

Carboplatina e paclitaxel em primeira linha paliativa no tratamento de câncer de colo uterino avançado ou persistente/recorrente: análise de uma série de casos do Instituto Nacional de Câncer do Brasil

First-line paclitaxel and carboplatin in persistent/recurrent or advanced cervical cancer: an analysis of patients treated at Brazilian National Cancer Institute (INCA)

Álvaro Henrique Ingles Garces¹, Paulo Alexandre Ribeiro Mora¹, Flávia Vieira Guerra Alves¹, Cláudio Calazan do Carmo¹, Rachele Grazziotin¹, Anna Cristina Ferrão Mangia Fernandes¹, Angélica Nogueira-Rodrigues¹, Andréia Cristina de Melo¹

¹ Hospital do Câncer II – INCA, GTG – Grupo de Tumores Ginecológicos do INCA

➤ PALAVRAS CHAVE

Câncer de colo uterino, quimioterapia paliativa, paclitaxel, carboplatina

■ RESUMO

Objetivo: O câncer de colo uterino é um problema de saúde pública. Atualmente, é a terceira neoplasia mais comum e a quarta causa de morte por câncer em mulheres. No cenário do tratamento paliativo, a associação de cisplatina (P) e paclitaxel (T) é amplamente utilizada. Carboplatina (C) é também um agente ativo no câncer de colo uterino e sua combinação com paclitaxel pode representar uma opção terapêutica efetiva, menos tóxica e bem tolerada. O objetivo deste estudo é avaliar a taxa de resposta, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e toxicidade da combinação de carboplatina e paclitaxel como primeira linha paliativa no tratamento de pacientes com câncer de colo uterino.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva de pacientes com câncer de colo uterino persistente/recorrente ou avançado, tratadas com C + T em primeira linha paliativa, entre agosto de 2008 e janeiro de 2010, no Instituto Nacional de Câncer.

Resultados: Foram avaliadas 153 pacientes. Taxas de resposta objetiva foram documentadas em 34,6% (resposta completa: 5,2%; resposta parcial: 29,4%). Com mediana de seguimento de 27,8 meses, a mediana de SLP e de SG foi de 5,2 e 10,63 meses, respectivamente. Toxicidade hematológica foi a mais comum: anemia, neutropenia e plaquetopenia graus 3 e 4 ocorreram em 43%, 17,8% e 9,2% dos casos, respectivamente. Neurotoxicidade e nefrotoxicidade foram encontradas em 37% e 21,9% das pacientes.

Conclusão: Esta análise retrospectiva demonstrou que paclitaxel e carboplatina é um regime ativo e bem tolerado para o tratamento de câncer de colo uterino avançado.

➤ ENVIADO: 27/02/2013 | APROVADO: 04/07/2013

KEYWORDS

Cervical cancer, carboplatin, paclitaxel, palliative chemotherapy

ABSTRACT

Objective: Cervical cancer represents the third most commonly diagnosed cancer and the fourth cause of cancer death in women worldwide. In the palliative scenario, the combination of paclitaxel and cisplatin is widely used. Carboplatin (C) is also an active agent in cervical cancer and its association with paclitaxel could represent a well-tolerated, less toxic and effective therapeutic option. The objective of this study is to evaluate response rate (RR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicity of carboplatin and paclitaxel in first palliative line for cervical cancer.

Materials and Methods: A retrospective search of database at Brazilian National Cancer Institute was performed and all patients with persistent/recurrent and advanced cervical cancer treated with paclitaxel and carboplatin in first palliative line, between August 2008 and January 2010, were included.

Results: A total of 153 women were enrolled. Objective responses were documented in 34.6% (5.2% of complete responses and 29.4% of partial responses). With a median follow-up of 27.8 months, the median PFS was 5.2 months and the median OS was 10.63 months. The most common toxicity was myelosuppression: grade 3 and 4 anemia, neutropenia and thrombocytopenia was observed in 43%, 17.8% and 9.2% of the cases, respectively. Neurotoxicity was presented by 30.7% of the patients. Renal toxicity was detected in 21.9% of the patients, but only 4.0% was grade 3 and none grade 4.

Conclusion: This retrospective study has demonstrated that paclitaxel and carboplatin is an active and well-tolerated regimen for the treatment of advanced cervical cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um problema de saúde pública – é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado e a quarta causa de morte por câncer em mulheres ao redor do mundo¹. Em 2008, 530.000 novos casos foram diagnosticados, com 275.000 mortes, e a projeção para o ano de 2030 é de 410.000 mortes^{2,3}. Os países em desenvolvimento concentram, aproximadamente, 76% dos casos de câncer de colo uterino⁴. No Brasil, foram estimados 17.540 novos casos para 2012 – uma taxa de 17 casos para cada 100.000 mulheres⁵. A maioria das pacientes é diagnosticada com doença localmente avançada (IIB, III e IVA) e grande parte dessas pacientes recidiva, principalmente nos estágios III e IVA, com sobrevida global (SG) em 5 anos variando entre 40% e 15%, respectivamente⁶.

Regimes citotóxicos são ativos para o tratamento de pacientes com doença avançada, persistente ou localmente recidivada, quando a cirurgia não é indicada. Nesse contexto paliativo, cisplatina (P) foi amplamente estudada e é o agente único mais ativo, com taxas de resposta (TR) de 18 a 50%, em doses que variam de 50 a 100 mg/m² intravenosa, a cada 3 semanas⁷, comparado a uma TR de 28% em um estudo

de fase 2 usando carboplatina⁸, e em torno de 11-22% com monoterapias de irinotecano, ifosfamida, paclitaxel, vinorelbine, topotecano ou bevacizumabe⁹⁻¹². Comparações entre monoterapia com cisplatina e a combinação de paclitaxel mais cisplatina (T + P) em pacientes com carcinoma de células escamosas (CEC) de colo uterino no estudo do GOG 169 resultaram em maior TR (19% versus 36%, p=0,002) e maior sobrevida livre de progressão (SLP) (2,8 versus 4,8 meses, p<0,001) sem diferença significativa em qualidade de vida, mas com SG semelhante nos dois braços¹³. Com o objetivo de reduzir a neurotoxicidade, o esquema com paclitaxel foi administrado em 24 horas, necessitando de bomba de infusão ou internação hospitalar.

O primeiro estudo de fase 3 que demonstrou vantagem de sobrevida com esquemas de combinação da cisplatina sobre seu uso isolado em primeira linha paliativa foi sua associação com topotecano (GOG 179). Pacientes que receberam a combinação de cisplatina e topotecano tiveram melhores resultados comparando-se ao grupo que recebeu cisplatina isolada, com SG de 9,4 versus 6,5 meses (p = 0,017), mediana de SLP de 4,6 versus 2,9 meses (p = 0,014), e TR de 27% versus 13%, respectivamente. Contudo, houve aumento significativo de toxicidade (1% de neutropenia graus 3 e 4 no grupo de cisplatina isolada contra 70% no grupo de terapia combinada)¹⁴.

Outro estudo de fase 3 - GOG 204 - foi realizado para definir a melhor combinação com cisplatina para o tratamento do câncer de colo uterino avançado ou

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Instituto Nacional do Câncer - Hospital do Câncer - II
Rua do Equador, 831, 3º andar - Santo Cristo CEP 22220-410 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil; Telefone: 55-21-3207-2988 / 55-21-3207-2985
Fax: 55-21-3207-2964

recorrente, incluindo pacientes com carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou adenoescamoso. Quatro combinações - T + P como braço padrão, cisplatina/vinorelbine, cisplatina/gemcitabina e cisplatina/topotecano foram avaliados; nenhum grupo utilizou carboplatina. Este estudo foi interrompido na análise interina planejada, já que nenhum dos regimes testados foi superior, com tendência a melhor SG, SLP e TR no grupo T + P¹⁵. Assim, para o câncer de colo uterino avançado e doença persistente ou recidivada sem proposta terapêutica curativa, a combinação T + P é a primeira escolha para tratamento sistêmico.

Embora a carboplatina seja um agente ativo no câncer de colo uterino¹⁶, com resultados equivalentes entre T + P e esquemas de paclitaxel mais carboplatina (T + C) no câncer de ovário - GOG 158¹⁷, as informações são ainda limitadas no que se refere ao câncer de cérvix uterino. Além disso, a combinação de T + C poderia representar uma opção bem tolerada para pacientes ambulatoriais, com menores neurotoxicidade e nefrotoxicidade¹⁸. Recentemente, o Japan Clinical Oncology Group (JCOG) apresentou os resultados do primeiro estudo randomizado de fase 3, com significância estatística, de não-inferioridade, entre os esquemas T + C e T + P em termos de SG, e menos eventos adversos. Este estudo mostrou SLP e SG de 18,3 e 6,9 meses para T + P e 17,5 e 6,21 meses para T + C, respectivamente¹⁹.

No Instituto Nacional do Câncer (INCA), desde 2008, a combinação T + C tem sido rotineiramente eleita como o tratamento de 1ª linha paliativa para pacientes com câncer de colo uterino, devido à conveniência do esquema ambulatorial comparado ao regime infusional de 24 horas de T + P. Também apresenta perfil de toxicidade mais favorável, comparando-se ao esquema anteriormente empregado, com cisplatina e topotecano. Neste artigo, é apresentado uma revisão da experiência institucional utilizando T + C, enfatizando TR, sobrevida e toxicidade.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

SELEÇÃO DE PACIENTES E COLETA DE DADOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro, Brasil, e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki e o guia de Boas Práticas Clínicas. Para avaliar TR, SLP, SG e toxicidade, foi realizado uma análise das pacientes com câncer de colo uterino tratadas com T + C em primeira linha paliativa, entre agosto de 2008 e janeiro de 2010. As pacientes foram identificadas através do banco de dados institucional. Dados clínicos incluindo estágio, histologia, terapias prévias e toxicidade relacionada à terapia T + C foram coletados através de revisão de prontuários. O estágio clínico no diagnóstico inicial era feito baseado

na International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Todos os pacientes tratadas com o protocolo T + C tinham performance status 0-2 e funções hepática, renal e hematológica adequadas para o tratamento proposto. As pacientes que não eram diagnosticadas como estágio IVB receberam radioterapia isolada ou quimio-radiação (incluindo pacientes que foram submetidas a tratamento cirúrgico e receberam radioterapia ou quimio-radioterapia como tratamento adjuvante ou tratamento para recorrência pélvica). A resposta ao tratamento foi realizada através de avaliação clínica e, principalmente, radiológica, como segue: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), progressão de doença (PD) e doença estável (DE). A avaliação radiológica foi baseada na Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versão 1.0²⁰, com a frequência determinada pelo médico assistente. O National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTCAE), versão 3.0²¹, foi utilizado para caracterização dos eventos adversos em cada ciclo. Os critérios de exclusão incluíam carcinoma de células pequenas e tratamento citotóxico prévio (exceto quando utilizado para radiosensibilização).

■ TRATAMENTO

O regime quimioterápico consistiu de paclitaxel 175 mg/m² em 3 horas e carboplatina - área sob a curva (AUC) de 5 mg/mL/min em 1 hora, ambos intravenosos no dia 1, a cada 3 semanas. As doses, durante o tratamento, eram reduzidas de acordo com a decisão do médico assistente, assim como o atraso no tratamento, de acordo com a toxicidade apresentada. Como se trata de um estudo retrospectivo, não havia padrão fixo para redução de dose. O esquema era administrado até toxicidade proibitiva, progressão de doença ou por até 8 ciclos para os respondedores. A dose de carboplatina, em miligramas, foi calculada utilizando a fórmula de Calvert²² e a pré-medicação para o paclitaxel seguia o padrão local. A taxa de filtração glomerular foi estimada utilizando a fórmula de Cockcroft²³. História, exame físico e avaliações laboratoriais eram obtidas antes de cada ciclo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

SG foi estimada do primeiro dia de tratamento até a morte ou, para as pacientes vivas, última avaliação disponível. SLP foi calculada a partir da data da primeira infusão de quimioterapia paliativa até a data da primeira PD, morte ou data do último contato para as pacientes vivas sem progressão de doença. Em ambos os casos, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Associações entre características, incluindo radioterapia prévia, quimioterapia prévia, local de recorrência, intervalo livre de platina (ILP) e TR foram comparadas pelo teste de qui quadrado de Pearson. Valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas com o software SPSS, versão 18.0.

■ RESULTADOS

Neste estudo, foi avaliado um total de 153 mulheres com câncer de colo uterino avançado ou persistente/recorrente. As características das pacientes estão descritas na Tabela 1. A idade mediana no diagnóstico inicial foi de 48 anos (variação de 21-81) e a histologia mais frequente foi o CEC (74,5%), seguido pelo adenocarcinoma (20,3%).

Trinta e duas (20,9%) pacientes foram diagnosticadas como estágio IVB (doença avançada). Ao final, 99 (64,7%) mulheres receberam quimioterapia com cisplatina como radiosensibilizador e radioterapia como tratamento inicial e 20 (13,1%) pacientes receberam radioterapia isolada, o que mostra que 77,8% do grupo foi previamente tratado com radioterapia. Para estas pacientes, a radioterapia foi administrada com intenção curativa. Seguindo a radioterapia externa, 105 pacientes (68,8%) receberam braquiterapia intracavitária.

Foram encontradas 52 (34%) pacientes com doença persistente ou com recorrência limitada à pelve e 101 (66%) com doença à distância (64 de um total de 101 mulheres com doença pélvica e à distância e o restante com recorrência à distância apenas).

A mediana do número de ciclos de quimioterapia realizados foi de 6 (variação de 1-8). Razões para não se ter completado os 6 ciclos foram: PD em 81% dos casos, toxicidade inaceitável em 5,2% e outras causas em 13,8%.

Taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 34,6% (IC 95% 27,1-42,1); 5,2% (IC 95% 1,7-8,7) alcançaram RC e 29,4% tiveram RP (IC 95% 23,1-35,7) – Tabela 2. Sete pacientes não tiveram avaliação radiológica devido a progressão clínica ou perda de seguimento (IC 95% 1,3-7,9). Comparando pacientes que receberam quimio-radioterapia previamente *versus* aquelas que não receberam, respostas objetivas foram encontradas em 24 (25,5%) de um total de 94 pacientes e 29 (55,8%) de um total de 52 pacientes, respectivamente ($p < 0,001$). Respostas objetivas entre pacientes com recorrência pélvica isolada ou persistência de doença após quimio-radioterapia ou radioterapia isolada foi de 12 (24%) de um total de 50 pacientes *versus* 41 (42,7%) de um total de 96 pacientes com metástases à distância ou sem doença pélvica ($p = 0,026$). Pacientes com ILP ≥ 12 meses apresentaram melhor resposta (17 de um total de 44 – 38,6%), comparando-se às pacientes que receberam quimioterapia com platina dentro de 12 meses do início do tratamento paliativo (7 de um total de 49 – 14,3%), $p = 0,007$.

Com mediana de seguimento de 27,8 meses (IC 95% 25,1 – 30,4 meses), a mediana de SLP foi de 5,2 meses (IC 95% 3,8 – 6,5 meses) e a mediana de SG foi de 10,63 meses (IC 95% 8,6 – 12,6 meses). Uma análise de subgrupos de pacientes que não receberam

Tabela 1. Características das pacientes

	N	%
Idade, anos		
Mediana		48,0
Variação		21-81
Histologia		
Carcinoma de células escamosas	114	74,5
Adenocarcinoma	31	20,3
Outros*	8	5,2
Estadiamento FIGO		
IA, IB1 e IIA	15	9,8
IB2, IIB, III e IVA	106	69,3
IVB	32	20,9
Radioterapia prévia isolada@	20	13,1
Quimio-radiação prévia@	99	64,7
Local de recorrência/persistência#		
Pélvica	52	34,0
Distância	37	24,2
Ambas	64	41,8
Número de ciclos		
Mediana		6
Variação		1-8
Total		153

* adenoescamoso, carcinoma indiferenciado

@ incluindo pacientes que foram submetidas a cirurgia primária e que receberam radioterapia ou quimio-radioterapia como tratamento adjuvante ou como tratamento para recorrência pélvica

antes da primeira linha paliativa

Tabela 2. Resposta objetiva

	n	%	IC 95%
Tipo de resposta	53	34,6	27,1-42,1
Resposta completa	8	5,2	1,7-8,7
Resposta parcial	45	29,4	23,1-35,7
Doença estável	22	14,4	8,9-19,9
Progressão de doença	71	46,4	38,6-54,2
Avaliação radiológica não disponível	7	4,6	1,3-7,9

quimioterapia prévia indicou que a mediana de SLP foi de 7,16 meses (IC 95% 5,28 – 9,04 meses) *versus* 3,83 meses (IC95% 2,91 – 4,75 meses) para o subgrupo previamente tratado com regimes contendo platina como radio- sensibilizador, $p = 0,018$ e SG de 12,56 meses (IC 95% 6,45 – 18,67 meses) *versus* 8,8 meses (IC 95% 5,48 – 12,11 meses), $p = 0,033$, respectivamente.

O perfil de toxicidade está indicado na Tabela 3. Considerando possível bias da avaliação retrospectiva, levando-se em consideração que apenas 2% dos resultados laboratoriais não foram encontrados e que menos de 8% dos eventos clínicos adversos não foram relatados, a toxicidade mais comum foi a mielossupressão: anemia graus 3 e 4 foi observada em 43% das pacientes, neutropenia e trombocitope-

Tabela 3. Prevalência e grau dos eventos adversos (%)*

Evento adverso	Grau				
	0	1	2	3	4
Anemia	7,3	20,5	29,1	29,8	13,2
Neutropenia	61,6	7,9	12,6	13,2	4,6
Neutropenia febril	95,2	NA	NA	3,4	1,4
Trombocitopenia	53,0	31,1	6,6	6,6	2,6
Náusea	45,9	30,4	19,6	4,1	0,0
Vômitos	70,8	19,4	7,6	2,1	0,0
Constipação	75,0	13,6	11,4	0,0	0,0
Diarréia	87,0	8,2	3,4	1,4	0,0
Mucosite	79,9	14,8	5,4	0,0	0,0
Mialgia	72,8	18,4	8,2	0,7	0,0
Fadiga	60,6	21,8	16,9	0,7	0,0
Neuropatia periférica	69,1	23,5	6,7	0,7	0,0
Artralgia	91,1	6,1	2,8	0,0	0,0
Renal	78,0	12,0	6,0	4,0	0,0
Reações de hipersensibilidade	94,0	2,0	2,0	1,3	0,7

*considerando as informações válidas

NA = não se aplica

nia graus 3 e 4 foram identificadas em 17,8% e 9,2% dos casos, respectivamente. Neuropatia periférica foi apresentada por 30,9% dos pacientes - 23,5% foram diagnosticados com neurotoxicidade grau 1. Disfunção renal, baseando-se nos exames laboratoriais, indicaram níveis aumentados de creatinina nas amostras de sangue em 22% das pacientes, mas apenas 4% tiveram toxicidade renal grau 3 e nenhuma delas grau 4. É importante considerar que algumas pacientes podem ter desenvolvido obstrução ureteral durante a quimioterapia, resultando em disfunção renal.

■ Discussão

Até o momento, este estudo representa a primeira análise de resposta, sobrevida e toxicidade em uma coorte de pacientes brasileiras com câncer de colo uterino tratadas com T + C em primeira linha paliativa. Pacientes com câncer de colo uterino avançado ou recorrente têm prognóstico ruim (SG em 1 ano em torno de 20%)¹³, e geralmente, tais pacientes são tratadas com quimioterapia paliativa, cujo objetivo é o controle de sintomas, qualidade de vida e, quando possível, prolongar a sobrevida. Cisplatina é a droga mais ativa e amplamente utilizada para o tratamento de câncer de colo uterino; até o momento, as pacientes tem sido tratadas com quimioterapia baseada em platina. Embora aumento na SG não tenha sido visto, o GOG 169 elegeram T + P como esquema de referência para o tratamento de câncer de colo uterino avançado que, como terapia combinada, apresenta maiores TR e SLP comparando-se à monoterapia¹³. O novo padrão foi

confirmado pelo GOG 204, que comparou diretamente 4 esquemas contendo platina. Na análise interina planejada, o estudo foi interrompido precocemente por futilidade, uma vez que nenhuma diferença em TR, SG e SLP foi encontrada, considerando-se os 4 regimes, incluindo cisplatina e topotecano, o que havia sido demonstrado previamente no estudo do GOG 179, com aumento estatisticamente significativo da SG sobre a monoterapia com platina¹⁴.

Um objetivo importante no tratamento paliativo é a utilização de esquemas menos tóxicos com melhor eficácia. Como a carboplatina em monoterapia tem um perfil de toxicidade não-hematológico mais favorável quando comparado à cisplatina, um regime de C + T parece ser razoável, especialmente em uma população que tenha recebido radioterapia pélvica como tratamento inicial, o que limita a função da medula óssea. Da mesma forma, também seria interessante para pacientes com disfunção renal secundária a obstrução pós-renal, comumente observada em pacientes com câncer de colo uterino, o que restringe ou proíbe o uso de drogas nefrotóxicas conhecidas, como a cisplatina. Além disso, a combinação de T + C não requer nem hospitalização nem bomba de infusão por 24 horas, o que favorece esse esquema. Assim, a combinação de T + C tem sido amplamente utilizada como esquema padrão, mas até recentemente, dados prospectivos de estudos de fase 3 avaliando eficácia e toxicidade dessa combinação não eram disponíveis.

A comparação indireta entre os resultados do presente estudo retrospectivo e os dados publicados dos estudos prospectivos do GOG 169 e 204^{13,15}, revela apenas pequenas diferenças com o braço em que foi utilizado T + P, provavelmente relacionadas à diversidade dos dados clínicos e inclusão de pacientes com características que sabidamente influenciam de maneira negativa o prognóstico no manejo da recorrência do câncer de colo uterino. Entre essas características, destacam-se performance status 2 no GOG 169, histologia e a natureza retrospectiva do nosso estudo. Todas as pacientes tinham carcinoma de células escamosas (CEC) de colo uterino no GOG 169, 81% das pacientes no estudo do GOG 204 e 74,5% em nossa série. Os resultados de TR, RC e RP em nossa análise foram de 34,6%, 5,2% e 29,4% - bem semelhantes aos resultados do braço T + P do GOG 169 (36%, 15% e 21%, respectivamente) e do GOG 204 (30%, 3% e 27%, respectivamente).

Em nosso estudo, semelhante aos relatos anteriores²⁴, a maioria das pacientes (77,8%) foi previamente tratada com radioterapia pélvica, e mais da metade (64,7%) também recebeu cisplatina concomitantemente. Nesta análise, tratamento primário com quimioterapia e radioterapia e ter lesões alvo apenas no

campo previamente irradiado pareceram ser fatores prognósticos negativos para taxa de resposta global. Pacientes previamente tratadas com cisplatina e radioterapia concomitantemente tiveram menores taxas de resposta (dados com significância estatística) do que as pacientes virgens de cisplatina (25,5% *versus* 55,8%), menores SLP (3,83 *versus* 7,16 meses) e SG (8,8 *versus* 12,56 meses). O estudo GOG 179 também relatou maiores taxas de resposta em pacientes não tratadas previamente com terapia baseada em platina (20% *versus* 8% no braço da cisplatina e 39% *versus* 15% no braço cisplatina-topotecano). Em conjunto, os resultados do estudo do GOG 179 e os resultados aqui apresentados sugerem que o câncer de colo uterino recidivado seguido de tratamento de quimio-radiação concomitante é mais provável de ser platina-resistente. A distribuição adequada da droga pode ser limitada pela recorrência no tecido previamente irradiado devido a fibrose secundária e ao suprimento sanguíneo comprometido por lesões microvasculares. Quimio-radiação é o padrão de tratamento para câncer de colo uterino inicial; assim, essa questão precisa de atenção cuidadosa considerando tratamento paliativo neste grupo de pacientes.

Além disso, em nossa base de dados, menores taxas de resposta foram observadas, de maneira significativa, nas pacientes que haviam recebido tratamento prévio à base de platina, há menos de 12 meses (14,3% *versus* 38,6%). No GOG 204¹⁵, quimio-radioterapia prévia é associada com risco aumentado de morte e ILP é relatado como fator prognóstico para terapia secundária baseada em platina²⁵.

O perfil de toxicidade eram previsível de acordo com regime de tratamento. Toxicidade hematológica foi maior em nossa revisão, comparando-se aos resultados do braço T + P dos estudos GOG 169 e 204, exceto para neutropenia - anemia, neutropenia e trombocitopenia graus 3 e 4 foram encontrados em 43%, 17,8% e 9,2%, respectivamente, em nossa análise, *versus* 27,9%, 66,6% e 3,9% no GOG 169 e 16,8%, 78,2% e 6,9% no GOG 204. Em ambas análises, a maioria das pacientes recebeu radioterapia prévia, o que poderia ter limitado a função medular e ter contribuído para a quimiotoxicidade. Uma possível explicação para o menor percentual de neutropenia no presente estudo pode ser a maior frequência de avaliação laboratorial nos estudos prospectivos. Todos os graus de neuropatia periférica foram menos comuns em nossa análise, correspondendo a 30,9%, mais comumente de leve intensidade, discretamente diferente do GOG 169 (35,7%). A mediana de SLP foi de 4,8 meses e a mediana da SG foi de 9,7 meses para o braço T + P do estudo do GOG 169, 5,82 e 12,87 meses no GOG 204 e 5,2 e 10,63 meses para esta coorte, retrospectivamente^{13,15}. Tais resultados, bem semelhantes,

sugerem que o uso de T + C pode fornecer resultados equivalentes ao demonstrado com T + P. A primeira comparação direta com doses padronizadas e avaliação de resposta para delinear o papel da combinação T + C foi apresentada no encontro anual da ASCO (American Society of Clinical Oncology) de 2012. O estudo randomizado T + C *versus* T + P em câncer de colo uterino avançado, persistente ou recorrente mostrou não inferioridade estatisticamente significativa do esquema T + C em termos de SG. O estudo de fase 3 comparando T + C *versus* T + P evidenciou resultados melhores com T + P, não descritos até então, considerando SLP e SG - 18,3 e 6,9 meses para T + P e 17,5 e 6,21 meses para T + C, respectivamente. Essas diferenças podem ser explicadas, provavelmente, por seleção de pacientes¹⁹. Factive e aparentemente menos tóxico, T + C pode assim, ser recomendado como novo esquema terapêutico padrão para o tratamento de câncer de colo uterino avançado.

Embora retrospectivo, como esperado, este estudo demonstrou que T + C é um regime terapêutico ativo, razoavelmente bem tolerado e factível para o tratamento em primeira linha paliativa de pacientes ambulatoriais com câncer de colo uterino avançado, mesmo naquelas previamente tratadas com quimio-radiação.

■ REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20 July, 2012.
2. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update (Switzerland, World Health Organization, Geneva); 2008. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf, accessed on 20 July, 2012.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-50.
4. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378(9801):1461-84.
5. Rio de Janeiro (RJ) Instituto Nacional do Câncer - Brasil. Estimativa 2012 - Incidência do Câncer no Brasil. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>, accessed on 20 July, 2012
6. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S43-103.
7. Rose PG, Lessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2676-80.
8. Blessing JA, Stehman FB, McGehee R. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix (a Gynecologic Oncology Group Study). *Invest New Drugs* 1986;4(2):187-91.

9. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003;9(5):425-32.
10. Lhomme C, Fumoleau P, Fargeot P, et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Early Clinical Studies Group phase II trial of first-line irinotecan in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3136-42.
11. Look KY, Blessing JA, Levenback C, et al. A phase II trial of CPT-11 in recurrent squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998;70(3):334-8.
12. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009 Mar 1;27(7):1069-74.
13. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113-9.
14. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626-33.
15. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4649-55.
16. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):332-6.
17. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecological oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.
18. Kitagawa R, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. Phase II trial of paclitaxel (T) and carboplatin (C) in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004;22(14S):5048.
19. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2012;30:5006.
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet]. 2006 Aug 9. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ct_caev3.pdf, accessed on 20 July, 2012.
22. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748-56.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
24. Carmo CC, Luiz RR. Indication of radiotherapy for women with cervical cancer in Rio De Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(1):158-63.
25. Tanioka M, Katsumata N, Yonemori K, et al. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(2):337-42.