

Câncer do colo do útero

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 8 | 2021



DIRETORIA DA FEBRASGO

2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Presidente

Sérgio Podgaec
Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes
Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho
Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender
Diretora de Defesa e Valorização Profissional

Marta Franco Finotti
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino
Vice-Presidente
Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros
Vice-Presidente
Região Norte

Marcelo Zugaib
Vice-Presidente
Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA - 2020 / 2023

Presidente

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Vice-Presidente

Suzana Arenhart Pessini

Secretário

Jesus Paula Carvalho

Membros

Angélica Nogueira Rodrigues

Caetano da Silva Cardial

Delzio Salgado Bicalho

Eduardo Batista Candido

Etelvino de Souza Trindade

Fernando Maluf

Francisco José Cândido dos Reis

Georgia Fontes Cintra

Marcia Luiza Appel Binda

Mirian Helena Hoeschl Abreu Macedo

Renato Moretti Marques

Ricardo dos Reis

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Câncer do colo do útero

Descritores

Neoplasias do colo do útero; Saúde da mulher; Adenocarcinoma; Carcinoma invasivo

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Câncer do colo do útero. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, n. 8/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

Introdução

O câncer de colo do útero é a quarta neoplasia maligna mais frequente em mulheres, com incidência mundial estimada de 595.414 casos novos e mortalidade de 311.365 mulheres em 2018.⁽¹⁾ É responsável por 7,5% de todas as mortes por câncer em mulheres. Cerca de 85% dos casos de câncer de colo uterino são diagnosticados em países em desenvolvimento, nos quais são registrados 87% dos óbitos pela doença. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, a estimativa de novos casos de câncer de colo no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 é de 16.590, sendo a terceira neoplasia maligna (excluindo-se câncer de pele não melanoma) mais frequente em mulheres, com estimativa de 15,48 casos para cada 100 mil mulheres. O câncer de colo uterino foi a quarta causa de morte por câncer em mulheres em 2018, no Brasil, tendo sido responsável por 5.448 óbitos nesse grupo, com estimativa de 4,88 mortes para cada 100 mil mulheres.⁽²⁾

* Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Ginecologia, n. 8. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

O carcinoma invasivo é precedido por neoplasia intraepitelial cervical escamosa (NIC) ou adenocarcinoma *in situ*. Cerca de 30% a 70% das mulheres com NIC3 ou adenocarcinoma *in situ* não tratadas podem progredir para carcinoma invasor em um período de 20 anos.^[3] O principal fator de risco para o carcinoma de colo uterino é a infecção por papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico.

Prevenção secundária

As lesões precursoras são geralmente assintomáticas e detectadas pelo rastreamento por exame citopatológico. O objetivo da prevenção secundária é detectar e tratar lesões de alto grau, NIC2 ou NIC3. Como as NIC2 ou 3 são mais frequentes em mulheres em torno de 35 e 40 anos e o carcinoma invasor é extremamente raro em mulheres com 25 anos ou menos imunocompetentes, recomenda-se o início do rastreamento a partir dos 21 ou 25 anos de idade.^[4]

Diagnóstico do carcinoma invasor

Quando invasivo, o carcinoma de colo do útero pode levar a sangramento vaginal anormal, sinusorragia, corrimento vaginal, dor pélvica, dispareunia e, em estádios avançados, quando há invasão do paramétrio com compressão dos ureteres, insuficiência renal pós-renal. Avaliação cuidadosa é essencial em toda mulher com sintomas que possam sugerir lesões no colo do útero. Deve-se realizar: anamnese e exame físico geral, especular com colposcopia para visualização da lesão e biópsia, toque vaginal para avaliar o volume do colo, fundos de saco e paredes vaginais, toque retal para avaliar mucosas, esfíncter anal e paramétrios.^[5] Quando o carcinoma do colo é identificado apenas microscopicamente, o diagnóstico somente pode ser confirmado na peça da excisão da zona de transformação ou conização.

Histologia do carcinoma invasor do colo do útero

A maioria dos tumores malignos do colo do útero são carcinomas epidermóides do tipo usual, relacionados à infecção por HPV. Baseando-se na extensão da diferenciação escamosa, essas neoplasias podem ser classificadas, ainda, em bem, moderadamente e pouco diferenciadas. No colo do útero, também se encontram adenocarcinomas, sendo o mais comum o adenocarcinoma endocervical usual. Existem outras variantes de adenocarcinoma, a viloglandular, adenocarcinomas mucinoso, seroso e endometrióide. Por fim, pode-se encontrar carcinoma adenoescamoso.

Fatores prognósticos

O principal fator prognóstico em mulheres com câncer de colo do útero é o estágio ao diagnóstico. Quando se compara doença estágio IA com estágio IVA, a proporção de metástases a distância após o tratamento é de 3% no estágio IA e 75% nos estágios IVA. Em mulheres com tumores clinicamente restritos ao colo do útero, invasão angiolinfática, volume tumoral e invasão estromal são os principais fatores associados com invasão linfonodal e sobrevida livre de doença.⁽⁵⁾ Em mulheres diagnosticadas em estágios II a IV com invasão linfonodal pélvica ou paraórtica, volume tumoral, idade avançada e *performance status* comprometido interferem no prognóstico.

O padrão de disseminação dos adenocarcinomas parece diferir daquele dos carcinomas escamosos: carcinomas escamosos parecem ter disseminação eminentemente linfática, enquanto adenocarcinomas parecem ter disseminação hematológica mais frequente. Há mais proporção de metástases ovarianas nos adenocarcinomas, assim como de metástases a distância, com mais tendência a apresen-

tar carcinomatose. Em todos os casos, tratamento adequado e sem atraso é um fator prognóstico independente significativo. Técnicas complexas de estadiamento, como exames sofisticados de imagens ou cirurgias para biópsias linfonodais, não devem postergar o início do tratamento.

Estadiamento

O câncer de colo do útero é estadiado segundo classificação sugerida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (Quadro 1).

Quadro 1. Estadiamento do câncer de colo do útero

Estádio	Descrição
I	Carcinoma estritamente confinado ao colo (a extensão para o corpo uterino não é considerada).
IA	Carcinoma invasor diagnosticado somente pela microscopia, com profundidade de invasão máxima ≤ 5 mm ^a
IA1	Invasão do estroma $\leq 3,0$ mm de profundidade
IA2	Invasão do estroma $> 3,0$ mm e $\leq 5,0$ mm de profundidade
IB	Carcinoma invasor com invasão de profundidade > 5 mm (maior que estágio IA), lesão limitada ao colo com o tamanho mensurado no maior diâmetro do tumor ^b
IB1	Carcinoma invasor > 5 mm de invasão estromal e ≤ 2 cm na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasor > 2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasor > 4 cm na maior dimensão
II	O carcinoma se estende além do colo uterino, mas não até o terço inferior de vagina ou parede pélvica
IIA	Envolvimento até dois terços superiores de vagina, sem invasão parametrial
IIA1	Carcinoma invasor ≤ 4 cm na maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasor > 4 cm na maior dimensão
IIB	Envolvimento parametrial que não atinge a parede óssea
III	O carcinoma envolve o terço inferior de vagina e/ou atinge a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou paraórticos
IIIA	Envolvimento da parede inferior de vagina, sem extensão à parede óssea
IIIB	Envolvimento até parede óssea e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja de outra causa)

Continua...

Continuação.

Estádio	Descrição
IIIC	Metástases linfonodais pélvicas e/ou paraórticas (incluindo micrometástases ^c) independentemente do tamanho do tumor e da extensão (com anotações r e p) ^d
IIIC1	Metástases linfonodais pélvicas apenas
IIIC2	Metástases linfonodais paraórticas
IV	O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve (com biópsia confirmando) a mucosa da bexiga ou do reto. Um edema bolhoso, por exemplo, não permite alocar o caso como estágio IV
IVA	Propagação para órgãos adjacentes
IVB	Metástases a distância

Fonte: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri.^(6,7)

- a) Imagem e avaliação patológica podem ser utilizadas quando disponíveis para complementar achados clínicos em relação ao tamanho do tumor e sua extensão, em todos os estádios. A avaliação patológica supera as imagens e os achados clínicos.
- b) O envolvimento do espaço vascular/linfático não muda o estágio. A extensão lateral do tumor não é mais considerada.
- c) Células tumorais isoladas não mudam o estágio, mas devem ser referidas no laudo.
- d) Adicionar anotações para r (imagem) e p (patologia), para indicar o método que foi utilizado para alocar o caso em estágio IIIC. Por exemplo, se for a imagem que detectou a metástase em linfonodo pélvico, o estágio será IIIC1r; se a metástase for confirmada pela patologia, será estágio IIIC1p. O tipo de imagem e a técnica patológica utilizadas deverão sempre ser documentadas. Quando houver dúvida, o menor estágio deverá ser atribuído.

A disseminação do carcinoma de colo do útero é essencialmente local, por via linfática ou hematogênica. Em geral, a invasão dos linfonodos segue um padrão relacionado com a extensão da doença no colo, paramétrios e vagina. Raramente, pequenos tumores locais apresentam metástases a distância. O estadiamento preconizado é baseado na avaliação clínica e em exames de imagem. O estadiamento cirúrgico com linfadenectomia paraórtica melhora a acurácia diagnóstica. O estadiamento cirúrgico não é prático nem factível na maioria das mulheres e não está associado a melhor sobrevida, por isso é utilizado essencialmente em estudos clínicos.⁽⁶⁾ O estadiamento cirúrgico aguarda por mais estudos para comprovar o seu real benefício como conduta de rotina nos estádios avançados.

Estadiamento por imagem

Métodos de imagem como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e *positron emission tomography* (PET) associada à TC (PET-CT) apresentam desempenho superior ao exame físico no estadiamento do câncer de colo do útero.⁽⁸⁾ Como cerca de 80% dos carcinomas de colo do útero ocorrem em países em desenvolvimento, que não têm TC, RM nem PET-CT disponíveis para a maioria das mulheres com recursos limitados, a FIGO restringiu a propedêutica de estadiamento a exame clínico e raio X contrastados, como urografia excretora e enema baritado.⁽⁶⁾

A RM é o método com a melhor resolução na avaliação das partes moles. Por isso, costuma ser o método de escolha para a estimativa por imagem da localização, do tamanho, da profundidade e das extensões vaginal, parametrial, retal ou vesical dos tumores macrópicos do colo uterino. O alto valor preditivo negativo da RM na exclusão da invasão vesical ou retal dispensa a cistoscopia e a retoscopia na maioria das pacientes com tumores de colo uterino.⁽⁹⁾

A RM de pelve é fundamental em mulheres com exame clínico sugestivo de doença com estágio IB1 ou menos que desejam preservar a fertilidade, pois avalia, de forma adequada, os critérios de elegibilidade para o tratamento cirúrgico conservador: tumor menor que 2 cm, comprimento cervical maior que 2,5 cm e distância entre o tumor e o orifício interno maior que 1 cm.⁽¹⁰⁾ A US transvaginal pode ser utilizada se houver contraindicação à RM.

Vários *guidelines* internacionais sugerem RM em todos os estádios, mas ressaltam que, entre os carcinomas invasores estágio I, RM seria mais indicada no estágio IB2. Segundo a *National Comprehensive Cancer Network*,⁽¹¹⁾ a avaliação por imagem nos estádios IB2 ou mais deveria ser complementada por PET-CT ou TC de tórax, abdômen e

pelve. Segundo outros autores, RM poderia ser omitida no estadiamento de tumores mais avançados, nos quais TC apresenta desempenho semelhante ao da RM no estadiamento locorregional.⁽¹⁰⁾

A dimensão do linfonodo no menor eixo é o principal critério considerado pela TC e pela RM no diagnóstico de metástases linfonodais. Entretanto, metástases são frequentes em linfonodos com dimensões normais. Dessa forma, PET-CT apresenta mais sensibilidade no estadiamento linfonodal dos tumores do colo uterino e tornou-se o principal fator prognóstico para a sobrevida livre de recidiva em pacientes em estágio avançado, IIB ou mais.⁽¹²⁾ A PET-CT de corpo inteiro costuma ser preferível à TC de tórax, abdômen e pelve no estadiamento complementar dos tumores de colo com exame clínico compatível com estágio IB2 ou menos, pois costuma alterar o tratamento em um número considerável de pacientes.⁽¹³⁾

Tratamento

Conduta em mulheres com carcinomas invasores IA1 e IA2

O carcinoma do colo do útero identificado apenas microscopicamente e com invasão estromal inferior ou igual a 5 mm de profundidade, independentemente de extensão lateral, é classificado em estágio IA. Essas lesões só poderão ser diagnosticadas por conização ou histerectomia, pois toda lesão estará incluída para avaliação histopatológica. Quando a lesão é clinicamente visível (o chamado “colo tumoral”), independentemente do tamanho, deve ser classificada em estágio IB. O estágio IA é dividido, ainda, em IA1, quando a profundidade de invasão estromal é inferior ou igual a 3 mm e IA2, quando superior a 3 mm e inferior ou igual a 5 mm. À histologia, a invasão estromal superficial se caracteriza por um ou mais focos de células neoplásicas que ultrapassam a membrana basal de lesão

intraepitelial de alto grau. A presença de invasão vascular deve ser relatada, mesmo nos casos de invasão superficial, uma vez que pode alterar o prognóstico dessas pacientes.⁽⁶⁾

Nos casos de carcinoma escamoso estágio IA1 sem invasão vascular, a conização é o tratamento padrão em mulheres que desejam preservar a fertilidade. As margens do cone devem estar livres de qualquer grau de neoplasia, invasiva ou intraepitelial. Caso haja doença nas margens do cone, deve-se optar por novo cone ou traquelectomia. A histerectomia total pode ser realizada como opção terapêutica em mulheres com carcinoma escamoso IA1 com prole definida ou menopausadas. Nesses casos, quando não há invasão vascular, não há indicação de linfadenectomia nem parametrectomia.^(14,15)

Assim como as lesões escamosas, os adenocarcinomas antigamente denominados “microinvasivos” devem ser classificados em estágio IA, com a profundidade de invasão estromal inferior ou igual a 5 mm. O estágio IA é dividido, ainda, em IA1, quando a profundidade de invasão estromal é inferior ou igual a 3 mm e IA2, quando superior a 3 mm e inferior ou igual a 5 mm. Nos casos de adenocarcinomas estágio IA1 sem invasão vascular, a conduta permanece controversa e tratamentos conservadores com conização têm sido indicados com mais reserva.

Nessas mulheres, a histerectomia é a indicação ideal, pois o adenocarcinoma *in situ* ou com invasão mínima tende a ser multifocal, descontínuo e endocervical alto.^(16,17) Em mulheres com desejo de manter a fertilidade, a conização é um tratamento aceitável, desde que a peça cirúrgica tenha sido adequadamente avaliada, que não haja invasão vascular ou presença de neoplasia nas margens do cone. Optando-se por histerectomia, nos casos de cone com margens livres, o risco de doença extracervical é baixo, não havendo, portanto, indicação de linfadenectomia nem parametrectomia.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Pacientes com carcinoma com invasão mínima IA1, tanto do tipo escamoso quanto adenocarcinomas, que apresentarem invasão vascular têm risco aumentado de envolvimento linfonodal e, por isso, deve ser considerado realizar a pesquisa do linfonodo sentinela e/ou linfadenectomia pélvica completa. Recomenda-se também, quando da invasão vascular, que a histerectomia seja radical, incluindo parametrectomia.

Da mesma forma, mulheres com carcinoma escamoso e adenocarcinoma do colo do útero, com profundidade de invasão maior que 3 mm (IA2) com ou sem invasão vascular, têm risco aumentado de doença extracervical e a histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica é o tratamento padrão. Nesses casos, a probabilidade de invasão linfonodal é de cerca de 10%. Em mulheres com prole não definida, traquelectomia radical com remoção do tecido parametrial lateral, pesquisa do linfonodo sentinela e/ou linfadenectomia pélvica e preservação do corpo uterino e anexos são procedimentos aceitáveis.⁽²⁰⁾

Os critérios utilizados para preservar a fertilidade são desejo de manter a possibilidade de gestar e idade até 40 anos. A cirurgia preservadora de fertilidade é aceitável em mulheres com carcinoma minimamente invasivo IA2 escamoso, adenocarcinoma ou adenoescamoso, mas não deve ser recomendada a pacientes com adenocarcinoma mucinoso do tipo gástrico, carcinomas indiferenciados nem com carcinoma de pequenas células. A traquelectomia radical com linfadenectomia permite excelente controle oncológico quando bem indicada. Entretanto, embora as taxas de gestação tenham sido um pouco acima de 50%, há, ainda, alta taxa de aborto e trabalho de parto pré-termo, levando a uma menor proporção de “bebê em casa”.⁽²¹⁻²⁴⁾ Atualmente,

existem três ensaios clínicos em andamento para avaliar o papel da cirurgia conservadora (sem parametrectomia) em pacientes com tumores de colo uterino até 2 cm. Essa conduta ainda é experimental e deve aguardar resultados para avaliação da segurança dessa conduta.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Conduta em mulheres com carcinomas invasores IB1/IB2-IIA1

A histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral (com ou sem biópsia de linfonodo sentinela) é o tratamento preferencial para carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo uterino estágio IB1, podendo ser realizada nos estádios IB2 e, eventualmente, IIA1 (lesão clínica até 4 cm no seu maior diâmetro), quando a preservação da fertilidade não é desejada. Pela sua alta morbidade e ausência de benefícios em relação à sobrevida, a linfadenectomia paraórtica ainda não é recomendada de forma sistemática. Nos casos de carcinoma escamoso, a ooforectomia é indicada conforme a faixa etária e o estado menopausal. Em mulheres com adenocarcinoma, o risco de metástases anexiais é maior e sugere-se ooforectomia. A via cirúrgica a ser utilizada para o tratamento do carcinoma de colo do útero em estádios iniciais consiste em abordagem abdominal aberta.⁽²⁸⁻³⁰⁾

A necessidade de tratamento adjuvante após cirurgia dependerá do resultado das peças cirúrgicas: volume tumoral, invasão do estroma, invasão vascular, margens vaginais e parametriaes e invasão linfonodal. Com base em estudos do final da década de 1990, as mulheres podem ser classificadas em duas categorias de risco: aquelas que apresentam pelo menos duas das seguintes características - volume tumoral grande, invasão vascular e invasão estromal profunda - são classificadas de risco intermediário.

Pacientes que apresentam margens vaginais e parametriaais comprometidas e invasão linfonodal são consideradas de alto risco para recidivas. Em ambos os casos, a terapia adjuvante com radioterapia associada a quimioterapia (QT), em um esquema conhecido como quimiorradiação, é indicada para reduzir o risco de recidivas locais e metástases a distância.^(31,32)

Em mulheres com carcinoma do colo do útero IB1 que desejem preservar a fertilidade, traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica pode ser considerada em casos selecionados: idade inferior a 40 anos, avaliação pré-operatória mostrando que o comprimento cervical é maior que 2,5 cm e que as margens do tumor estão pelo menos 1 cm distante do orifício interno, tipos histológicos escamoso, adenoescamoso ou adenocarcinoma (excluindo adenocarcinoma mucinoso do tipo gástrico). Aquelas com carcinoma de pequenas células não são candidatas a cirurgia preservadora da fertilidade, pois o prognóstico é pior e há risco elevado de metástases a distância. Se o diagnóstico for estabelecido pela peça do cone, uma descrição minuciosa do seu tamanho será fundamental. Nesses casos, a avaliação pré-operatória dos linfonodos merece um cuidado especial: TC, RM ou PET-CT não têm grande precisão em excluir invasão linfonodal. Durante o intraoperatório, devem ser avaliados quaisquer linfonodos suspeitos e caso sejam tumorais na avaliação por congelação, a cirurgia deverá ser interrompida e deverá ser indicado tratamento com radioterapia e QT concomitantes. Também devem ser avaliadas as margens cirúrgicas da peça de traquelectomia radical que devem estar livres de neoplasia. Em casos positivos, deverá ser completado com histerectomia radical.^(21,23,24)

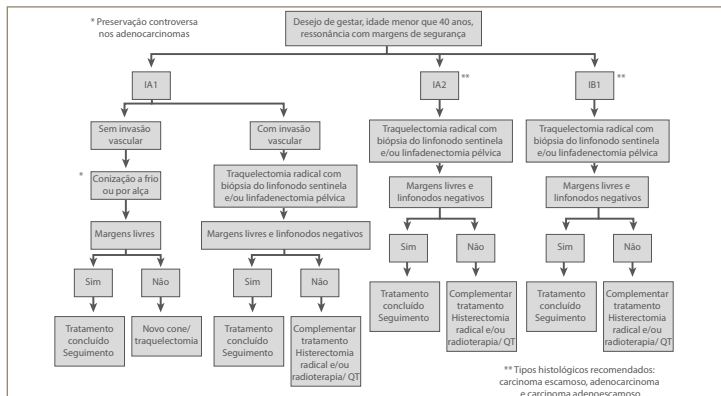


Figura 1. Fluxograma para pacientes com câncer de colo uterino inicial candidatas à preservação da fertilidade

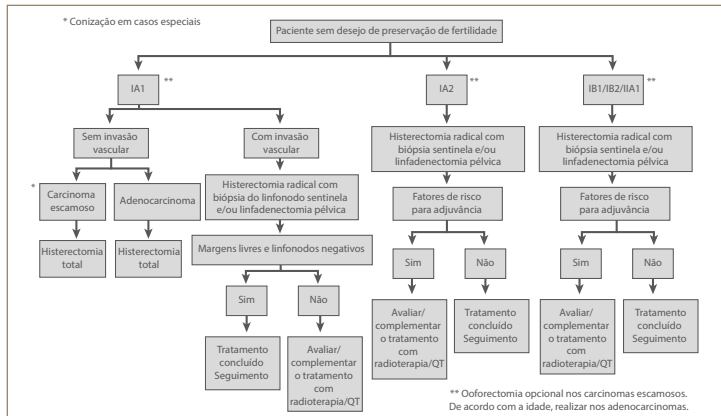


Figura 2. Fluxograma para pacientes com câncer de colo uterino inicial que não desejam preservar a fertilidade

O tratamento exclusivo com radioterapia é uma alternativa para pacientes com contraindicação cirúrgica por comorbidades ou que recusem o tratamento cirúrgico. Nesses casos, o tratamento inclui radioterapia pélvica externa seguida de braquiterapia.⁽³³⁾ Para preservar a função endócrina, a ooforopexia pode, eventualmente, ser considerada previamente à radioterapia pélvica em mulheres com menos de 45 anos de idade com carcinoma de células escamosas, com tumores menores que 3 cm e sem invasão vascular.^(34,35)

Câncer de colo do útero localmente avançado (estádios clínicos IB3, IIB, III e IVA)

A radioterapia e a QT formam os pilares do tratamento do câncer de colo do útero localmente avançado desde 1999, quando, após uma série de publicações, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um alerta recomendando a adição de QT baseada em platina concomitantemente à radioterapia no tratamento dessas pacientes. Foram demonstradas melhores sobrevida livre de progressão e controle local, assim como menos incidência de metástases e melhor sobrevida global com a adição de QT, conforme metanálise publicada em 2008.⁽³⁶⁾ Entretanto, o benefício foi inversamente proporcional ao estágio. Após a metanálise, o benefício da adição da platina em pacientes com doença de maior volume (III-IVA) parecia incerto, porém um estudo de fase III randomizou 850 pacientes estágio IIB para receber radioterapia isolada versus radioterapia concomitantemente à cisplatina semanal, nas doses habituais, e observou-se benefício em sobrevida livre de doença e em sobrevida global a favor da adição da QT também nesse grupo de doença mais avançada.⁽³⁷⁾

Pela menor toxicidade e melhor conveniência, cisplatina 40 mg/m²/semana por seis semanas concomitantemente à radioterapia é o esquema padrão.⁽³⁸⁾ Em condições de contraindicação ao uso da cisplatina, o uso da carboplatina parece atrativo. Os dados são limitados, sendo,

em sua maioria, retrospectivos e não randomizados. Carboplatina AUC 2 semanal por seis semanas tem perfil de toxicidade manejável e pode ser considerado, porém com impacto controverso em sobrevida.⁽³⁹⁾ A radioterapia no câncer do colo do útero é realizada combinando-se dois componentes, a radioterapia externa ou teleterapia e a braquiterapia. Em pacientes com comprometimento dos linfonodos paraórtico, seja por métodos de imagem, seja por estadiamento cirúrgico, o tratamento de eleição é a radioterapia com campo estendido concomitantemente à QT baseada em platina, ainda que não haja resultados de estudos randomizados nesse cenário. É importante atentar para o aumento de toxicidade associado a essa abordagem.

QT neoadjuvante não tem impacto significativo em sobrevidas livre de progressão e global nem deve ser indicada fora de contexto de estudo clínico na doença localmente avançada.⁽⁴⁰⁾ O benefício de QT adjuvante à radioterapia é incerto. Para essa definição, aguarda-se o resultado do estudo de fase III OUTBACK (NCT01414608) que investiga o papel da QT adjuvante com carboplatina e paclitaxel após radioterapia combinada à QT.

Sobre a realização de cirurgia após radioquimioterapia, uma recente metanálise publicada avaliou dois estudos randomizados e seis estudos observacionais, não tendo mostrado diferenças significativas na mortalidade entre pacientes tratadas com radioquimioterapia *versus* pacientes submetidas à histerectomia após o tratamento combinado.⁽⁴¹⁾ Portanto, atualmente, somente se indica essa modalidade diante da evidência clínica de doença persistente.

Conduta em mulheres com carcinoma IVB recidivado ou persistente após tratamento de doença inicial

O tratamento padrão para mulheres com carcinoma de colo metastático é o tratamento sistêmico. Nesse contexto clínico, radioterapia

deve ser considerada na recidiva central não previamente irradiada, para controle radical de doença oligometastática e, mais comumente, para palição de sintomas. O tratamento padrão sistêmico de primeira linha é a QT citotóxica paliativa com derivados da platina (carboplatina ou cisplatina) associada ou não com paclitaxel, gencitabina, topotecano e vinorelbina. O estudo randomizado GOG 204, de fase III, comparou quatro braços de tratamento com diferentes esquemas terapêuticos. A combinação de paclitaxel com cisplatina foi o tratamento que resultou em tendência a mais tempo livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida, além de discreto ganho mediano de sobrevida global.⁽⁴²⁾ Em razão de comorbidades graves e/ou estado geral precário, caso a paciente não seja candidata à poliquimioterapia, a cisplatina como agente único resultou em taxas de resposta inferiores às dos regimes com múltiplos fármacos.⁽⁴³⁾ Quando as pacientes tiverem contraindicação à cisplatina, poder-se-á utilizar carboplatina.⁽⁴⁴⁾

Um estudo de fase III demonstrou que o acréscimo do agente inibidor de angiogênese, o bevacizumabe, foi associado a melhor sobrevida global. O estudo incluiu 452 portadoras de câncer de colo de útero recorrente, persistente ou metastático que foram randomizadas para receber QT com ou sem bevacizumabe. O uso de bevacizumabe resultou em aumento mediano de sobrevida global. O benefício foi visto inclusive em área previamente irradiada. Com base nesses dados, se acessível e sem contraindicações clínicas, esquemas baseados em platina, taxano e bevacizumabe são utilizados para pacientes com doença metastática em primeira linha, recidivada ou com doença persistente após tratamento de doença em estágio inicial.⁽⁴⁵⁾ As metástases linfonodais extrapélvicas mais frequentes são paraórticas, supraclaviculares, mediastinais e podem estar presentes no diagnóstico inicial ou aparecer na recidiva. O tratamento com

quimiorradiação, quando factível e seguro abranger toda a doença, apresenta resultados melhores que os da QT isolada, independentemente do esquema. Metástases hematogênicas são pouco frequentes, sendo os órgãos mais afetados pulmões, ossos, fígado e cérebro.

Para pacientes que progridem após o tratamento de primeira linha e apresentam boa condição clínica, a terapia com agente único é a opção. No entanto, não há evidências de que o tratamento na segunda linha ou linhas subsequentes melhore a sobrevida global em comparação com melhores cuidados clínicos paliativos nessa população. As taxas de resposta com agentes únicos são baixas e de curta duração. Os agentes mais ativos são carboplatina, nab-paclitaxel, vinorelbina, paclitaxel, pemetrexede, ifosfamida, topotecano e irinotecano.⁽⁴⁶⁾ Alguns estudos clínicos de fases II e III com agentes imunoterápicos isolados ou em combinações estão em andamento e, provavelmente em breve, serão opções terapêuticas úteis nesse cenário. O agente anti-PD1 pembrolizumabe já foi aprovado para pacientes em segunda linha paliativa com PDL1 positivo.⁽⁴⁷⁾

Nas pacientes com recidiva local ou locorregional, a primeira conduta é descartar metástases a distância com o uso de exames de imagens como TC ou PET-CT. Descartando-se metástases a distância, as pacientes que realizaram tratamento cirúrgico inicial sem radioterapia devem ser tratadas com radioterapia e QT concomitante. Pacientes com doença local ou locorregional que receberam tratamento com radioterapia inicial devem ser avaliadas para a possibilidade de exenteração pélvica em centros de referência para a realização dessa cirurgia. Sempre a indicação dessa abordagem deve ser multidisciplinar, devendo ser muito bem esclarecido à paciente os riscos/benefícios e a morbidade da cirurgia, incluindo a necessidade de ostomias⁽⁴⁸⁾ (Figura 3).

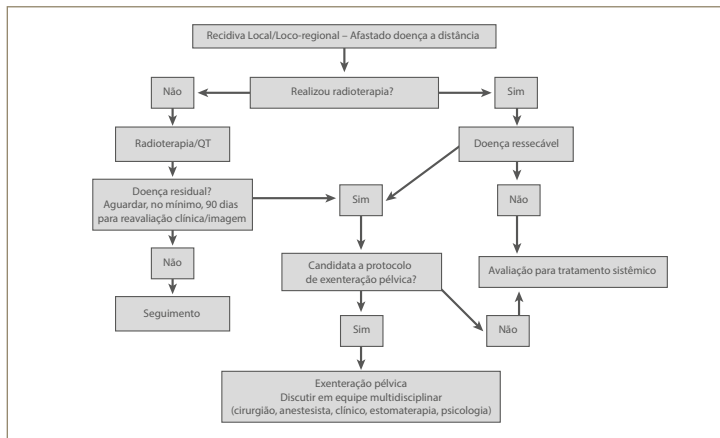


Figura 3. Fluxograma para pacientes com câncer de colo uterino com recidiva local/locorregional descartada doença a distância

Controle pós-tratamento

É recomendado que a primeira avaliação de resposta ao tratamento da doença inicial seja realizada entre oito e 12 semanas após o término do tratamento radical com exame físico. A maior parte das recomendações sugere que o controle das pacientes seja trimestral nos primeiros dois anos e semestral até os cinco anos naquelas de alto risco. Pacientes de baixo risco poderão fazer seguimento semestral nos primeiros dois anos e anual até os cinco anos. A realização do citopatológico anual é recomendada pela ASCO por um período de cinco anos,⁽⁴⁹⁾ mas é importante ressaltar que o efeito da radioterapia causa frequentemente atipias em células escamosas. Em caso de citopatológico com atipias de alto grau, deve-se realizar colposcopia. Ainda não há consenso sobre a utilidade da RM do controle

pós-tratamento de câncer de colo uterino.⁽⁵⁰⁾ Exames de imagem são úteis na suspeita clínica de recorrência, apesar de apresentarem desempenho inferior quando comparados com aqueles realizados no estadiamento. Embora a recomendação para uso de imagens no seguimento pós- tratamento seja controversa, RM pode ser utilizada após seis meses do tratamento cirúrgico conservador da fertilidade. Também pode ser indicada no controle pós- tratamento de cânceres avançados, associada ou não à PET-CT ou à TC de pelve, abdômen e tórax.^(11,49) Atualmente, não há evidências do benefício de exames radiológicos no seguimento de pacientes tratadas de câncer de colo na ausência de sinais e/ou sintomas suspeitos de recidiva.⁽⁵¹⁾

Considerações finais

O câncer de colo do útero é uma doença potencialmente evitável, seja com vacinação em idade precoce contra HPVs de alto risco oncogênicos, seja por meio de um programa de rastreamento com citologia ou testes de detecção de HPV. Em casos de doença invasora, o tratamento adequado e sem atraso é um fator prognóstico independente significativo. Técnicas complexas de estadiamento, como exames sofisticados de imagens ou cirurgias para biópsias linfonodais, não devem postergar o início do tratamento.

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [citado 2020 Mar 1]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
3. Sawaya GF, Huchko MJ. Cervical Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2017;101(4):743–53.

4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
5. National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment. (PDQ®). Health Professional Version. Updated: May 13, 2020. USA: National Cancer Institute.; 2020. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>
6. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):129-35.
7. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [*Int J Gynecol Obstet.* 2019; 145:129-35]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):279-280.
8. Ferrandina G, Distefano M, Ludovisi M, Morganti A, Smaniotto D, D'Agostino G, et al. Lymph node involvement in locally advanced cervical cancer patients administered preoperative chemoradiation versus chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1129-35.
9. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, Babar S, Younis MT, Naz S, et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):244-9.
10. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al.; American College of Radiology Imaging Network 6651; Gynecologic Oncology Group 183. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9329-37.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Practical Guidelines in Oncology: Cervical Cancer, Version 4.2019, Mar 29, 2019. NCCN; 2019. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>
12. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology.* 2013;266(3):717-40.
13. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):660-6.
14. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):585-90.
15. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(4):694-8.
16. Ruengkhachorn I, Hanamornroongruang S, Leelaphatanadit C, Sangkarat S. Does microinvasive adenocarcinoma of cervix have poorer treatment outcomes

- than microinvasive squamous cell carcinoma? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4013–7.
17. Feng Y, Zhang Z, Lou T, Wang S, Bai H, Zhang Z. The safety of fertility preservation for microinvasive cervical adenocarcinoma: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(3):465–75.
 18. Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL, Felix JC, Weaver AL, Roman LD, et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1150–7.
 19. Tomao F, Corrado G, Peccatori FA, Boveri S, Preti EP, Colombo N, et al. Fertility-Sparing Options in Young Women with Cervical Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(1):5.
 20. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1109–12.
 21. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1195–1211.e5.
 22. Plante M, Renaud MC, Roy M. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving option for young women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;99(3 Suppl 1):S143–6.
 23. Prodromidou A, Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Douligeris A, Vorgias G, et al. Short- and long term outcomes after abdominal radical trachelectomy versus radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):25–31.
 24. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):830–8.
 25. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321–5.
 26. Plante M. Radical versus simple hysterectomy and pelvic node dissection with low-risk early stage cervical cancer - Full Text View. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01658930*. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>
 27. Covens A. Evaluation of Physical Function and Quality of Life (QOL) before and after non-radical surgical therapy (extra fascial hysterectomy or cone biopsy with pelvic lymphadenectomy) for stage IA1 (LVSI+) and IA2-IB1 (<= 2 cm) cervical cancer. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/gog-0278?filter=gog-0278>
 28. Guo C, Tang X, Meng Y, Zhang Y, Zhang X, Guo J, Lei X, Qiu J, Hua K. Effect of the surgical approach on survival outcomes in patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer: A real-world multicenter study of a large Chinese cohort from 2006 to 2017. *Cancer Med*. 2020 ;9(16):5908–21.

29. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1905–14.
30. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–904.
31. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–83.
32. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606–13.
33. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535–40.
34. Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):605–7.
35. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):374–385
36. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 ;26(35):5802–12.
37. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, Kerkar RA, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Bajpai J, Gurram L, Gulia S, Gupta S; Gynecologic Disease Management Group. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):506–13.
38. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144–53.
39. Sebastião AM, da Silva Rocha LS, Gimenez RD, de Barros LA, Fukushima JT, da Silva SC, et al. Carboplatin-based chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: an alternative to cisplatin-based regimen? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;201:161–5.
40. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous

Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1548–55.

41. Hass P, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(12):1048–55.
42. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, 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.
43. Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol.* 2007;25(20):2966–74.
44. Tewari KS, Monk BJ. Gynecologic oncology group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Curr Oncol Rep.* 2005;7(6):419–34.
45. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734–43.
46. McLachlan J, Boussios S, Okines A, Glaessgen D, Bodlar S, Kalaitzaki R, et al. The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(3):153–60.
47. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470–8.
48. Li L, Ma SQ, Tan XJ, Zhong S, Wu M. Pelvic Exenteration for Recurrent and Persistent Cervical Cancer. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(13):1541–8.
49. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: american society of clinical oncology resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2016;2(5):311–40.
50. Elit L, Kennedy EB, Fyles A, Metser U. Follow-up for cervical cancer: a Program in Evidence-Based Care systematic review and clinical practice guideline update. *Curr Oncol.* 2016;23(2):109–18.
51. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):3–10.

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Obstetrícia

- ▶ Aborto - classificação, diagnóstico e conduta
- ▶ Epilepsia e gravidez
- ▶ Imunização ativa e passiva durante a gravidez
- ▶ Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural
- ▶ Gravidez e depressão
- ▶ Cardiopatia e gravidez

Ginecologia

- ▶ Dor pélvica crônica
- ▶ Câncer do colo do útero
- ▶ Insuficiência ovariana prematura
- ▶ Lesões precursoras do câncer de mama
- ▶ Síndrome dolorosa vesical
- ▶ Incontinência urinária de esforço



