medicine* 2004; 33(4):467-472.
- (8) Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 69:382.
- (9) Shimizu Y. [Chemotherapy in the management of advanced or high risk cervical cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(9):1152-1162.
- (10) Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-262.
- (11) Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramsinghani NS, Manetta A et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical

hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4-9.

(12) Wertheim MS, Hakes TB, Doghestani AN. 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* 1985; 3:912-916.

(13) Kato T, Yakushiji M, Yamabe T, Sugimori H, Hidaki T, Tsukamoto N et al. [A multicenter cooperative study on supplementary chemotherapy of uterocervical cancer. The Kyushu UFT Study Group of Uterocervical Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21:1221-1227.

(14) Nitz U, Roth SL, Mosny D. The value of adjuvant radio- or chemotherapy after primary surgical therapy of cervix cancer. 2. Adjuvant chemotherapy of cervix cancer. *Gynakologe* 1994; 27:95-98.

(15) Thomas GM. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21:77-86.

(16) Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, Almadrones L, Podratz KC, Long H et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10.

(17) Lin H, ChangChien CC, Chang SY, Leung SW. Survival advantages and complications of adjuvant therapy in early-stage cervical cancer with pelvic node metastasis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21:390-383.

(18) Mossa B, Framarino ML, Napolitano C, Marziani R, Imperato F, Marzetti L. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:33-40.

(19) Morton GC, Morton GC. Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:17-20.

5. Artigo em inglês

**Adjuvant treatment of early stage cervix cancer: a systematic quantitative
review.**

**Rosa DD ^{*‡}, Medeiros LR [¶], Stein AT ^{†‡}, Pohlmann PR ^{*}, Bozzetti MC ^{*¶‡},
Edelweiss MI ^{*§}**

* Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil;

‡ Oncology Unit, Hospital Fêmeina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brasil;

¶ Epidemiology, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

† Medical Sciences, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil;

‡ Public Health Department, Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, Brasil;

‡ Social Medicine Department, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil;

§ Pathology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Corresponding author:

Daniela Dornelles Rosa, MD

Rua Prof. André Puente 185/204

CEP 90035-150, Porto Alegre, RS, Brasil

Phone: +55 51 9954-0758

Fax: +55 51 3222-4451

E-mail: dornellesrosa@hotmail.com

5.1 Abstract

Background: In patients with early stages cervix cancer (IA₂-IIA) and risk factors for recurrence, postoperative radiation therapy has been found to decrease the incidence of local recurrence with little or no effect on overall survival. These risk factors include lymph node metastasis, lymphovascular space invasion, depth of invasion more than 10mm, parametrial invasion, non-squamous histology and positive surgical margins. Furthermore, many patients with these risk factors are at increased risk for subclinical dissemination of disease, which will not be affected by radiation therapy directed to the pelvis. Therefore, this review has been undertaken to assess the available evidence for adding chemotherapy to radiotherapy in the adjuvant treatment of early stage cervix cancer with poor prognosis.

Objectives: To assess the survival and recurrence rates of patients with early stages cervix cancer (stages IA₂-IIA) with poor prognosis treated with adjuvant chemotherapy and radiotherapy compared to those treated with adjuvant radiotherapy alone.

Search strategy: We have searched the Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register (searched 18 December 2004), CENTRAL (1993 to date), MEDLINE (January 1966 to date), EMBASE (1980 to date), LILACS (1982 to date), BIOLOGICAL ABSTRACTS (1990 to date), CINAHL (1984 to date), SciSearch (1991 to date) and Cancerlit (1963 to date). We also have

handsearched the congress proceedings of oncologic, radiotherapeutic and gynaecologic cancer societies.

Selection criteria: All randomised controlled trials comparing postoperative chemotherapy and radiotherapy (intervention group) with postoperative radiotherapy (control group) in the treatment of early cervix cancer were included. Outcome measures were survival, progression-free survival, local recurrence, distant recurrence, major treatment toxicities (grades 3 and 4) and quality of life.

Data collection & analysis: Two reviewers independently assessed the eligibility and quality of each study and extracted results.

Main results: Two randomised controlled trials met the selection criteria that compared adjuvant radiotherapy with adjuvant chemotherapy and radiotherapy, including a total of 314 patients. Overall survival: Patients in the intervention group had a significantly reduced hazard of death in 48 months (HR 0.43, 95% CI 0.25 to 0.76). This represented a 57% reduction in the hazard of death and translated into an absolute benefit of 17%. Progression-free survival: At 48 months the hazard ratio was estimated to be 0.45 (95% CI 0.28 to 0.74). This represented a 55% reduction in the odds of disease progression and translated into an absolute benefit of 17% at 48 months. Local recurrence: At 48 months, there was less local recurrence in the intervention group (HR 0.50; 95% CI 0.26 to 0.98). Distant recurrence: There was no difference between the intervention and the control groups in the hazard of distant recurrence at 48 months (HR 0.74; 95% CI 0.36 to 1.52). Overall recurrence: The results favoured the intervention group. At 48 months the odds ratio for global recurrence was

estimated to be 0.54 (95% CI 0.33 to 0.90). Major toxicities (grades 3 and 4): The odds for grade 3 major toxicities was significantly higher in the intervention group (Peto OR 5.19, 95% CI 2.90 to 9.29), as was the odds for grade 4 major toxicities (Peto OR 4.62, 95% CI 1.96 to 10.86). Quality of life: We were unable to obtain data about quality of life.

Reviewers' conclusions: In this systematic review, the overall evidence suggests that the addition of chemotherapy in the adjuvant treatment provides clinical benefit in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence. However, the evidence is limited because the selected studies were quantitatively and qualitatively limited, with small number of patients and limited time of follow-up. There is a need for further randomised controlled trials to compare adjuvant chemotherapy and radiotherapy with adjuvant radiotherapy alone in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence.

5.2 Background

Despite significant advancements in the screening and treatment of cervical dysplasia, cervical cancer remains a threat to thousands of women annually. Cervical cancer is still a major cause of death in developing countries (1). It is generally the number one or two cancer related mortality in women among these nations, with 500,000 new cases still being diagnosed worldwide every year (2). Most of women with early lesions (stages I-IIA) are cured with surgery or radiation therapy (RT) alone. However, patients with metastatic disease or those with more advanced lesions are at significant risk of recurrence and account for the majority of deaths related to cervical cancer. These deaths occur despite current surgical and radiotherapeutic protocols, often as a direct result of local or in-field treatment failure (3).

Among women with stage IA1 or micro-invasive cervical cancer, a simple hysterectomy is generally recommended. Conventional treatment of patients with stage IA₂, IB and IIA cervical carcinoma consists of either radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection or RT combining whole pelvic teletherapy with local brachytherapy. These treatment modalities are considered equally efficacious with respect to local control and survival if lesions are small and nodal metastasis absent.

Nevertheless, disease control for those patients with risk factors for recurrence such as lymph node metastasis, lymphovascular space invasion, depth invasion more than 10mm, parametrial invasion (1;4;5), non-squamous histology (6) and positive surgical margins (7) is difficult. Among these patients,

the reported 5-year survival rate is 5% or less (8;9). There are retrospective studies published which have analyzed the outcome of patients at risk for recurrence who had received adjuvant therapy. Postoperative radiation therapy has been found to decrease the incidence of local recurrence with little or no effect on overall survival (10;11). Furthermore, many patients with these risk factors are at increased risk for subclinical dissemination of disease, which will not be affected by RT directed to the pelvis.

With the objective of eradicating micrometastasis, chemotherapy was added to pelvic radiation, with an apparent improvement in survival rates when compared to historical controls (12). The most effective regimens evaluated in the form of shrinkage of the tumour mass are cisplatin-based chemotherapy (1;13). However, there is no consensus about the place of chemotherapy in the adjuvant treatment of early stage cervix cancer (14-18). Therefore, we have performed a systematic review to compare all randomised controlled trials in which postoperative radiotherapy plus chemotherapy were compared to postoperative radiotherapy alone in the treatment of early stage cervix cancer.

5.3 Objectives

The objective of this review was to evaluate the impact of chemotherapy in the adjuvant treatment of early cervix cancer (stages IA₂-IIA). Survival and progression-free survival were the primary outcomes, while local and distant recurrence rates, major toxicities and quality of life were the secondary endpoints.

The following issues were addressed in this review:

1. Is adjuvant radiotherapy concomitant with chemotherapy (intervention group) effective in improving overall survival in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
2. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) effective in improving progression-free survival in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
3. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) effective in reducing recurrence in patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?
4. Is adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) more toxic in patients with early stage cervix cancer and risk factors for

recurrence after radical hysterectomy compared to adjuvant radiotherapy alone (control group)?

5. Does the treatment with adjuvant radiotherapy with chemotherapy (intervention group) improve the quality of life of patients with early stage cervix cancer and risk factors for recurrence after radical hysterectomy, compared to adjuvant radiotherapy only (control group)?

5.4 Methods

5.4.1 Criteria for considering studies for this review

5.4.1.1 Types of studies

This review was restricted to randomised controlled trials comparing postoperative chemotherapy plus radiotherapy (intervention group) versus postoperative radiotherapy alone (control group). The chemotherapy should have been administered concomitant with radiotherapy or sequentially, following radical hysterectomy. This comparison allowed us to investigate the effect of adding chemotherapy to the standard adjuvant treatment.

5.4.1.2 Inclusion criteria

Studies regarding patients with histologically proved stages IA₂ and/or IB and/or IIA cervix cancer by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)(19) were included. Only studies that have addressed chemotherapy in the adjuvant setting were incorporated. Although a very small number of randomized controlled trials were conducted on this subject, non-randomized comparative studies and phase II studies were not incorporated in this review.

We stratified cervix cancer by histology:

- (1) Epidermoid or squamous carcinoma;
- (2) Adenocarcinoma;
- (3) Adenosquamous carcinoma;
- (4) Other histological types.

5.4.1.3 Exclusion criteria

- (1) Patients with stage above IIA cervix cancer by FIGO;
- (2) Chemotherapy regimens other than cisplatin-based.

5.4.1.4 Types of participants

Patients with early stage cervix cancer which have been submitted to radical hysterectomy and adjuvant chemotherapy due to the presence of risk factors for recurrence were included.

The risk factors for recurrence were the following:

- (1) Lymph node metastasis;
- (2) Lymphovascular space invasion;
- (3) Depth invasion more than 10mm;
- (4) Microscopic parametrial invasion;
- (5) Positive surgical margins.

Early stage cervix cancer was defined as those tumours in clinical stage IA₂, IB and IIA, according to FIGO(19):

Stage IA₂: invasive cancer identified only microscopically, with stromal invasion of 3mm or less and extension of 7mm or less;

Stage IB: preclinical lesions higher than stage IA₂ or clinical lesions smaller than 4cm;

Stage IIA: cervix cancer that extends beyond the cervix but not to the parametrium.

5.4.1.5 Types of interventions

In this review two approaches used for the management of early stage cervix cancer were compared:

- (1) Radical hysterectomy followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy (intervention group);
- (2) Radical hysterectomy followed by radiotherapy alone (control group).

5.4.1.6 Types of outcomes measured

Overall survival, one of the primary endpoints, was defined as the time from randomisation until death (from any cause). Progression-free survival, the other primary endpoint, was defined as the time from randomisation until disease progression. Local and distant recurrence were analysed as secondary endpoints. We collected and analysed additional data on the histological type of the tumour, on type and severity of acute and late toxicities (grades 3 and 4, according to the Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria) (table 5.13.1) and on quality of life. We considered neutropenia, anaemia, the presence of infection, diarrhoea, stomatitis and vomiting as major toxicities.

5.4.1.7 Search strategy for identification of studies

Searches were conducted to identify all published and unpublished RCTs comparing adjuvant radiotherapy with adjuvant radiotherapy and chemotherapy for early stage cervix cancer. There were no language restrictions. We attempted to contact the authors who published the studies.

There is evidence that trials with statistically significant results are more likely to be published than those with inconclusive or negative results (20;21). To avoid publication bias, both published and unpublished trials were included in the search. To identify as many relevant trials as possible, systematic

searches of a number of sources of reports of trials including ongoing trials were carried out.

Electronic databases of published reports of trials searched were:

- The Cochrane Gynaecological Cancer Group trials register (searched in December, 2004);
- CENTRAL (1993 to date);
- MEDLINE (1966 to date);
- EMBASE (1980 to date);
- LILACS (1982 to date);
- BIOLOGICAL ABSTRACTS (1990 to date);
- CINHALL (1984 to date);
- SciSearch (1991 to date);
- Cancerlit (1963 to date).

The following trial registers were searched for open and closed trials:

- Physicians Data Query Protocols (Open and Closed Protocols) (date of last search December, 2004);
- United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) (date of last search December, 2004);
- Register of Cancer Trials (Open and Closed Protocols) (date of last search December, 2004);
- MetaRegister (date of last search December, 2004).

5.4.1.7.1 Search strategies in MEDLINE (PubMed) (appendix 1)

1. randomized controlled trial[pt]
2. controlled clinical trial[pt]
3. randomized controlled trials[mh]
4. random allocation[mh]
5. double-blind method[mh]
6. single-blind method[mh]
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. clinical trial[pt]
9. clinical trials[mh]
10. "clinical trial"[tw]
11. singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND mask*[tw] OR
blind*[tw]
12. placebos[mh]
13. placebo*[tw]
14. random*[tw]
15. research design[mh]
16. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #15
17. animal[mh]not human[mh]
18. comparative study [mh]
19. evaluation studies [mh]
20. evaluation studies [tw]
21. follow up studies [mh]

22. prospective studies [mh]
23. prospectiv*[tw] AND stud*[tw] OR trial*[tw]
24. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
25. #24 NOT #17
26. cervix Neoplasms[mh]
27. cervi* [tw] AND tumo*[tw]
28. cervi* [tw] AND neoplas*[tw]
29. cervi* [tw] AND cancer*[tw]
30. cervi* [tw] AND carcino*[tw]
31. Cervix Cancer[mh]
32. Cervix Cancer[tw]
33. #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
34. #25 AND #33
35. Chemotherapy[mh]
36. Chemotherapy[tw]
37. #35 OR #36
38. radiotherapy[mh]
39. radiotherapy [tw]
40. #38 OR #39
41. #37 AND #40
42. #34 AND #41

5.4.1.7.2 Search strategies in MEDLINE (Silver-Platte)

1. Randomized controlled trial.pt.
2. Controlled clinical trial.pt.
3. Randomized controlled trials/
4. random allocation/
5. double-blind method/
6. single-blind method/
7. or/1-6
8. clinical trial.pt.
9. exp clinical trials/
10. (clin\$ adj25 trial\$).ti,ab,sh.
11. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or masks\$)).ti,ab,sh.
12. placebos/
13. placebo\$.ti,ab,sh
14. random\$.ti,ab,sh.
15. Research design/
16. or/8-15
17. (animal not human).sh
18. 16 not 17
19. comparative study.sh
20. exp evaluation studies
21. follow up studies.sh
22. prospective studies

23. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw

24. or/19-23

25. 24 not 17

26. exp Cervix Neoplasms/

27. (cervi\$ adj5 tumor).tw

28. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw

29. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw

30. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw

31.exp Cervix Diseases/

32. early cancer.tw.

33. or/26-32

34. exp chemotherapy/

35. exp radiotherapy/

36. chemotherapy.tw

37. radiotherapy.tw

38. or/ 34-37

39. 33 and 38

40. 18 and 24 and 33 and 39

5.4.1.7.3 Search strategies in EMBASE (appendix 2a and 2b)

1. Controlled study/or Randomized Controlled trial/
2. double blind procedure/
3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/
7. random\$.tw,hw,mf.
8. latin square.tw,hw,mf.
9. crossover.tw,hw,mf.
10. cross-over.tw,hw,mf.
11. placebo\$.tw,hw,mf.
12. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,mf.
13. (comparativ\$ adj5 trial\$).tw,hw,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).tw,hw,mf.
15. follow up studies.tw,hw,mf.
16. prospective studies
17. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw
18. or/ 1-17
19. animal/ not (human/ and animal/)
20. 18 not 19
21. exp Cervix Neoplasms/
22. (cervi\$ adj5 tumo?r).tw

23. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw
24. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw
25. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw
26. exp Cervix Diseases/
27. early cancer.tw.
28. exp chemotherapy/
29. exp radiotherapy/
30. chemotherapy.tw
31. radiotherapy.tw
32. or/ 21-27
33. 28 or 30
34. 29 or 31
35. 20 and 32 and 33 and 34
36. radiation therapy.tw.
37. 34 or 36
38. 20 and 32 and 33 and 37

5.4.1.7.3 Search strategies in trial registers and Electronic databases of published reports of trials

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on the current issue of The Cochrane Library, the National Research Register (NRR) and Clinical Trials register were also searched in all fields using the following words: cervix cancer, cervical cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy.

5.4.1.7.5 Search strategies in handsearching

The citation list of relevant publications, abstracts of scientific meetings and list of included studies were also checked through handsearching. Experts in the field were contacted to identify further reports trials. The following sites were searched:

- Gynecologic Oncology
- International Journal of Gynecological Cancer
- British Journal of Cancer
- British Cancer Research Meeting
- Annual Meeting of the International Gynecologic Cancer Society
- Annual Meeting of the American Society of Gynecologic Oncology
- Annual Meeting of European Society of Medical Oncology (ESMO)
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)

- Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
- Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

Grey literature databases were also searched in The British Library Index to Conference Proceedings (<http://www.bl.uk/>) in all fields using the following keywords: cervix cancer, cervical cancer (last search in December, 2004).

5.4.2 Methods of the review

5.4.1 Assessing trials for eligibility

All studies were assessed for their methodological quality and relevance to the review objectives. Study selection was undertaken by two reviewers (DDR, LRM), who extracted data independently to assess the adequacy of the studies to the inclusion criteria. There were not discrepancies between the reviewers. The reviewers were blinded to names of authors, institutions and journals. Further information was sought from the authors when papers contained insufficient information to make a decision about eligibility.

5.4.2 Appraising quality of the trials

The quality of allocation concealment for RCTs was graded as either adequate (A), unclear (B), or inadequate (C), following the detailed descriptions of these categories provided by Cochrane Gynaecological Cancer Group (appendix 3). Each criterion was scored as done, not done or unclear. Criteria included:

- Adequacy of concealment of randomization (a central randomization procedure was considered as ideal, sealed envelopes and an internal randomization log on the same site were considered less secure but acceptable; methods such as month of birth or odd/even hospital numbers were not considered secure and were avoided in the case of adequate numbers of properly randomized trials);
- Methods of assessment of primary outcomes, what they were and whether the assessor was blinded to the random allocation. Outcomes had to be clearly defined and accurately measured (e.g. survival) or a standard validated tool was required (e.g. quality of life tools);
- Exclusion/inclusion of patients. The numbers of patients entering the trial, the number of randomized patients, those excluded (with reasons), and the number of patients included in the analysis had to be clearly recorded;
- Follow-up.

The critical review form was filled out independently by reviewers to assess whether the studies met inclusion criteria and data extraction.

5.4.3 Data extraction

Reviewers used a standard checklist to guide this process and extract details of trial design (appendix 4). The following data were requested: stage and histological type of cervix cancer, how participants were found, reason to exclusion of participants, toxicities of treatment and follow-up. Details about interventions were requested: type of operative procedure, dose of radiotherapy and type and dose of chemotherapy, recurrence and quality of life.

5.4.4 Analysis

Statistical analysis was performed in accordance with the guidelines for statistical analysis developed by Cochrane Gynaecological Cancer Group (22). For categorical outcomes (overall survival, progression-free survival, local and distant recurrence, toxicity grades 3 and 4), we reported the outcomes according to the group to which the patients were originally allocated. The hazards of death and of disease progression were compared at 48 months using data from the published material. Chi-square test was performed to determine the presence of statistical heterogeneity. Because there were few studies, a p-value for chi-square test of less than 0.10 was used to indicate

heterogeneity rather than the conventional cutpoint of $p= 0.05$ (23). The outcomes were pooled statistically when no clinical heterogeneity was apparent. The funnel plot was used primarily as a visual aid to detecting bias or systematic heterogeneity. However, it was not useful in this systematic review because few studies were selected (22).

Results for each study were expressed as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI), and trial results were combined using the Peto-modified Mantel-Haenszel method for dichotomous time-to-events outcomes with fixed effects model by RevMan software (24).

An increase in the odds of a particular outcome was displayed graphically in the meta-analysis to the right of the centre-line and a decrease in the odds of an outcome was displayed graphically to the left of the centre-line.

5.4.5 Description of studies

From a total of 716 studies found in the search strategy, we excluded 678 after scanning their titles and abstracts (figure 5.14.1). Thirty-eight studies that addressed adjuvant therapy for early stage cervix cancer were initially selected. Thirty-six of these were excluded: seventeen were retrospective studies (25) (6;9;12;13;26-29) (1;15;16) (17;18;30-32), nine were phase-II studies (7;33-40), two were non-randomised clinical trials (41;42), and eight were randomized studies that did not fit the selection criteria (14;16;33;43-47),

as described below. It was necessary to translate only one paper written in German, to fully assess it for potential inclusion in this review.

Only two randomised controlled trials published between 1992 and 2000 met the inclusion criteria for this review (48;49) (table 5.13.2).

5.4.5.1 Exclusions and reasons

- Richter 1982: the chemotherapeutic regimen of the intervention group did not include cisplatin;
- Kemnitz 1991: the study included stage IIB patients in the analysis;
- Kato 1994: the control arm had received only chemotherapy as adjuvant treatment;
- Curtin 1996: the control arm had received only chemotherapy as adjuvant treatment and the study had lost 19% of patients for the final analysis;
- Lai 1998: more than 70% of patients were lost after randomization;
- Morris 1999: the study included stage IIB patients in the analysis;
- Lahousen 1999: the control arm had received only chemotherapy as adjuvant treatment; the chemotherapeutic regimen of the intervention group did not include cisplatin; the study included stage IIB patients in the analysis;

- Yamamoto 2004: the study included stage IIB patients in the analysis; the chemotherapeutic regimen of the intervention group did not include cisplatin.

In the attempt to include in the meta-analysis the three studies that have analyzed stage IIB cervix cancer (44;46), we sent messages to the authors asking for individual data from cervix cancer patients with stages IB and IIA. We received answers from Dr Kemnitz (44), and Dr Grigsby (46). Dr Kemnitz commented that he would look for the information requested, but he has not sent any answer until the end of this manuscript. Dr Grigsby did not have the individual data from his study. Despite we did not include the study performed by Dr. Lahousen in the analysis (33), he contributed to our systematic review sending the data of patients with cervix cancer stages IB and IIA for our appreciation (appendix 5).

5.4.5.2 Ongoing studies

We found two ongoing studies:

- MRC (Medical Research Council) Protocol CE04 / EORTC Protocol 55954 - A randomised phase III study of chemotherapy and radiotherapy vs. radiotherapy alone as adjuvant treatment to patients with node positive stages IB or IIA cervix cancer, and
- MRC Protocol CE3005 - A prospective randomised trial of adjuvant chemotherapy in node positive early stage carcinoma of the cervix.

We sent messages asking for data of the Protocol CE04 for Ms Sarah Wheeler, Ms Claire Amos, Dr Peter Blake, Dr Murray, Dr Jan Baptist Vermorken and Ms Zoë Coombe; Dr Blake and Dr Vermorken answered us and explained that the proposed study never accrued sufficiently well to be analyzed. We have sent messages asking for data about Protocol CE3005 to the UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) and to Ms Claire Dawson, but we received no answers.

5.4.5.3 Final list of studies included: description

5.4.5.1 Settings

The two studies included were multicentric. One of them was from Australia (patients were entered from 15 institutions in Sydney, Melbourne, Brisbane, Adelaide, and Perth) (48) and the other one was from the United States (this intergroup study was open to patients from Southwest Oncology Group, the Gynecologic Oncology Group, and the Radiation Therapy Oncology Group; patients were entered from 9 institutions in Seattle, Winston-Salem, Washington, Irvine, Los Angeles, Quebec, St Louis, Webster, and Tucson) (49) (table 5.13.2).

5.4.5.2 Participants

All women included in these trials had histologically confirmed stage IA₂-IIA cervix cancer and were required to have had a radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. Patients were eligible if they had histologically confirmed positive pelvic lymph nodes, positive parametrial involvement, or positive surgical margin.

5.4.5.3 Designs

The two studies were randomised comparisons of adjuvant treatment for early stage cervix cancer with risk factors for recurrence.

5.4.5.4 Interventions

The intervention group received chemotherapy and radiotherapy as follows:

- Tattersall 1992: the chemotherapy comprised cisplatin 50 mg/m², vinblastine 4 mg/m², and bleomycin 15 mg all given intravenously on day 1. Bleomycin 15 mg was given intramuscularly on days 8 and 15 and the cycle was repeated on day 22. The chemotherapy was given by a total of 3 cycles. Pelvic radiotherapy began during the eighth week after initiating chemotherapy.

- Petters 2000: treatment with chemotherapy began on day 1 of radiotherapy and consisted of cisplatin 70 mg/m² by 2-hour intravenous infusion given on day 1 and 5-FU 1000 mg/m² per day given as a 96-hour continuous infusion on days 1 to 4. The second cycle of chemotherapy began on day 22, and the third and fourth cycles of chemotherapy were scheduled after completion of radiotherapy, to begin on days 43 and 64.

The control group of both studies received radiotherapy, according to institutional protocols:

- Tattersall 1992: each institution entering patients on the trial had their protocol for pelvic radiotherapy, but the study didn't describe it. Although there were variations in treatment between institutions, a total of 40 to 55 Gy was given to the whole pelvis over 4 to 5 weeks.
- Peters 2000: the radiotherapy consisted of 1.7 Gy per day on days 1 to 5 each week, for a total of 29 fractions (49.3 Gy); pelvic radiotherapy was given to a standard four-field box. Patients with positive high common iliac lymph nodes also received treatment to a paraaortic field with a dose of 1.5 Gy per day on days 1 to 5 of each week, for a total of 30 fractions. The radiation source of treatment was 4MeV or more. Brachytherapy was not permitted.

5.4.5.5 Outcomes

Overall survival was reported by the two studies (48;49). However, one study stratified overall survival by the number of pelvic lymph nodes containing metastases only and not by the randomisation groups (48), while the other study stratified overall survival by tumour histologic type and also by randomisation groups (49). Progression-free survival as well as local and distant recurrences were reported by the two studies (48;49). Data on the type and severity of acute toxicity grades 3 and 4 were possible to obtain only from one study (49). We did not find data on quality of life to be analysed.

5.4.5.6 Methodological quality of included studies

Both studies were randomised controlled trials. Tattersall et al. (48) used central office randomization but Peters et al (49) did not mention how the randomisation was done.

The inclusion and exclusion criteria were well defined by one of the studies (49). Only one study used an explicit statement of the expected treatment effect, power and significance level to justify the sample size (49). The study of Tattersall et al. (48) was closed after 5 years because of difficulties in the accrual of patients.

Both trials performed an intention-to-treat analysis.

5.5 Results

Two randomised controlled trials met the selection criteria that compared adjuvant radiotherapy with adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervix cancer, including a total of 314 patients (48;49) (table 5.13.2). We sent messages to the authors asking for data that were not available in the papers, but we have received no answers.

Overall survival: Patients in the intervention group had a significantly reduced hazard of death (HR 0.43, 95% CI 0.25 to 0.76) (figure 5.14.2). This represented a 57% reduction in the hazard of death and translates into an absolute benefit of 17% at 48 months. As there was only one study that described overall survival, it was not possible to test heterogeneity. Using these data, the number needed to treat in order to have one more person alive at 48 months was 6 (95% CI 3 to 20)

Progression-free survival: The two studies (48;49) provided published data on tumour progression at the time points of 48 months. The results favoured the intervention group. At 48 months the hazard ratio was estimated to be 0.45 (95% CI 0.28 to 0.74) (figure 5.14.3). This represented a 55% reduction in the odds of disease progression and translated into an absolute benefit of 17% at 48 months. There was no evidence of heterogeneity across the trials, chi-square=0.09, p=0.76. Using these data, the number needed to treat in order to have one more person without disease at 48 months was 6 (95% CI 3 to 17).

Local recurrence: At 48 months, there was less local recurrence in the intervention group than in the control group (HR 0.50; 95% CI 0.26 to 0.98) (figure 5.14.4). Heterogeneity was detected among the trials (chi-squared=5.01, $p=0.03$, $I^2=80.1\%$).

Distant recurrence: There was no difference between the intervention and the control groups in the hazard of distant recurrence at 48 months (HR 0.74; 95% CI 0.36 to 1.52) (figure 5.14.5). There was no evidence of heterogeneity across the trials (chi-square=0.60, $p=0.44$).

Overall recurrence: The results favoured the intervention group. At 48 months the odds ratio for global recurrence was estimated to be 0.54 (95% CI 0.33 to 0.90) (figure 5.14.6). This represented a 46% reduction in the odds of disease progression and translated into an absolute benefit of 12% at 48 months. Heterogeneity was detected among the trials (chi-squared=5.34, $p=0.02$, $I^2=81.3\%$). Using these data, the number needed to treat in order to have one more person without disease at 48 months was 8 (95% CI 4 to 50).

Major toxicities: One study (49) analysed the toxicities with details. The odds for grade 3 major toxicities was significantly higher in the intervention group (Peto OR 5.19, 95% CI 2.90 to 9.29), as was the odds for grade 4 major toxicities (Peto OR 4.62, 95% CI 1.96 to 10.86) (figures 5.14.7 and 5.14.8).

The summary of the results are in table 5.13.3.

5.6 Discussion

This systematic review summarizes data of 314 patients from two randomised trials that compared adjuvant chemotherapy and radiotherapy alone with adjuvant radiotherapy in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence. The results showed that the addition of chemotherapy in the adjuvant treatment was associated with a significant improvement in survival and in progression-free survival, with absolute benefits in 48 months of 17% for each outcome. Moreover, there was a decrease in the rates of local recurrence in the intervention group. There was no difference between the intervention and the control groups in the hazard of distant recurrence at 48 months.

Similar results were found in a systematic review of concomitant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced cancer of the uterine cervix, that found an absolute benefit of 12% in the overall survival and of 16% in the progression-free survival (50). However, we did not have sufficient data to conclude that the sequential treatment given in the study of Tattersall et al. (48) had less impact in the overall survival or in the progression-free survival, as there were few patients analysed in that trial because of difficulties in accrual.

One important observation is that the studies analysed in this systematic review included patients with stage IB₂. Nowadays, it is well known that these patients should not be treated primarily with surgery. Concomitant chemoradiation improves overall survival and progression-free survival of

patients with locally advanced cervix cancer (51). It is possible that the exclusion of patients with stage IB₂ from the trials could improve the results.

Only the overall rates of local and distant recurrence were presented in many of the published reports rather than a time-to-event analysis of these events. Therefore, only a hazard ratio of the rates of recurrence could be calculated, because we were not able to find any data about time to recurrence or censoring. Figures for recurrence were extracted from the text and the hazard ratio was calculated from the total number of patients and from the observed number of recurrences on each arm. These hazard ratios indicated the risk of a local or distant recurrence in the concomitant chemotherapy and radiotherapy arm versus the control arm. We found differences in the rates of local and overall recurrences, but not in distant recurrence. These findings are different from those found in the meta-analysis of Green et al. (51), in which the most striking finding was the highly significant reduction in distant metastases in the combined therapy group. Analysing that meta-analysis, the studies that had platinum-based chemotherapy in the intervention group, pooled together, showed a reduction of 40% in the risk of distant failure. However, only one of the eight studies analysed for this outcome included patients with early stage cervix cancer, while most patients had locally advanced cervix cancer. We could infer that patients with more advanced disease could have more benefit in reducing distant failure with chemotherapy than patients with early stage disease, since the latter have a smaller risk of distant failure than the former. But with the studies analysed in our systematic review, we can not make such a conclusion, since we did not have sufficient power to calculate the distant failure.

Information was not available on the distribution of treatment toxicity in one study (48). We used the information available from the study by Peters et al. (49) and we found that grades 3 and 4 toxicities were more frequent in the intervention group. In the meta-analysis of Green et al. (51) the acute toxicity, predominantly hematological and gastrointestinal, was increased in the combined arms (concomitant chemotherapy and radiation therapy) of all trials evaluating locally advanced cervix cancer. Chemotherapy toxicity may be harmful if it leads to prolongation of radiotherapy, as local disease control has been shown to fall by up to 1% per day if treatment is prolonged beyond seven weeks (52). We did not analyse late toxicity. While acute side effects are generally of short duration and resolve with medical management (46), the late complications of radiotherapy can lead to damage which can be difficult to reverse, and may permanently impair quality of life. According to Green et al., details of late morbidity are sparse and there is insufficient evidence to say whether there is an increase with combined therapy (51).

We were unable to obtain data about quality of life. This has been a fundamental concern of oncologic practice since 1949, when Karnofsky and Burchenal developed a clinical scale to quantify the functional performance of cancer patients (53) (54). Increasing interest in the systematic assessment of quality of life in cancer patients using standardized, self-administered instruments has emerged over the past two decades, and has become an important focus in the evaluation of benefit of newer therapies (55) (56).

The great limitation of this systematic review was the limited number of randomised studies and the limited size of the total sample (48;49). It is possible that the limited number of patients allocated in these studies could be related to the low incidence rates of cervical cancer reported in the countries in which these trials were conducted. In Australia (57), the incidence and the mortality of cervix cancer is declining. Only 43 new cases of invasive cervical cancer were diagnosed in 2001. The incidence of cervical cancer was reduced by 38% between the years of 1997-1999, in comparison with the period of 1977-1981 (58). In addition, the incidence in 2001 showed a 25% reduction when compared with the incidence seen in 1998-2000. This downward trend is attributed mostly to the screening and detection of precursor lesions, and their early treatment. The same has occurred in the United States, where the incidence of cervix cancer declined from 13.4/100,000 women in 1975-1979 to 7.6/100,000 women in the year 2000 (59). In developing countries, on the other hand, the numbers are markedly different, with incidences of cervix cancer as high as 58.1/100,000 and 31.3/100,000 in Bolivia and Brazil, respectively (60).

The two randomized trials analysed in this review used the intention-to-treat analysis (48;49). If all randomised patients are followed and analysed according to the treatments in which they were initially assigned, in an intention-to-treat approach, the use of randomised allocation can provide an unbiased comparison (61) (62) (63).

Another important component of a systematic review is the identification of relevant studies. Publication bias is a problem in this regard, since the likelihood of finding studies is at least in part related to their results. One way to

investigate whether a review is subject to publication bias is to prepare a 'funnel plot' and examine this for signs of asymmetry (22). A funnel plot is a scatter plot of treatment effect against a measure of study size. In this systematic review we could not assess publication bias using this method, since funnel plots may not be useful for small numbers of studies (fewer than ten studies) (64) (20;21;65).

The only satisfactory way to address reporting bias and the inadequate quality of individual trials is through prospective registration of trials (66) (67) (68) (69) and improvements in the quality of the conduct, analysis and reporting of studies, meta-analyses and systematic reviews (70) (71). We found two ongoing trials and we sent e-mails to the authors asking for unpublished results, but it was not possible to obtain information because one of these studies did not occur, while we have not received any information on the other.

In this systematic review, it was not possible to perform a sensitivity analysis due to the small number of studies. Sensitivity analysis should be used to assess the robustness of the results to specific methods used and decision made. The more the result obtained is materially unchanged by sensitivity analysis, the more confident will the final results be (72).

Thus, it is proposed that a large number of patients should be included in multicentric randomised studies. For this purpose, the inclusion of patients from in developing countries seems to be a very attractive strategy. The description of significant outcomes is suggested, such as: overall survival, progression-free survival, recurrence rates, toxicities and information about quality of life. It is important to exclude patients with bulky disease (stage IB₂), since these patients should be treated primarily with concomitant chemoradiation.

5.7 Reviewers' conclusions

In this systematic review, the overall evidence suggests that the addition of chemotherapy in the adjuvant treatment offers clinical benefit in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence. However, the evidence is limited because the selected studies were quantitatively and qualitatively limited, with small number of patients and limited time of follow-up. There is a need for further randomised controlled trials to compare adjuvant chemotherapy and radiotherapy with adjuvant radiotherapy alone in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence.

It is the intention of the reviewers to perform a review every two years and to update it accordingly.

5.8 Implications for practice

There is a need for further randomised controlled trials to compare adjuvant chemotherapy and radiotherapy with adjuvant radiotherapy alone in the treatment of early stage cervix cancer with risk factors for recurrence.

5.9 Implications for research

There are very few trials in this area due to difficulties in accrual. Cervix cancer is much more prevalent in developing countries, and researchers should focus these regions. Further trials should carefully address the choice of the

control groups, since it is imperative to have the radiation therapy alone in the control group. Moreover, it is important to use chemotherapy regimens that are cisplatin-based, since this is the most active agent in the treatment of cervix cancer, although there is evidence that progression free survival is significantly improved for both platinum and non-platinum chemotherapy (51). In future trials, it is important to include more information on quality of life and toxicity.

5.10 Acknowledgements

We would like to acknowledge the help and advice of Lisa McComb-Williams, who helped us with the EMBASE search strategies. We are also grateful to Dr Peter Blake and to Corneel Coens, statistician of EORTC, for answering our doubts about the ongoing EORTC protocol 55954. Finally, we would like to thank all those women who took part in the trials and contributed to this research.

5.11 Potential conflict of interest

None declared.

5.12 References

- (1) Park TK. Adjuvant therapy in cervical cancer patients with high risk factors. *Yonsei Med J* 1997; 38(5):255-260.
- (2) Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:8-22.
- (3) Im SS, Im SS. New developments in the treatment of invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):659-672.
- (4) Lai CH, Hong JH, Hsueh S, et al. 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* 1999; 85(7):1537-1546.
- (5) Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):458-464.
- (6) Ikeda M, Teshima K, Noda K, et al. [Long-term administration of carmofur as a post-operative adjuvant chemotherapy for cervical adenocarcinoma. Cervical Adenocarcinoma Cooperative Research Association. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(12):1967-1974.
- (7) Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS, et al. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG score - A pilot study. *Annals of the Academy of Medicine* 2004; 33(4):467-472.
- (8) Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 69:382.
- (9) Shimizu Y. [Chemotherapy in the management of advanced or high risk cervical cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(9):1152-1162.
- (10) Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-262.

- (11) Monk BJ, Cha DS, Walker JL, et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4-9.
- (12) Wertheim MS, Hakes TB, Doghestani AN. A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 1985; 3:912-916.
- (13) Morton GC, Morton GC. Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:17-20.
- (14) Kato T, Yakushiji M, Yamabe T, et al. [A multicenter cooperative study on supplementary chemotherapy of uterocervical cancer. The Kyushu UFT Study Group of Uterocervical Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21:1221-1227.
- (15) Thomas GM. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21:77-86.
- (16) Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3-10.
- (17) Lin H, ChangChien CC, Chang SY, Leung SW. Survival advantages and complications of adjuvant therapy in early-stage cervical cancer with pelvic node metastasis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21:390-383.
- (18) Mossa B, Framarino ML, Napolitano C, Marziani R, Imperato F, Marzetti L. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:33-40.
- (19) Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix: FIGO Annual Report. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:5-44.
- (20) Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-872.
- (21) Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992;263:374-368.
- (22) Alderson P, Green S, Higgins JPT. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2* [updated December 2003]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

- (23) Alderson P, Green S. Diversity and heterogeneity. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers version 1.1. Section 13. 2002.
- (24) Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results. Alderson P, Green S, Higgins J, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated December 2003]. The Cochrane Library Section 8. 2004. John Wiley & Sons, Ltd.
- (25) Tamura H, Ozawa M, Ogura T. Five and ten year follow-up results of patients with cervical cancer in controlled clinical trials of adjuvant chemotherapy to surgery or radiotherapy. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1979;11:2051.
- (26) Nitz U, Roth SL, Mosny D. The value of adjuvant radio- or chemotherapy after primary surgical therapy of cervix cancer. 2. Adjuvant chemotherapy of cervix cancer. *Gynakologe* 1994; 27:95-98.
- (27) Wada K, Koyama M, Iijima Y, et al. Usefulness of adjuvant chemotherapy with antimetabolites for cervical invasive cancer. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1995; 47:244-248.
- (28) Ng HT, Yuan CC, Kan YY, Ho ES, Yen MS, Chao KC. An evaluation of chemotherapy in patients with cancer of the cervix and lymph node metastases. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256:1-4.
- (29) Russell AH. Adjuvant postoperative radiation: What size target? *Gynecologic Oncology* 1995; 58:1-3.
- (30) Sivanesaratnam V. Adjuvant chemotherapy in "high risk" patients after Wertheim hysterectomy--10-year survivals. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 1998(27):-622.
- (31) Samlal RA, van der Velden J. Early cervical carcinoma: how to manage high-risk patients after radical hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85:137-139.
- (32) Hainsgen G, Dunst J. Adjuvant pelvic radiation and chemotherapy for cervical cancer. *Zentralblatt fur Gynakologie* 2001; 123:280-285.
- (33) Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter. *Gynecol Oncol* 1999; 77:340-341.
- (34) Stumpfe M, Maassen V, Baltzer J. [Initial results of adjuvant chemotherapy of operated cervix cancer]. *Gynakol Rundsch* 1991; 31:235-237.

- (35) Zanetta G, Colombo A, Milani R, Placa F, Mangioni C. Long-term results of sequential postoperative treatment with vincristine, bleomycin, mitomycin c, cisplatin and radiotherapy after surgery for high- risk patients with cervical carcinoma stage IB-IIA. *Int Journal Gynecol Cancer* 1995; 5:40-44.
- (36) Dimpfl T, Stumpfe M, Baltzer J, Genz T. [Results of adjuvant chemotherapy of operated high risk cervix carcinoma]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56:517-519.
- (37) Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:977-981.
- (38) Blohmer JU, Paepke S, Bohmer D, et al. [Adjuvant chemotherapy of cervix carcinoma--results of a phase II study]. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:286-291.
- (39) Hansgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. [Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study]. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:71-77.
- (40) Strauss HG, Kuhnt T, Laban C, et al. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 2002;178:378-85.
- (41) Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/Ia cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:377-379.
- (42) Park TK, Kim SN, Kwon JY, Mo HJ. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:475-482.
- (43) Richter P. About the value of adjuvant chemotherapy in advanced cancer. First results of a prospective randomized study. *Archiv fur Geschwulstforschung* 1982; 52:117-122.
- (44) Kemnitz T, Krafft W, Glaser F, Schirmer A. [Efficacy of adjuvant chemotherapy in metastasizing cervix carcinoma. A pilot study]. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113:777-781.
- (45) Lai CH, Tang SG, Chang TC, et al. 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* 1998; 21:291-299.

- (46) Morris M, Eifel PJ, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
- (47) Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, et al. Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report. *Int J Oncol* 2004; 24:1175-1179.
- (48) Tattersall MH, 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. *Gynecol Oncol* 1992; 46:176-181.
- (49) Peters WAI, Liu PY, Barrett R. 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.
- (50) Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 21:123-126.
- (51) Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review). *The Cochrane Library* [4]. 2004. Oxford: Update Software.
- (52) Perez CA, Grigsby PW, Castro Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1275-1288.
- (53) Karnofsky DA, Burchenal JH. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. In: Macleod CM, editor. New York: Columbia University Press, 1949.
- (54) Schag CA, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2:187.
- (55) Ganz PA. Quality of life and the patient with cancer: Individual and policy implications. *Cancer* 1994; 74:1445.
- (56) Sloan JA, Cella D, Frost M. Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:367.
- (57) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977 to 2001. Incidence and mortality 2001. Analysed by type and geographical location. Twenty-five years of data. Adelaide: South Australian Cancer Registry. Epidemiology Branch, 2003.

- (58) South Australian Cancer Registry. Epidemiology of cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival, 1977-2000. Incidence and mortality, 2000. Adelaide: Openbook Publishers, 2001.
- (59) Surveillance EaERSP. SEER Public-Use 1973-2001. National Cancer Institute, editor. National Cancer Institute . 2004.
- (60) Pan American Health Organisation. Regional Core Health Data Initiative. Epidemiological Bulletin 2003;14-15.
- (61) Altman DG. Randomisation. British Medical Journal 1991; 302:1481-1482.
- (62) Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. Controlled Clinical Trials 2000; 21:167-189.
- (63) Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and the lost and the wayward. Lancet 2002; 359:781-5.
- (64) Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. J Roy Stat Soc A 1988; 151:419-463.
- (65) Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. J Natl Cancer Inst 1989; 81:107-115.
- (66) Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. J Clin Oncol 1986;4:1529-1541.
- (67) Dickersin K. Report from the panel on the Case for Registers of Clinical Trials at the Eighth Annual Meeting of the Society for Clinical Trials. Controlled Clin Trials 1988; 9:76-81.
- (68) Anonymous. Making clinical trialists register. Lancet 1991; 338:244-245.
- (69) Dickersin K. Keeping posted. Why register clinical trials? - revisited. Controlled Clin Trials 1992; 13:170-177.
- (70) Begg CB, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996; 276:637-9.
- (71) Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet 1998; 352:609-613.
- (72) Sutton AJ, Abrams KR, Jones R, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chapter 9. Sensitivity analysis. Chichester: John Wiley & Sons LTD, 2000.

5.13 Tables

Table 5.13.1 – Common Toxicity Criteria, according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), for the outcomes analysed

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|---|---|
| Anaemia (Haemoglobin, Hb, g/dl) | ≥ 10.0 | 8.0 – 9.9 | 6.5 – 7.9 | < 6.5 |
| Granulocytopenia (/mm³) | 1,500 – 1,999 | 1,000 – 1,499 | 500 – 999 | < 500 |
| Infection | mild | moderate, localized infection | severe, systemic infection | life-threatening, sepsis |
| Diarrhoea | increase of 2-3 stools/day | increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools, or moderate cramping | increase of 7-9 stools/day or incontinence, or severe cramping | increase of ≥10 stools/day or grossly bloody diarrhoea or need for parenteral support |
| Vomiting | 1 episode in 24 hours | 2-5 episodes in 24 hours | 6-10 episodes in 24 hours | >10 episodes in 24 hrs or requiring parenteral support |
| Stomatitis | painless ulcers, erythema, or mild soreness | painful erythema, oedema, or ulcers, but can eat | painful erythema, oedema or ulcers, and cannot eat | requires parenteral or enteral support |

Table 5.13.2 – Included studies

| Study (author, year) | Methods | Participants | Interventions | Outcomes | Allocation concealment |
|-----------------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Peters 2000 | RCT | 243 | QT+RT vs. RT alone | OS, PFS | B |
| Tattersall 1992 | RCT | 71 | QT+RT vs. RT alone | PFS | B |

RCT: randomised controlled trial

QT: chemotherapy

RT: radiotherapy

OS: overall survival

PFS: progression-free survival

Table 5.13.3 – Summary of the meta-analysis results

| Outcome | Number of studies | Participants | Statistical method | Effect estimate (HR), 95%CI | Number needed to treat, 95%CI | Absolute benefit | Test for heterogeneity | Test for overall effect |
|---------------------------|-------------------|--------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------|--|-------------------------|
| Overall survival | 1 | 243 | Peto OR, 95% CI | 0.43 [0.25, 0.76] | 6 [3-20] | 0.17 | NA | z = 2.89 p = 0.004 |
| Progression-free survival | 2 | 314 | Peto OR, 95% CI | 0.45 [0.28, 0.74] | 6 [3-17] | 0.17 | Chi ² = 0.09 df = 1 (p=0.76) I ² = 0% | z = 3.19 p = 0.001 |
| Overall recurrence | 2 | 314 | Peto OR, 95% CI | 0.54 [0.33, 0.90] | 8 [4-50] | 0.12 | Chi ² = 5.34 df = 1 (p=0.02) I ² = 81.3% | z = 2.39 p = 0.02 |
| Local recurrence | 2 | 314 | Peto OR, 95% CI | 0.50 [0.26, 0.98] | NA | 0.07 | Chi ² = 5.01 df = 1 (p=0.03) I ² = 80.1% | z = 2.00 p = 0.04 |
| Distant recurrence | 2 | 314 | Peto OR, 95% CI | 0.74 [0.36, 1.52] | NA | NA | Chi ² = 0.60 df = 1 (p=0.44) I ² = 0% | z = 0.82 p = 0.41 |
| Grade 3 toxicity | 1 | 243 | Peto OR, 95% CI | 5.19 [2.90, 9.29] | NA | NA | NA | z = 5.54 p < 0.00001 |
| Grade 4 toxicity | 1 | 243 | Peto OR, 95% CI | 4.62 [1.96, 10.89] | NA | NA | NA | z = 3.49 p = 0.0005 |

NA: not available; HR: hazard ratio; Peto OR: odds ratio by the method of Peto; Chi²: Chi-square test.

5.14 Figures

Figure 5.14.1 - Description of studies

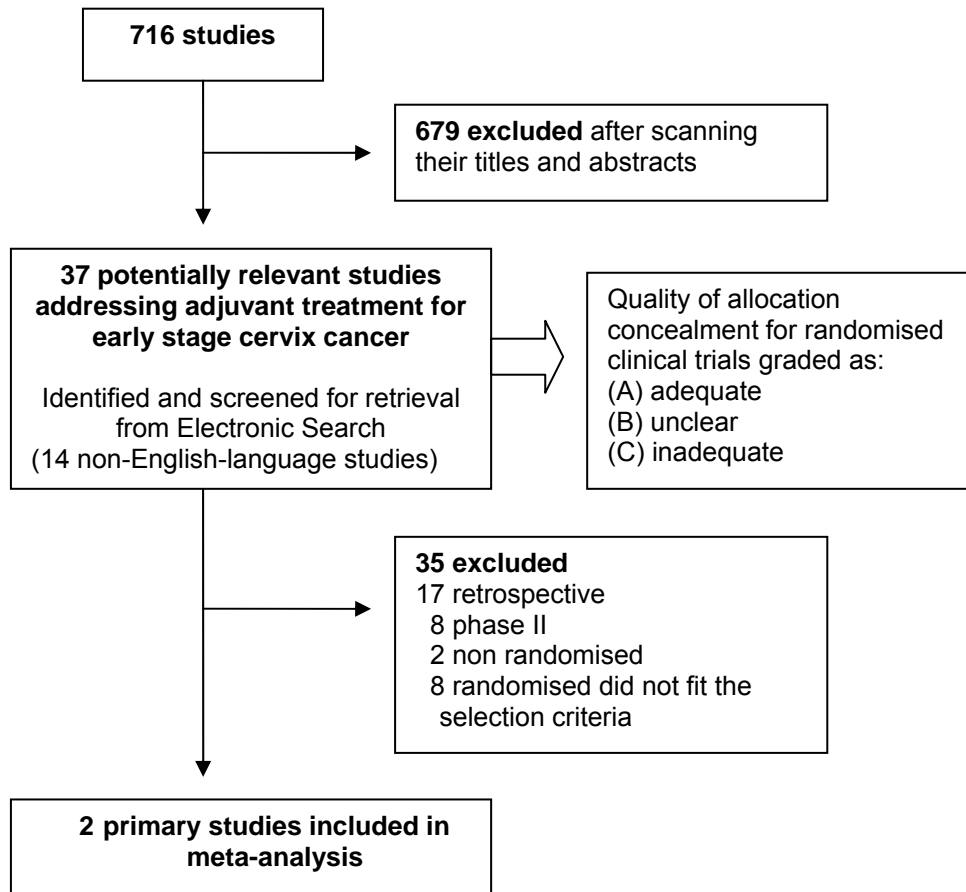


Figure 5.14.2 - Overall survival at 48 months

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 01 Overall survival
 Outcome: 01 Overall survival at 48 months

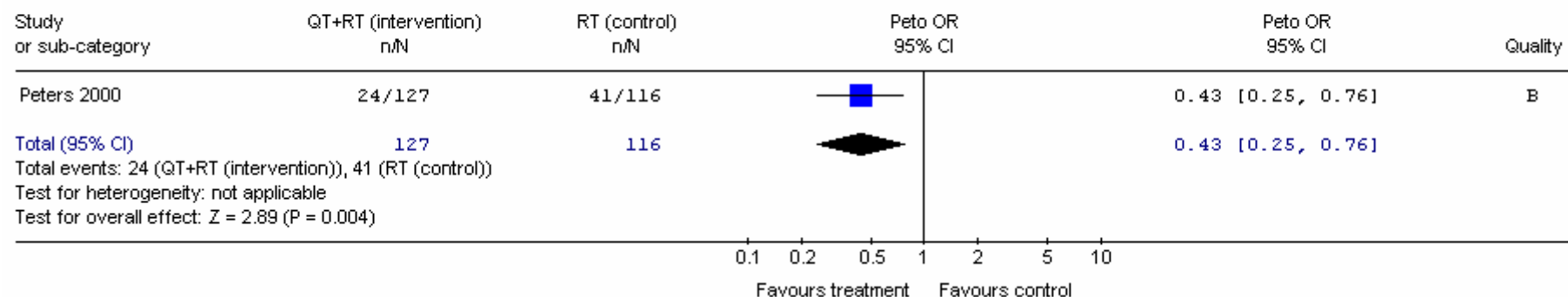


Figure 5.14.3 - Progression-free survival at 48 months

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 02 Progression-free survival at 48 months
 Outcome: 01 Progression-free survival at 48 months

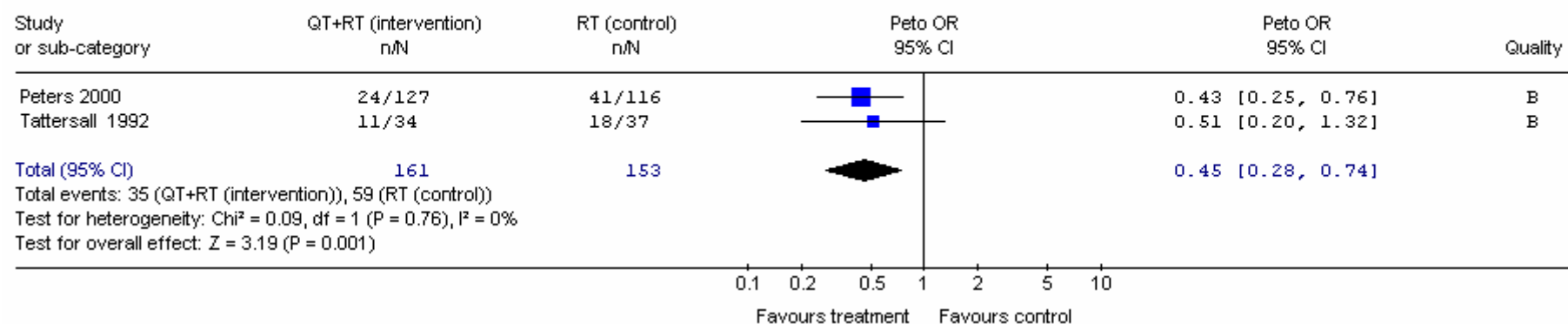


Figure 5.14.4 - Local recurrence

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 03 Recurrence
 Outcome: 01 Local recurrence

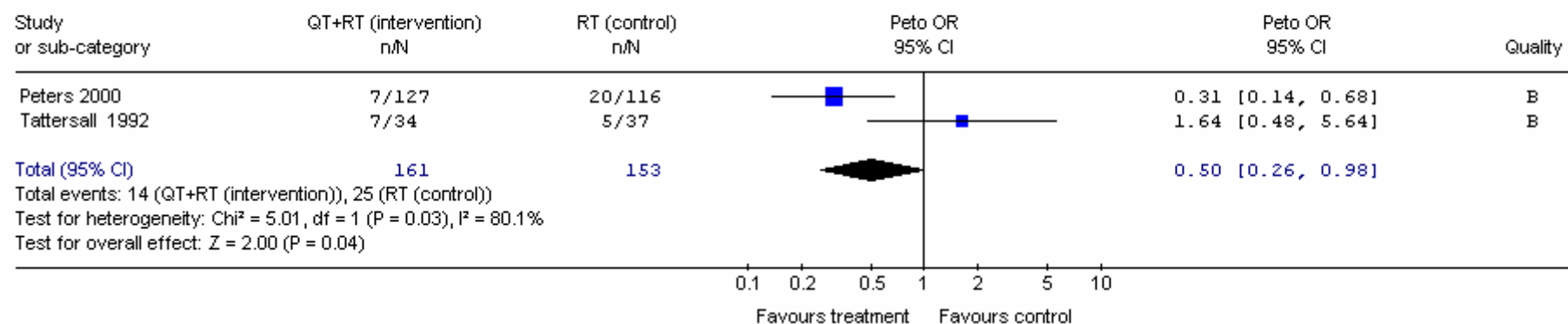


Figure 5.14.5 - Distant recurrence

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 03 Recurrence
 Outcome: 02 Distant recurrence

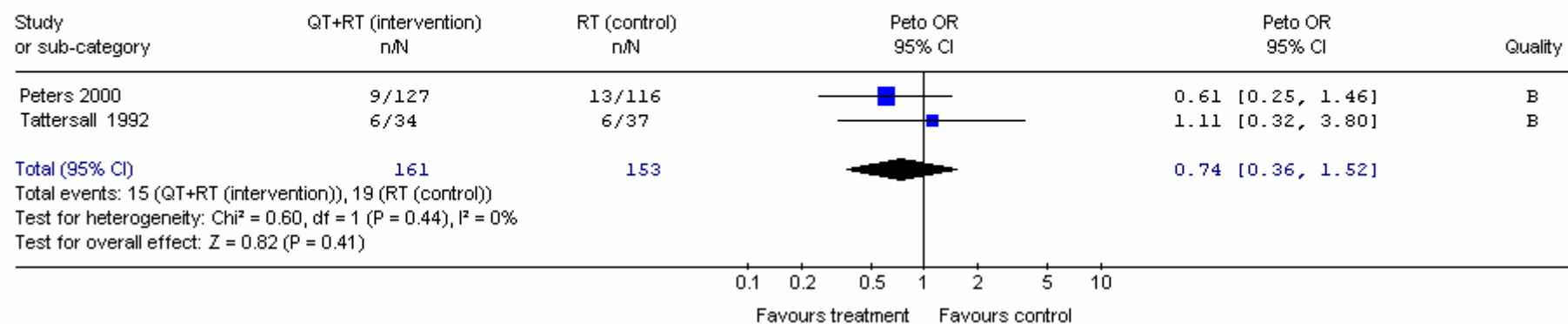


Figure 5.14.6 - Overall recurrence

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 03 Recurrence
 Outcome: 03 Overall recurrence

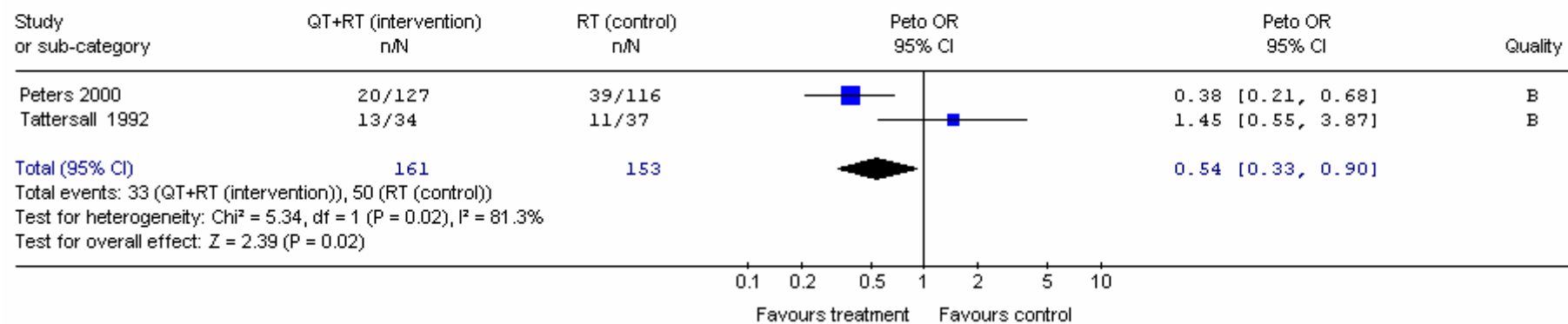


Figure 5.14.7 – Grade 3 toxicity

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 04 Toxicity
 Outcome: 01 Grade 3 toxicity

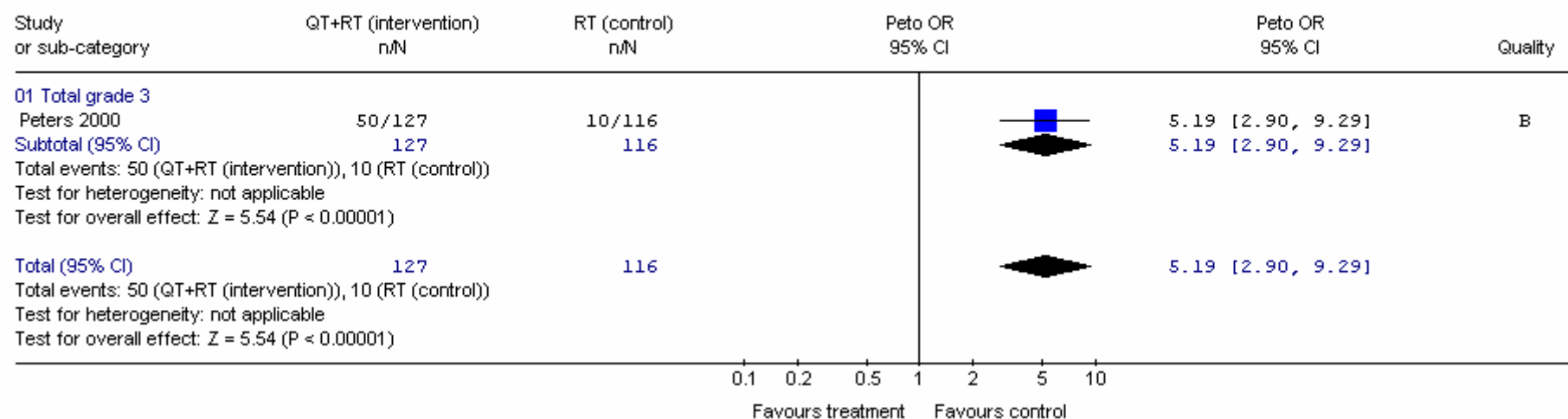
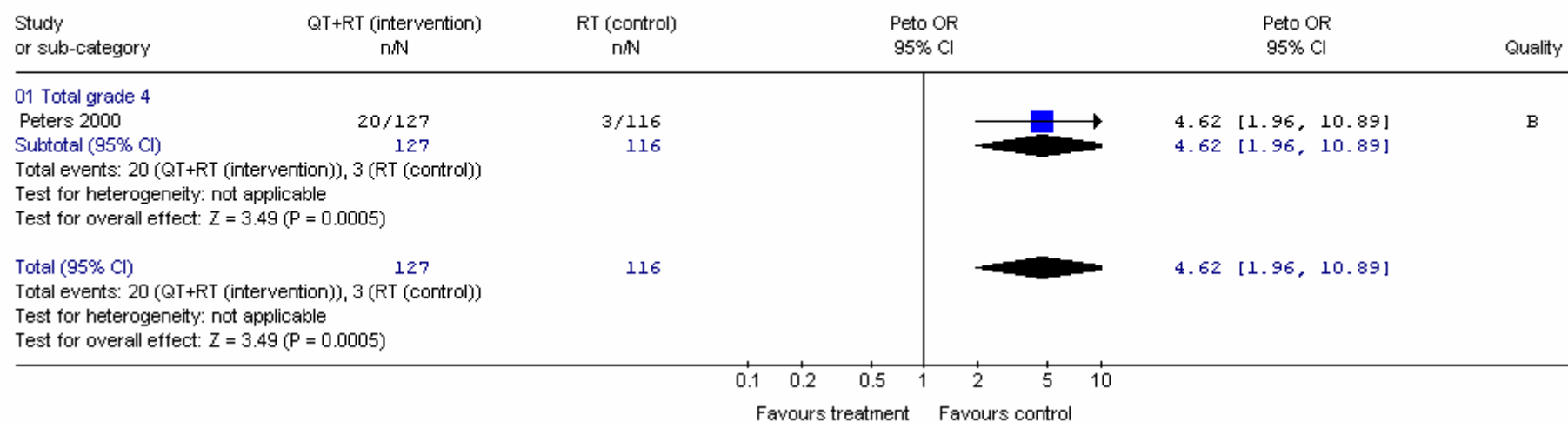


Figure 5.14.8 – Grade 4 toxicity

Review: Adjuvant treatment for early stage cervix cancer (MSc)
 Comparison: 04 Toxicity
 Outcome: 02 Grade 4 toxicity



5.15 Appendices

Appendix 5.15.1 – Search strategies in MEDLINE (Pubmed)

| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| #42 | Search #34 AND #41 | 716 |
| #41 | Search #37 AND #40 | 05:03:35 35072 |
| #40 | Search #38 OR #39 | 05:03:05 165738 |
| #39 | Search radiotherapy [tw] | 05:02:43 156542 |
| #38 | Search radiotherapy[mh] | 05:01:32 76920 |
| #37 | Search #35 OR #36 | 05:01:15 361038 |
| #36 | Search Chemotherapy[tw] | 05:00:50 159714 |
| #35 | Search Chemotherapy[mh] | 05:00:34 274839 |
| #34 | Search #25 AND #33 | 05:00:14 12525 |
| #33 | Search #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 | 04:59:45 65403 |
| #32 | Search Cervix Cancer[tw] | 04:59:23 1094 |
| #31 | Search Cervix Cancer[mh] | 04:59:12 35580 |
| #30 | Search cervi* [tw] AND carcino*[tw] | 04:57:40 29493 |
| #29 | Search cervi* [tw] AND cancer*[tw] | 04:57:19 27213 |
| #28 | Search cervi* [tw] AND neoplas*[tw] | 04:57:02 60156 |
| #27 | Search cervi* [tw] AND tumo*[tw] | 04:56:30 21352 |
| --- | | |
| #26 | Search cervix Neoplasms[mh] | 04:56:14 35580 |
| --- | | |
| #25 | Search #24 NOT #17 | 04:56:02 1704815 |
| --- | | |
| #24 | Search #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 04:54:28 2053173 |
| --- | | |
| #23 | Search prospectiv*[tw] AND stud*[tw] OR trial*[tw] | 04:54:11 571567 |
| --- | | |
| #22 | Search prospective studies [mh] | 04:53:47 179769 |
| --- | | |
| #21 | Search follow up studies [mh] | 04:53:16 290344 |
| --- | | |
| #20 | Search evaluation studies [tw] | 04:52:58 114841 |
| --- | | |
| #19 | Search evaluation studies [mh] | 04:52:11 501952 |
| --- | | |
| #18 | Search comparative study [mh] | 04:51:57 1146632 |
| --- | | |
| #17 | Search animal[mh]not human[mh] | 04:51:35 2818277 |
| --- | | |
| #16 | Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #15 | 04:51:17 629819 |
| --- | | |
| #15 | Search research design[mh] | 04:50:54 184841 |
| --- | | |
| #14 | Search random*[tw] | 04:50:37 357951 |
| --- | | |

| | | | |
|------------|--|----------|---------------|
| <u>#13</u> | Search placebo*[tw] | 04:50:19 | <u>101163</u> |
| <u>#12</u> | Search placebos[mh] | 04:50:05 | <u>23224</u> |
| <u>#11</u> | Search singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND mask*[tw] OR blind*[tw] | 04:49:50 | <u>154828</u> |
| <u>#10</u> | Search "clinical trial"[tw] | 04:49:21 | <u>33602</u> |
| <u>#9</u> | Search clinical trials[mh] | 04:49:06 | <u>159433</u> |
| <u>#8</u> | Search clinical trial[pt] | 04:48:51 | <u>392869</u> |
| <u>#7</u> | Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 04:48:32 | <u>330071</u> |
| <u>#6</u> | Search single-blind method[mh] | 04:48:18 | <u>8467</u> |
| <u>#5</u> | Search double-blind method[mh] | 04:47:58 | <u>79166</u> |
| <u>#4</u> | Search random allocation[mh] | 04:47:43 | <u>51813</u> |
| <u>#3</u> | Search randomized controlled trials[mh] | 04:41:14 | <u>34825</u> |
| <u>#2</u> | Search controlled clinical trial[pt] | 04:40:59 | <u>67002</u> |
| <u>#1</u> | Search randomized controlled trial[pt] | 04:40:45 | <u>194419</u> |

Appendix 5.15.2a – Message sent by Lisa McComb (about search strategies in EMBASE)

----- Original Message -----

From: <lidia@portoweb.com.br>
To: <ddrosa@terra.com.br>
Sent: Thursday, November 11, 2004 12:04 AM
Subject: Fw: lidia

----- Original Message -----

From: "Lisa McComb-Williams" <l.mccomb-williams@auckland.ac.nz>
To: "Lidia Medeiros" <lidia@portoweb.com.br>
Sent: Tuesday, November 09, 2004 11:58 PM

Hello Lidia

With the help of my colleagues I managed to narrow it down by altering the search strategy slightly. I now attach **685 records** and abstracts for you to look through. I hope this is helpful.

Below you will see the new search strategy. We have moved a couple of items around so they are in the correct place. We have also included radiotherapy as we noticed it was not in your original search strategy.

Also text word (tw) in EMBASE includes other fields e.g. Title (ti), Abstract (ab), and Drug Trade Name (tn). Therefore you will not need to include these because text word (tx) will cover all of these.

I will forward the altered search strategy shortly so you can keep it for your own records.

If you require any further assistance please let me know.

Kind regards

Lisa McComb-Williams
Trials Search Co-ordinator
Cochrane Menstrual Disorders & Subfertility Group
Dept Obstetrics & Gynaecology
University of Auckland
E-Com House
PO Box 92019/Floor 1, 3 Ferncroft St
Grafton, Auckland
Phone: +64 9 3737599 ext 89489

Appendix 5.15.2b - Search strategies in EMBASE

EMBASE will be searched using the following keywords:

1. Controlled study/or Randomized Controlled trial/
2. double blind procedure/
3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/
7. random\$.tw,hw,mf.
8. latin square.tw,hw,mf.
9. crossover.tw,hw,mf.
10. cross-over.tw,hw,mf.
11. placebo\$.tw,hw,mf.
12. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw,hw,mf.
13. (comparativ\$ adj5 trial\$).tw,hw,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).tw,hw,mf.
15. follow up studies.tw,hw,mf.
16. prospective studies
17. (prospectiv\$ adj5 (stud\$ or trial\$)).tw
18. or/ 1-17
19. animal/ not (human/ and animal/)
20. 18 not 19
21. exp Cervix Neoplasms/
22. (cervi\$ adj5 tumo?r).tw
23. (cervi\$ adj5 neoplas\$).tw
24. (cervi\$ adj5 cancer\$).tw
25. (cervi\$ adj5 carcino\$).tw
26. exp Cervix Diseases/
27. early cancer.tw.
28. exp chemotherapy/
29. exp radiotherapy/
30. chemotherapy.tw
31. radiotherapy.tw
32. or/ 21-27
33. 28 or 30
34. 29 or 31
35. 20 and 32 and 33 and 34
36. radiation therapy.tw.
37. 34 or 36
38. 20 and 32 and 33 and 37

Appendix 5.15.3 - Appraising quality of the trials

| Level | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis/symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|---|--|--|---|
| 1a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of RCTs | SR (with <u>homogeneity*</u>) of inception cohort studies; <u>CDR†</u> validated in different populations | SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres | SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow <u>Confidence Interval‡</u>) | Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; <u>CDR†</u> validated in a single population | Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up**** | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 1c | <u>All or none§</u> | All or none case-series | Absolute SpPins and SnNouts†† | All or none case-series | Absolute better-value or worse-value analyses †††† |
| 2a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of cohort studies | SR (with <u>homogeneity*</u>) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity*) of 2b and better studies | SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of <u>CDR†</u> or validated on split-sample§§§ only | Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2c | "Outcomes" Research; Ecological studies | "Outcomes" Research | | Ecological studies | Audit or outcomes research |
| 3a | SR (with <u>homogeneity*</u>) of case-control studies | | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity*) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study | | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study, or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations. |
| 4 | Case-series (and <u>poor quality cohort and case-control studies§§</u>) | Case-series (and <u>poor quality prognostic cohort studies***</u>) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles" |

From: Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (May 2001) - http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

Appendix 5.15.3 - Appraising quality of the trials (cont.)

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

| | |
|------|--|
| * | By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level. |
| † | Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.) |
| ‡ | See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals. |
| § | Met when <u>all</u> patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but <u>none</u> now die on it. |
| §§ | By poor quality <u>cohort</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality <u>case-control</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders. |
| §§§ | Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples. |
| †† | An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose <u>Specificity</u> is so high that a <u>Positive</u> result rules- <u>in</u> the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose <u>Sensitivity</u> is so high that a <u>Negative</u> result rules- <u>out</u> the diagnosis. |
| ‡‡ | Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits. |
| ††† | <u>Good</u> reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. <u>Poor</u> reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study. |
| †††† | Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive. |
| ** | Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'. |
| *** | By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors. |
| **** | Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic) |

Grades of Recommendation

| | |
|----------|--|
| A | consistent level 1 studies |
| B | consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies |
| C | level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies |
| D | level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level |

Appendix 5.15.3 - Appraising quality of the trials (cont.)

Critical review form to randomised studies

| N° | Question | Answer |
|----|--|---------------|
| 1 | Was the assigned treatment adequately concealed prior to allocation? | (yes) (no) |
| 2 | Were the outcomes of patients who withdrew or were excluded after allocation described and included in an "intention to treat" analysis? | (yes) (no) |
| 3 | Were the withdrawals < 15% of the study population? | (yes) (no) |
| 4 | Were the inclusion and exclusion criteria for entry clearly defined? | (yes) (no) |
| 5 | Were the treatment and control group comparable at entry? | (yes) (no) |
| 6 | Were the subjects blind to assignment status following allocation (if trial design allowed it)? | (yes) (no) |
| 7 | Were the care programmes, other than the trial options, identical? | (yes) (no) |
| 8 | Were there any checks to ensure compliance to treatment? | (yes) (no) |
| 9 | Were the outcome assessors blind to assignment status? | (yes) (no) |
| 10 | Were the outcome measures used clearly defined? | (yes) (no) |
| 11 | Were the accuracy, precision, and observer variation of the outcome measure adequate? | (yes) (no) |
| 12 | Was the timing of the outcome measure appropriate? | (yes) (no) |
| 13 | Were the outcome measure clearly reported? | (yes) (no) |

Appendix 5.15.4 - Data extraction

Data extraction: trials characteristics

| N° | Question | Answer |
|----|-----------------------------------|---|
| 1 | Method of randomization | (i) third party randomization (pharmacy, computer or telephone) (ii) true randomisation (opaque numbered envelope or register) |
| 2 | Study design | (i) duration of follow-up (ii) type of follow-up (iii) presence or absence of blinding to allocation |
| 3 | Size of study | (i) number of women recruited (ii) number of women randomised/ case control and cohort (iii) number of women excluded (iv) number of women withdrawn and lost to follow-up (v) number of women analysed |
| 4 | Study setting | (i) single-centre or multicentre (ii) location (iii) timing and duration |
| 5 | Analysis | (i) whether a power calculation was performed and adhered to (ii) whether 'intention to treat' analysis was performed by authors |
| 6 | Treatment in the control arm | (i) included radiotherapy (ii) did not include radiotherapy |
| 7 | Treatment in the intervention arm | (i) included radiotherapy (ii) did not include radiotherapy (iii) the chemotherapy was platinum-based (iv) the chemotherapy did not have platinum |

Appendix 5.15.4 - Data extraction (cont.)

Data extraction: outcome

| N° | Question | Answer |
|----|---|--------|
| 1 | Overall survival (specify how many months) | |
| 2 | Progression-free survival (specify how many months) | |
| 3 | Local recurrence | |
| 4 | Distant recurrence | |
| 5 | Overall recurrence | |
| 6 | Grade 3 toxicity | |
| 7 | Grade 4 toxicity | |
| 8 | Quality of life | |

Appendix 5.15.5 – Messages sent to the authors

Kemnitz 1991

----- Original Message -----

From: [Daniela](#)
To: W.Krafft@t-online.de
Sent: Monday, December 27, 2004 6:51 PM
Subject: Adjuvant chemotherapy for cervix cancer

Dear Dr Krafft,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "**Efficacy of adjuvant chemotherapy in metastasizing cervix carcinoma. A pilot study. Zentralbl Gynakol 1991;113(13):777-81**" in our analysis.

In your paper there were 3 groups analysed: cervix cancer stage Ib, IIa and IIb. As we are including only stages **Ib** and **IIa**, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 5-year survival rates for the treatment and for the control group;
- local failure rates for the treatment and for the control group;
- distant failure rates for the treatment and for the control group;
- major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.

We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Winfried Krafft](#)
To: [Daniela](#)
Sent: Tuesday, December 28, 2004 2:53 PM
Subject: Re: Adjuvant chemotherapy for cervix cancer

Than you very much for your interest on my old study. But I am willing to look for the old data, to send it to you

Sincerely yours

W. Krafft –MD

Appendix 5.15.5 – Messages sent to the authors (cont.)

Morris 1999

-----Original Message-----

From: Daniela

To: pgrigsby@wustl.edu

Sent: 1/9/2005 4:18 PM

Subject: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer

Dear Dr. Perry W Grigsby,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. NEJM 1999;340:1137-43" in our analysis.

In your paper cervix cancer stages Ib-IIb were analysed. As we are including only postoperative stages Ib and IIa, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 4- and 5-years survival rates for the treatment and for the control group;
- 4- and 5-years progression-free survival rates for the treatment and for the control group;
- local failure rates for the treatment and for the control group;
- distant failure rates for the treatment and for the control group;
- major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.

We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: "Grigsby, Perry" <pgrigsby@radonc.wustl.edu>

To: "Daniela" <ddrosa@terra.com.br>

Sent: Monday, January 10, 2005 3:30 PM

Subject: RE: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer

We do not have the data for these patients.

P Grigsby

Appendix 5.15.5 – Messages sent to the authors (cont.)

Lahousen 1999

----- Original Message -----

From: Daniela

To: manfred.lahousen@klinikum-graz.at

Sent: Saturday, December 18, 2004 1:16 PM

Subject: Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical

Dear Dr Lahousen,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year. It would be very interesting if we could include your data of "**Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial**" in our analysis.

In your paper cervix cancer stages Ib-IIb were analysed. As we are including only stages **Ib** and **Ila**, it would be wonderful if we could get the results of your paper for these stages only. Is it possible? The outcomes that we are analyzing are:

- 5-year survival rates for the treatment and for the control group;
- local failure rates for the treatment and for the control group;
- distant failure rates for the treatment and for the control group;
- major toxicities (grades 3, 4 and 5) for the treatment and for the control group.

We would really appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: "Lahousen Manfred" <manfred.lahousen@klinikum-graz.at>

To: <ddrosa@terra.com.br>

Sent: Wednesday, December 22, 2004 6:29 AM

Subject: chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial"

Dear Dr. Daniela D.Rosa,

N:

Ib = 45

Ila = 12

N: 5 year survival

22 chemotherapy 0,78

18 radiotherapy 0,76

17 observation 0,77

| | recurrence | dead |
|----------------|-------------------|----------------|
| chemotherapy: | 4 | 2 |
| radiotherapy : | 3 | 1 |
| obsevation: | 4 | 2 |
| | pelvic | distant |
| chemotherapy: | 2 | 2 |
| radiotherapy: | 1 | 2 |
| observation: | 3 | 1 |

no major toxicities in the two treatment groups.

Best regards,

Manfred Lahousen

Appendix 5.15.5 – Messages sent to the authors (cont.)

Dr. Peter Blake

-----Original Message-----

From: Daniela Dornelles Rosa [mailto:ddrosa@terra.com.br]

Sent: 13 December 2004 16:03

To: Peter.Blake@rmh.nthames.nhs.uk

Subject: Randomised trial

Dear Dr Peter Blake,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year.

It would be very interesting if we could include your data of "**A randomised phase III study of chemotherapy and radiotherapy vs radiotherapy alone as adjuvant treatment to patients with node positive stages IB or IIA cervix cancer**" in our analysis. Are the results available? If not, can we have access to them?

We would appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Blake, Peter](#)

To: '[Daniela Dornelles Rosa](#)'

Sent: Wednesday, December 15, 2004 2:37 PM

Subject: RE: Randomised trial

Dear Daniella,

Many thanks for your reply and apologies for my misunderstanding. The MRC CeCa study randomized patients between neoadjuvant chemo or no chemo before RT both as primary therapy and as adjuvant therapy post-operatively.

Essentially, the post-operative randomized study of RT vs chemoRT did not happen. The referring surgeons had very fixed ideas about who should receive post-operative therapy and whether or not chemo should be given concomitantly (generally they thought that it should be). The end result was that patients came to us with fixed ideas about what treatment they should receive and it was difficult to get them to agree to enter a randomized study. However, I think that such a study is well worth doing and, as you have many patients with Ca Cx, unlike us in the UK, you may be in a position to carry out such a study. Toxicity would be a very important end-point, possibly more important than local control. You would need to give very careful thought as to what tools you would use to measure both early and late toxicities and QOL. I have colleagues who are very interested in measuring bowel toxicity and may be able to advise you.

Please let me know if you are going to progress this trial - it sounds very interesting if the right end-points are chosen.

Best wishes,

Peter

Appendix 5.15.5 – Messages sent to the authors (cont.)

Dr. Jan Vermorken

-----Original Message-----

From: Daniela [mailto:ddrosa@terra.com.br]

Sent: Tuesday, December 28, 2004 3:42 PM

To: Jan.B.Vermorken@uza.be

Subject: Phase III Study

Dear Dr Vermorken,

We are performing a systematic review for Cochrane Gynecologic Cancer Group concerning adjuvant chemotherapy and radiotherapy in the treatment of early stage cervical cancer. Our protocol (H011) will be published early next year.

It would be very interesting if we could include your data of EORTC protocol 55954 "**Phase III Study of Radiotherapy With or Without Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Patients with Node Positive Stage IB or IIA Cervical Cancer**" in our analysis. Are the results available? If not, can we have access to them?

We would appreciate your collaboration.

Best regards,

Daniela Dornelles Rosa, MD

----- Original Message -----

From: [Vermorken, Jan B.](#)

To: 'Daniela'

Sent: Tuesday, December 28, 2004 1:28 PM

Subject: RE: Phase III Study

Dear Daniela,

This trial was unfortunately aborted when the five trials on CRT became known. There will be data on about 50 or so patients in the EORTC Data Center. I have no objections if you try to retrieve these data.

Kind regards

Jan Vermorken