

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**PREVALÊNCIA DA INVASÃO LINFOVASCULAR E SEU IMPACTO NA
RECIDIVA NO CARCINOMA CERVICAL INICIAL**

VALENTINO ANTONIO MAGNO

Orientador Prof. Dr. Edison Capp

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, dezembro de 2006

“É necessário correr o máximo possível para ficar no mesmo lugar.
“Se você quer chegar a algum outro lugar, deve correr pelo menos duas vezes mais
rápido do que isso!”

(Lewis Carroll, em Alice no País das Maravilhas).

AGRADECIMENTOS

Ao meu amigo e orientador, Prof. Dr. Edison Capp, que sempre confiou e acreditou no meu trabalho e capacidade. A tua experiência e competência como mestre foram fundamentais para a conclusão deste projeto e servirão de exemplo na minha vida.

À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss, mulher de inteligência e coração ímpar. Meu carinho e agradecimento.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, especialmente à Profa Sandra Fuchs, que com competência e seriedade, tem o enorme trabalho de coordená-lo.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nominalmente à Profa Nadine Clausell, José Roberto Goldim e Daniela Benzano Bumaguin pelo auxílio na condução deste projeto.

Ao meu querido chefe, Prof. Waldemar Augusto Rivoire, exemplo de dedicação e competência.

Ao grande amigo, Prof. Paulo Naud, agradeço o carinho e confiança inesgotáveis. Tu és peça essencial na minha carreira e na minha vida.

À minha mestra e segunda mãe, Dra. Heleusa Mõnego, exemplo na minha formação como médico e como pessoa. Nunca vou ter palavras para agradecer tudo o que sinto por ti.

Aos meus grandes amigos, Dra. Márcia Appel Binda e Dr. Ricardo dos Reis, meu imenso agradecimento por todo o apoio, competência e carinho. Vocês sempre apoiaram meu trabalho e são essenciais na minha formação.

Ao Dr. Luciano Hammes, amigo incansável em todas as minhas atividades profissionais, agradeço pelo incomparável auxílio. É para mim um exemplo de profissional competente e amigo fiel.

Aos meus amigos e colegas de pesquisa: Profa Adriani Galão, Profa Carla Vanin, Dr. Jean Matos, Marilze Quessada, Patrícia Muniz, e Vera Braga meus agradecimentos a vocês por tudo.

À Dra Maria Celeste Osório Wender por tudo o que tem feito por mim nos últimos anos.

À Dra. Daniela Rosa pelo grande apoio e amizade na conclusão deste projeto.

Ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Dr. Fernando Freitas.

À minha família sou grato pelo amor e pelo apoio em todas as minhas etapas.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
REFERENCIAL TEÓRICO	10
Histórico.....	10
Fatores associados ao câncer cervical.....	12
Papilomavírus Humano.....	13
Displasias Cervicais.....	16
Histopatologia	17
Clínica e diagnóstico.....	19
Rotas de disseminação.....	21
Estadiamento do câncer cervical	21
Tratamento	24
Fatores prognósticos	27
Volume tumoral.....	28
Configuração macroscópica do tumor.....	28
Margens cirúrgicas.....	28
Tipo histológico do tumor	28
Grau histológico do tumor	29
Invasão estromal profunda.....	29
Densidade microvascular.....	29
Fator de crescimento vascular endotelial.....	30
Receptores de estrogênio e progesterona	30
Invasão linfovascular.....	30
JUSTIFICATIVA	33
OBJETIVOS	35
Objetivo geral.....	35
Objetivos específicos	35
BIBLIOGRAFIA	36
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	50
ARTIGO EM INGLÊS	71
ANEXO I	90

ABREVIATURAS

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HPV - Papilomavírus Humano

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

DST – Doença Sexualmente Transmissível

NIC – Neoplasia Intra-epitelial Cervical

TC – Tomografia Computadorizada

RM – Ressonância Magnética

PET – Tomografia com emissão de *positron*

IHC – Imunohistoquímica

ILV – Invasão Linfovascular

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia que mais afeta mulheres no mundo todo, menos freqüente apenas que o câncer de mama. Em muitos países em desenvolvimento, esta neoplasia é ainda mais prevalente do que a doença na mama, sendo a principal causa de morte por tumores. Além disso, ao contrário da maioria dos tumores mais prevalentes, o câncer de colo uterino atinge muitas mulheres jovens ocasionando assim mais perda para a sociedade do que qualquer outro tumor (1, 2).

O câncer de colo uterino é um grande problema de saúde pública em países subdesenvolvidos, pois é uma doença altamente relacionada com o grau de desenvolvimento socioeconômico dos países. Não apenas o diagnóstico como também o estágio do tumor no momento da descoberta é associado ao grau de desenvolvimento do país (3). A América Latina, África e o Sudeste Asiático são as regiões que apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade da doença. Em algumas destas regiões, o câncer cervical é a principal causa de óbito em mulheres adultas, devido à alta prevalência e aos programas de detecção precoce inadequados (3, 4).

Nos países ricos a incidência do câncer de colo uterino pode não ultrapassar 10 casos para cada 100.000 mulheres, chegando a 5/100.000 mulheres na Finlândia; nos países pobres a sua incidência pode alcançar até 90 casos para cada 100.000 mulheres. No Brasil, país de dimensões continentais, sua incidência varia amplamente. Assim, enquanto no Sul e Sudeste alcança 20 casos para cada

100.000 mulheres, no Norte e Nordeste chega a 90 casos por 100.000 mulheres. Sabe-se também que, como em todos os países pobres, nossas estatísticas são falhas e, portanto, podemos alcançar números ainda maiores (5). No mundo todo, as estatísticas relatam em torno de 500.000 novos casos a cada ano, sendo 80 % nos países pobres. No Brasil, estima-se que cerca de 21.000 mulheres foram acometidas pelo câncer cervical em 2005 (6). Deste enorme contingente de pacientes, metade terão ido ao óbito após 5 anos do diagnóstico da doença. Paradoxalmente, apenas 5% dos recursos mundiais destinados a este tipo de câncer são reservados aos países em desenvolvimento (2, 3, 5).

Com base nestes dados, qualquer esforço para melhorar as políticas de rastreamento e os protocolos de tratamento desta patologia, especialmente nos países em desenvolvimento, deve ser estimulado.

O câncer cervical persiste como a única grande neoplasia ginecológica não estadiada cirurgicamente e, apesar do estadiamento clínico preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) predizer o desfecho da doença, em diversos casos, é observado um prognóstico muito diferente em pacientes no mesmo estágio. Além disso, a taxa de mortalidade apresentou pouca modificação nos últimos anos, apesar dos avanços tecnológicos, especialmente no campo da radioterapia (7, 8). Com base nestes fatos, muitos investigadores pesquisam potenciais fatores prognósticos, não avaliados no estadiamento clínico, que poderiam ser responsáveis pelas variações de desfecho observadas. Entre eles os maiores candidatos são: o envolvimento dos linfonodos pélvicos e paraaórticos, o volume tumoral, o grau de invasão estromal, o tipo histológico e a invasão

linfovascular (9-12). No entanto, parece evidente que muitos dos fatores de risco descritos acima estão interligados.

Diversos estudos foram delineados para estatisticamente identificar quais parâmetros deveriam ser considerados prognósticos no “estadiamento cirúrgico” do câncer cervical. Apesar das investigações, os resultados apresentados são inconclusivos em relação a alguns parâmetros e o real prognóstico de cada paciente é duvidoso (7, 11, 13).

Foi justamente com o objetivo de estudar um dos fatores prognóstico associado ao câncer cervical que o presente estudo foi realizado. Nas páginas seguintes é apresentada uma breve revisão da literatura sobre o conhecimento acumulado acerca do câncer cervical e da prevalência da invasão linfovascular nestes tumores.

REFERENCIAL TEÓRICO

Histórico

O colo uterino é um órgão de destaque na Ginecologia Oncológica por ser um sítio freqüente de malignidade. Além disso, nenhum outro órgão é tão acessível ao Ginecologista. O carcinoma de colo uterino se caracteriza, na maioria das vezes, por uma lesão de crescimento lento, que passa por estágios de lesões intra-epiteliais e microinvasoras antes de atingir a forma clássica invasora. Estes estágios pré-invasivos podem ser curados em, praticamente, 100% dos casos, constituindo-se no único câncer genital feminino que pode ser realmente prevenido por uma técnica efetiva e barata de rastreamento (14).

Na primeira metade do século 20, o câncer cervical era a neoplasia do trato genital feminino mais comum nos Estados Unidos. Desde 1950, tanto a incidência quanto a taxa de óbito diminuíram neste país, de modo que a incidência, atualmente, se situa atrás do carcinoma endometrial e a taxa de óbito perde para o câncer de ovário. O progresso na redução das taxas descritas deveu-se à introdução do rastreamento da neoplasia como parte integral do exame ginecológico, pois apesar de sua alta incidência, é uma doença passível de rastreamento e tratamento precoces (15, 16).

O rastreamento iniciou através do exame de Papanicolau nos anos 40. Em 1943, Papanicolau evidenciou que, através do raspado de células do colo uterino, era possível detectar células alteradas precocemente. Isto resultou em um aumento

dos casos de lesões intra-epiteliais escamosas detectadas e tratadas, prevenindo, assim, o desenvolvimento posterior do câncer invasor em muitas mulheres (17). A partir deste momento, cada país adotou a sua política de rastreamento com resultados variados. Segundo Day, em 10 anos, os programas de rastreamento populacional nos países escandinavos resultaram em redução significativa da incidência e da mortalidade desta doença (16). Adami e cols estudaram 17.377 pacientes com câncer cervical invasor diagnosticados na Suécia de 1960 a 1984 e concluíram que o rastreamento citológico reduziu a mortalidade, de forma significativa, devido ao diagnóstico precoce (18, 19).

Também decorrente da prática do rastreamento, 35% a 50% dos casos de doença invasora têm sido detectados no estágio I, um avanço significativo nos últimos 30 anos. Essa redução dos casos de doença invasora em estágios avançados também vem ocorrendo em níveis mundiais, conforme evidenciado desde 1988 no Relatório Anual publicado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Este dado é de extrema importância já que 90% das pacientes portadoras de doença no Estágio I sobrevivem em 5 anos, em contraste com 50% das pacientes com doença local avançada e 12% das com doença à distância (14, 15, 20).

O passo seguinte, que revolucionou a história do câncer de colo uterino, ocorreu na década de 70 com a descoberta da associação entre as neoplasias intra-epiteliais cervicais e o câncer cervical com o Papilomavírus Humano (HPV). Após várias décadas de pesquisa, sabe-se, atualmente, que o HPV é o principal fator associado ao desenvolvimento das lesões cervicais. Assim, alguns autores afirmam

que a possibilidade de qualquer neoplasia cervical na ausência da infecção pelo HPV fica, praticamente, excluída (21-23).

Apesar disto, este câncer potencialmente curável e factível de prevenção eficaz, ainda não foi eliminado e continua sendo uma doença importante e muitas vezes fatal. Como não existe um Programa Universal de detecção precoce e muitos países realizam este rastreamento de forma ineficaz, ainda é necessário tratar diversas mulheres com tumores avançados, sabendo que os métodos de tratamento podem ocasionar complicações significativas (24).

Fatores associados ao câncer cervical

Vários fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer cervical. As diferenças relacionadas às questões sociais e de renda já foram mencionadas e representam um enorme problema para os países em desenvolvimento.

Pacientes com risco aumentado incluem prostitutas, presidiárias, pacientes com múltiplos parceiros ou portadoras de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Outros fatores de risco incluem início precoce das atividades sexuais, hábitos de higiene pessoal precários e parceiro sem circuncisão (14, 25). Pacientes portadoras de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) também apresentam doença pré-invasora e maligna do colo uterino com maior frequência, bem como as demais deficiências de imunidade (26).

Como já descrito anteriormente, devido à importância do rastreamento populacional, as mulheres que não realizam exames citopatológicos de rotina

apresentam maior risco de lesão invasora por não diagnosticarem as lesões precursoras. Shy e cols observaram um risco aumentado de 3.9 vezes nas mulheres com exames a cada três anos em comparação às com exames anuais. Também evidenciaram um risco aumentado em 12.3 vezes nas mulheres que não possuíam exame de rastreamento na última década (27).

Papilomavírus Humano

O maior fator de risco para o desenvolvimento das lesões pré-malignas e invasoras do colo uterino é a infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV). O HPV pertence à família PAPOVA, e são transmitidos, preferencialmente, através do contato sexual. Atualmente, são conhecidos mais de 105 subtipos, numerados conforme são descobertos, e os números seguem crescendo (28). São classificados como alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82), provável alto risco (26, 53, 66) e baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108) sendo o restante não encontrado na cérvix uterina (28, 29). São vírus com uma cadeia de DNA circular, em dupla hélice, que se reproduzem no interior da célula hospedeira, rompendo seu genoma circular e integrando-se ao DNA da célula (30).

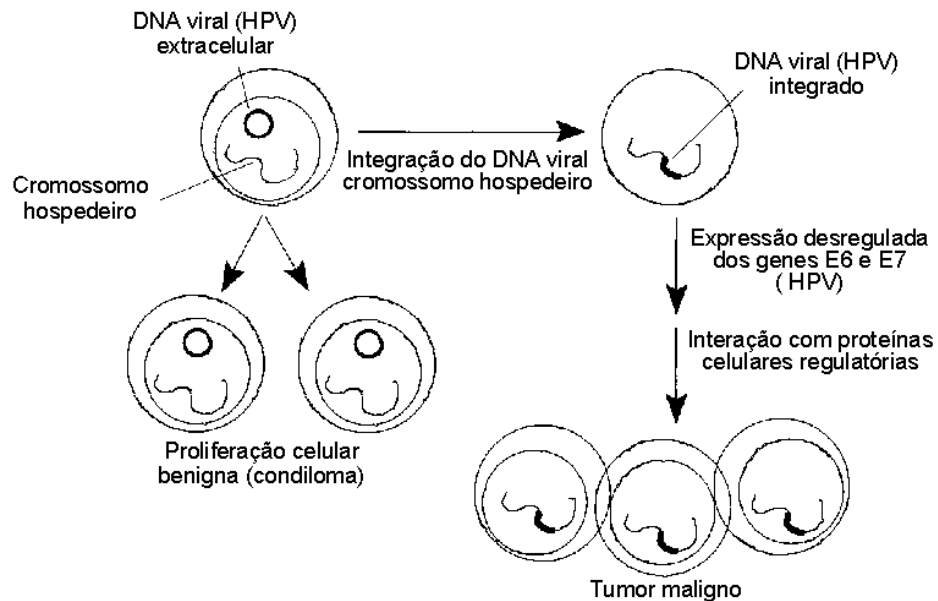


Figura 1 – Inserção do DNA viral no genoma da células epiteliais (5)

Este ciclo de infecção do HPV é bastante relacionado com a diferenciação celular do epitélio cervical. Na cérvix, o epitélio se desenvolve a partir das camadas basais, sendo uma área de intensa divisão celular. É nesta porção do tecido (camada basal) que se inicia a replicação viral junto com a divisão celular. À medida que as células infectadas migram para a superfície do epitélio, a quantidade de material genético do vírus é amplificada até atingir as camadas mais externas. Neste local, o DNA viral é encapsulado e o vírus liberado das células para infectar novos hospedeiros (30-32). Na cérvix, o HPV estimula continuamente a divisão celular e através das proteínas E6 e E7 permite o acúmulo de mutações genéticas que levam ao desenvolvimento do câncer (33).

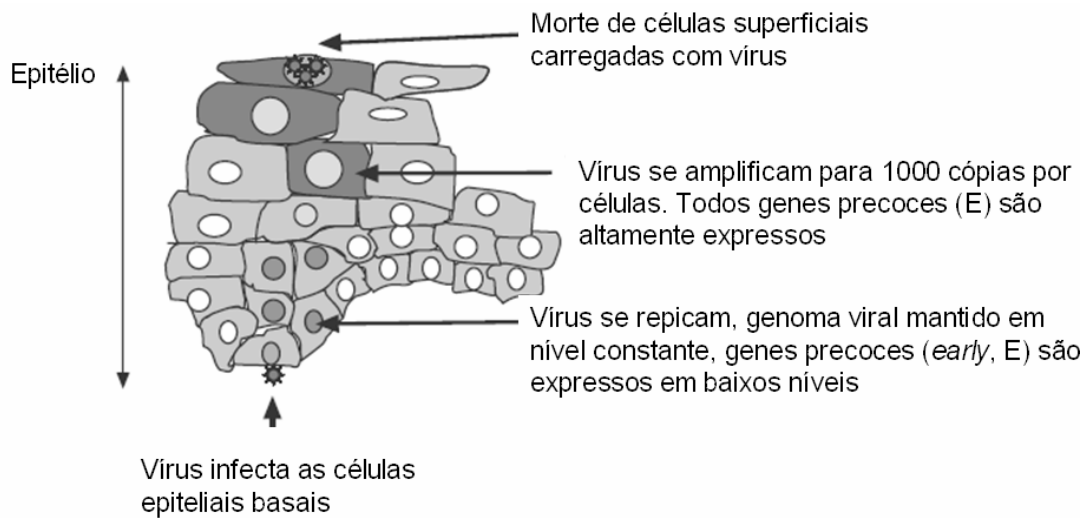


Figura 2 – Replicação do papiloma vírus nas células cervicais (34, 35).

Os vírus 6 e 11, na maioria das vezes provocam somente infecção, tendo como resultado a morte celular. Os vírus 16 e 18, ao invés de levarem à morte celular, induzem a sua imortalização, oportunizando o processo oncogênico.

As alterações citológicas do HPV foram reconhecidas pela primeira vez por Koss em 1956 e receberam o termo de coilocitose (36). Na década de 70, Zur Hausen e cols. fizeram as primeiras tentativas para identificar a presença do vírus nos tumores (21). No entanto, o real significado das descobertas, só começou a ser conhecido anos após quando Meislen e Fortin descreveram a associação entre HPV e displasia cervical (37).

Neoplasias Intraepiteliais Cervicais

Displasias cervicais são consideradas as lesões pré-malignas do colo uterino. São divididas em lesões de alto grau (NIC II e NIC III) e lesões de baixo grau (NIC I) de acordo com a gravidade e espessura do epitélio afetado (38).

Em 1966, Richardt introduziu o termo NIC (Neoplasia Intra-epitelial Cervical) e os seus três graus. Já em 1988, o grupo de Bethesda criou a classificação que leva seu nome, dividindo as lesões em alto e baixo grau (39-41). Independente da classificação adotada, acredita-se que todo o processo se inicia com a infecção pelo HPV de alto ou baixo grau, podendo gerar a respectiva lesão cervical de maior ou menor gravidade (42-46) .

A idéia de contínuo biológico, ou seja, de que toda a lesão de alto grau teria se originado de uma lesão de baixo grau é pouco aceita atualmente. A maioria das lesões precursoras não irá progredir para o câncer e, está cada dia mais evidente, tratar-se de duas lesões distintas. As displasias de alto grau seriam causadas por tipos específicos de HPV e teriam potencial para a forma invasora; já as de baixo grau teriam um comportamento indolente na maioria das vezes. A possibilidade de co-infecção por subtipos variados de HPV também não pode ser desconsiderada e é capaz de alterar a história natural das pacientes (42-46).

Diversos fatores têm sido associados com o risco de progressão das lesões, entre eles: a infecção por determinados subtipos de HPV, especialmente o 16 e o 18; tabagismo; imunodeficiências; uso de anticoncepcionais orais e a coexistência de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) (47-49). Porém, mesmo nas lesões de alto grau, o risco de evolução é pequeno e a regressão espontânea

também pode ocorrer. Além disso, o caráter evolutivo é lento e leva vários meses para transformar uma lesão pré-invasora em carcinoma invasor, permitindo assim um longo período passível de rastreamento e cura das alterações precursoras. Ostor revisou a literatura mundial e resumiu os achados na tabela 1 (50, 51).

Tabela 1 – Caráter evolutivo das lesões cervicais

	Regressão	Persistência	Progressão NIC III	Progressão Câncer
NIC I	57 %	32 %	11 %	< 1 %
NIC II	43 %	35 %	22 %	5 %
NIC III	32 %	56 %	-	12 %

O tratamento das lesões de baixo grau é bastante controverso, não existindo um consenso mundial. Tanto a destruição tecidual local, realizada de diversas formas, como o simples acompanhamento das lesões, através do manejo conservador, pode ser adotado. Por outro lado, nas lesões de alto grau as diversas formas de tratamento (cone com bisturi, crioterapia, alça diatérmica ou laser) não apresentam diferenças significativas na persistência ou resolução das lesões, e evitam uma futura progressão para as formas invasoras (52-55).

Histopatologia

O principal tipo histológico do câncer cervical é a lesão escamosa (epidermóide), a qual ocorre em cerca de 80 % a 90 % dos casos. Em 1923, Martzloff classificou estes tumores escamosos em três subtipos e graus histológicos

principais. Os tumores I apresentam células bem diferenciadas, queratina e pérolas escamosas; os tumores II são os mais comuns, sendo compostos por células grandes de transição do tipo não-queratinizadas; os tumores III são os menos conhecidos e formados por células pequenas basais e indiferenciadas (56). Esta classificação não teve muita utilidade clínica, principalmente porque não se sabia se a área biopsiada representava todo o tumor em termos celulares. Entretanto, o trabalho de Martzloff estimulou diversos autores a continuarem classificando os tipos histológicos e os graus de diferenciação dos tumores cervicais de células escamosas, estudando seu comportamento clínico e sua resposta ao tratamento (57, 58).

Uma forma rara de câncer de células escamosas do colo uterino é o carcinoma verrucoso. Trata-se de uma neoplasia de células escamosas papilíferas, bem diferenciadas e com queratinização extensa, geralmente se apresentando como um tumor volumoso do colo uterino. Nestes casos, existe uma linha bem diferenciada entre o tumor e o estroma cervical, estando também associado ao HPV e podendo apresentar um pior prognóstico caso seja submetido à radioterapia (59, 60).

Os adenocarcinomas constituem o segundo grupo de histologia mais freqüente dos tumores cervicais. Diversos estudos têm demonstrado que eles constituem de 5 % a 30 % das neoplasias do colo e, mundialmente, observa-se um aumento na sua freqüência nos últimos anos, especialmente em mulheres jovens. Com pouca freqüência diagnostica-se lesão *in situ* no adenocarcinoma e sua história

natural é pouco conhecida. Apresentam uma maior taxa de recidiva e maior acometimento linfonodal (61-63).

Além do adenocarcinoma endocervical puro, outros padrões histológicos são descritos, incluindo o adenoma maligno, adenoacantoma, adenóide cístico, endometrióide, adenoescamoso e de células claras. Não é raro observar a presença do adenocarcinoma ao lado de tumores epidermóides no mesmo colo; e, para a maioria dos autores, com exceção dos tumores de células claras e dos adenoescamosos, que possuem pior prognóstico, a diferenciação têm pouco valor no seguimento das pacientes (64, 65).

Diversos sarcomas do colo uterino já foram descritos e representam menos de 1 % das neoplasias. Já os linfomas cervicais, em geral, representam a evidência de uma doença linfomatosa generalizada (66, 67).

Clínica e diagnóstico

O câncer de colo uterino pode se originar de células da junção escamo-colunar ou da endocérvice. Do ponto de vista clínico, as lesões podem ser de três tipos. A forma mais comum é a lesão exofítica que se origina da ectocérvice e cresce, formando uma lesão polipóide, friável e vegetante. Algumas vezes, se originam no canal endocervical e o distende criando a chamada lesão *barrel-shape* (forma de barril), igualando os diâmetros do colo e do corpo uterino. O segundo tipo se caracteriza por ser um tumor infiltrante e que tende a mostrar pouca ulceração visível ou massa exofítica. Nesta forma, o colo uterino fica com consistência pétrea.

A terceira modalidade é representada pelo tumor ulcerado, podendo estender-se para os fôrnices vaginais, com infecção local e secreção sero-purulenta (14).

Além do sintoma clássico de sangramento uterino anormal ou secreção fétida vaginal, outros achados mais tardios podem ser encontrados, entre eles a perda de peso e apetite e a dor lombar por compressão ureteral (68). O diagnóstico, na maioria das vezes, evidente no exame físico, é confirmado através da biópsia. A conização cirúrgica é desnecessária na presença de lesão macroscópica, podendo até ser contra-indicada por alguns autores por adiar o tratamento definitivo (69, 70).

Diante da confirmação ou suspeita de um caso de câncer cervical, torna-se necessário uma avaliação de todos os órgãos pélvicos, que possam estar associados, para determinar se o tumor está confinado ao colo ou se houve extensão para estruturas adjacentes (5, 14). O exame clínico, através do toque vaginal e retal, é o instrumento mais importante para o diagnóstico do grau de doença e é o critério utilizado para o estadiamento tumoral oficial. Como parte da avaliação, são solicitados exames de imagem (RX de tórax e Ecografia Abdominal), provas de função hepática e renal. Nos casos de doença avançada, a uretrocistoscopia e a retossigmoidoscopia são instrumentos auxiliares, bem como a utilização da Tomografia Computadorizada (TC) ou da Ressonância Magnética (RM) para avaliação mais adequada do comprometimento linfonodal. Nos casos de doença avançada e com dor óssea, solicita-se a Cintilografia Óssea (5, 14).

Rotas de disseminação

As principais rotas de disseminação do carcinoma de colo uterino são (14):

- 1) em direção à mucosa vaginal, estendendo-se microscopicamente, sem possibilidade de visualização ou palpação;
- 2) em direção ao miométrio, segmento uterino baixo e corpo, particularmente em lesões endocervicais;
- 3) em direção aos vasos linfáticos paracervicais e para os linfonodos pélvicos (obturadores, hipogástricos, ilíacos);
- 4) extensão direta para as estruturas adjacentes e paramétrios, acometendo até a fáscia do obturador e a parede pélvica;
- 5) hematogênica (rara) para pulmão, fígado e ossos.

Estadiamento do câncer cervical

Em 1937, a Organização de Saúde da Liga das Nações adotou uma classificação clínica para o câncer cervical, sendo o primeiro a ser classificado. Em 1950 esta classificação foi alterada, passando a incluir o carcinoma *in situ* (pré-invasivo), o qual foi designado como estágio zero. Novas recomendações para a classificação clínica foram adotadas durante a Assembléia Geral da FIGO em 1961 e várias outras modificações foram feitas desde então (9, 15).

Com o passar dos anos, praticamente todos os tumores conhecidos foram classificados de alguma forma, constituindo o chamado Estadiamento Tumoral. A partir das suas descrições clássicas, este instrumento tem auxiliado a comunicação mundial em termos de diagnóstico, acompanhamento e conduta das neoplasias malignas. No entanto, a Oncologia, como todo o restante da Medicina, sofre uma revolução diária e novas classificações são realizadas continuamente.

O câncer de colo de útero persiste como a única grande neoplasia ginecológica que ainda é classificada através de parâmetros clínicos. Todos os demais tumores sofreram mudanças na sua classificação e utilizam características cirúrgicas e patológicas para serem classificados (7). Apesar do estadiamento clínico, preconizado pela FIGO, prever o desfecho da doença é observado uma evolução muito diferente em pacientes do mesmo estágio em diversos casos. Além disso, a taxa de mortalidade apresentou pouca modificação nos últimos anos, apesar dos avanços tecnológicos, especialmente no campo da radioterapia, demonstrando que outros fatores, não abordados no estadiamento clínico, devem estar envolvidos no desfecho (7, 8).

Tabela 2 – Classificação Internacional do Câncer de Colo Uterino (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO, 1994).

Estádio 0	Carcinoma in situ/ NIC III/ Carcinoma intra-epitelial
Estadio I	Carcinoma confinado ao colo uterino
Estádio Ia de extensão	Invasão estromal de no máximo 5 mm de profundidade e 7 mm de extensão
Estadio Ia1	Invasão estromal \leq 3 mm, máximo de 7 mm de extensão
Estadio Ia2	Invasão estromal $>$ 3 mm - \leq 5 mm, máximo de 7 mm de extensão
Estádio Ib	Lesão clínica confinada ao colo uterino
Estádio Ib1	Lesão clínica \leq 4 cm
Estádio Ib2	Lesão clínica $>$ 4 cm
Estádio II	Envolvimento do terço superior da vagina ou infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica.
Estádio IIa	Envolvimento da vagina sem evidência de envolvimento parametrial
Estádio IIb	Infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica
Estádio III	Envolvimento do terço inferior da vagina ou infiltração do paramétrio até a parede pélvica, engloba os casos de hidronefrose por tumor.
Estádio IIIa	Envolvimento do terço inferior da vagina, se o paramétrio está afetado não atinge a parede pélvica
Estádio IIIb	Extensão parametrial até a parede pélvica, ou hidronefrose, ou rim não funcionando por tumor
Estádio IV	Extensão além do trato reprodutivo
Estádio IVa	Envolvimento da mucosa da bexiga ou reto
Estádio IVb	Metástases à distância ou doença fora da verdadeira pelve

Tratamento

Verifica-se, conforme a tabela 3, que nos tumores avançados não há divergências na escolha do melhor tratamento, pois a associação de Radioterapia e Cisplatina (radio sensibilizante) é a melhor opção conforme a literatura (71, 72). No entanto, nos tumores iniciais (IB1 e IIA) os tratamentos descritos acima são igualmente eficazes e cada um possui um perfil diferente de efeitos adversos e limitações que devem ser levados em conta na hora da decisão (5, 15).

Tabela 3 – Tratamento de acordo com o Estádio

ESTADIAMENTO	TRATAMENTO
Estádio IB1 e IIA	Irradiação e Quimioterapia ou Cirurgia Radical
Estádio IB2, IIB, III e IV	Radioterapia associada à Quimioterapia (Cisplatina)

A cirurgia radical realizada nos tumores cervicais é chamada de Operação de Wertheim-Meigs ou Cirurgia de Piver III. Envolve a remoção do útero, os 25 % superiores da vagina, os ligamentos útero sacro, útero vesical e paramétrios até próximo a parede pélvica. Além disso, é realizada a linfadenectomia pélvica bilateral com retirada dos gânglios ureterais, obturadores, hipogástricos e ilíacos. A retirada dos ovários não faz parte da operação, porém é realizada em grande parte dos tumores epidermóides e na maioria dos tumores adenocarcinomas (14). A morbidade do procedimento cirúrgico situa-se em torno de 37% e o índice de

mortalidade é de menos de 1%. As complicações intra-operatórias mais comuns envolvem o trato urinário e a hemorragia. Já as maiores complicações pós-operatórias são as infecções urinárias (20%), a disfunção vesical (10%) e as fístulas vesicovaginais e ureterovaginais (3%). Entre as suas vantagens em relação à radioterapia estão: o tempo mais curto de tratamento, menos dano aos tecidos normais, remoção da lesão primária, melhor definição da real extensão da doença, possibilidade de preservação da função ovariana e das atividades sexuais. Pacientes obesas possuem contra-indicação relativa ao procedimento, bem como as pacientes com provável extensão da doença para os linfonodos pélvicos (5, 14, 73).

A combinação de Radioterapia com Quimioterapia sensibilizante (Cisplatina) é o tratamento opcional à cirurgia radical. A recomendação para o emprego desta associação baseia-se em trabalhos que apontam a melhoria da sobrevida global e do intervalo livre de doença com a associação (71, 72). Apesar da imensa melhora dos efeitos colaterais com os avanços da radioterapia, ainda persistem como possíveis efeitos adversos a cistite e a retite actínica (menos de 5%), a disfunção sexual (> 40%), que melhora com o passar do tempo após o término do tratamento, e a falência ovariana (em quase todos os casos) (8, 74, 75).

É consenso que nas pacientes submetidas à cirurgia radical com linfonodos pélvicos comprometidos no exame patológico é obrigatória a irradiação pélvica complementar. Como já descrito, este critério (linfonodos pélvicos), apesar de sabidamente alterar o prognóstico das pacientes, não é levado em conta no atual estadiamento clínico do câncer cervical (14, 76, 77). Dessa forma, não é raro que diversas pacientes se submetam aos dois tratamentos devido à nossa limitação atual

em prever a real extensão tumoral. Com a combinação dos tratamentos aumenta, significativamente, o número e a potência dos eventos adversos devendo ser evitada sempre que possível (5, 8, 14).

As alternativas atuais para a melhora na avaliação da extensão de doença é o emprego de exames de imagem como a Ressonância Magnética (RM), A Tomografia Computadorizada (TC) e a Tomografia com emissão de positron (PET). Estes exames possuem boa acurácia para delimitar a extensão parametrial e vaginal da doença, bem como para a detecção de gânglios aumentados, porém possuem pouco valor nos gânglios de tamanho normal, os quais só podem ser avaliados, corretamente, através da sua retirada e posterior análise histológica. Além disso, a utilização dos exames de imagem aumenta de forma significativa os custos na avaliação pré-operatória das pacientes (78-80).

Assim, após a avaliação pré-operatória com exames de imagem, a maioria dos centros inicia o procedimento cirúrgico com a linfadenectomia seguida de exame de congelação; no caso de positividade, o procedimento é suspenso, já que a radioterapia é inevitável.

Além dos linfonodos, outros fatores estão sendo utilizados atualmente, e sem consenso mundial, como indicadores da necessidade de tratamento radioterápico complementar. Para analisá-los de forma correta é preciso conhecer os prováveis fatores prognósticos do câncer cervical.

Fatores prognósticos

A avaliação clínica do tumor é o determinante mais importante do prognóstico tumoral e sua importância já foi descrita. É o único critério adotado na avaliação do estadiamento atual, apesar das evidências cumulativas de falhas em prever a evolução da doença. Possui relação direta com a incidência de metástases em linfonodos pélvicos e paraaórticos, os quais são os maiores fatores prognósticos adicionais comprovados (tabela 4) (5, 81):

Tabela 4 – Relação entre estadiamento, linfonodos pélvicos e aórticos e sobrevida em 5 anos

Estadiamento	Linfonodos Pélvicos (+)	Linfonodos Paraaórticos (+)	Sobrevida 5 anos
I	15,5 %	6,3 %	80,0 %
II	28,6 %	16,5 %	64,2 %
III	47,0 %	8,6 %	38,3 %
IV	?	?	14,0 %

Além da avaliação clínica do tumor (estadiamento clínico) e do comprometimento linfonodal, vários outros fatores estão sendo relacionados ao prognóstico, e alguns são importantes no planejamento terapêutico.

Com a revolução atual na Oncologia gerada por novos conhecimentos diários, diversos fatores vêm sendo estudados e alguns já, comprovadamente, apresentam efeito no prognóstico das pacientes. Entre eles:

Volume tumoral

Em todos os estágios é um dado importante. Piver observou que lesões com diâmetro menor que 3 cm apresentavam menor risco de metástases, assim as pacientes IB com tumores até 3 cm apresentavam sobrevida em 5 anos de 90 % contra 65 % daquelas com tumores maiores (82, 83).

Configuração macroscópica do tumor

Sabe-se que as lesões volumosas endofíticas e exofíticas, especialmente aquelas em forma de barril, apresentam pior prognóstico. Além disso, pela necrose tumoral mais extensa ocorre uma resposta inferior à radioterapia (10, 14, 15, 82).

Margens cirúrgicas

Possui papel importante na recidiva tumoral e é critério para tratamento complementar nos casos de margens comprometidas (14,15).

Tipo histológico do tumor

Como já descrito anteriormente, os adenocarcinomas apresentam pior prognóstico que os tumores epidermóides; já os carcinomas adenoescamosos e os tumores de células claras parecem possuir o pior prognóstico entre todos os outros (10, 14, 15, 82).

Outros fatores necessitam maior investigação, pois possuem valor prognóstico duvidoso até o momento. Entre eles(10, 14, 15, 82):

Grau histológico do tumor

Pode haver maior incidência de metástases linfonodais e menor taxa de cura em pacientes portadoras de tumores indiferenciados. A grande dificuldade é a mistura de tipos celulares no mesmo tumor, impedindo uma avaliação fiel (84, 85).

Invasão estromal profunda

Pode ter algum papel no prognóstico tumoral, porém após diversos estudos não demonstrou-se benefício do tratamento radioterápico complementar nos casos onde só este fator adicional foi encontrado (86, 87).

Densidade microvascular

A angiogênese tem papel fundamental no crescimento tumoral e a densidade vascular pode ser determinada através de técnicas de imunohistoquímica (IHC). No entanto, diversos estudos não demonstraram relação deste fator com piora do desfecho (11, 88).

Fator de crescimento vascular endotelial

Avaliado através de IHC, possui papel importante na angiogênese e parece estar elevado nos casos de pior prognóstico. Falta comprovação como fator prognóstico isolado (89, 90).

Receptores de estrogênio e progesterona

Persiste em investigação, sem comprovação até o momento (14 15,82).

Invasão linfovascular

Apesar de, freqüentemente, passar despercebida, a presença de Invasão linfovascular (ILV) é um dado importante do exame patológico dos tumores do colo uterino. Sua prevalência varia amplamente nos diversos estudos, e, a menos que fatores demográficos estejam envolvidos (pouco provável), esta ampla variação não está correta. Dessa forma, provavelmente a ILV deva ser sub-diagnosticada na maior parte dos casos. Na década de 60, Friedell e Parsons avaliaram alguns tumores cervicais e identificaram que a invasão vascular poderia ter efeito prognóstico (91, 92). Subseqüentemente, publicações analisaram a prevalência da ILV e seu provável valor na sobrevida, sugerindo inclusive mudanças nos protocolos de estadiamento e tratamento baseado neste critério (7). Em uma revisão de Benedet, oito estudos foram avaliados em pacientes com tumores iniciais e a prevalência da ILV variou de 6% à 71% (93). Há estudos que reportam prevalências

ainda maiores de até 85% (7). Ostor, em uma revisão de 200 casos identificou que nem mesmo a definição do que seria considerado ILV era bem estabelecida. Além disso, a sua prevalência sofria variação conforme o número de cortes realizados nas peças cirúrgicas, e a presença de artefatos nas lâminas (50).

Apesar de conhecimentos básicos, como a prevalência da ILV, não terem sido respondidos; diversos autores avaliaram o potencial impacto da ILV no prognóstico das pacientes. Em um estudo do Grupo Americano de Oncologia, os autores evidenciaram relação entre o intervalo livre de doença e a presença de ILV, invasão estromal profunda e o envolvimento parametrial (94). Outros autores também documentaram a mesma associação dos fatores acima com o desfecho desfavorável (7, 87). No entanto, uma meta-análise de 25 estudos avaliando mais de 1000 pacientes, não demonstrou consenso que a ILV seja fator prognóstico isolado (95).

Alguns autores acreditam que, apesar de não ser fator isolado de sobrevida, a ILV tenha uma relação direta com o comprometimento linfonodal, o que explicaria sua importância. No entanto, até mesmo a relação entre ILV e positividade de linfonodos pélvicos, aparentemente óbvio para os pesquisadores, vem sendo questionada há algum tempo. Delgado e cols., em um estudo multicêntrico, avaliaram 645 pacientes com doença em estágio I submetidos à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica. No estudo, identificaram que a presença de linfonodos comprometidos não obteve correlação com a ILV (96). Este achado também foi encontrado por Morice e por outros estudos (97, 98).

Com a confusão gerada pelo crescente número de publicações demonstrando dados controversos, a FIGO definiu em 1995 que a ILV não deveria alterar o

estadiamento de nenhum tumor cervical com base apenas na sua presença. Assim, manteve-se o valor do estadiamento clínico. No entanto, novas dúvidas foram geradas:

1. Apesar de não alterar o estadiamento, deveria ser realizado tratamento complementar nos tumores com ILV positiva?
2. Qual é a real prevalência da ILV nos tumores cervicais?

Estas perguntas permanecem sem respostas.

JUSTIFICATIVA

O controle do câncer de colo de útero deve ser primordial em países em desenvolvimento como o Brasil pela enorme população de mulheres atingidas. Além de políticas de rastreamento efetivas e abrangentes, o diagnóstico e tratamento precoce são armas indispensáveis.

A avaliação constante do estadiamento, do tratamento e do prognóstico das pacientes deve motivar as pesquisas, pois pode alterar, drasticamente, a conduta. Sabe-se que o carcinoma cervical permanece sendo a única neoplasia ginecológica não estadiada cirurgicamente, no entanto diversos autores recomendam mudanças protocolares de tratamento baseados em achados patológicos, não avaliados pelo estadiamento clínico. Além disso, a sobrevida das pacientes com câncer do colo uterino sofreu pouca alteração nos últimos anos, apesar do enorme avanço nas modalidades terapêuticas (especialmente a radioterapia). Diante desse fato, acredita-se que outros fatores, que não estão sendo avaliados devam exercer papel importante no prognóstico.

Considerando as informações na literatura, evidenciamos que nem mesmo conhecimentos básicos estão respondidos e suas resoluções parecem essenciais para que outras informações possam ser geradas. Assim, não parece ser justificável responder qual o papel da ILV na sobrevida das pacientes se nem sabemos quais pacientes possuem este achado.

Também observamos que, apesar da falta de padronização entre os centros, diversos hospitais vêm utilizando a presença de ILV como fator indicativo de terapêutica adjuvante com radioterapia. Esta conduta muda de forma significativa os protocolos atuais de tratamento e obriga a avaliação patológica de todos os espécimes tumorais antes da cirurgia radical. A retirada do tumor através da conização seria a única forma de evitar a radioterapia após a cirurgia radical e, assim, o somatório de efeitos colaterais gerados pelos tratamentos.

Considerando que as informações na literatura são conflitantes e que determinados conhecimentos são essenciais para justificar as mudanças de conduta, propomos a realização da pesquisa a seguir relatada.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Determinar a real prevalência da invasão linfovascular nos tumores cervicais iniciais (IB1 e IIA) de colo uterino em pacientes submetidas à cirurgia radical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre nos últimos 10 anos.

Objetivos específicos

Conceituar o que é Invasão linfovascular positiva nos tumores cervicais.

Procurar identificar relação entre a invasão linfovascular e a recidiva tumoral nas pacientes avaliadas pelo estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S306-14.
2. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
3. Bermudez A. Can we do the same in the developing world? *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S192-6.
4. PAHO P. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. Fact Sheet. 2001.
5. Freitas F MC, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia.* 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
6. Brasil INdC-MdSd. Estimativa de Incidência de Câncer de colo uterino no Brasil para 2005. 2005.
7. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):525-9.
8. 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 Apr;18(8):1606-13.
9. 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 Aug;70(2):209-62.

10. 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 May;93(2):458-64.

11. Gao P, Zhou GY, Yin G, Liu Y, Liu ZY, Zhang J, et al. Lymphatic vessel density as a prognostic indicator for patients with stage I cervical carcinoma. *Hum Pathol*. 2006 Jun;37(6):719-25.

12. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999 Dec;75(3):328-33.

13. 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 Aug;74(2):245-51.

14. DISAIA PJ CW. *Clinical Gynecology Oncology*. 6 ed. ST. Louis: Mosby; 2002.

15. ROCK JA TJ. Câncer do Colo Uterino. *Ginecologia Operatória*. 1999(8):1121-91.

16. Day NE. Effect of cervical cancer screening in Scandinavia. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):714-8.

17. PAPANICOLAU G TH. *Diagnosis of Uterine cancer by Vaginal Smear*. Common Wealth Fund. 1943.

18. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):755-63.
19. Adami HO, Ponten J, Sparen P, Bergstrom R, Gustafsson L, Friberg LG. Survival trend after invasive cervical cancer diagnosis in Sweden before and after cytologic screening. 1960-1984. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):140-7.
20. Arulkumaran S. FIGO Triennial Congress: the World Congress in Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Aug;86(2):217-23.
21. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342-50.
22. Committee on Practice B-G. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol*. 2002 May;99(5 Pt 1):855-67.
23. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78(1):79-91.
24. Lunt R. Worldwide early detection of cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):708-13.
25. Devesa SS. Descriptive epidemiology of cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):605-12.
26. Rellihan MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol*. 1990 Mar;36(3):435-8.

27. Shy K, Chu J, Mandelson M, Greer B, Figge D. Papanicolaou smear screening interval and risk of cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec;74(6):838-43.
28. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003 Jan 13;88(1):63-73.
29. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
30. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 Jun;68(2):362-72.
31. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol.* 2006 Mar-Apr;16(2):83-97.
32. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006;11:2286-302.
33. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006 May;110(5):525-41.
34. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Oct;15(5):663-76.
35. Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol.* 1999 Dec;9(6):379-86.
36. Koss LG, Stewart F, Foote FW, Jordan MJ, Bader GM, Day E. Some Histological Aspects of Behavior of Epidermoid Carcinoma in Situ and Related

Lesions of the Uterine Cervix. a Long-Term Prospective Study. *Cancer*. 1963 Sep;16:1160-211.

37. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*. 1977 May-Jun;21(3):379-90.

38. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.

39. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *Jama*. 1994 Jun 15;271(23):1866-9.

40. Weinberg RA. How cancer arises. *Sci Am*. 1996 Sep;275(3):62-70.

41. RM R. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10:748.

42. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):727-35.

43. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003 Sep-Oct;9(5):348-59.

44. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20;108(3):329-33.

45. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer*. 2004 Jul 20;110(6):907-13.
46. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, et al. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer*. 2004 Nov 1;112(2):341-7.
47. Duggan MA, McGregor SE, Stuart GC, Morris S, Chang-Poon V, Schepansky A, et al. The natural history of CIN I lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19(4):338-44.
48. Konno R, Paez C, Sato S, Yajima A, Fukao A. HPV, histologic grade and age. Risk factors for the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med*. 1998 Jul;43(7):561-6.
49. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett*. 2003 Mar 31;192(2):171-9.
50. Ostor AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Jul;12(3):193-207.
51. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Apr;12(2):186-92.
52. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Jan;68(1):25-33.

53. Rijkaart DC, Bontekoe TR, Korporaal H, Boon ME. Alternating high-risk human papillomavirus infection: consequences of Progression to Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer*. 2006 Oct 24.
54. Ventolini G, Samlowski R. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1 in primigravida. *J Low Genit Tract Dis*. 2003 Jan;7(1):29-31.
55. Silverman MH, Hedley ML, Petry KU, Weber JS. Clinical trials in cervical intraepithelial neoplasia: balancing the need for efficacy data with patient safety. *J Low Genit Tract Dis*. 2002 Oct;6(4):206-11.
56. KH M. Carcinoma of the cervix : a pathological and clinical study with particular reference to the relative malignancy of the neoplastic process as indicated by the predominant type of cancer cell. *Bull John Hopkins Hosp*. 1923;34:141.
57. Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer*. 1959 Mar-Apr;12(2):384-8.
58. Reagan JW, Wentz WB. Changes in the mouse cervix antedating induced cancer. *Cancer*. 1959 Mar-Apr;12(2):389-95.
59. Zbroch T, Grzegorz Knapp P, Knapp PA. Verrucous carcinoma of the cervix--diagnostic and therapeutic difficulties with regards to HPV status. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(2):227-30.
60. Pantanowitz L, Upton MP, Wang HH, Nasser I. Cytomorphology of verrucous carcinoma of the cervix. A case report. *Acta Cytol*. 2003 Nov-Dec;47(6):1050-4.
61. Chung HH, Jang MJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, et al. Cervical cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Sep-Oct;16(5):1833-8.

62. Ihekweazu C. Worldwide distribution of HPV types in women with normal cervical cytology and in women with cervical adenocarcinoma. *Euro Surveill.* 2006;11(3):E060323 6.
63. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):132-40.
64. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV, Jr., Zaino R, et al. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center U.S.-based study. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):541-6.
65. Schmidt D. [Cervical carcinoma. Current aspects of diagnosis and therapy]. *Pathologe.* 2005 Jul;26(4):253-4.
66. Fadare O. Uncommon sarcomas of the uterine cervix: a review of selected entities. *Diagn Pathol.* 2006;1:30.
67. Iida T, Yasuda M, Kajiwara H, Minematsu T, Osamura RY, Itoh J, et al. Case of uterine cervical carcinosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Oct;31(5):404-8.
68. STENCHEVER MA DW, HERBST A, MISHELL DR. *Comprehensive Gynecology.* 4 ed. ST LOUIS: MOSBY; 2001.
69. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1994 Feb;52(2):175-9.
70. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *Bmj.* 1990 Jun 30;300(6741):1690-3.

71. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1137-43.
72. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1154-61.
73. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JW, Jr. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1989 Mar;32(3):292-6.
74. Perez CA, Kao MS. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB, IIA, IIB). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Nov;11(11):1903-9.
75. 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 Apr 15;340(15):1144-53.
76. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol*. 1997 Oct;67(1):61-9.
77. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach 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 May;73(2):177-83.

78. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):536-44.

79. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1999 Sep;74(3):436-42.

80. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):46-51.

81. PECORELLI S CW, PETTERSSON F, et al. FIGO ANNUAL REPORT ON THE RESULTS OF TREATMENT IN GYNAECOLOGICAL CANCER. *J EPIDEMIOL BOESTATISTICS.* 1998;23.

82. Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iiB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol.* 2001 Jul;82(1):11-6.

83. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1975 Nov;46(5):507-10.

84. Patsner B, Sedlacek TV, Lovecchio JL. Para-aortic node sampling in small (3-cm or less) stage IB invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1992 Jan;44(1):53-4.

85. Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic grade and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1981 Dec;12(3):348-54.
86. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):628-31.
87. Allam M, Feely C, Millan D, Nevin J, Davis J, Siddiqui N. Depth of cervical stromal invasion as a prognostic factor after radical surgery for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):637-41.
88. Rutgers JL, Mattox TF, Vargas MP. Angiogenesis in uterine cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1995 Apr;14(2):114-8.
89. Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, Hammond E, Seaman J, Holden J, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):922-8.
90. Lee IJ, Park KR, Lee KK, Song JS, Lee KG, Lee JY, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):768-79.
91. Friedell GH, Parsons L. The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant histological sections. *Cancer.* 1961 Jan-Feb;14:42-54.
92. Friedell GH, Steiner G, Kistner RW. Prognostic value of blood-vessel invasion in cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1967 Jun;29(6):855-7.

93. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):1052-9.
94. 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 Sep;38(3):352-7.
95. Yuan C, Wang P, Lai C, Tsu E, Yen M, Ng H. Recurrence and survival analyses of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(2):127-32.
96. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1989 Dec;35(3):314-20.
97. Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol.* 2003 Oct;14(10):1511-7.
98. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1996 Oct;63(1):4-9.
99. Brun JL, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hocke C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. *Gynecol Oncol.* 2003 Nov;91(2):395-401.

100. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
101. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol*. 1995 Aug;58(2):157-8.
102. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol*. 2000 May;77(2):305-9.
103. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):908-15.
104. Uno T, Isobe K, Yamamoto S, Kawata T, Ito H. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Med*. 2006 Feb;24(2):91-7.
105. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65(1):169-76.
106. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ. Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(1):81-6.
107. Pieterse QD, Trimbos JB, Dijkman A, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, Peters AA, et al. Postoperative radiation therapy improves prognosis in patients with adverse risk factors in localized, early-stage cervical cancer: a retrospective comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1112-8.

108. Atasii T, Aksu MF, Cetinkaya MB. Prognostic factors that affect survival after the treatment of early stage cervical carcinoma. *Int Surg.* 2000 Apr-Jun;85(2):147-51.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

PREVALÊNCIA DA INVASÃO LINFOVASCULAR E SEU IMPACTO NA RECIDIVA DO CARCINOMA CERVICAL INICIAL

Valentino A. Magno, MD¹, Waldemar A. Rivoire, MD¹, PhD¹, Heleusa Mônico, MD¹,
Luciano S. Hammes, MD, PhD¹, Maria Isabel Edelweiss, MD, PhD², Edison Capp,
MD, PhD^{1,3}

¹Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Setor de Oncologia Genital Feminina Rio Grande do Sul, Brasil.

²Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência:

Valentino Magno

Rua Engenheiro Olavo Nunes 435/202

CEP 90440-170 - Porto Alegre, RS

kiwi@brturbo.com.br

FAX: 051 33886442

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência da invasão linfovascular (ILV) e seu impacto na recidiva de carcinoma cervical em mulheres submetidas a histerectomia radical.

Métodos: A prevalência da ILV foi reavaliada em 107 casos de tumores de colo uterino IB1 e IIA e comparada com os laudos anatomopatológicos originais. Através da taxa de recidiva tumoral procurou-se determinar a possível relação entre recidiva e a presença de ILV.

Resultados: Nos laudos anatomopatológicos originais, excluindo-se os casos com linfonodos positivos para a doença, a prevalência de ILV na cérvix foi de 17,8%. Entretanto, quando novos cortes foram avaliados para este estudo, a prevalência de ILV aumentou para 74,8% (IC 95 % 65,9 - 82,31) e o tempo médio de seguimento de $4,87 \pm 2,66$ anos. Analisando a recidiva tumoral, não houve diferença significativa entre os casos com e sem invasão, respectivamente 27,5% e 7,4 %, ($P = 0,058$), porém uma acentuada tendência foi identificada.

Conclusão: Quando comparada com os valores apresentados nos exames anatomopatológicos originais, a prevalência da ILV foi muito superior à demonstrada previamente, no entanto, seu papel na recidiva nos tumores iniciais de colo uterino ainda precisa ser definido.

PALAVRAS-CHAVE: carcinoma de colo uterino, prevalência, invasão linfovascular, recidiva tumoral.

INTRODUÇÃO

O carcinoma cervical uterino é uma doença com prevenção eficaz devido ao seu longo estado pré-invasor, métodos eficientes de rastreamento e a existência de tratamento poderoso para as formas precursoras. No entanto, constitui-se em um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. Enquanto nos países desenvolvidos sua incidência não ultrapassa 10 casos para 100.000 mulheres, no Brasil atinge até 90 casos para cada 100.000 mulheres. Em todo o mundo, cerca de 500.000 novos casos são diagnosticados a cada ano e, aproximadamente, 50% dos casos evoluem para óbito. A grande maioria dos casos, (85%) ocorre em países em desenvolvimento constituindo-se em uma das maiores causas de mortalidade de mulheres nessas regiões (1, 2, 5).

Sabendo-se que nos países em desenvolvimento as estatísticas são falhas, acredita-se que os números possam alcançar o triplo do valor conhecido e, assim, justificar qualquer esforço dos países pobres no controle desta doença (10).

O comportamento clínico e o tratamento do câncer cervical variam de acordo com os critérios de estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (9, 10). Este instrumento permite uma melhor comunicação entre os médicos através de parâmetros tumorais conhecidos, permitindo assim a elaboração de orientações de tratamento padrão e definindo seu prognóstico.

O câncer cervical persiste como a única grande neoplasia ginecológica não estadiada cirurgicamente e, apesar do estadiamento clínico preconizado pela FIGO prever o desfecho da doença, em diversos casos é observado um prognóstico muito diferente em pacientes no mesmo estágio. Além disso, a taxa de mortalidade apresentou pouca modificação nos últimos anos, apesar dos avanços tecnológicos,

especialmente no campo da radioterapia (7, 8). Com base nestes fatos, muitos investigadores avaliam potenciais fatores prognósticos, não abordados no estadiamento clínico, que poderiam ser responsáveis pelas variações de desfecho observadas. Entre eles, os mais creditados são o envolvimento dos linfonodos pélvicos e paraaórticos, o volume tumoral, o grau de invasão estromal, o tipo histológico e a invasão linfovascular (7, 10-12). No entanto, parece evidente que muitos dos fatores de risco descritos acima estão interligados.

Diversos estudos foram delineados para estatisticamente identificar quais os parâmetros que deveriam ser considerados prognósticos no “estadiamento cirúrgico” do câncer cervical, expressão não validada, porém cada vez mais testada através de publicações científicas. Apesar da grande investigação que vem sendo realizada, os resultados apresentados são inconclusivos em relação a alguns parâmetros e o real prognóstico de cada paciente é difícil de ser avaliado (7, 11, 13).

Na década de 60, Friedell e Parsons avaliaram alguns tumores cervicais e identificaram que a ILV poderia apresentar efeito prognóstico (14,15). Subseqüentemente, diversas publicações analisaram a prevalência da ILV e seu provável valor na sobrevida. Atualmente, o verdadeiro papel prognóstico da ILV ainda é incerto e o estadiamento clínico continua sendo o padrão aceito (7, 10, 11). Com base nos critérios adotados pela FIGO, a ILV não deve excluir um tumor de sua categoria a menos que outros critérios sejam atingidos (7, 9, 20).

No entanto, com o advento de tratamentos complementares mais poderosos e com menores efeitos colaterais, a oncologia passa por uma verdadeira revolução, bem como os seus protocolos de tratamento. Já é comum encontrarmos na literatura centros que justificam o uso de radioterapia complementar após a cirurgia radical

nos casos de tumores com ILV identificada no exame patológico, apresentando melhora nos resultados em longo prazo (10, 18 - 21). Outros centros ainda acreditam que mais dados sejam necessários (7, 22). De maneira universal, apenas a presença de linfonodos positivos identificados na peça cirúrgica (“estadiamento cirúrgico”) é critério para tratamento complementar com radioterapia após a cirurgia, ficando a ILV no tumor a critério do centro de referência.

Além da falta de padronização, esta conduta impõe aos centros, que utilizam a ILV para justificar o tratamento radioterápico complementar, a realização de conização em todos os casos de tumores iniciais de colo uterino antes da cirurgia radical, pois apenas assim a invasão poderia ser diagnosticada (7). Desta forma, toda a rotina habitual seria mudada e apenas casos livres dessa característica seriam levados à cirurgia radical, pois os demais seriam submetidos, invariavelmente, à radioterapia.

Além disso, enquanto muitos fatores vêm sendo estudados e modelos de regressão procuram estipular relações entre prognóstico e achados cirúrgicos, fica claro que conhecimentos básicos não estão esclarecidos por completo. Assim, ao mesmo tempo em que se procura identificar marcadores bioquímicos tumorais e técnicas apuradas de biologia molecular, os relatos sobre a prevalência da ILV detectada por microscopia apresentam uma ampla variação de 6% a 71% conforme a literatura (7, 23, 24). Os autores acreditam que o primeiro passo para a mudança de conduta seja o refinamento dos nossos métodos diagnósticos e a identificação da verdadeira prevalência da ILV.

Neste estudo, foram avaliados a prevalência da ILV e seu potencial impacto na recidiva em pacientes com câncer cervical inicial (estádios IB1 e IIA) submetidas

à cirurgia radical no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, de julho 1996 à julho 2006.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1996 e 2006, 158 pacientes foram tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica (Piver III), sem qualquer tratamento adjuvante ou complementar no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe médica, a qual contava com quatro cirurgiões treinados para realizar o procedimento de forma uniforme. Um modelo padrão de coleta de dados foi utilizado para coletar todas as informações relevantes das pacientes selecionadas. Este formulário incluía: registro, idade no diagnóstico, data do diagnóstico, estadiamento tumoral inicial, data e tipo de tratamento realizado, resultado de anátomopatológico (AP) inicial, resposta após tratamento, complicações terapêuticas, seguimento, desfecho, data e resultado de novo AP (o qual foi processado com novos cortes das amostras).

Do total de pacientes operadas, 13 foram excluídas da análise por apresentarem tumores maiores que quatro centímetros no exame anátomopatológico inicial (estadiamento clínico incompatível com o resultado cirúrgico) e 38 pacientes foram excluídas por apresentarem linfonodos positivos no espécime cirúrgico apesar de estarem classificadas corretamente nos estádios IB1 e IIA. Assim, ao final da seleção 107 casos de pacientes com tumores IB1 e IIA, sem linfonodos positivos e sem qualquer outro tratamento complementar, foram incluídas neste estudo.

As amostras histológicas foram fixadas em formalina e processadas através da rotina do Laboratório de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O tumor cervical era totalmente processado e analisado em cortes seriados por

diversos médicos ao longo dos anos. A graduação e o tipo histológico foi definido através dos padrões estipulados pela FIGO. Nenhum padrão internacional ou local foi utilizado para descrever achados de outra natureza dos tumores como: ILV no tumor, densidade vascular, invasão estromal profunda ou volume tumoral.

Para este estudo, foram preparadas novas lâminas dos 107 tumores selecionados previamente e analisadas com o objetivo principal de identificar a prevalência real da invasão linfovascular nos tumores cervicais. Para validar a ILV por tumor, foi estipulado que seria considerado positivo a presença de pelo menos um êmbolo de células tumorais cercado por células endoteliais, constituindo assim, a invasão linfovascular (Figura 1). A análise histopatológica também foi utilizada para revisar o tipo histológico tumoral. Todas as lâminas foram analisadas simultaneamente por dois observadores e, para a confirmação de ILV, ambos deveriam concordar.

Como objetivo secundário, foi realizada a análise de recidiva tumoral, comparando os tumores com ILV presente ou ausente. O tempo de seguimento foi calculado a partir da data de diagnóstico até a data de óbito, data da última revisão ginecológica ocorrida até de Julho de 2006, ou perda de seguimento.

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e as variáveis quantitativas pela média e o desvio padrão. Foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Qui Quadrado, teste de Qui Quadrado com correção de Yates, Teste de McNemar, Log Rank ou Teste Exato de Fisher. Todos os dados foram analisados através dos Programas SPSS versão

14.0 (SPSS Inc., Chicago IL) e PEPI 3.0 com nível de significância de 5%. Foi utilizado o método de Kaplan Meier para plotar a curva de recidiva, calcular a média de tempo de seguimento e o seu intervalo de confiança.

RESULTADOS

A idade média da distribuição do câncer cervical foi de $42,7 \pm 9,16$ anos.

Não se identificou diferença entre o AP original, realizado na época do diagnóstico, e o novo AP, realizado neste estudo, quanto ao tipo histológico tumoral e estadiamento. Assim, 20 (18,7%) tumores foram classificados como adenocarcinomas, 3 (2,8%) casos como carcinoma do tipo adenoescamoso e 84 (78,5%) carcinoma epidermóide de colo uterino. Quanto ao estadiamento, 91 (85%) eram tumores IB1 e 16 (15%) eram IIA.

Em vista da exclusão dos casos com linfonodos positivos, apenas 19 (17,8%) (IC 95% 11,37 - 25,87) apresentaram no AP original a presença de ILV descrita no espécime tumoral de colo uterino e, curiosamente, todos os casos foram diagnosticados nos últimos três anos. Entretanto, a ILV apresentou uma mudança importante no novo AP, sendo evidenciada em 80 casos (74,8%) (IC 95% 65,9 - 82,31; $P < 0,001$). Em relação à distribuição da ILV nos tipos histológicos, não encontramos diferença entre o AP original e o novo AP, sendo 70% (14) dos casos de adenocarcinoma, 75% (63) dos casos de carcinoma epidermóide e 100% (3) dos casos de adenoescamoso. Mesmo excluindo os casos de adenoescamoso pela baixa frequência encontrada (3 casos), a diferença na ILV encontrada entre os tipos histológicos permaneceu sem valor estatístico significativo ($P = 0,861$).

O tempo de seguimento foi em média $4,87 \pm 2,66$ anos e, com relação à recidiva tumoral, 22,4% (24) dos casos (IC 95% 15,28 - 31,05) apresentaram doença durante o seguimento (Figura 2). Analisando a recidiva tumoral e considerando o novo AP, esta ocorreu em 27,5% (22) dos casos com ILV presente e

em 7,4% (2) dos casos sem ILV, apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa ($P= 0,058$), reflete uma acentuada tendência de maior recidiva nos casos de ILV presente (Figura 3).

Comparando os tipos histológicos com relação à recidiva tumoral, identificamos que houve diferença significativa entre os grupos. Assim, no grupo do adenocarcinoma, houve recidiva em 35% dos casos, nos epidermóides em 16,7% e nos adenoescamosos em 100%. Após exclusão do grupo de pequena amostra, adenoescamoso, persistiu a significância estatística ($P=0.02$).

Quando a recidiva tumoral foi analisada em relação ao estadiamento, não se identificou diferença significativa. Assim, houve recidiva em 23,1% dos casos de tumores IB1 e em 18,8% dos casos IIA ($P=0.999$).

DISCUSSÃO

A idade média do câncer cervical no estudo suporta os achados da literatura, bem como a frequência do estadiamento e tipos histológicos encontrados (1, 25).

Comparando o AP original descrito com o novo AP, realizado especialmente para o estudo, identificamos que não houve alteração de tipo histológico ou estadiamento, porém, a frequência da ILV sofreu uma drástica mudança, reforçando a idéia de que a verdadeira taxa de ILV é subestimada atualmente por diversos centros. Observamos que no AP original apenas 19 casos descreviam a invasão linfática enquanto no revisado este dado foi encontrado em 80 casos. Tanto os números obtidos nos exames iniciais, bem como após revisão, encontram suporte na literatura evidenciando que a ILV sofre importante aumento quando observada especificamente nos cortes histológicos. Na verdade, alguns autores já descreveram frequências de 85% de ILV em tumores iniciais (7, 10). Observamos também que todos achados positivos descritos nos exames originais foram relatados nos últimos três anos, demonstrando assim que, talvez, a descrição patológica da ILV seja uma preocupação mais moderna dos patologistas, apesar da ausência de protocolos específicos.

Analisando os dados obtidos, identificou-se que os casos com ILV na peça tumoral não apresentaram maior taxa de recidiva, o que está de acordo com a maior parte da literatura à respeito (7, 10). No entanto, apesar de não ser significativo, notamos uma acentuada tendência à recidiva maior nos casos com ILV presente. Com base nesta informação, parece não justificável, até o momento, utilizar este critério isoladamente para indicar tratamento radioterápico complementar, porém

novos estudos são necessários. Creasman e Kohler, em uma metaanálise que estudou 25 artigos, apontaram que 90% dos trabalhos não identificaram relação entre ILV e aumento na taxa de recidiva (9). Também em alguns estudos, não foi encontrado nem mesmo relação entre ILV e positividade nos linfonodos pélvicos ou invasão estromal (13, 25).

Nossos dados não identificaram diferença na ILV em relação aos tipos histológicos nem aos estadiamentos estudados. Porém, 100 % dos casos com carcinoma do tipo adenoescamoso apresentaram ILV o que pode contribuir para o pior prognóstico descrito na literatura. Em nossa série de casos, apenas 3 casos de adenoescamoso foram encontrados, portanto maiores estudos são necessários para evidenciar qualquer relação significativa.

No acompanhamento das pacientes, identificamos que as recidivas tumorais ocorreram, preferencialmente, até os 5 primeiros anos de seguimento, fato já relatado na literatura (6,23) (Figura2). Nos países pobres, como o Brasil, este dado pode assumir maior importância já que os centros de referência estão superlotados por pacientes oncológicos, muitos dos quais em seguimento há diversos anos desnecessariamente. Tendo em vista a limitação de recursos médicos e a crescente demanda, este dado deveria nortear o seguimento. Desta forma se justificaria a alta dos centros de referência após 5 anos de acompanhamento negativo e o seguimento na unidade básica de saúde.

Neste estudo não foram incluídos outros fatores prognósticos como invasão estromal profunda ou o grau de diferenciação tumoral na análise, fatores que poderiam alterar os dados, porém a literatura atual não identifica nenhum desses outros parâmetros como critérios prognósticos isolados (13, 23, 25).

Os dados encontrados pelos autores reforçam os achados indicados na literatura de que a ILV não seja um critério prognóstico isolado nas pacientes com tumores cervicais iniciais até o momento. Porém, muitos relatos apresentam dados controversos e mais estudos são necessários até que as evidências fiquem claras (19–25). Caso os centros adotem a ILV como critério para tratamento radioterápico complementar, a realização prévia de conização antes de qualquer cirurgia radical é praticamente mandatória, pois só assim a histologia poderia ser avaliada corretamente. Na maioria dos centros, o diagnóstico preferencial é através da clínica e da biópsia, assim a realização prévia rotineira de conização poderia atrasar o tratamento definitivo, bem como, aumentar a dificuldade técnica na cirurgia radical pelo processo de cicatrização e neovascularização.

O fato de a ILV ser muito prevalente e, na maioria das vezes, subestimada, demonstra que os conhecimentos básicos precisam estar bem definidos para adotarmos critérios terapêuticos mais avançados. Sem dúvida, o passo inicial é a adoção de protocolos específicos de descrição patológica, pois a própria definição da ILV não é padronizada e pode contribuir com as diferenças de prevalência descritas nos estudos. Mesmo que este parâmetro não esteja claramente envolvido nas taxas de recidiva ou na piora do prognóstico, seu valor ainda é controverso e deve ser avaliado com seriedade por novos estudos.

BIBLIOGRAFIA

1. Brun JL, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hocke C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. *Gynecol Oncol.* 2003 Nov;91(2):395-401.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
3. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S306-14.
4. Freitas F MC, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia.* 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
6. 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 May;93(2):458-64.
7. 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 Aug;70(2):209-62.
8. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol.* 1995 Aug;58(2):157-8.
9. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):525-9.

10. 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 Apr;18(8):1606-13.
11. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999 Dec;75(3):328-33.
12. Gao P, Zhou GY, Yin G, Liu Y, Liu ZY, Zhang J, et al. Lymphatic vessel density as a prognostic indicator for patients with stage I cervical carcinoma. *Hum Pathol*. 2006 Jun;37(6):719-25.
13. 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 Aug;74(2):245-51.
14. Friedell GH, Parsons L. The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant histological sections. *Cancer*. 1961 Jan-Feb;14:42-54.
15. Friedell GH, Steiner G, Kistner RW. Prognostic value of blood-vessel invasion in cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1967 Jun;29(6):855-7.
16. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol*. 2000 May;77(2):305-9.
17. Arulkumaran S. FIGO Triennial Congress: the World Congress in Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Aug;86(2):217-23.

18. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):908-15.
19. Uno T, Isobe K, Yamamoto S, Kawata T, Ito H. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Med*. 2006 Feb;24(2):91-7.
20. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65(1):169-76.
21. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ. Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(1):81-6.
22. Pieterse QD, Trimbos JB, Dijkman A, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, Peters AA, et al. Postoperative radiation therapy improves prognosis in patients with adverse risk factors in localized, early-stage cervical cancer: a retrospective comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1112-8.
23. Atasii T, Aksu MF, Cetinkaya MB. Prognostic factors that affect survival after the treatment of early stage cervical carcinoma. *Int Surg*. 2000 Apr-Jun;85(2):147-51.
24. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol*. 1996 Jun;87(6):1052-9.
25. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jun;93(3):628-31.

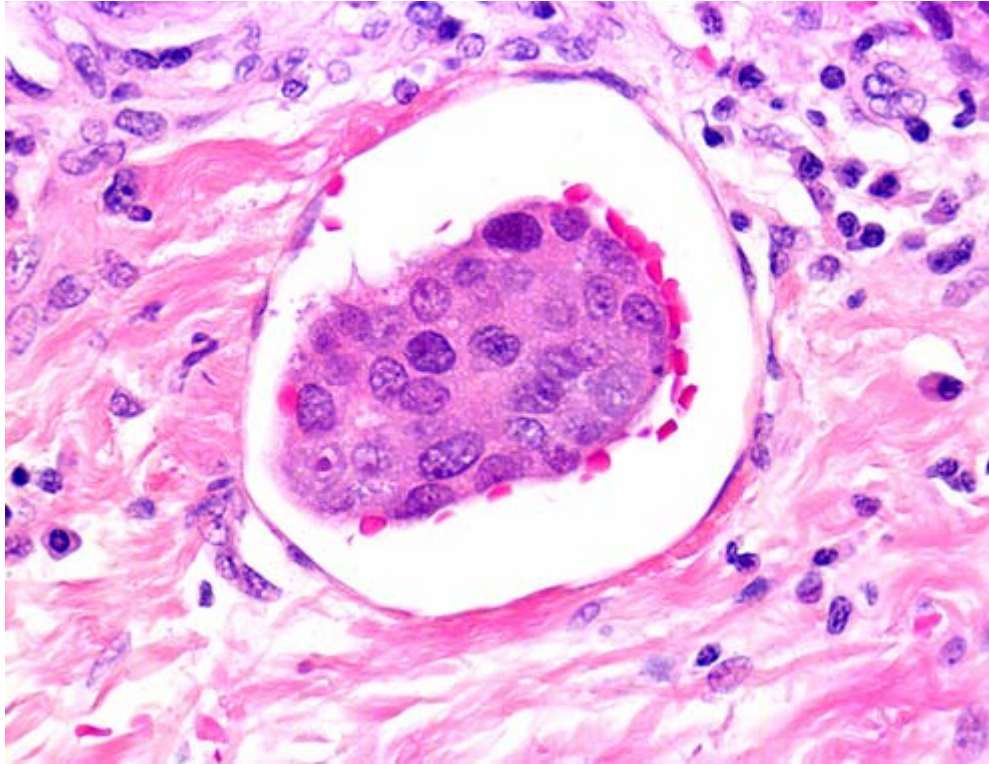


Figura 1. Invasão linfovascular de câncer de colo uterino, coloração HE, aumento de 400X.

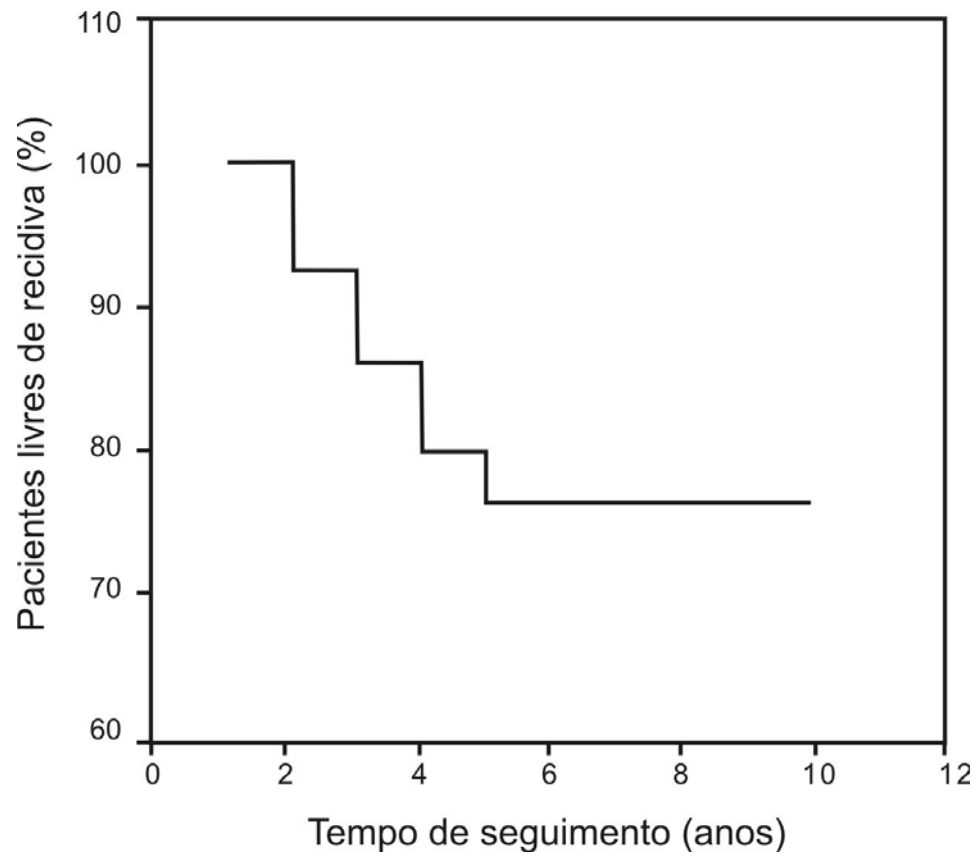


Figura 2. Curva de sobrevida livre de recidiva de câncer cervical. Note que não ocorreram recidivas no estudo após 5 anos de seguimento.

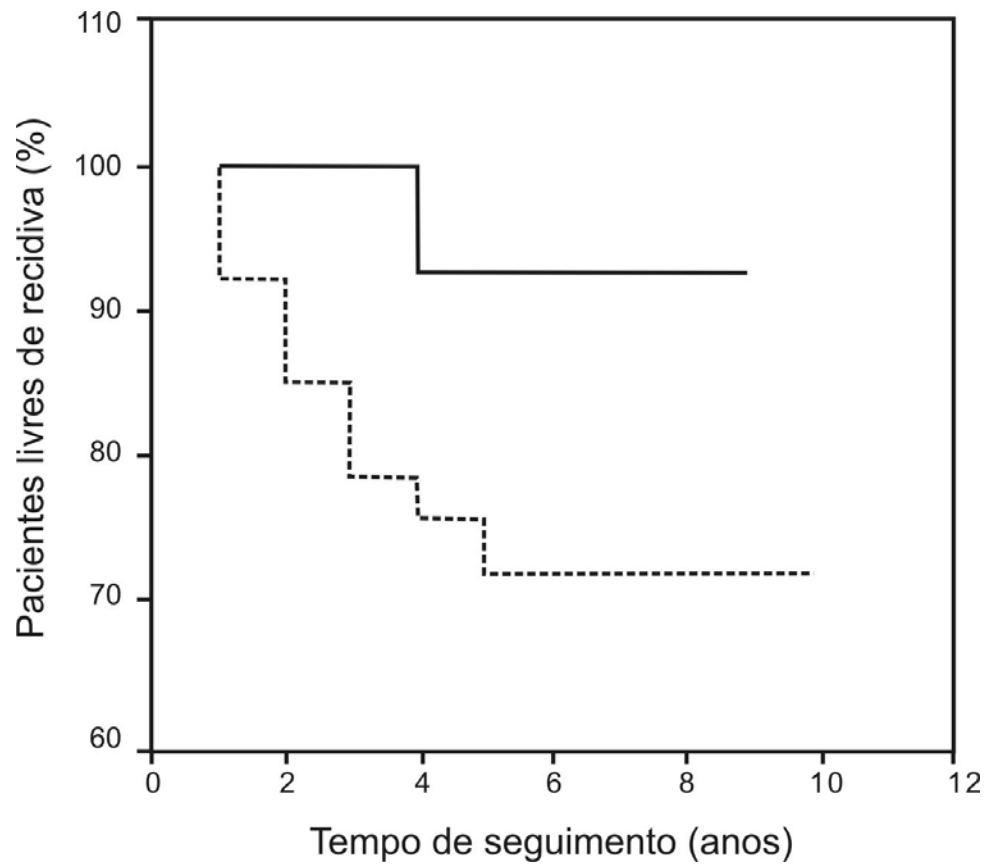


Figura 3. Curva de sobrevida livre de recidiva de câncer cervical de acordo com a presença de invasão linfovascular (ILV). Considerando todos os tipos histológicos de tumores cervicais, as pacientes sem ILV (linha contínua) apresentaram tendência de menos recidiva que as pacientes com ILV (linha tracejada) durante o seguimento, porém sem significância estatística ($P=0.058$).

ARTIGO EM INGLÊS

PREVALENCE AND RELAPSE IMPACT OF LYMPHOVASCULAR INVASION AT EARLY STAGE CERVICAL CANCER

Valentino A. Magno, MD¹, Waldemar A. Rivoire, MD¹, Heleusa Mônego, MD¹, Luciano S. Hammes, MD, PhD¹, Maria Isabel Edelweiss, MD, PhD², Edison Capp, MD, PhD^{1,3}

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Genital Oncology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

² Department of Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Laboratory of Molecular Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Valentino Magno

Rua Engenheiro Olavo Nunes 435/202

CEP 90440-170 - Porto Alegre, RS

kiwi@brturbo.com.br

FAX: 051 33886442

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of lymphovascular invasion (LVSI) and its survival impact on women with early-stage cervical cancer specimens, who underwent radical hysterectomy.

Methods: LVSI was reviewed in 107 cases of cervical cancer stages IB1 and IIA and compared to the original pathological examination. Additionally, the relapse impact was calculated appropriately for each patient and compared to LVSI.

Results: Lymphovascular invasion was detected in 17.8% of the cases (IC 95% 11.37–25.87) in the original pathological examination and, when the samples were reviewed in this study, 74.8% of the cases (IC 95% 65.9–82.31) were positive. Patients were followed for a mean of 4.87 ± 2.66 years and tumor relapse was not different among patients with (27.5%) and without (7.4%) lymphovascular invasion ($P=0.058$), although a strong tendency was demonstrated.

Conclusion: The LVSI prevalence is underestimated in routine pathological examinations and its rate increases considerably when carefully reviewed. The association between its presence and a worse prognosis needs further investigation.

KEY-WORDS: cervical cancer, prevalence, lymphovascular invasion, relapse impact.

INTRODUCTION

Cervical cancer is a preventable disease since it develops gradually through pre-invasive stages that can be effectively detected and treated. However, cervical cancer is still an important public health problem in developing countries. Brazil, for example, has a prevalence of 90 cases per 100,000 women while in developed countries cervical cancer does not exceed 10 cases per 100,000 women. Annually, 500,000 new cases of cervical cancer are diagnosed and, of these women, 50% will die because of the disease. Most of the cases (85%) occur in developing countries where cervical cancer is one of the leading causes of death (1-4).

Given that health indicators in developing countries are frequently inadequate, the prevalence of cervical cancer can be much higher, thus justifying efforts to control the disease in these countries (5).

Cervical cancer treatment and prognosis have been assessed by the International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) clinical staging system (6, 7). This staging has allowed for better communication between physicians, better treatment standardization and, as a result, better prognosis.

Cervical cancer is the only major gynecologic tumor for which staging is non-surgically performed. However, patients at the same clinical stage have often received different prognoses. Meanwhile, death rates due to cervical cancer have shown a very low decline in recent years in spite of treatment advances, mainly the use of radiotherapy (8, 9).

Because of these facts, many authors are looking for new prognosis factors that are not being evaluated by FIGO clinical assessment and that could influence observed outcome variations, independently or combined, such as involvement of pelvic and paraaortic lymph nodes, tumor size, deep stromal invasion, histological type and lymphovascular invasion (LVSI) (5, 8, 10, 11).

Even though “surgical staging” for cervical cancer is an expression that is not yet accepted, many studies have analyzed the importance of this procedure to predict the outcome of cervical cancer. . Some studies have identified surgical prognostic factors, but others have failed to prove their importance (8, 11, 12).

During the 1960s, Friedell and Parsons evaluated cervical tumors and concluded that LVSI has a potential prognostic influence (13, 14). Subsequently, many other authors also analyzed the prevalence of LVSI and its influence on patient survival but no definite conclusions were reached. Moreover, clinical staging is still the standard procedure for cervical cancer (5, 8, 11, 15). According to FIGO, LVSI cannot exclude a tumor from its stage unless other criteria are met. (6, 8, 16).

The management of cervical cancer has changed significantly due to the fact that new modalities of treatment have been proposed. Many authors indicate the use of complementary radiotherapy after radical surgery when the tumor presents LVSI identified at pathological examination, with better long-term results (5, 17-20). However, other authors believe that further data is necessary before this new conduct can be adopted (8, 21). Generally, the identification of positive lymph nodes of the surgical specimen (“surgical staging”) is the only criteria required to perform complementary radiotherapy after surgery.

In addition to the absence of treatment standardization, the use of LVSI to justify complementary radiotherapy requires that all cases of initial cervical tumors must be submitted to conization before radical surgery, because this is the only way to identify LVSI (8). According to this approach, the current assessment of initial cervical cancer should be changed and only cases without LVI should undergo radical surgery, because all others would be submitted to radiotherapy.

Despite the fact that many surgical parameters and even biomarkers have been evaluated as potential prognostic factors of cervical cancer, some basic pathological characteristics need further evaluation. For example, LVSI presents a wide variation of prevalence in the literature ranging from 6% to 71% (8, 22, 23). The authors of this study believe that the first step for addressing new factors that could change cervical cancer treatment is the improvement of diagnostic procedures and identification of the actual prevalence of LVSI.

In this study, we analyzed the prevalence of LVSI and its impact on the survival of patients with initial cervical cancer (IB1 and IIA stages), all of whom were submitted to radical surgery at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, from July 1996 to July 2006.

MATERIAL AND METHODS

From 1996 to 2006, 158 patients with cervical cancer were submitted to radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (Piver III) with no adjuvant/complementary therapy at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The surgeries were performed by the same 4 physicians, who had equivalent training and skills and who followed uniform procedures. Data were collected with a standardized form that included the hospital registration number, patient age, profession, city of origin, date, tumor staging, type of treatment, original pathological exam, treatment response, complications, follow-up and outcome.

Of all patients who underwent surgery, 13 were excluded because they presented tumors larger than 4 centimeters at original pathological examination (clinical stage not compatible with surgical result) and 38 others were excluded because they presented positive lymph nodes, regardless of being originally classified as IB1 or IIA stages. Therefore, 107 cases with tumor IB1 and IIA, with no lymph node involvement and with no complementary treatment, were selected for analysis.

Specimens were fixed in formalin and processed according to routine procedures of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tumor specimens were analyzed by different pathologists, but the grading and histological typing were performed strictly according to FIGO standardization. Neither another international nor a local staging system was for evaluation of tumor lymphatic invasion, vascular density, deep stromal invasion or tumor size.

For this study, paraffin blocks were submitted to new cuts to re-analyze LVSI, which was arbitrarily defined as at least one identifiable tumor cell embolus surrounded by endothelial cells (Figure 1). The histological analysis allowed us also to review the histological type. All slides were read simultaneously by two observers and the diagnosis of LVSI was issued when both agreed.

Additionally, as a secondary objective, a survival analysis was performed that compared cases with or without LVSI. Survival was considered as the time between a) the diagnosis and b) the date of death or the last follow-up visit until July 2006 or lost to follow-up.

Categorical variables were described by absolute and relative frequencies and quantitative variables were described by mean, standard deviation, minimum and maximum values. The 95% confidence interval (CI 95%) was calculated where appropriate. Categorical variables were compared by Chi-Square Test, Chi-Square Test with Yates correction, McNemar test, Log Rank or Fisher Exact Test. Data were analyzed using SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago IL) and PEPI 3.0 with a significance level of 5%. The Kaplan Meier method was used to plot the relapse curve and to calculate the mean follow up time and its confidence interval.

RESULTS

The mean age of patients with cervical cancer was 42.7 ± 9.16 years (25–66 years).

The original histological typing and staging did not change significantly when samples were reviewed for this study. Histological typing was distributed in: 20 (18.7%) adenocarcinomas, 3 (2.8%) adenosquamous carcinomas and 84 (78.5%) epidermoid carcinomas of the cervix. Regarding stages, 91 (85%) cases were IB1 tumors and 16 (15%) cases were IIA.

Since all cases with positive lymph nodes were excluded from analysis, only 19 (17.8%) of the cases (IC 95% 11.37–25.87) presented LVSI at the cervix during the original pathological evaluation performed at the time of diagnosis. Interestingly, all were from the past 3 years. However, after review of the cases with new slides, LVI was identified in 80 (74.8%) cases (IC 95% 65.9–82.31; $P < 0.001$).

Patients were followed up by a mean of 4.87 ± 2.66 years (IC 95% 1–10) and a total of 22.4% (24) of the cases (IC 95% 15.28–31.05) presented disease relapse during follow-up (Figure 2). The tumor relapse occurred in 27.5% (22) of the cases with LVSI and in 7.4% (2) of the cases without LVSI (LVI diagnosis from reviewed slides). However, this difference was not statistically significant ($P = 0.058$), a strong tendency to relapse in cases with LVSI was identified. (Figure 3)

The distribution of LVSI among the histological types of cervical tumors was not different between the original pathological diagnosis and the reviewed diagnosis, despite the fact that LVSI prevalence increased consistently as previously described.

LVSI was present in 70% (14) of the adenocarcinoma cases, 75% (63) of the epidermoid cases and 100% (3) of the adenosquamous carcinomas of the cervix.

For a more adequate analysis, adenosquamous cases were excluded because of their low number; however, the difference was still not statistically significant between the groups ($P=0.861$).

Yet, when comparing the histological types according to tumor relapse, the groups were statistically different and the relapse rates were: 35% for adenocarcinomas, 16.7% for epidermoid and 100% for adenosquamous. Even after exclusion of adenosquamous, the groups were still statistically different ($P=0.02$) (Figure2).

The tumor relapse was not different between tumor stages: IB1 tumors (23.1%) and IIA tumors (18.8%) ($P=0.999$).

DISCUSSION

The mean age, stage and histological type distribution described in this study are in keeping with previous reports (4, 24).

The age distribution among cervical cancer cases in Brazil has not changed over the past 20 years, probably because of the absence of organized cervical cancer screening programs, mainly in the North and the Northeast of Brazil (2).

Tumor histological type and stage did not differ when we compared the original pathological examination with the re-examination performed for this study. However, LVSI re-examination differed markedly from the original analysis. In the original pathological analysis performed between 1996 and 2006, LVSI was reported in only 19 out of 107 cases. When those samples were reviewed for this article, LVSI was surprisingly found in 80 cases. This same finding has been described previously by many authors, reaching as high as 85% of the cases, thus suggesting that LVSI has been routinely underestimated by many centers (5, 8).

Interestingly, all cases of LVSI described at the original pathological analysis were from the past 3 years, indicating the possibility that LVSI description is a current concern of pathologists, despite the lack of specific protocols for its being reported.

Our data showed a strong tendency toward higher relapse rates among cases with LVSI, as many authors have previously described; however, this difference was not statistically significant (5, 8). According to our findings, we cannot support the use of LVSI as a single risk factor to indicate complementary radiotherapy until now. Creasman and Kohler, in a meta-analysis that included 25 articles, identified that

90% of the studies did not find LVSI to be an independent risk factor for tumor relapse (8). Additional studies did not even find a relationship between LVSI and lymph node involvement or stromal invasion (12, 24).

Despite the fact that we did not identify a variation of LVSI among different histological types and stage of cervical tumors, we did find that all adenosquamous cases were positive for LVSI, which can contribute to a worst prognosis. However, in view of the small number of adenosquamous cases (only 3), this finding should be interpreted with caution and further studies are required with a larger number of cases.

The survival curve of this study identified that tumor relapse occurred preferentially during the first 5 years of follow-up, which is in keeping with previous reports (5, 22) (Figure 3). In developing countries, the following recommendation can serve as a useful guideline: instead of following up for several years those patients who received cervical cancer treatment – the group that usually fills tertiary medical centers – those women with no relapse after 5 years of follow-up can be evaluated at primary health care centers, thereby allowing for the admittance of new patients.

In this study, other prognostic factors, such as deep stromal invasion or grade of histologic differentiation, were not taken in account, which limits our conclusions. However, the literature does not identify this parameter as an isolated prognostic factor (12, 22, 24).

The finding that LVSI is not an independent prognostic factor for patients with initial cervical tumors is corroborated by the literature. However, some studies present inconclusive data and, based on current knowledge, no guidelines can be

recommended (19–25). If a center adopts LVSI as a criterion for indication of radiotherapy, then cervical conization is mandatory prior to radical surgery. However, the use of routine conizations can delay definitive treatment and impair the results of radical surgery because of cervix healing and neovascularization.

Unquestionably, pathological description must be standardized. Even the definition of LVSI is not uniform among various studies, thus contributing to discrepancies in the literature. Although LVSI is not clearly implicated in higher tumor relapse or worst prognosis, its role is still under evaluation and further studies with larger prospective data are necessary to demonstrate its prognostic importance.

REFERENCES

1. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S306-14.
2. Freitas F MC, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia.* 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
4. Brun JL, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hocke C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. *Gynecol Oncol.* 2003 Nov;91(2):395-401.
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 May;93(2):458-64.
6. 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 Aug;70(2):209-62.
7. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol.* 1995 Aug;58(2):157-8.
8. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004 Feb;92(2):525-9.
9. 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 Apr;18(8):1606-13.

10. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999 Dec;75(3):328-33.

11. Gao P, Zhou GY, Yin G, Liu Y, Liu ZY, Zhang J, et al. Lymphatic vessel density as a prognostic indicator for patients with stage I cervical carcinoma. *Hum Pathol*. 2006 Jun;37(6):719-25.

12. 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 Aug;74(2):245-51.

13. Friedell GH, Parsons L. The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant histological sections. *Cancer*. 1961 Jan-Feb;14:42-54.

14. Friedell GH, Steiner G, Kistner RW. Prognostic value of blood-vessel invasion in cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1967 Jun;29(6):855-7.

15. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol*. 2000 May;77(2):305-9.

16. Arulkumaran S. FIGO Triennial Congress: the World Congress in Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Aug;86(2):217-23.

17. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):908-15.

18. Uno T, Isobe K, Yamamoto S, Kawata T, Ito H. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Med.* 2006 Feb;24(2):91-7.
19. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65(1):169-76.
20. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ. Early stage cervical cancer with negative pelvic lymph nodes: pattern of failure and complication following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(1):81-6.
21. Pieterse QD, Trimbos JB, Dijkman A, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, Peters AA, et al. Postoperative radiation therapy improves prognosis in patients with adverse risk factors in localized, early-stage cervical cancer: a retrospective comparative study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;16(3):1112-8.
22. Atasii T, Aksu MF, Cetinkaya MB. Prognostic factors that affect survival after the treatment of early stage cervical carcinoma. *Int Surg.* 2000 Apr-Jun;85(2):147-51.
23. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):1052-9.
24. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Jun;93(3):628-31.

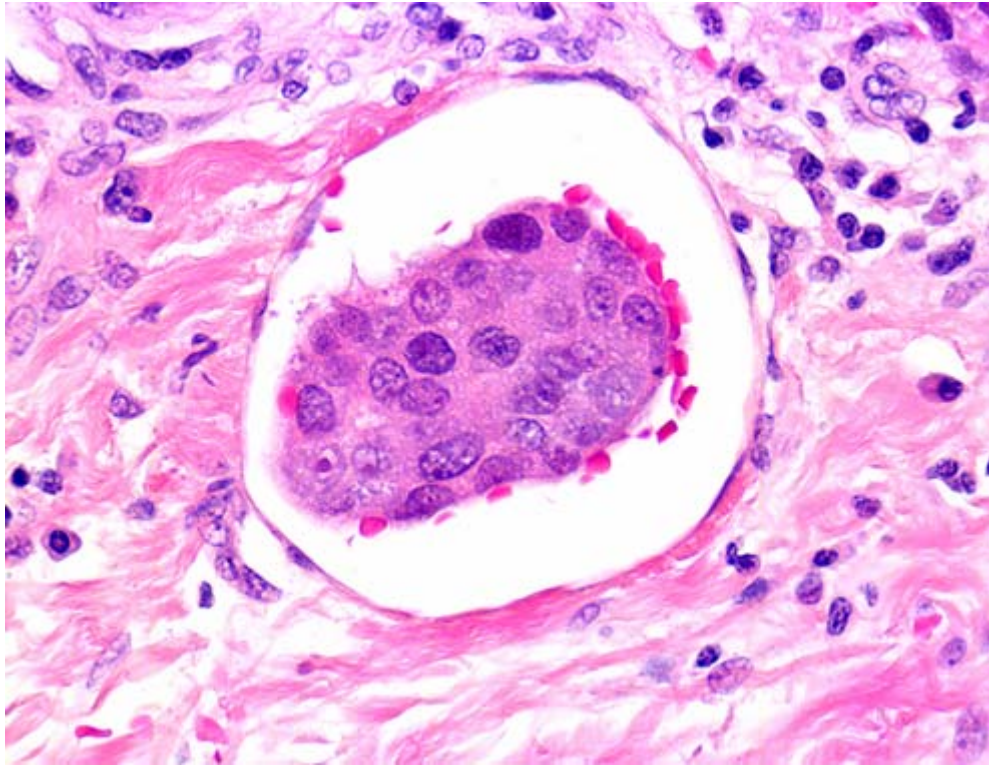


Figure 1. Lymphovascular invasion of cervical cancer, HE staining, X400 magnification.

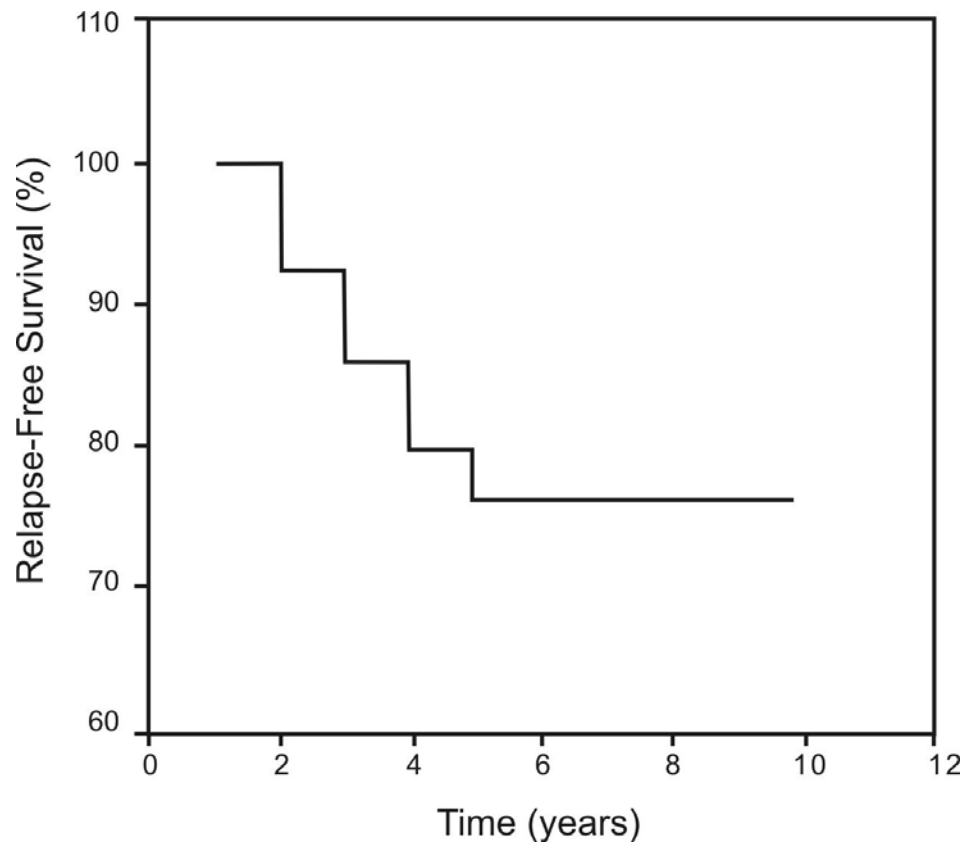


Figure 2. Relapse-free survival curve of cervical cancer. Note that no relapses were identified after 5 years of follow-up.

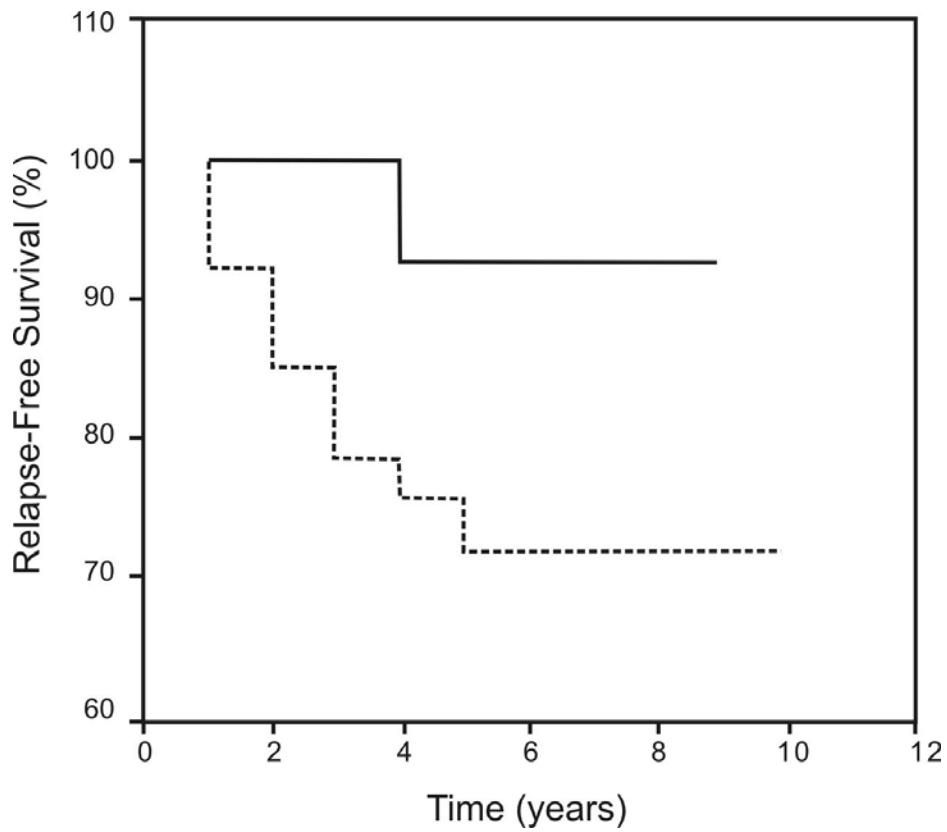


Figure 3. Relapse-free survival curve of cervical cancer according to lymphovascular invasion (LVI). When considering all histological types of cervical tumors together, patients without LVI (continuous line) presented a tendency of fewer relapses than patients with LVI (dashed line) during the follow-up, but this difference was not statistically significant ($P=0.058$).