

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO PRIMÁRIO PARA NEOPLASIA DE COLO
UTERINO: ANÁLISE CRÍTICA

Ingrid Cruz Hillesheim

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO PRIMÁRIO PARA NEOPLASIA DE COLO
UTERINO: ANÁLISE CRÍTICA

Ingrid Cruz Hillesheim

Orientador: Prof. Dr. Ricardo dos Reis

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

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Hillesheim, Ingrid Cruz

Seguimento pós-tratamento primário para neoplasia
de colo uterino: Análise crítica / Ingrid Cruz
Hillesheim. -- 2012.

103 f.

Orientador: Ricardo dos Reis.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Câncer de colo uterino. 2. Recorrência. 3.
Seguimento pós-tratamento. I. dos Reis, Ricardo,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

A meu pai, herói e fonte de inspiração;

A minha mãe, que aquece meu coração nos piores dias;

A meu irmão, maior companheiro da vida;

A meu amor, que me faz querer ser sempre melhor.

AGRADECIMENTOS

Impossível iniciar sem agradecer ao Dr. Ricardo dos Reis, por acreditar no meu potencial, ser um grande incentivador e entusiasta mesmo quando tudo parecia não se desenvolver. Obrigada por não desistir de mim nem do meu trabalho.

À Dra. Heleusa, que me introduziu nesse ambiente tão instigante e que começou me ensinando teoria e prática. Sempre vou ser muito grata por ter me indicado para fazer parte desse grupo.

À Daniela Benzano, que tentou me ensinar um pouco do seu grande conhecimento estatístico e me ajudou (muito) na confecção dos resultados deste estudo.

Às queridas Karen Rolim e Alessandra Borba de Souza, colaboradoras incansáveis na revisão dos prontuários.

Aos colegas de mestrado e disciplinas do PPGCM, pelas horas de companheirismo e terapia em grupo, mensagens confortadoras, risadas e cafezinhos. Tudo ficou mais fácil e divertido com a presença de vocês.

Às pacientes, pela sua disposição em responder perguntas, se deixar examinar inúmeras vezes, abrir mão da intimidade e privacidade, por um objetivo que talvez não as alcance. Que possamos evoluir cada vez mais e diminuir o sofrimento imposto a estas e aos demais pacientes.

À minha família, maior incentivadora, por permitir que eu sonhe, por me ajudar a realizar meus projetos e por sempre estar perto para comemorarmos as conquistas.

Ao Paulo, pela paciência nos dias difíceis, nas noites em claro e em casa. Por ter orgulho de mim e tornar meus dias especiais.

RESUMO

Introdução: Após o tratamento primário do câncer invasor de colo de útero, não existe protocolo de seguimento rigorosamente definido para essas pacientes. O tipo de acompanhamento dessas mulheres é individualizado, e não há consenso sobre a melhor estratégia a ser adotada. **Objetivo:** Avaliar o papel dos exames de seguimento (exame físico, citologia e exames de imagens) pós-tratamento de neoplasia de colo uterino no diagnóstico de recidivas assintomáticas e sintomáticas. **Material e métodos:** Foram revisados todos os prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino desde 1985 até 2010. Nesse período, houve um total de 359 pacientes elegíveis para o estudo, sendo 64 destas com recidiva tumoral. Todas as análises estatísticas foram realizadas com a ajuda do programa SPSS v.18.0. Foi considerado um nível de significância de 5%. **Resultados:** Das 359 pacientes consideradas para o estudo, 64 (17,8%) apresentaram recidiva tumoral. Destas, 34 (53,1%) foram sintomáticas, e 30 (46,9%), assintomáticas. A maioria das pacientes teve sua recidiva diagnosticada através do exame físico, tanto no grupo das pacientes sintomáticas (50%) como no das assintomáticas (66,7%) ($p = 0000$). O exame citopatológico foi o responsável pela detecção da recidiva em somente um caso em ambos os grupos, correspondendo a 2,9 e 3,3%, respectivamente ($p = 0000$). Os exames de imagem (raio X de tórax, tomografia abdominal, ecografia abdominal, cintilografia óssea) somam 10 casos (29,4%) dos diagnósticos nas pacientes sintomáticas e oito casos (26,6%) nas assintomáticas ($p = 0000$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ou entre os diferentes métodos de detecção de recidiva. Ajustando para potenciais fatores de confusão, como a idade e o tipo de tratamento, também não houve associação. **Conclusão:** O grande sinalizador de recidiva tumoral neste estudo foi o exame físico. Nenhum dos exames coadjuvantes foi capaz de detectar as recorrências, tanto nas pacientes sintomáticas como nas assintomáticas. Esses resultados mostram a grande necessidade de estudos prospectivos que comparem a efetividade de diferentes regimes de seguimento que avaliem questões como a sobrevida global e a qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colo uterino, recorrência, seguimento pós-tratamento.

ABSTRACT

Introduction: There is no strictly defined follow-up protocol for patients who have undergone primary treatment for invasive cervical cancer. These women are managed on a case-by-case basis and there is no consensus on the first-choice strategy. **Objective:** To evaluate the role played by follow-up tests and examinations (physical examination, cytology and imaging exams) in diagnosing symptomatic and asymptomatic relapses after treatment for neoplasms of the cervix. **Materials and Methods:** Data were collected from medical records for all patients diagnosed with cervical cancer from 1985 to 2010. There were a total of 359 eligible patients during that period, 64 of whom had tumor relapses. All statistical analyses were performed with the aid of SPSS v.18.0. The significance level adopted was 5%. **Results:** Sixty-four (17.8%) of the 359 patients investigated suffered tumor relapse. Thirty-four (53.1%) were symptomatic and 30 (46.9%) were asymptomatic. A majority of patients had tumor relapse diagnosed during physical examination, both among the symptomatic patients (50%), and the asymptomatic patients (66.7%) ($p = 0.274$). Cytopathology was responsible for detecting relapse in just 1 case in each group, corresponding to 2.9 and 3.3%, respectively ($p = 0.999$). Imaging exams (chest X-ray, abdominal tomography, abdominal ultrasound, bone scintigraphy) detected 10 (29.4%) relapses among symptomatic patients and 8 cases (26.6%) among asymptomatic patients ($p = 0.770$). There were no statistically significant differences between the two groups or between the different methods of detecting relapses. There was still no association after adjustment for potential confounding factors such as age and type of treatment. **Conclusions:** Physical examination was the preeminent method for detecting tumor relapse in this study. None of the other tests or exams were capable of detecting relapses in both symptomatic and asymptomatic patients. These results highlights the urgent need for prospective studies that compare the efficacy of different follow-up regimes, analyzing factors such as global survival and quality of life.

KEYWORDS: Cervical cancer, relapse, follow-up after treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipos histológicos de câncer de colo de útero.....	22
Tabela 2. Estadiamento do câncer de colo de útero	25
Tabela 3. Carcinoma cervical estadiamento TNM.....	27
Tabela 4. Taxas de sobrevida de acordo com estágio.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figuras da Revisão da Literatura

Figura 1. Tumor cervical visualizado através de ressonância magnética com contraste 41

Figura 2. Recidiva de tumor cervical em linfonodos inguinais..... 42

Figura do Artigo em Português

Figura 1. Gráfico da frequência de óbitos nos grupos..... 80

Figura do Artigo em Inglês

Figure 1. Frequencies of deaths among symptomatic and asymptomatic patients. 98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional oral
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
CP	Citopatológico
FDG	Fluordesoxiglicose
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPV	Papilomavírus humano
HPV-DNA	Papilomavírus humano - DNA
IELV	Invasão do espaço linfovascular
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PET	Tomografia por emissão de pósitron
RM	Ressonância magnética
SCC-Ag	Antígeno do carcinoma de células escamosas
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor – Nódulos - Metastases (classificação internacional)
UICC	Union for International Cancer Control

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Epidemiologia.....	15
2.2 Fatores de risco	16
2.3 Rastreamento	17
2.4 Vias de disseminação	18
2.5 Subtipos histológicos	20
2.6 Formas de diagnóstico	22
2.7 Estadiamento.....	24
2.8 Tratamento	28
2.9 Fatores prognósticos	33
2.10 Recorrência e opções terapêuticas	36
2.11 Seguimento pós-tratamento.....	37
2.12 Marco teórico	42
3 JUSTIFICATIVA	44
4 OBJETIVOS.....	45
4.1 Objetivo primário.....	45
4.2 Objetivos secundários	45
5 REFERÊNCIAS	46
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	63
7 ARTIGO EM INGLÊS	81
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
9 ANEXOS.....	101

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o único câncer genital feminino realmente prevenível, por uma técnica de rastreamento efetiva e barata que permite detecção e tratamento ainda na fase pré-maligna, a de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)¹. O câncer de colo de útero preenche completamente os critérios estabelecidos para rastreio de doenças: é razoavelmente comum, sua etiologia e história natural são conhecidas, e é possível intervir efetivamente durante seus estágios pré-cancerosos².

O câncer de colo uterino permanece como uma das malignidades mais comuns após o câncer de mama e é responsável por 471.000 casos/ano e 233.000 mortes pelo mundo. Quase 80% dos casos ocorrem em países menos desenvolvidos, enquanto que naqueles mais desenvolvidos, é responsável por apenas 4% dos casos novos. No Brasil, estima-se 17.000 novos casos de câncer de colo uterino para o ano de 2012, com 17 casos para cada 100.000 mulheres³.

O câncer de colo uterino está relacionado a baixo nível socioeconômico, início precoce das atividades sexuais, aumento do número de parceiros sexuais, gravidez precoce, múltiparas e prostituição. Existe uma associação, também, com o número total de parceiros durante a vida e quantidade de parceiros sexuais do cônjuge ou parceiro⁴.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 45...) é a principal causa do câncer de colo de útero. Mais de 90% dos tumores de origem escamosa contêm Papilomavírus humano-DNA (HPV-DNA) de alto risco⁵⁻⁷.

A introdução do teste de Papanicolau levou a um declínio significativo tanto na incidência como no número de mortes por câncer de colo de útero⁸⁻¹⁰.

A vacina contra o HPV é uma ferramenta promissora para o combate do câncer de colo uterino, no entanto esta ainda é uma prática distante da realidade dos países em desenvolvimento. Além disso, as vacinas existentes no mercado hoje não conferem imunidade contra todos os tipos de HPV de alto risco. A eficácia da vacina é de 100% contra os subtipos oncológicos mais prevalentes (16/18). No entanto, ainda não se sabe

por quanto tempo essa cobertura permanecerá, e ainda não existe vacina contra outros tipos menos comuns, apesar de os ensaios clínicos randomizados mostrarem alguma proteção cruzada contra os vírus 33 e 45 devido à árvore filogenética do HPV^{11,12}.

O tratamento primário para o câncer de colo de útero (cirurgia ou radioterapia com ou sem quimioterapia) tem uma sobrevida em 5 anos de 80 a 95% em pacientes diagnosticadas nos estádios iniciais (EI ou II) e de aproximadamente 60% em pacientes com estágio III¹³.

A terapia inicial para doença em estágio I envolve histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral ou radioterapia pélvica com quimioterapia associada. Fatores que predizem recorrência no estágio inicial são diâmetro tumoral, profundidade de invasão tumoral, presença ou não de invasão dos espaços linfovasculares, presença ou ausência de extensão parametrial durante a cirurgia ou na histologia, variantes histológicas, como tumores de pequenas células, presença ou ausência de envolvimento linfonodal na cirurgia ou histologia e condição das margens ressecadas¹⁴.

Pacientes consideradas de alto risco para recidiva após cirurgia devem receber radioterapia pélvica adjuvante com ou sem quimioterapia e/ou braquiterapia. Tratamento primário para estádios mais avançados é quimiorradioterapia baseada em cisplatina¹³.

Se o tratamento primário envolve radiação pélvica, a distribuição das recidivas depende do estágio inicial da doença, com um risco maior de doença pélvica persistente ou recorrente naquelas com tumores mais avançados¹⁵.

Os locais mais comuns de metástases a distância são pulmões, linfonodos para-aórticos, cavidade abdominal e linfonodos supraclaviculares; mais de 90% das pacientes com recidiva a distância vai morrer da doença em 5 anos^{15,16}.

Após cirurgia radical para o tratamento da doença em estágio inicial, as metástases, quando acontecem, são distribuídas localmente (cúpula), regionalmente (parede pélvica) ou a distância (pulmão). Aquelas que sobrevivem à recidiva da doença são as cerca de 40 a 50% das pacientes com recidiva central, já que possuem opções de tratamento efetivas, como radiação pélvica (para aquelas sem radioterapia prévia) ou exenteração pélvica, com potencial de cura em metade desses casos. Apenas 4% das pacientes candidatas à exenteração pélvica efetivamente conseguem realizar a cirurgia e

obter um resultado favorável em termos de ressecção de toda a doença com margens livres¹⁷.

O conceito de vigilância de longo prazo de pacientes tratadas com objetivo curativo é baseado na premissa de que a detecção precoce vai resultar em tratamento com menor morbidade e melhor sobrevida. Isso assumindo que a vigilância tenha sensibilidade e especificidade adequadas e seja custo-efetiva, que a história natural tanto do padrão anatômico como do momento da recidiva da doença sejam conhecidos, e que alguma terapia efetiva de salvamento com baixa morbidade esteja disponível. Protocolos de seguimento após completar o tratamento inicial são variáveis, usando um número de testes com uma variedade de intervalos com resultados questionáveis¹⁸.

O seguimento rotineiro de pacientes com câncer é caracterizado por três objetivos: detectar e tratar precocemente recidivas, diagnosticar complicações do tratamento e prover suporte psicológico ao paciente.

O papel dos protocolos de vigilância de rotina tem sido questionado em pacientes tratados para câncer de colo de útero¹⁹⁻²¹.

A literatura sobre o valor dos procedimentos de seguimento no câncer de colo de útero é relativamente pobre, com dados controversos²². Dois estudos demonstraram um benefício na sobrevida no seguimento de rotina de mulheres tratadas para câncer de colo de útero estágio IB ou IIA^{8,21}. Inversamente, outros estudos mostraram não haver benefício na sobrevida com o seguimento rotineiro^{19,20,22,23}.

Não existe protocolo de seguimento rigorosamente definido para pacientes com câncer de colo de útero. As instituições têm maneiras diversas de realizar o seguimento dessas mulheres. Existe uma tendência, no entanto, adotada por muitos serviços, de realizar um acompanhamento mais presente nos primeiros anos e, após, ir espaçando o tempo entre as consultas. Os exames realizados são próprios de cada serviço, porém se assemelham nas instituições de ensino. Desse modo, após terminar o tratamento primário, parte dessas pacientes são controladas a cada 3 meses no primeiro ano, de 4/4 meses no segundo, semestralmente do terceiro ao quinto ano e anualmente após. A cada visita, as pacientes são comumente investigadas quanto à sua história recente, com exame pélvico, enquanto o exame citopatológico (CP) da cúpula vaginal ou do colo residual, raio X de tórax, ecografia pélvica e tomografia computadorizada são realizados com diferentes intervalos nas diferentes instituições²⁴.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Para este estudo, foram revisados artigos na base de dados MEDLINE entre os anos 2000 e 2012. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: câncer de colo uterino, recorrência, seguimento pós-tratamento. Foram selecionados os artigos mais relevantes para o tema e, entre estes, obtidas também as referências cruzadas, chegando-se a um total de 173 artigos.

2.1 Epidemiologia

Em 2008, 529.000 mulheres foram diagnosticadas com câncer de colo uterino, e cerca de 275.000 morreram da doença, colaborando para 9% do total de novos casos de câncer e 8% do total de mortes entre mulheres²⁵. A incidência e mortalidade são maiores entre as minorias étnicas. A incidência de câncer de colo de útero é 30% maior em afro-americanas que em caucasianas, e a mortalidade é duas vezes maior²⁶⁻²⁹.

A média de surgimento do câncer de colo de útero é 51 anos³⁰.

Existe uma tendência de crescimento do estadiamento com o aumento da idade, sugerindo que pacientes mais velhas não estão sendo rastreadas tão frequentemente quanto as mais jovens³⁰.

O câncer de colo de útero progride lentamente de NIC para câncer invasor, e o rastreio de mulheres assintomáticas com Papanicolau regular permite o diagnóstico da fase pré-invasora prontamente tratável.

2.2 Fatores de risco

1. Papilomavírus humano

O HPV pode ser detectado em mais de 99% dos tumores de colo de útero e é essencial para a transformação maligna. Mais de 40 subtipos de HPV foram identificados, dos quais pelo menos 15 são conhecidamente oncogênicos. Os subtipos mais comuns, 16 e 18, contribuem para cerca de 70% dos cânceres de colo de útero nos Estados Unidos³¹.

2. Preditores socioeconômicos

Baixo nível de escolaridade, idade mais avançada, obesidade, tabagismo e miséria estão independentemente relacionados a taxas mais baixas de rastreamento do câncer de colo de útero³².

3. Tabagismo

Tabagismo, tanto ativo como passivo, aumenta o risco de câncer de colo de útero. Entre as pacientes infectadas com HPV, fumantes atuais ou ex-fumantes têm duas a três vezes maior incidência de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer invasor. Fumo passivo também está associado com risco aumentado, mas numa extensão menor³³.

4. Comportamento reprodutivo

Paridade e uso de anticoncepcionais orais (ACO) têm uma associação significativa com câncer de colo de útero. Dados agrupados de estudos caso-controle indicam que multiparidade aumenta o risco de desenvolver câncer de colo de útero. Especificamente, mulheres com sete gestações prévias a termo têm um risco, aproximadamente, quatro vezes maior, e aquelas com uma ou duas gestações prévias têm um risco duas vezes maior comparadas com nulíparas³⁴.

O uso de ACO por longos períodos também pode ser um cofator. Em mulheres positivas para HPV-DNA cervical e que usam ACO, o risco de carcinoma cervical aumenta para até quatro vezes, comparadas com mulheres HPV positivas, mas que nunca usaram ACO³⁵. Além disso, uso atual de ACO e mulheres com uso por até 9 anos têm um risco significativamente maior de desenvolver tanto tumores de células escamosas como adenocarcinoma da cérvix³⁶.

5. Atividade sexual

A sexarca prematura, abaixo dos 20 anos, e ter mais de seis parceiros sexuais na vida impõem um aumento significativo no risco relativo de câncer de colo uterino comparado com controles³⁶.

2.3 Rastreamento

1. Citopatológico

A realização periódica do CP continua sendo a estratégia mais adotada para o rastreamento do câncer de colo de útero³⁷.

Rastreio para anormalidade citológica pelo CP levou a redução significativa na incidência do câncer de colo de útero nos Estados Unidos. O CP tem uma sensibilidade de 55 a 80% em qualquer tipo de teste^{38,39}. Evidências disponíveis, por intermédio de ensaios clínicos randomizados atuais, apontaram que não há diferença nas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo uterino quando o rastreio é realizado pela citologia automatizada ou pela citologia convencional⁴⁰, e até mesmo que a sensibilidade da citologia automatizada para detecção de NIC II ou lesão mais grave é menor que a da citologia convencional⁴¹.

Em uma metanálise publicada em 2008, comparando o CP convencional com a citologia líquida, os autores concluíram que a citologia líquida não é nem mais sensível nem mais específica na detecção de neoplasia cervical de alto grau em comparação com o teste de Papanicolau⁴².

2. Vacinas HPV

O advento das vacinas para HPV trazem a promessa de reduzir a incidência do câncer de colo de útero. As vacinas atuais conferem proteção contra os tipos de HPV 16 e 18, que somam cerca de 70% dos tumores cervicais. As vacinas são mais efetivas quando administradas em indivíduos sexualmente inativos. Elas são mais indicadas para mulheres entre 9 e 26 anos de idade para prevenção de tumores cervicais e outros do trato genital inferior.

Mesmo assim, mulheres que receberam vacinas contra HPV devem continuar a realizar rastreio com CP, pois as vacinas atuais não conferem proteção contra outros subtipos de HPV de alto risco, que podem causar tumores cervicais e do trato genital inferior.

Foi obtida, recentemente, aprovação da Food and Drug Administration para vacinação em meninos com idade similar para prevenção de tumor de canal anal e outras displasias mediadas por HPV; no entanto, o efeito cascata em prevenir infecção subsequente em mulheres é desconhecido⁴³.

Atualmente, existem no mercado duas vacinas aprovadas para uso pelos principais órgãos de fiscalização internacionais e pela Agência de Vigilância Sanitária. A Cervarix é uma vacina bivalente, conferindo proteção contra os subtipos 16 e 18, e está liberada para uso desde outubro de 2009. As vacinas são prescritas em 3 doses, com intervalos de 30 e 180 dias após a primeira aplicação, e por enquanto não existe indicação de dose de reforço⁴⁴. Já a Gardasil é a vacina quadrivalente, que também previne contra os subtipos 16 e 18, mas também contra os subtipos 6 e 11, principais responsáveis pelas verrugas genitais. Ela foi aprovada em 2006 e, recentemente, teve seu uso liberado também para homens na mesma faixa etária das mulheres. O esquema de uso acontece com intervalos de 60 e 180 dias após a primeira dose, num total de 3 aplicações, e também não há indicação de reforço até o momento¹². Ambas apresentam eficácia de 100% na prevenção de tumores de colo de útero causados pelos tipos 16 e 18, os mais prevalentes.

2.4 Vias de disseminação

O câncer de colo de útero se dissemina de três maneiras:

- Invasão direta do estroma cervical, corpo uterino, vagina e paramétrio;
- Permeabilidade linfática e metástase;
- Disseminação hematogênica.

1. Infiltração direta

O câncer de colo de útero invasor, escamoso ou glandular, surge da NIC. Células malignas penetram a membrana basal e progressivamente infiltram o estroma subjacente. Elas podem infiltrar lateralmente para envolver os ligamentos cardinais e útero-sacros, superiormente para envolver o corpo uterino, inferiormente envolvendo a vagina, anteriormente envolvendo a bexiga e posteriormente envolvendo o peritônio do fundo de saco de Douglas e o reto⁴⁵.

2. Disseminação linfática

O câncer de colo uterino pode se espalhar para todos os linfonodos pélvicos, embora os linfonodos obturadores sejam os mais frequentemente envolvidos. Os linfonodos do paramétrio não estão necessariamente acometidos antes daqueles da parede pélvica lateral. Embora as células tumorais possam atingir os linfonodos da íliaca comum e os para-aórticos diretamente pelo tronco cervical posterior⁴⁶, isso é muito incomum, e a disseminação linfática no câncer de colo de útero quase sempre ocorre de uma maneira ordenada dos linfonodos da parede pélvica lateral para os da íliaca comum e então ao grupo para-aórtico. Dos linfonodos para-aórticos, a disseminação pode ocasionalmente ocorrer através do ducto torácico aos linfonodos escalenos esquerdos⁴⁷.

O conceito de linfonodo sentinela para câncer de colo de útero foi primeiramente introduzido por Dargent em 2003⁴⁸. Usando uma combinação de azul patente e coloide radiomarcado injetado na cérvix no pré-operatório, vários autores subsequentemente confirmaram a habilidade de identificar linfonodos sentinela em 70 a 100% dos pacientes⁴⁹⁻⁵². Os linfonodos sentinelas estavam usualmente localizados nas cadeias hipogástricas, íliaca externa ou obturadora, mas também foram reportadas na íliaca comum e região para-aórtica⁵³.

Em um estudo realizado no Serviço de Oncologia Genital do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foram selecionadas pacientes com tumor de colo de útero inicial que seriam submetidas a cirurgia radical com linfadenectomia pélvica para a realização de linfonodo sentinela. Das 12 pacientes aptas para o estudo, 11 (92%) tiveram ao menos um linfonodo positivo. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo para a detecção do linfonodo sentinela foram de 100, 80, 33 e 100%, respectivamente. Não houve falsos negativos⁵⁴.

O envolvimento ovariano pelo câncer de colo de útero é raro, mas geralmente ocorre pela ligação linfática entre o útero e as estruturas anexiais⁵⁵.

3. Disseminação hematogênica

Embora tenha sido reportada disseminação para todas as partes do corpo, os órgãos mais afetados são pulmões, fígado e ossos.

2.5 Subtipos histológicos

1. Carcinoma de células escamosas

Os dois subtipos histológicos de câncer de colo de útero mais comuns são os de células escamosas e adenocarcinoma (Tabela 1). O carcinoma de células escamosas geralmente se origina na junção escamocolunar e corresponde a mais de 70% dos tumores cervicais. Nos últimos 30 anos, houve uma redução na incidência dos carcinomas escamosos e um aumento na incidência dos adenocarcinomas. Essa tendência é devida ao rastreamento de lesões pré-malignas e malignas da cérvix através do CP³¹.

2. Adenocarcinoma

O adenocarcinoma representa 25% dos tumores cervicais e se origina das células glandulares mucossecretoras da endocérvice. Por causa de sua origem na endocérvice, os adenocarcinomas são comumente ocultos e podem estar avançados antes de se tornar

cl clinicamente evidentes. O CP tradicional não é um exame confiável para o rastreio de adenocarcinoma da cérvix uterina. Existe controvérsia se os tumores escamosos ou adenocarcinomas estão associados com pior prognóstico. Quando ajustadas por estágio, algumas séries encontraram resultados similares entre os dois subtipos⁵⁶⁻⁵⁹. No entanto, muitos estudos mostraram que o adenocarcinoma tem pior prognóstico e que a diferença é mais pronunciada nos estágios avançados⁶⁰⁻⁶⁶.

3. Adenoescamoso

Os carcinomas adenoescamosos representam cerca de 20 a 30% de todos os tumores da cérvix. A maioria dos estudos relatam piores resultados e prognóstico para esse tipo histológico, embora exista uma falha em se adotar um critério uniforme para o diagnóstico desse tumor.

Em uma grande série realizada com pacientes EIB tratadas cirurgicamente, foram comparadas pacientes com carcinoma adenoescamoso com outros subtipos histológicos de adenocarcinoma em relação ao tamanho da lesão, comprometimento dos linfonodos, grau do adenocarcinoma e idade ao diagnóstico. A sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de doença não foram significativamente diferentes⁶⁷. Achados similares foram encontrados em um grupo de pacientes tratadas no MD Anderson Cancer Center, ao comparar 29 pacientes com carcinoma adenoescamoso EIB1 com 97 pacientes com adenocarcinoma com o mesmo estadiamento submetidas a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. Os autores relataram não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos histológicos, mas o tempo livre de recorrência foi menor em pacientes com carcinoma adenoescamoso⁶⁸.

Tabela 1. Tipos histológicos de câncer de colo de útero

Table 1 Histologic subtypes of cervical cancer	
Squamous Cell Carcinoma	
Adenocarcinoma	Endocervical type adenocarcinomas Endometrioid adenocarcinomas Minimal deviation adenocarcinoma Papillary villoglandular adenocarcinoma Serous adenocarcinoma Clear cell adenocarcinoma Mesonephric adenocarcinoma
Mixed cervical carcinomas	Adenosquamous carcinoma Glassy cell carcinoma Adenoid cystic carcinoma Adenoid basal epithelioma
Neuroendocrine tumors of the cervix	Large cell neuroendocrine Small cell carcinoma
Other malignant tumors	Sarcomas of the cervix Malignant lymphomas Metastatic cancers

(Fonte: Lea & Lin⁴³.)

2.6 Formas de diagnóstico

O diagnóstico precoce do câncer de colo de útero pode ser extremamente desafiador devido a três fatores:

- A natureza frequentemente assintomática da doença em estágio inicial;
- A origem de alguns tumores de dentro do canal endocervical ou abaixo do epitélio da ectocérvice, tornando a visualização ao exame especular impossível;
- A taxa significativa de falsos negativos do CP, mesmo em mulheres com rastreio regular.

1. Sintomas

Estádio inicial

Muitas mulheres com câncer de colo de útero são inicialmente assintomáticas. Para aquelas com sintomas, o tumor inicial pode se apresentar com uma leucorreia aquosa ou sanguinolenta ou sangramento pós-coito.

Estádio tardio

Com o crescimento da massa cervical, a leucorreia pode se tornar mucoide, purulenta e malcheirosa com a necrose do tumor. Conforme ocorre a invasão parametrial e extensão para a parede pélvica lateral, o tumor pode comprimir órgãos pélvicos e produzir sintomas como dor pélvica, dor lombar ou edema de membros inferiores.

Com a obstrução ureteral, pode resultar em hidronefrose e insuficiência renal. A invasão do tumor para a bexiga ou reto pode resultar em hematúria, hematoquezia ou sangramento retal. Em casos muitos avançados, também podem ocorrer fístulas retovaginais ou vesicovaginais, resultando em passagem de fezes e urina para vagina⁴⁵.

2. Sinais

Exame físico

O exame físico deve incluir palpação do abdômen, linfonodos supraclaviculares e inguinfemorais para excluir doença metastática.

Um exame completo da genitália externa e vagina deve ser realizado durante o exame ginecológico em busca de lesões concomitantes. O tamanho da cérvice é melhor determinado pelo toque retovaginal, que também é necessário para a detecção de qualquer extensão da doença para os paramétrios^{4,43,45}.

Citologia

A presença de células malignas em um fundo de debris necróticos, sangue e células inflamatórias é típica de carcinoma invasor. A diferenciação entre células escamosas e glandulares geralmente é possível, com exceção das lesões pouco diferenciadas. A taxa de falso negativo para CP na presença de tumor invasor é de até 50%, portanto um CP negativo nunca deve ser soberano em uma paciente sintomática⁶⁹.

Colposcopia

A cérvix deve ser avaliada com colposcopia quando o CP mostra anormalidades citológicas, incluindo células atípicas de significado indeterminado, não podendo ser descartada a hipótese de lesão intraepitelial de baixo ou alto grau, ou células glandulares atípicas de significado indeterminado.

Os achados podem ser grosseiramente visíveis, como lesões ulceradas, cerebroides ou necrosadas. Também é possível identificar lesões como vasos de conformação atípica, lesões acetobranças densas, com teste de iodo negativo (Schiller positivo). Lesões pré-malignas, como NIC II e III e carcinoma *in situ*, necessitam melhor avaliação com conização para avaliação da presença de lesão microinvasora^{4,43,45}.

2.7 Estadiamento

1. Estadiamento clínico

O câncer de colo de útero é estadiado por critérios clínicos, enquanto a maior parte das malignidades ginecológicas tem seu estadiamento através de achados cirúrgicos e patológicos. O sistema da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) para o estadiamento dos tumores de cérvix foi estabelecido em conjunto com a Organização Mundial de Saúde e a Union for International Cancer Control. O sistema de estadiamento da FIGO foi modificado em 2009 para definir os grupos prognósticos com maior acurácia. O comitê FIGO em ginecologia oncológica decidiu que o estadiamento clínico deveria ser mantido, enquanto que a avaliação linfonodal durante o estadiamento não é necessária, porque o estadiamento cirúrgico não pode ser empregado ao redor do mundo, especialmente em países com poucos recursos. A primeira modificação importante foi a subdivisão do tamanho tumoral (com um valor máximo de 4 cm de diâmetro) aplicado ao estadiamento IIA anterior. A outra mudança foi que o estágio prévio O foi excluído do novo sistema de estadiamento clínico por ser uma lesão pré-invasora^{70,71}.

Tabela 2. Estadiamento do câncer de colo de útero

Staging of cervical cancer	
FIGO Stage	Definition
I	Cervical carcinoma confined to the cervix.
IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a depth of ≤ 5 mm and a horizontal spread of ≤ 7 mm.
IA1	Stromal invasion ≤ 3 mm in depth and horizontal spread ≤ 7 mm.
IA2	Stromal invasion > 3 mm but ≤ 5 mm in depth and horizontal spread ≤ 7 mm.
IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2.
IB1	Clinically visible lesion ≤ 4 cm in greatest dimension.
IB2	Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension.
II	Cervical carcinoma invades beyond the uterus but not to pelvic wall or the lower third of vagina.
IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4 cm or less with involvement of less than the upper two thirds of the vagina.
IIA2	Clinically visible lesion > 4 cm with involvement of less than the upper two thirds of the vagina.
IIB	Tumor with parametrial invasion.
III	Tumor involves lower third of vagina, extends to the pelvic wall, or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney.
IIIA	Tumor involves lower third of vagina, but no extension to pelvic wall.
IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney.
IV	Tumor has extended beyond the true pelvis or has involve the mucosa of the bladder or rectum.
IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum and/or extends beyond true pelvis.
IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread; involvement of supraclavicular, mediastinal, or para-aortic lymph nodes; lung; liver; or bone).

(Fonte: Mutch⁷⁰.)

2. Exames diagnósticos não invasivos

Como a informação sobre a extensão da doença é fundamental para o planejamento do tratamento, diversos exames de imagens têm sido usados para definir com maior acurácia a extensão da doença.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) tem sido usada para auxiliar no estadiamento de tumores pélvicos desde os anos 70. A TC é frequentemente utilizada para complementar o exame físico e outros exames realizados durante o estadiamento clínico. Ela pode ajudar a avaliar o tamanho do tumor e identificar a extensão da disseminação da doença, envolvimento linfonodal e hidronefrose, alterações hepáticas e ósseas⁴³. Também pode detectar somente alterações no tamanho dos linfonodos, sendo aqueles maiores de 1 cm no menor eixo considerados positivos⁷².

Ressonância magnética

A utilidade da ressonância magnética (RM) está na sua habilidade de avaliar com grande acurácia a extensão da disseminação da doença em estádios iniciais. A RM foi considerada superior a TC e exame clínico para a medida do tamanho tumoral e determinação do envolvimento do corpo uterino ou paramétrio na avaliação de doença em estágio inicial^{73,74}.

A RM também é apropriada para a avaliação de gestantes, porque não propicia riscos ao feto⁷⁴.

Tomografia por emissão de pósitron

A técnica de tomografia por emissão de pósitron (*positron emission tomography* – PET) está disponível em alguns centros desde a metade dos anos 90. Ela depende de alterações metabólicas, mais do que anatômicas, para a detecção da doença⁷⁵⁻⁷⁷. No entanto, sua habilidade em detectar metástase em linfonodos pélvicos é limitada, especialmente na doença inicial^{76,78-80}. PET com fluordesoxiglicose (FDG) tem sido usada agora como parte do estadiamento inicial e monitoramento da resposta à terapia de diferentes tipos de tumores, incluindo câncer de colo de útero^{81,82}.

A PET/TC integrada é uma técnica que associa um exame metabólico (PET) com um exame de avaliação anatômica (TC), onde ambos os exames são realizados em

sequência num aparelho híbrido. Essa técnica parece ser mais sensível que a PET isolada ou a RM para a detecção de metástases linfonodais⁸³.

3. Estadiamento cirúrgico

A abordagem inicial era transperitoneal, mas esta estava associada com um risco significativo de aderências pós-operatórias, alças de intestino fixas e morbidade pós-operatória.

Apesar das vantagens teóricas do estadiamento cirúrgico, os benefícios em termos de resultados para as pacientes permanecem não comprovados⁴⁷. Os resultados de um estudo colaborativo em andamento sobre PET, RM e estadiamento cirúrgico conduzido pelo Colégio Americano de Radiologia e pelo Gynecologic Oncology Group (GOG) deve ajudar a esclarecer se há ou não papel para o estadiamento cirúrgico na era do PET.

Tabela 3. Carcinoma cervical estadiamento TNM

FIGO stage	UICC		
	T	N	M
0	Tis	N ₀	M ₀
IA1	T _{1a1}	N ₀	M ₀
IA2	T _{1a2}	N ₀	M ₀
IB1	T _{1b1}	N ₀	M ₀
IB2	T _{1b2}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIB	T _{2b}	N ₀	M ₀
IIIA	T _{3b}	N ₀	M ₀
IIIB	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T _{3a}	N ₁	M ₀
	T _{3b}	any N	M ₀
IVA	T ₄	any N	M ₀
IVB	any T	any N	M ₁

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; UICC = International Union Against Cancer; T = *tumor*; N = *nodes*; M = *metastasis*.

2.8 Tratamento

1. Estádio IA1

Esses tumores apresentam invasão estromal menor ou igual a 3 mm e disseminação horizontal não maior que 7 mm e estão associados com baixo risco de envolvimento linfonodal. Tumores de células escamosas com invasão estromal menor de 1 mm têm 1% de risco de metástase em linfonodos, e pacientes com invasão estromal entre 1 e 3 mm têm 1,5% de risco. Opções de tratamento aceitáveis incluem a conização cervical (prole incompleta) ou histerectomia simples (prole completa).

A presença de invasão do espaço linfovascular (IELV) em tumores no estágio IA1 aumenta o risco de metástase em linfonodos para cerca de 5%. Assim, alguns oncologistas ginecológicos recomendam o manejo desses casos com histerectomia radical modificada e linfadenectomia pélvica⁸⁴.

2. Estádio IA2

Lesões cervicais com 3 a 5 mm de invasão estromal e disseminação horizontal não maior que 7 mm têm 7% risco de metástase linfonodal e mais de 4% de risco de recidiva tumoral^{85,86}. Dessa forma, a histerectomia radical e a linfadenectomia pélvica estão indicadas. Como alternativa para pacientes com carcinoma microinvasor (estádios IA1 e IA2) e que não são candidatas à cirurgia, pode ser realizada braquiterapia intracavitária isolada com excelentes resultados.

3. Tratamento com preservação da fertilidade

Muitas pacientes com tumores iniciais são jovens, e a preservação da fertilidade é uma questão a ser considerada. Conseqüentemente, abordagens cirúrgicas que removem a lesão primária e os linfonodos regionais enquanto conservam o corpo uterino para uma gestação futura têm sido exploradas.

Em 1987, Dargent et al. foram pioneiros no uso da traquelectomia radical vaginal e linfadenectomia pélvica via laparoscópica⁸⁷. Diversos outros grupos confirmaram a factibilidade da técnica em mãos experientes, altos índices de cura, e que gestações subsequentes podem ser levadas à viabilidade em muitos casos.

A traquelectomia radical abdominal foi descrita pela primeira vez por Smith et al. em 1997⁸⁸. Uma vantagem dessa abordagem é o fato de a anatomia ser mais familiar para os oncologistas ginecológicos. Embora o procedimento ainda não tenha ganho ampla aceitação, existem relatos de gestações com sucesso descritas⁸⁹.

Apesar de a traquelectomia radical estar associada com menor tempo operatório e morbidade em curto prazo, existem algumas morbidades em longo prazo. Uma questão crítica para a traquelectomia, independente da via de acesso, é a extensão do tumor até o canal endocervical. Uma margem cirúrgica endocervical adequada é mandatória se quisermos evitar a recidiva local, então o ideal é ter algum exame de imagem pré-operatório. A RM parece ser mais sensível e específica para a determinação da extensão tumoral além do orifício cervical interno⁹⁰.

Outra questão a ser considerada quando se fala em preservação da fertilidade é a transposição dos ovários antes do início da radioterapia. A taxa global de sucesso em manter a função menstrual e fertilidade gira em torno de 50% devido ao fluxo sanguíneo alterado e à radiação difusa. O sucesso do procedimento depende da disseminação da radiação, dano vascular, idade das pacientes, dose total de radiação e se os ovários estão ou não blindados. Não existe razão em se realizar tal procedimento quando se faz quimioterapia adjuvante que seja gonadotóxica⁹¹⁻⁹³.

4. Estádio IB a IIA1

O câncer de colo de útero estágio IB a IIA1 pode ser tratado tanto com cirurgia radical e linfadenectomia pélvica bilateral como com radioterapia. Em um estudo prospectivo sobre terapia primária, 393 mulheres foram randomizadas para realizar histerectomia radical e linfadenectomia pélvica ou receber radioterapia primária. A sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de doença foram estatisticamente equivalentes (83 e 74%, respectivamente). No entanto, as pacientes submetidas a cirurgia tiveram taxas significativamente maiores de morbidade severa comparadas com

o grupo submetido a radioterapia⁹⁴. Como tanto a radioterapia como a cirurgia são opções viáveis, o tratamento ótimo para cada mulher idealmente deveria avaliar fatores clínicos como menopausa, idade, comorbidades clínicas, histologia do tumor e diâmetro da cérvix. No geral, a histerectomia radical para tumores IB a IIA1 é usualmente selecionada para pacientes jovens com baixo índice de massa corporal que desejam preservar a função ovariana e têm preocupações com a disfunção sexual após a radioterapia^{4,43,45}.

5. Histerectomia radical modificada (tipo II)

A histerectomia radical modificada remove a cérvix, vagina proximal e os tecidos parametriaux e paracervicais. Essa histerectomia é adequada para tumores com profundidade de invasão entre 3-5 mm e para tumores estágio IB pequenos⁹⁵.

6. Traquelectomia radical

Alguns autores demonstraram o manejo de tumores EIA2 e IB1 com traquelectomia radical, linfadenectomia e cerclagem para preservação da fertilidade. Esses procedimentos têm alta taxa de cura e há relatos de gestação com sucesso após o procedimento. O resultado oncológico parece ser similar ao da histerectomia total ampliada em pacientes selecionadas. A IELV e a invasão do estroma parecem ser preditores confiáveis do prognóstico^{96,97}. A maior parte das pacientes pode se submeter a cirurgia com sucesso; no entanto, quase 32% de todos os casos selecionados vão necessitar histerectomia ou quimiorradioterapia pós-operatória por razões oncológicas⁹⁸.

7. Complicações cirúrgicas e radioterápicas

As complicações após a cirurgia para tratamento dos tumores em estágio inicial incluem estreitamento ureteral, disfunção vesical, constipação, deiscência de sutura, linfocele e linfedema⁹⁹⁻¹⁰³.

As complicações relacionadas à radioterapia costumam ser proporcionais à dose irradiada. As mais comuns são as dermatites actínicas, e as mais graves e de difícil

manejo são as fístulas (vesicovaginais, retovaginais, ureterovaginais). Também podem ocorrer estenose retal e perfuração intestinal, assim como outras complicações no trato urogenital^{15,104,105}.

8. Tratamento adjuvante após histerectomia radical

Pacientes de alto risco para recidiva – linfonodos positivos, margens cirúrgicas positivas ou exíguas (< 3 mm), paramétrios comprometidos – têm entre 50 e 70% de chance de recidiva em 5 anos. Para esse grupo, é rotineiramente oferecida a radioterapia adjuvante. Ainda, o GOG demonstrou recentemente que a adição de quimioterapia concomitante, consistindo de cisplatina e 5-fluorouracil, seria benéfico em prolongar significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global nessas pacientes com doença de alto risco em estágio inicial¹⁰⁶.

9. Estádios IIA2 a IVA

Câncer de colo uterino em estádios avançados se estendem ao corpo uterino e, muitas vezes, envolvem órgãos adjacentes e linfonodos retroperitoneais. Assim, o tratamento para esses tumores deve ser individualizado para maximizar os resultados das pacientes. A vasta maioria dos tumores em estágio avançado tem prognóstico reservado, com taxas de sobrevida em 5 anos menores de 50% (Tabela 4). Tumores em estágio avançado representam uma grande proporção dos cânceres cervicais tratados, dependendo da área geográfica estudada.

Tabela 4. Taxas de sobrevida de acordo com estágio

Cervical cancer survival rates according to stage	
Stage	5-Year Survival (%)
IA	100
IB	88
IIA	68
IIB	44
III	18–39
IVA	18–34

(Fonte: Lea & Lin⁴³. Referências da tabela: Grigsby¹⁰⁷, Komaki¹⁰⁸, Webb¹⁰⁹.)

10. Radioterapia

Essa modalidade de tratamento forma a base do manejo do câncer de colo de útero em estágio avançado. Tanto a radioterapia pélvica externa como a braquiterapia são tipicamente utilizadas. A radioterapia externa geralmente precede a radioterapia intracavitária, que é uma forma de braquiterapia. Durante o estadiamento, se é identificada metástase em linfonodos para-aórticos, então pode ser adicionada a radioterapia em campo estendido para o tratamento desses linfonodos afetados^{4,43,45}.

11. Quimioirradiação

Evidências atuais indicam que a quimioterapia concomitante significativamente aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em mulheres com câncer avançado. Assim, a maioria das pacientes com estágio IIA2/IVA é melhor tratada com quimioirradiação. Regimes contendo cisplatina têm sido associados com as melhores taxas de sobrevida^{76,110}.

12. Cirurgia para tumores avançados

A cirurgia de rotina para o estadiamento de câncer avançado falhou em atingir seu objetivo de aumentar substancialmente a sobrevida. Estudos estimam benefício de apenas 4 a 6% na sobrevida^{111,112}. Essas pacientes muitas vezes têm doença sistêmica, e a falha em controlar a doença pélvica contribui para sobrevida global ruim nesse grupo.

13. Estádio IVB

Pacientes com doença no estágio IVB têm prognóstico bem reservado e são tratadas somente com objetivos paliativos. A radioterapia pélvica pode ser administrada para sangramento vaginal ou dor. A quimioterapia sistêmica é oferecida no caso de sintomas sistêmicos^{43,45}.

2.9 Fatores prognósticos

Os principais fatores prognósticos para pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral para tratamento de tumores estágio IB a IIA são:

- Comprometimento linfonodal;
- Tamanho do tumor primário;
- Profundidade da invasão estromal;
- Presença ou não de invasão do espaço linfovascular;
- Presença ou não de extensão parametrial;
- Tipo histológico;
- Comprometimento das margens cirúrgicas.

1. Comprometimento linfonodal

O fator prognóstico mais importante é o comprometimento dos linfonodos. Pacientes com um único linfonodo positivo abaixo da bifurcação da ilíaca comum têm um prognóstico similar àquelas com linfonodos negativos¹¹³⁻¹¹⁵. Pacientes com mais de quatro linfonodos pélvicos positivos têm sobrevida em 5 anos ao redor de 45%¹¹⁶. Pacientes com linfonodos para-aórticos positivos tratadas com radioterapia de campo estendido têm uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 50%^{117,118}.

2. Tamanho do tumor, profundidade da invasão estromal, invasão do espaço linfovascular

Em 1989, o GOG¹¹³ publicou os resultados de um estudo prospectivo com 732 pacientes em estágio clínico IB tratadas com histerectomia radical mais linfadenectomia pélvica bilateral. Destas, 645 pacientes não tinham doença grosseira além da cérvix ou útero e linfonodos para-aórticos negativos. Cem pacientes tinham micrometástases em linfonodos pélvicos, mas sua sobrevida não foi significativamente diferente das pacientes com linfonodos negativos. Neste estudo, houve três fatores prognósticos independentes: o tamanho clínico do tumor, a ausência ou presença de invasão do

espaço linfovascular e a profundidade da invasão tumoral. A extensão da invasão do espaço linfovascular varia marcadamente entre tumores, e diversos autores mostraram que a extensão da invasão dos espaços linfovasculares se correlaciona significativamente com o risco de metástases linfonodais em mulheres com tumores escamosos em estágio inicial¹¹⁹⁻¹²¹.

3. Invasão parametrial

Burghardt et al.¹²² analisaram 1.004 casos de pacientes com estágio IB, IIA ou IIB tratadas por histerectomia radical. A sobrevida em 5 anos para 734 pacientes sem extensão parametrial foi de 85,8%, comparada com 62,4% para 270 pacientes com extensão parametrial. Um grupo em Yale¹²³ reportou que pacientes com extensão parametrial, independente do comprometimento linfonodal, tinham um intervalo livre de doença mais curto que pacientes com linfonodos positivos isolados, com 12 de 19 dessas pacientes (63%) apresentando recorrência na pelve. Em contraste, um estudo japonês com 117 pacientes estágio IB a IIB e invasão parametrial após histerectomia radical foi dividido em dois grupos com base no comprometimento dos linfonodos pélvicos. A sobrevida global em 5 anos para pacientes com linfonodos positivos e negativos foi de 52 e 89%, respectivamente. A recidiva extrapélvica foi mais comum em pacientes com linfonodos positivos¹²⁴.

4. Tipo histológico

O carcinoma de células claras é incomum, mas apresenta um prognóstico inequivocadamente ruim¹²⁵.

O significado prognóstico do adenocarcinoma é mais controverso. Esses tumores usualmente advêm do canal endocervical, e o diagnóstico geralmente é atrasado, então é difícil ter certeza de que lesões de tamanhos comparáveis estão sendo comparadas. Muitos centros reportam o adenocarcinoma como fator de pior prognóstico na análise multivariada^{61,114}, mas nem todos puderam confirmar esses dados¹²⁶.

O significado prognóstico do carcinoma adenoescamoso também é controverso, com alguns autores reportando pior prognóstico para pacientes com esses tumores^{127,128},

enquanto outros não mostraram diferenças entre os tumores adenoescamosos comparados aos adenocarcinomas^{68,129}. Farley et al.¹³⁰ investigaram 185 mulheres com adenocarcinomas puros e 88 com carcinomas adenoescamosos. Os autores reportaram nenhuma diferença na sobrevida para pacientes com doença em estágio I, mas mostraram uma sobrevida global e média significativamente reduzida para pacientes com carcinoma adenoescamoso em estádios mais avançados (FIGO EII a IV). Em outro estudo, a influência do tipo histológico sobre a sobrevida livre de doença foi avaliada em pacientes com tumor E1B submetidas a histerectomia radical. Não houve diferença significativamente estatística entre os diferentes grupos, porém na sobrevida global existe uma pequena desvantagem para as pacientes com carcinoma adenoescamoso¹³¹.

5. Margens cirúrgicas positivas ou exíguas

Pesquisadores no Jackson Memorial Hospital, em Miami, Flórida, revisaram os prontuários de 1.233 pacientes com tumores estádios IA2, IB ou IIA submetidas a histerectomia radical. Cinquenta e uma pacientes (4,2%) tiveram margens positivas ou exíguas, a última sendo definida como tumor a não mais do que 0,5 cm da margem vaginal da ressecção. Vinte e três desses casos tinham linfonodos negativos e nenhum envolvimento parametrial, e 16 dos 23 (69,6%) receberam radioterapia pós-operatória. A sobrevida em 5 anos melhorou significativamente pela adição da radioterapia adjuvante (81,3 *versus* 28,6%). Foi sugerido que as margens cirúrgicas exíguas sem outros fatores de alto risco deveriam ser consideradas uma variável de prognóstico reservado¹³².

6. Genótipo do HPV

Tumores de cérvix vinculados ao HPV 18 têm sido associados com um risco aumentado de recidiva e morte em pacientes cirurgicamente tratadas^{133,134}. Também tem sido sugerido que tumores positivos para HPV 18 podem progredir para invasão sem uma fase pré-invasora prolongada¹³⁵.

2.10 Recorrência e opções terapêuticas

A doença recidivante é aquela que surge após o término do tratamento primário. A doença cervical persistente ocorre quando o tumor não regrediu completamente após 3 meses da radioterapia. O tratamento de ambas as situações vai depender da localização e extensão, mas geralmente a intenção é paliativa⁴⁵. No entanto, em alguns casos, a mulher pode ser candidata a radioterapia pélvica se ela não recebeu esse tratamento previamente ou para um tratamento cirúrgico com objetivo de cura. Todos os tratamentos quimioterápicos de doenças metastáticas têm objetivo paliativo. Nesses casos, o foco primário é maximizar a qualidade de vida da paciente⁴³.

1. Exenteração pélvica para doença recorrente

Quando se contempla cirurgia com intenção curativa, a doença local deve ter comprovação com biópsia. Clinicamente, a mulher pode ser candidata a exenteração pélvica se não houver edema de membros inferiores, dor lombar e hidronefrose. A taxa de sobrevida em 5 anos gira em torno de 40%, variando entre 18 e 70% na literatura^{43,136}.

Alternativamente, em pacientes bem selecionadas, a histerectomia radical pode ser considerada uma alternativa à exenteração pélvica¹³⁷. Em ambos os procedimentos cirúrgicos, as complicações intra e pós-operatórias podem ser significativas. A radioterapia prévia aumenta o risco de complicações intestinais devido a vascularização e cicatrização prejudicadas¹³⁸.

2. Radioterapia para doença recorrente

Pacientes com recidivas periféricas limitadas ou centrais virgens de radioterapia são candidatas ao tratamento radioterápico com intenções curativas. Nesses grupos, as taxas de sobrevida em 5 anos variam de 30 a 70%¹³⁹⁻¹⁴². A radioterapia também pode, em raros casos, ser usada como terapia de resgate após o tratamento primário definitivo com radioterapia em pacientes com doença pélvica de pequeno volume quando houve longo intervalo livre de doença.

3. Papel da quimioterapia na doença recorrente

Drogas antineoplásicas são usadas para tratamento paliativo tanto da doença avançada como na recidiva ou persistência. A cisplatina é considerada a droga isolada com maior ação citotóxica nessa situação¹⁴³. No geral, a duração da resposta à cisplatina é em torno de 4 a 6 meses, e a sobrevida nessas mulheres de somente 7 meses¹⁴⁴. A cisplatina também é usada em combinação com paclitaxel ou topotecan para oferecer alguma vantagem em termos de sobrevida a esse grupo de pacientes. Existe um estudo do GOG em andamento com objetivo de determinar a melhor combinação quimioterápica para pacientes com tumores recorrentes ou persistentes.

2.11 Seguimento pós-tratamento

Embora a maior parte das recidivas ocorra dentro de 2 anos do início do tratamento, programas de vigilância pós-tratamento apresentam grandes diferenças entre diferentes países e até mesmo entre médicos de um mesmo hospital^{8,145}. Tradicionalmente, todas as pacientes submetidas a tratamento de câncer de colo uterino realizam seguimento em centros de cuidados secundários ou terciários, muitas vezes pelo resto da vida. A vigilância após o tratamento para câncer primário é definida como a observação e seguimento de pacientes assintomáticas que são clinicamente livres de doença. O objetivo primário dos programas de seguimento é a detecção precoce da doença recidivante que poderia ser mais fácil de tratar, melhorando assim os resultados da paciente com tumor recorrente. Outras razões seriam a detecção e o manejo das complicações do tratamento e para prover suporte psicológico.

1. Pacientes assintomáticas

Não existe uma rotina de seguimento universalmente aceita ou frequência ótima determinada para visitas de vigilância em pacientes assintomáticas nem concordância no que diz respeito a quais investigações especiais deveriam ser realizadas nessas consultas. A efetividade das visitas de seguimento de rotina em detectar doença

recidivante precoce não foi provada. A expectativa realista é de detectar recidiva no seguimento de rotina em não mais que 20% das pacientes^{19,20,146-148}. Em todos esses estudos, foram utilizados esquemas diferentes de seguimento e investigações especiais, e isso não parece influenciar a taxa de detecção significativamente. A detecção durante o seguimento rotineiro também não mostrou nenhum benefício na sobrevida. Isso pode estar relacionado às opções terapêuticas limitadas disponíveis.

O seguimento de rotina deveria, ao menos, incluir uma história detalhada dos sintomas, combinada com um exame físico geral e pélvico. Apesar da pouca evidência da efetividade na detecção da recorrência em pacientes assintomáticas, não significa que o seguimento em pacientes assintomáticas deva ser abandonado completamente. O seguimento pode se tornar uma parte importante da vida da paciente após o tratamento do câncer. Reafirmar periodicamente a ausência clínica de doença pode ser um fator importante na redução da ansiedade e na criação de atitudes positivas entre as pacientes.

2. Pacientes sintomáticas

A maior parte das pacientes (80-90%) com recidiva vai apresentar sintomas e ter sinais que levarão a investigações para confirmar o diagnóstico^{19,20,147,149}. Sintomas podem variar, mas comumente incluem sangramento, dor pélvica, edema de membros inferiores, fadiga, perda de peso e secreção vaginal¹³⁸.

3. Procedimentos de vigilância não invasivos

O seguimento de rotina pós-tratamento de malignidades ginecológicas é considerado como uma prática de rotina. A vigilância clínica não invasiva consiste de história clínica e exames abdominal, pélvico, retovaginal e especular. Existem poucos protocolos formais no que diz respeito à vigilância de pacientes com câncer de colo de útero, e não há unanimidade na literatura sobre tipo e tempo de exames a serem realizados em pacientes sem evidência clínica de doença após tratamento primário. A duração do seguimento e intervalo do mesmo difere entre os países e instituições. A duração costuma variar entre 5 e 10 anos e até mesmo por toda a vida. Visto o tempo de recidiva em pacientes com tumor de cérvix, o intervalo de seguimento é geralmente

próximo durante os primeiros 2 anos: a cada 3 meses no primeiro ano após tratamento; a cada 3-4 meses no segundo ano; do terceiro ao quinto ano, de 6/6 meses; e, após, anual^{8,19,20,150}.

Citopatológico

Embora o CP seja uma ferramenta efetiva para o rastreamento de células cervicais anormais, o uso do teste de Papanicolau para detectar recidiva do câncer de colo de útero não tem sido justificado suficientemente.

Diversos estudos já demonstraram a ineficácia do exame em identificar as recidivas de forma precoce, tendo sido inclusive abolido em alguns programas de seguimento^{8,19,20,147,149,151-154}. Mais recentemente, Orr et al.¹⁵⁵ publicaram um estudo para determinar a incidência de CP anormais em pacientes que completaram 5 anos de seguimento pós-tratamento para câncer de colo de útero. Foram revisadas retrospectivamente pacientes sem recidiva que, após 5 anos de seguimento, realizaram CP. Os autores concluíram que a citologia anual contínua é de baixa rentabilidade nesse grupo de pacientes livre de recorrência. A incorporação de novas modalidades diagnósticas, incluindo o teste de HPV, pode permitir o aumento nas taxas de intervalo de rastreamento nesse grupo de baixo risco para recidiva.

Marcadores tumorais

Um instrumento potencialmente útil na detecção precoce de doença recorrente é a utilização de marcadores tumorais. O antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) e o antígeno carcinoembriônico foram identificados como indicadores sensíveis de recidiva da doença nos casos de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma da cérvix, respectivamente.

Diversos autores estudaram o SCC-Ag, porém, embora contribua para a detecção precoce da recidiva, concluíram que o monitoramento do SCC-Ag não altera o manejo clínico e não tem vantagem sobre o exame clínico em detectar recidiva local, não sendo custo-efetivo¹⁵⁶⁻¹⁶¹.

4. Exames de imagem

Exames de imagem são importantes para a detecção e avaliação de doença recorrente. A maioria (80-90%) das pacientes com recidiva vai apresentar sintomas e ter sinais que levarão a investigações para confirmar o diagnóstico¹³⁸. Investigações especiais podem ser realizadas para excluir ou confirmar recorrência. Ecografias abdominal e pélvica podem demonstrar envolvimento hepático, assim como ureteres dilatados e a presença de massas pélvicas. A aspiração com agulha fina de massas guiada por ecografia deve ser considerada quando necessário. Uma análise de custo dos testes diagnósticos recomendados pela FIGO para doenças EIB revelou que o uso rotineiro de cistoscopia, retossigmoidoscopia ou urografia excretora intravenosa não está justificado. Todos esses exames podem ser substituídos por um exame de imagem como a RM. Apesar do relativo alto custo da RM, o uso criterioso desse exame culmina em economia com os custos associados com os exames convencionais recomendados pela FIGO¹⁶².

Raio X de tórax

O papel do raio X de tórax em detectar recorrência assintomática em pacientes tratadas para carcinoma cervical permanece controverso. Diversos estudos foram publicados nos últimos 20 anos com intuito de demonstrar a necessidade ou não do seguimento com raio X de tórax após o tratamento de câncer de colo de útero. No entanto, os resultados são conflitantes e não foram capazes de esclarecer essa questão. A maioria dos serviços realiza o exame uma vez ao ano nos primeiros 5 anos de seguimento^{8,147,149,163,164}.

Tomografia computadorizada e ressonância magnética

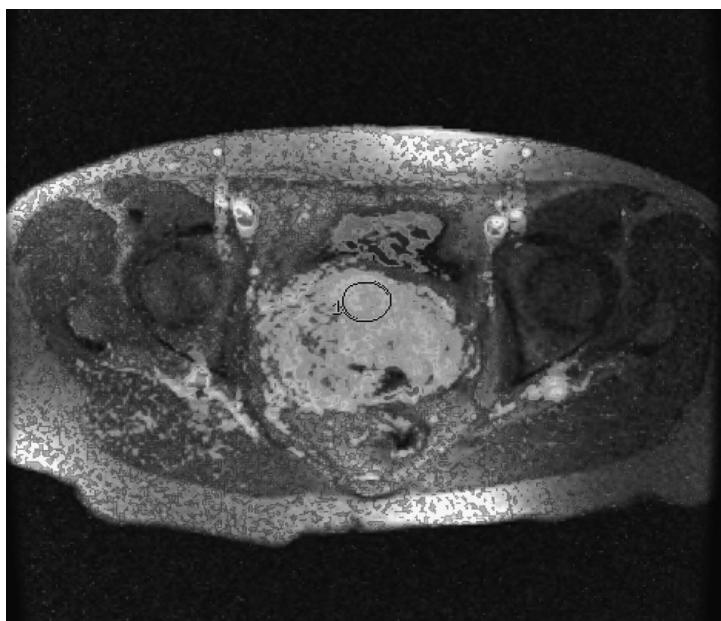
A detecção de uma nova massa tumoral anormal ou a mudança no tamanho de uma lesão conhecida causada por crescimento tumoral e a determinação da extensão da recorrência com TC e RM podem auxiliar na seleção da melhor terapia. A TC de rotina para pacientes assintomáticas em intervalos regulares foi promovida por alguns

autores^{165,166}, mas existe evidência limitada de impacto significativo na sobrevida. No entanto, em pacientes sintomáticas, ela tem um papel importante. A biópsia guiada por TC também é uma abordagem útil para obter confirmação histológica da recorrência. A TC e a RM tem sido consideradas as primeiras modalidades para o seguimento de carcinoma cervical tratado^{165,166}. Embora exista pouca informação na literatura sobre a utilidade da RM em comparação com a TC para o diagnóstico de câncer de colo de útero recorrente, a RM parece ser superior para a detecção de tumor residual por causa de sua alta resolução com contraste¹⁶⁵⁻¹⁶⁸.

Tomografia por emissão de pósitron com fluordesoxiglicose

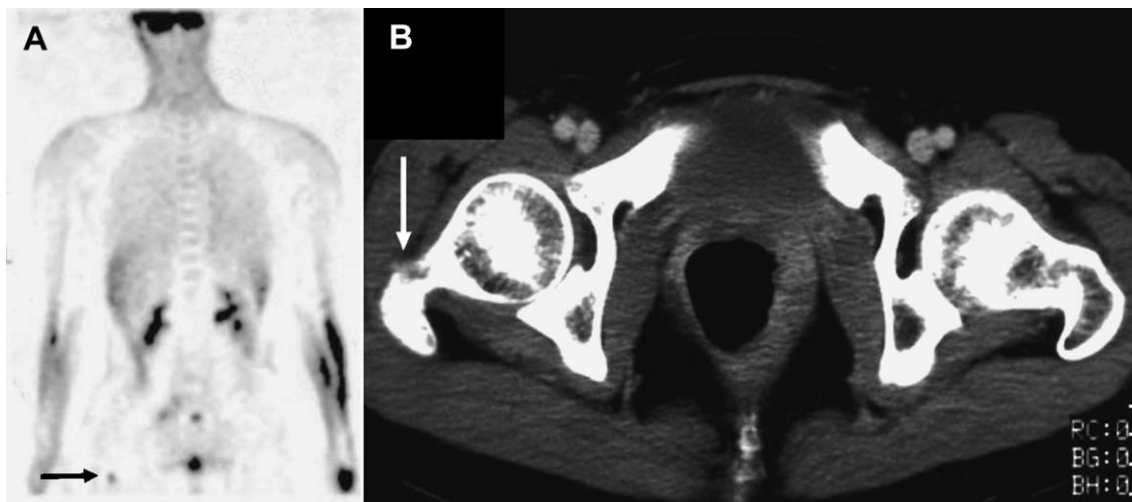
O diagnóstico de câncer recorrente por PET-FDG é baseado no aumento da captação do marcador à base de glicose pelas células malignas. A PET-FDG mostrou ser uma modalidade diagnóstica útil para recorrências, incluindo tumor de colo de útero e colorretal; para o primeiro, mostrou alta sensibilidade e acurácia, mesmo na presença de elevação inexplicada de marcadores tumorais sem a evidência de doença recorrente nos exames convencionais¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Figura 1. Tumor cervical visualizado através de ressonância magnética com contraste



(Fonte: Harry¹⁷².)

Figura 2. Recidiva de tumor cervical em linfonodos inguinais



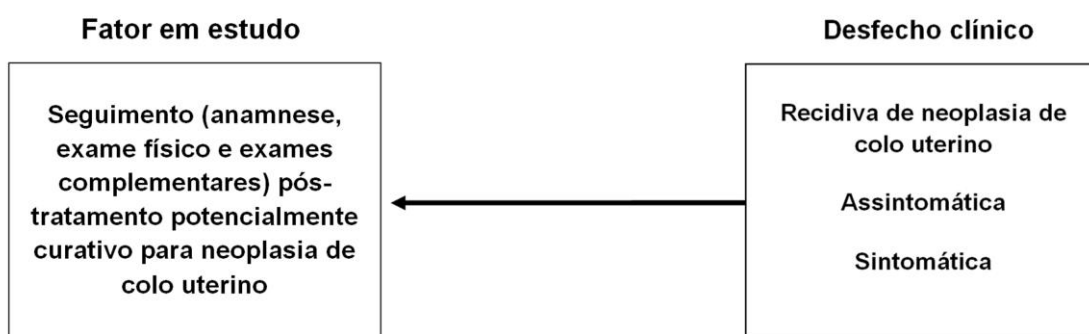
A: tomografia por emissão de pósitron; B: tomografia computadorizada.

(Fonte: Nakamoto¹⁷³.)

2.12 Marco teórico

1. O que não se sabe

Delineamento: Estudo caso-controle retrospectivo.



2. O que/quem será estudado

População: O estudo foi realizado em pacientes com neoplasia de colo uterino macroinvasora, tratadas e acompanhadas na equipe de Oncologia Genital Feminina do Serviço de Oncologia Genital do HCPA.

Amostragem: Foram incluídas todas as pacientes diagnosticadas e tratadas por neoplasia macroinvasora de colo uterino a partir de 1985, permitindo, com isso, avaliar os últimos 25 anos de experiência com esse grupo de pacientes no nosso serviço. Todas as pacientes deveriam apresentar no mínimo 2 anos de seguimento pós-tratamento.

Análise estatística: Considerando que a taxa de recidiva descrita na literatura é de 35%, calculou-se ser necessário ter no mínimo 350 pacientes para encontrar 35% de recidivas, com uma diferença aceitável de 5% e intervalo de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas com a ajuda do programa SPSS v.18.0.

Aspectos éticos: Este projeto está de acordo, ética e metodologicamente, com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e foi submetido ao Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA. Os autores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados. O projeto foi aprovado em janeiro de 2010 pelo GPPG sob o número 09-109.

3 JUSTIFICATIVA

O conceito de seguimento em longo prazo de pacientes tratados com intenção curativa é baseado na premissa de que a detecção precoce de uma recorrência resultaria em uma diminuição da morbidade e mortalidade por essa doença. Atualmente, os protocolos de seguimento que têm sido usados nessa população são muito variados, com um número de testes a um intervalo bem variável. Não há, atualmente, recomendações formais a respeito do programa ideal para monitorar esses pacientes, além do que não está provado, até o momento, o benefício em termos de sobrevida de se realizar exames periódicos (exame físico, CP, colposcopia e exames de imagem) pós-tratamento primário. Componentes específicos desse programa de seguimento pós-tratamento primário deveriam incluir:

1. Tipo ideal de seguimento.
2. Exames complementares que deveriam ser de rotina em pacientes assintomáticas.
3. O seguimento deveria ser individualizado para cada paciente?
4. Intervalo ideal de seguimento.
5. Tipo de centro de atendimento em que o pacientes deveria fazer seu seguimento.
6. Acurácia dos exames complementares.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo primário

Avaliar o papel dos exames de seguimento (exame físico, citologia e exames de imagens) pós-tratamento de neoplasia de colo uterino no diagnóstico de recidivas assintomáticas e sintomáticas.

4.2 Objetivos secundários

1. Determinar especificamente se houve diferença entre os exames de seguimento em termos de detecção de recidiva assintomática.
2. Avaliar se o estadiamento da doença influenciou na detecção da recidiva.
3. Avaliar se o tipo de tratamento inicial (cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia) teve influencia na detecção de uma recidiva.
4. Identificar o momento da recidiva entre o tratamento para câncer de colo uterino e o diagnóstico da recidiva.

5 REFERÊNCIAS

1. Disaia PJ. Invasive Cervical Cancer. In: Disaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 53-113.
2. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):194-201.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa - 2012. 2012 [Acessado em: 07 de agosto de 2012]; Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
4. Rivoire WA, Reis R, Monego HI, Appel M, Capp E. Carcinoma de Colo Uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editors. *Rotinas em Ginecologia*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 273-280.
5. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
6. Chichareon S, Herrero R, Munoz N, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):50-57.
7. Ngelangel C, Munoz N, Bosch FX, et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):43-49.
8. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):187-193.
9. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
10. Kosary CL, Schiffman MH, Trimble EL. Cervix uteri. In: Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, editors. *SEER Cancer Statistic Review*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; 1993. p. 1973-1990.
11. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial

- neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):89-99.
12. Pomfret TC, Gagnon JM, Jr., Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(1):1-9.
 13. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ* 2007;335(7623):765-768.
 14. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):741-750.
 15. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):703-716.
 16. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):249-257.
 17. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002;7(4):342-347.
 18. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):528-535.
 19. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(11):1156-1158.
 20. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(8):759-763.
 21. Samlal RA, Van Der Velden J, Van Eerden T, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8(1):78-84.

22. Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004;15(2):218-223.
23. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU, Poliakoff SR, Nadji M, Averette HE. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol* 1982;59(4):422-427.
24. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl 1):S241-247.
25. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
26. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, Kortepeter K, MacKinnon J, Giuliano A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1129-1138.
27. Howe HL, Wu X, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006;107(8):1711-1742.
28. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005;103(6):1258-1264.
29. Wang SS, Carreon JD, Gomez SL, Devesa SS. Cervical cancer incidence among 6 asian ethnic groups in the United States, 1996 through 2004. *Cancer* 2010;116(4):949-956.
30. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94(2):153-156.
31. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 1):855-867.
32. Datta GD, Colditz GA, Kawachi I, Subramanian SV, Palmer JR, Rosenberg L. Individual-, neighborhood-, and state-level socioeconomic predictors of cervical carcinoma screening among U.S. black women: a multilevel analysis. *Cancer* 2006;106(3):664-669.

33. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):174-181.
34. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1093-1101.
35. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-1092.
36. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4):885-891.
37. World Health Organization. Programmes and projects. Cancer. Screening and early detection of cancer. 2010 [de]; Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/cytologyscreen/en/index.html>.
38. Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(5):690-694.
39. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
40. Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Malila N, Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer* 2011;128(5):1204-1212.
41. Kitchener HC, Blanks R, Dunn G, et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):56-64.
42. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167-177.

43. Lea JS, Lin KY. Cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):233-253.
44. Harper DM, Vierthaler SL. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:457204.
45. Hacker NF, Friedlander ML. Cervical Cancer. In: Hacker NF, Friedlander ML, editors. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*. 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
46. Plentyl AA, Friedman EA. *Lymphatic system of the female genitalia: the morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
47. Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):160-167.
48. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305-310.
49. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2943-2951.
50. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-693.
51. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):281-288.
52. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):649-654.
53. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):182-186.

54. Reis R, Tavares EB, Amaral B, et al. Sentinel Lymph Node Identification in Patients with Stage IB1 Invasive Cervical Carcinoma. *Curr Canc Ther Rev* 2007;3(3):209-214.
55. Shingleton HM, Orr JW. *Cancer of the cervix*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995.
56. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988;12(4):289-296.
57. Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, Shingleton HM, Hatch KD, Partridge EE. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;31(1):137-153.
58. Lee KB, Lee JM, Park CY, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(4):1569-1573.
59. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92(9):2471-2483.
60. Davy ML, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):38-45.
61. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):38-44.
62. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990;65(11):2507-2514.
63. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77(6):912-917.
64. Lai CH, Hsueh S, Hong JH, et al. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical

- cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(1):28-36.
65. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):439-443.
 66. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4):411-416.
 67. Helm CW, Kinney WK, Keeney G, et al. A matched study of surgically treated stage IB adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3(4):245-249.
 68. dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, et al. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):458-463.
 69. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996;73(8):1001-1005.
 70. Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009;115:325-328.
 71. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
 72. Hacker NF, Berek JS. Surgical staging of cervical cancer. In: Surwit EA, Alberts DS, editors. *Cervix cancer*. Boston: Martinus Nijhoff; 1987. p. 43-47.
 73. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5687-5694.
 74. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, Shepherd JH, Reznik RH. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):629-636.

75. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):73-76.
76. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):41-45.
77. Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3651-3658.
78. Amit A, Beck D, Lowenstein L, et al. The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):65-69.
79. Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006;24(1):123-128.
80. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005;104(11):2484-2491.
81. Rajendran JG, Greer BE. Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(5):463-469.
82. Wolfson AH. Magnetic resonance imaging and positron-emission tomography imaging in the 21st century as tools for the evaluation and management of patients with invasive cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(3):186-191.
83. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29-34.
84. Lee KB, Lee JM, Park CY, Cho HY, Ha SY. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1184-1187.

85. Elliott P, Coppleson M, Russell P, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(1):42-52.
86. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74(2):165-169.
87. Dargent D, Brun JL, Roy M, Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:105(abst).
88. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(10):1196-1200.
89. Rodriguez M, Guimares O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):370-374.
90. Peppercorn PD, Jeyarajah AR, Woolas R, et al. Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-preserving surgery: initial experience. *Radiology* 1999;212(2):395-399.
91. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-2931.
92. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):535-543.
93. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251-266.
94. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-540.
95. Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):3-12.

96. Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):807-813.
97. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):255-260.
98. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):261-264.
99. Covens A, Rosen B, Gibbons A, et al. Differences in the morbidity of radical hysterectomy between gynecological oncologists. *Gynecol Oncol* 1993;51(1):39-45.
100. Krishnan CS, Grant PT, Robertson G, Hacker NF. Lymphatic ascites following lymphadenectomy for gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(5):392-396.
101. Pikaart DP, Holloway RW, Ahmad S, et al. Clinical-pathologic and morbidity analyses of Types 2 and 3 abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):205-210.
102. Samlal RAK, van der Velden J, Ketting BW, et al. Disease-free interval and recurrence pattern after the Okabayashi variant of Wertheim's radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6(2):120-127.
103. Sivanesaratnam V, Sen DK, Jayalakshmi P, Ong G. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix - 14-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3(4):231-238.
104. Ikushima H, Takegawa Y, Osaki K, et al. Radiation therapy for cervical cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):339-343.
105. Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(5):358-364.
106. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as

- adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-1613.
107. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):375-378.
 108. Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL, Owen JB, Hanks GE. Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4):973-982.
 109. Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(7 Pt 1):813-817.
 110. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-1348.
 111. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2002;87(2):163-170.
 112. Petereit DG, Hartenback EM, Thomas GM. Para-aortic lymph node evaluation in cervical cancer: the impact of staging upon treatment decisions and outcome. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8(5):353-364.
 113. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):352-357.
 114. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(4):305-312.
 115. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75(3):328-333.
 116. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. Pelvic lymph node metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987;27(2):150-158.

117. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5(4):250-256.
118. Rubin SC, Brookland R, Mikuta JJ, Mangan C, Sutton G, Danoff B. Para-aortic nodal metastases in early cervical carcinoma: long-term survival following extended-field radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1984;18(2):213-217.
119. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):288-293.
120. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998;68(3):220-225.
121. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, 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;65(1):169-176.
122. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992;70(3):648-655.
123. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87(5 Pt 1):741-746.
124. Uno T, Ito H, Isobe K, et al. Postoperative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):335-340.
125. van Nagell JR, Jr., Powell DE, Gallion HH, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1988;62(8):1586-1593.
126. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995;76(10 Suppl):1948-1955.
127. Adcock LL, Potish RA, Julian TM, et al. Carcinoma of the cervix, FIGO Stage IB: treatment failures. *Gynecol Oncol* 1984;18(2):218-225.

128. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;65(3):416-422.
129. Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, Choi DJ, Nguyen PD, Risser R. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 1990;75(6):1012-1015.
130. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97(9):2196-2202.
131. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63(3):304-311.
132. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1422-1437.
133. Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2613-2619.
134. Rose BR, Thompson CH, Simpson JM, et al. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer: a possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1461-1468.
135. Walker J, Bloss JD, Liao SY, Berman M, Bergen S, Wilczynski SP. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;74(5):781-785.
136. Selman AE, Copeland LJ. Surgical management of recurrent cervical cancer. *Yonsei Med J* 2002;43(6):754-762.
137. Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1994;55(1):29-35.
138. Dreyer G, Snyman LC, Mouton A, Lindeque BG. Management of recurrent cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(4):631-644.

139. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):241-246.
140. Ito H, Shigematsu N, Kawada T, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997;67(2):154-161.
141. Lanciano R. Radiotherapy for the treatment of locally recurrent cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996(21):113-115.
142. Potter ME, Alvarez RD, Gay FL, Shingleton HM, Soong SJ, Hatch KD. Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37(1):74-77.
143. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, Khansur T. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1995;22(2 Suppl 3):16-24.
144. Vermorken JB. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3(3):129-142.
145. Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(5):349-353.
146. Gerdin E, Cnattingius S, Johnson P, Pettersson B. Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1994;53(3):314-319.
147. Larson DM, Copeland LJ, Malone JM, Jr., Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL. Diagnosis of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1988;71(1):6-9.
148. Look KY, Rocereto TF. Relapse patterns in FIGO stage IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990;38(1):114-120.
149. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76(1):106-109.

150. Barnhill D, O'Connor D, Farley J, Teneriello M, Armstrong D, Park R. Clinical surveillance of gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 1992;46(3):275-280.
151. Chien CR, Ting LL, Hsieh CY, Lai MS. Post-radiation Pap smear for Chinese patients with cervical cancer: a ten-year follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(6):619-622.
152. Injumba N, Suprasert P, Srisomboon J, et al. Limited value of vaginal cytology in detecting recurrent disease after radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7(4):656-658.
153. Lim KC, Howells RE, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG* 2004;111(12):1444-1448.
154. Rimel BJ, Ferda A, Erwin J, et al. Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):548-553.
155. Orr JM, Barnett JC, Leath CA, 3rd. Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatment surveillance without evidence of recurrence. *Gynecol Oncol* 2011;122(3):501-504.
156. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55(2):169-173.
157. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol* 2002;84(1):7-11.
158. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3960-3966.
159. Juang CM, Wang PH, Yen MS, Lai CR, Ng HT, Yuan CC. Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):103-106.
160. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977;40(4):1621-1628.

161. Roijer E, de Bruijn HW, Dahlen U, et al. Squamous cell carcinoma antigen isoforms in serum from cervical cancer patients. *Tumour Biol* 2006;27(3):142-152.
162. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996;198(2):403-409.
163. Barter JF, Soong SJ, Hatch KD, Orr JW, Shingleton HM. Diagnosis and treatment of pulmonary metastases from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):347-351.
164. Imachi M, Tsukamoto N, Matsuyama T, Nakano H. Pulmonary metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33(2):189-192.
165. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6^a ed. St Louis: Mosby; 2002.
166. Jeong YY, Kang HK, Chung TW, Seo JJ, Park JG. Uterine cervical carcinoma after therapy: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2003;23(4):969-981; discussion 981.
167. Dooms GC, Hricak H, Crooks LE, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of the lymph nodes: comparison with CT. *Radiology* 1984;153(3):719-728.
168. Schwartz LB, Panageas E, Lange R, Rizzo J, Comite F, McCarthy S. Female pelvis: impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis. *Radiology* 1994;192(1):55-60.
169. Chung HH, Kim SK, Kim TH, et al. Clinical impact of FDG-PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cervical cancer: from diagnosis to prognosis. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):165-170.
170. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):907-913.
171. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):212-216.
172. Harry VN, Deans H, Ramage E, Parkin DE, Gilbert FJ. Magnetic resonance imaging in gynecological oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):186-193.

173. Nakamoto Y, Saga T, Fujii S. Positron emission tomography application for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):701-709.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

SEGUIMENTO PÓS TRATAMENTO PRIMÁRIO PARA NEOPLASIA DE COLO UTERINO: ANÁLISE CRÍTICA

Ingrid Hillesheim,¹ Lúcia Klimann, Heleusa Monego, Márcia Appel, Karen Rolim, Alessandra de Souza Ricardo dos Reis¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Oncologia Genital, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Brasil

Autora correspondente:

Ingrid Hillesheim

Rua Ramiro Barcelos, 910/403

90035-001 – Porto Alegre-RS – Brasil

Phone: +55 51 33126688 / +55 51 99856640

Email: ingridrs@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar o papel dos exames de seguimento (exame físico, citologia e exames de imagens) pós-tratamento de neoplasia de colo uterino no diagnóstico de recidivas assintomáticas e sintomáticas. **Material e métodos:** Foram revisados todos os prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino desde 1985 até 2010. Nesse período, houve um total de 359 pacientes elegíveis para o estudo, sendo 64 destas com recidiva tumoral. Foi considerado um nível de significância de 5%. **Resultados:** Das 359 pacientes consideradas para o estudo, 64 (17,8%) apresentaram recidiva tumoral. Destas, 34 (53,1%) foram sintomáticas, e 30 (46,9%), assintomáticas. A maioria das pacientes teve sua recidiva diagnosticada através do exame físico, tanto no grupo das pacientes sintomáticas (50%) como no das assintomáticas (66,7%) ($p = 0,274$). O citopatológico foi o responsável pela detecção da recidiva em somente um caso em ambos os grupos, correspondendo a 2,9 e 3,3%, respectivamente ($p = 0,999$). Os exames de imagem somam 10 casos (29,4%) dos diagnósticos nas pacientes sintomáticas e oito casos (26,6%) nas assintomáticas ($p = 0,770$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ou entre os diferentes métodos de detecção de recidiva. Ajustando para potenciais fatores de confusão, como a idade e o tipo de tratamento, também não houve associação. **Conclusão:** O grande sinalizador de recidiva tumoral neste estudo foi o exame físico. Nenhum dos exames coadjuvantes foi capaz de detectar as recorrências, tanto nas pacientes sintomáticas como nas assintomáticas. Esses resultados mostram a grande necessidade de estudos prospectivos que comparem a efetividade de diferentes regimes de seguimento que avaliem questões como a sobrevida global e qualidade de vida.

Palavras-chave: Câncer de colo uterino, recorrência, seguimento pós-tratamento.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero permanece como uma das malignidades mais comuns após o câncer de mama e é responsável por 471.000 casos/ano e 233.000 mortes pelo mundo. Quase 80% dos casos ocorrem em países menos desenvolvidos, enquanto que naqueles mais desenvolvidos é responsável por apenas 4% dos casos novos. No Brasil, estima-se 17.000 novos casos de câncer de colo uterino para o ano de 2012, com 17 casos para cada 100.000 mulheres^{1,2}.

Os dados da literatura atual sobre o valor dos procedimentos de seguimento pós-tratamento no câncer de colo de útero são relativamente pobres e apresentam dados controversos. Não existe protocolo de seguimento rigorosamente definido para pacientes com câncer de colo de útero. Ainda assim, após terminar o tratamento primário, essas pacientes geralmente são seguidas de acordo com protocolos relativamente uniformes. Elas são controladas a cada 3 meses no primeiro ano, de 4/4 meses no segundo, semestralmente do terceiro ao quinto ano e, após, anualmente. A cada visita, as pacientes são comumente investigadas quanto à sua história clínica recente, com exame ginecológico pélvico, enquanto o exame citopatológico (CP) da cúpula vaginal ou do colo residual, raio X de tórax, ecografia pélvica e tomografia computadorizada são realizados com intervalos variáveis e com indicações diferentes nas diversas instituições^{3,4}.

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel dos exames de seguimento (exame físico, citologia e exames de imagens) pós-tratamento de neoplasia de colo uterino no diagnóstico de recidivas assintomáticas e sintomáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Este é um estudo retrospectivo, tipo caso-controle, realizado com as pacientes atendidas no ambulatório de oncologia genital do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram revisados todos os prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino desde 1985 até 2010. Neste período, houve um total de 359 pacientes elegíveis para o estudo, sendo 64 destas com recidiva tumoral.

Após a seleção das pacientes, foi realizada uma revisão das fichas hospitalares e ambulatoriais com o preenchimento de um instrumento de pesquisa, com identificação da paciente – registro na pesquisa e no HCPA, data de nascimento e cor, data da primeira consulta no Serviço de Oncologia Genital, tipo histológico do tumor, estadiamento, tratamento realizado, data do término do tratamento, tempo para realização de primeira consulta de seguimento pós-tratamento, número de consultas de seguimento e presença ou não de recidiva.

As pacientes identificadas com recidiva foram revisadas uma segunda vez, e um novo questionário foi preenchido. Neste segundo instrumento de pesquisa, foi identificada a data do diagnóstico da recorrência, se esta era sintomática ou assintomática, método de detecção da recidiva, local da recorrência, tratamento realizado, término do tratamento, data da primeira consulta após o término do tratamento, número de consultas realizadas, se a paciente foi ou não a óbito e quanto tempo após o diagnóstico da recidiva o óbito ocorreu.

As pacientes eram excluídas caso não apresentassem câncer invasor, se o seguimento pós-tratamento fosse inferior a 2 anos, quando o tratamento e/ou acompanhamento não estivesse sendo realizado no ambulatório de oncologia genital do HCPA e casos de prontuários incompletos.

Aspectos éticos

Este projeto está de acordo ética e metodologicamente com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e foi submetido ao Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA. Os autores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados. O projeto foi aprovado em janeiro de 2010 pelo GPPG sob o número 09-109.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com a ajuda do programa SPSS v.18.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais, e as

quantitativas, por média e desvio padrão, quando a sua distribuição foi simétrica ou mediana, e intervalo interquartil, quando assimétrica. Para associar as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado com correção de Yates ou o teste exato de Fisher. No caso das variáveis quantitativas com distribuição simétrica, usou-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Já as variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dados retrospectivos foram coletados de 359 pacientes, com idade média de 45,6 anos e desvio padrão de 13,6 anos. A maioria das pacientes, 323 (90,0%), era de cor branca.

Quanto à frequência dos estadiamentos, 136 pacientes (38%) se apresentaram com estágio IB1, seguidas de 17% com estadiamento IIB e 17,3% IIIB. Os outros estadiamentos foram menos prevalentes (Tabela 1). Com relação aos tipos histológicos, 285 (79,4%) pacientes apresentaram tumor do tipo epidermoide; 56 (15,6%), adenocarcinoma; e 18 (5,0%), outros tipos.

A respeito do tratamento realizado, 201 (56,1%) fizeram cirurgia. Houve 43 (11,9%) pacientes que realizaram somente radioterapia e 112 (31,19%) submetidas a quimiorradioterapia. A mediana do número de consultas realizadas após o tratamento foi de 11 (intervalo interquartil 5-23). A mediana de tempo entre o término do tratamento e a primeira consulta foi de 1 mês (intervalo interquartil 1-2).

Das pacientes estudadas, 64 (17,8%) apresentaram recidiva tumoral. Destas, 34 (53,1%) eram sintomáticas, e 30 (46,9%), assintomáticas. Não houve diferença em relação à idade em ambos os grupos, com uma média de 43,3 anos para as pacientes sintomáticas e de 46,4 para as assintomáticas. Houve um predomínio de raça branca entre as pacientes dos dois grupos, sendo 91,2% nas pacientes sintomáticas e 80% nas assintomáticas. Com relação aos tipos histológicos, o tumor epidermoide foi o mais prevalente em ambos os grupos, com uma taxa de 73,5% no grupo das sintomáticas e de 70% no das assintomáticas. Já o adenocarcinoma apresentou prevalência de 17,6 e 16,7%, respectivamente. Quando nos referimos ao tratamento realizado, cerca de 50%

das pacientes realizaram tratamento cirúrgico no grupo das pacientes sintomáticas; e essa taxa foi de 40% no grupo das assintomáticas (Tabela 2).

Ao compararmos o estadiamento das pacientes sintomáticas e assintomáticas, identificamos uma maior prevalência de pacientes com estágio clínico IIB em ambos os grupos, com 26,5 e 20%, respectivamente. O estágio IIB também apresentou maior número de pacientes, com 20,6 no grupo das pacientes sintomáticas e 20% no das assintomáticas (Tabela 3).

A mediana de consulta de seguimento após o tratamento foi de 1 mês para os dois grupos, sendo que a média de consultas realizadas foi de seis para o grupo das pacientes sintomáticas e de sete para o das assintomáticas. O local mais comum de recidiva foi a cúpula vaginal em ambos os grupos, com 19 e 21 casos, respectivamente (Tabela 2).

Das 64 pacientes das quais obtivemos dados a respeito da recorrência, vimos que 37 (10,3%) tiveram exame físico alterado; quatro (6,3%), raio X de tórax alterado; nove (14,1%), tomografia computadorizada abdominal alterada; uma (1,6%), ecografia abdominal alterada; quatro (6,3%), cintilografia óssea alterada; duas (3,1%), CP positivo; uma (1,6%), colposcopia alterada; e seis (9,4%), algum outro exame alterado que detectou a recidiva tumoral.

Na nossa revisão, identificamos que a maioria das pacientes teve sua recidiva diagnosticada através do exame físico, tanto no grupo das pacientes sintomáticas (50%) como no das assintomáticas (66,7%) ($p = 0,274$). O CP foi o responsável pela detecção da recidiva em somente um caso em ambos os grupos, correspondendo a 2,9 e 3,3%, respectivamente ($p = 0,999$). Os exames de imagem (raio X de tórax, tomografia abdominal, ecografia abdominal, cintilografia óssea) somam 10 casos (29,4%) dos diagnósticos nas pacientes sintomáticas e oito casos (26,6%) nas assintomáticas ($p = 0,770$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ou entre os diferentes métodos de detecção de recidiva. Vimos que não houve associação estatisticamente significativa entre os exames positivos e o fato de a recidiva ser sintomática ou assintomática (Tabela 4). Ajustando para potenciais fatores de confusão, como a idade e o tipo de tratamento, também não houve associação.

Tampouco encontramos associação estatisticamente significativa entre o local de recidiva e o tipo histológico ($p = 0,700$), assim como não houve associação

estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento (cirúrgico ou não cirúrgico) e local da recidiva ($p = 0,257$).

Obtivemos dados relacionados a mortalidade de 53 entre as 64 pacientes com recidiva. Destas, 30 mulheres (56,6%) foram a óbito durante o período de seguimento pós-diagnóstico da recorrência tumoral. Houve descrição de 13 óbitos no grupo das pacientes sintomáticas e de 17 no das assintomáticas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Figura 1). Em relação às características dessas pacientes, não houve diferença entre os tempos de óbito de pacientes sintomáticas e assintomáticas, assim como não houve diferença a respeito do local de recidiva do tumor (Tabela 5).

DISCUSSÃO

No nosso estudo, vimos que 44,2% das pacientes recidivaram no primeiro ano, e 65,4%, até o segundo ano. Além disso, a maioria das mulheres teve sua recidiva diagnosticada através do exame físico em ambos os grupos, não havendo diferença significativa tanto no grupo das pacientes sintomáticas como no das assintomáticas.

Aproximadamente 50% das pacientes com câncer de colo de útero recorrente têm suas condições diagnosticadas com o retorno da doença no primeiro ano de seguimento, e 75%, no segundo ano. O diagnóstico precoce pode afetar essas recorrências, que podem ser curáveis – como as recidivas locais/centrais envolvendo a cérvix, vagina, bexiga, reto e/ou paramétrio após quimioirradiação – e tratadas com exenteração pélvica ou aquelas recorrências pulmonares assintomáticas que parecem ter um prognóstico favorável após tratamento cirúrgico. No entanto, ainda não está provado que a detecção precoce da recorrência seja benéfica para a sobrevida; dessa forma, a vantagem clínica de um programa de seguimento intensivo ainda não foi demonstrada, e a definição de roteiros específicos para o acompanhamento de pacientes com esse tipo de câncer ainda é controversa⁵.

O boletim do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre câncer de colo de útero⁶ e a ACOG⁷ estão de acordo sobre a periodicidade do seguimento (a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos e 6/6 meses até o quinto ano) e a respeito do raio X de tórax (uma vez ao ano); o NCCN sugere que a coleta do CP seja feita a cada visita,

enquanto que a ACOG sugere uma coleta anual. A Sociedade Italiana de Ginecologia e Obstetrícia⁸ sugere consulta, CP e exames de sangue rotineiros de 4/4 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses até o quinto ano. No entanto, esses consensos são baseados em estudos retrospectivos que têm alguns vieses, como *lead time bias*, onde a antecipação diagnóstica simplesmente estende o tempo de sobrevida no qual a paciente sabe da doença, e *length-time bias*, onde pacientes com doença de progressão lenta estão mais suscetíveis a ter suas condições diagnosticadas por testes de rastreamento; nesses estudos, a maior parte das pacientes são sintomáticas no momento do diagnóstico da recidiva⁵.

O nosso estudo refletiu a realidade estatística mostrada nos diferentes estudos. Cerca de metade das pacientes estava assintomática no momento do diagnóstico da recidiva. A grande maioria das pacientes teve sua recorrência diagnosticada através do exame físico, independente de ser sintomática ou não. O estadiamento, o tratamento realizado e o tipo histológico não foram fatores relacionados à recidiva dessas pacientes. Não obtivemos acesso a respeito de tamanho tumoral, invasão de estroma, comprometimento de linfonodos e outros fatores prognósticos no nosso estudo, já que muitas pacientes foram tratadas com radioterapia ou quimiorradioterapia, não tendo peça de anatomopatológico; porém, tampouco há na literatura referência à influência desses fatores na recidiva, persistência e sobrevida.

Embora o número de recorrências assintomáticas seja menor na maior parte dos estudos⁹⁻¹¹, os resultados sugerem que a detecção de recorrências assintomáticas esteja associada com sobrevida global prolongada e sobrevida desde o tempo da detecção inicial da recidiva. É certamente possível que uma parte das pacientes assintomáticas tenha uma doença mais indolente e uma maior probabilidade de detecção durante os intervalos de rastreamento. Esse grupo pode ter uma sobrevida melhor devido à presença de um tumor menos agressivo em termos biológicos.

O nosso estudo, ao contrário dos dados acima, embora com informações restritas relacionadas a óbito, mostrou não haver diferença significativa na frequência de óbito entre as pacientes sintomáticas e assintomáticas, bem como no tempo entre a detecção da doença e o óbito. Ao analisarmos as características dos grupos, também não houve diferenças significativas em relação ao local da recidiva do tumor.

Foi sugerido que o uso rotineiro de consultas de seguimento pode, de fato, atrasar a detecção de recidivas porque algumas mulheres aguardam a apresentação dos sintomas até sua próxima consulta agendada^{12,13}. Existem tentativas de se realizar um estudo multicêntrico randomizado comparando seguimento rotineiro com um sistema aberto (onde as pacientes têm a liberdade de consultar ao apresentarem um sintoma)¹¹. Como parece que o objetivo primário de um programa de seguimento de detectar precocemente doença recorrente e, como consequência, melhorar a sobrevida dessas pacientes não está sendo atingido, outras razões para o acompanhamento estão sendo consideradas. A detecção e o manejo de complicações do tratamento, suporte psicológico e coleta de dados para pesquisa podem justificar a necessidade de manter essa prática clínica. O papel do seguimento em grupos de alto risco, como pacientes com linfonodos positivos ou tumores com diâmetros maiores, para quem deveria ser oferecido um programa de acompanhamento mais intenso, ainda não está completamente compreendido, mas pode representar um novo campo de pesquisa para implementar ensaios clínicos multicêntricos.

Na nossa revisão, não foi identificada diferença no diagnóstico precoce e sobrevida das pacientes submetidas a tomografia computadorizada (TC) abdominal e outros exames de imagem, independente de serem sintomáticas ou não, corroborando os dados apresentados pela literatura. As novas técnicas de imagem disponíveis em combinação com o uso de marcadores tumorais poderiam mudar a abordagem e a detecção precoce da doença recorrente e podem ter um impacto significativo na sobrevida que ainda precisa ser demonstrado. Não existe ainda protocolo baseado em evidências sobre imagem de metástase tumoral e/ou recidiva em câncer de colo de útero. Em uma pesquisa para metástases hepáticas ou pulmonares, a TC é o exame de imagem preferido; em uma busca por metástases ósseas, a cintilografia óssea é considerada o padrão-ouro. A ressonância magnética apresenta especificidade aumentada na detecção de doença recorrente; no entanto, as mudanças após irradiação precoce permanecem um problema, e a tomografia por emissão de pósitron (PET) pode ser útil em aumentar a especificidade e sensibilidade na detecção de recidiva nesses casos. Foi sugerido que em pacientes com suspeita de recorrência, como elevação do antígeno do carcinoma de células escamosas, na ausência de outros sinais de recorrência, PET/TC integradas podem mostrar boa localização anatômica e funcional

das lesões suspeitas e uma interpretação diagnóstica melhor, com impacto não só no manejo clínico e planejamento do tratamento das pacientes como também na sobrevida livre de doença.

O Serviço de Oncologia Genital do HCPA segue as orientações da ACOG e NCCN no que diz respeito ao seguimento pós-tratamento; no entanto, as pacientes têm liberdade de procurar a equipe médica e/ou emergência do hospital sempre que apresentarem alterações. O objetivo é antecipar o diagnóstico das recorrências e diminuir as complicações advindas do tratamento. Porém, como já descrito por estudos anteriores, muitas pacientes aguardam sua consulta já agendada para relatar sinais e sintomas, retardando, assim, o diagnóstico e terapia da recidiva ou persistência. Por outro lado, conforme mostram os resultados, mais da metade das pacientes com recorrência são assintomáticas. Esses dados nos levam a pensar que ainda não podemos dispensar as pacientes das consultas marcadas, pois embora se dissessem assintomáticas, mais de 60% das pacientes ainda foram diagnosticadas através do exame físico.

CONCLUSÃO

Após essa longa revisão, nosso trabalho confirma a grande necessidade de estudos prospectivos que comparem a efetividade de diferentes regimes de seguimento que avaliem questões como sobrevida global e qualidade de vida. A educação das pacientes a respeito dos sintomas, tanto aqueles relacionados à recidiva como os relativos ao tratamento, e consultas abertas, realizadas de acordo com a necessidade das pacientes, podem ser um modelo mais custo-efetivo de seguimento para tumores ginecológicos, em especial o câncer de colo de útero. Embora existam outros benefícios no acompanhamento pós-tratamento, programas de acompanhamento podem ser sugeridos para vários grupos de risco, baseados nos diferentes tratamentos primários, como cirurgia radical, tratamento adjuvante com quimiorradioterapia, radioterapia isolada, quimioterapia neoadjuvante e pacientes que receberam quimioirradiação.

Enquanto se objetiva a melhora do prognóstico oncológico das pacientes, talvez seja possível a realização de programas de seguimento mais individualizados, que se encaixem nas necessidades e expectativas das pacientes com câncer de colo de útero.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa - 2012. 2012 [Acessado em: 07 de agosto de 2012]; Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
3. Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004;15(2):218-223.
4. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl 1):S241-247.
5. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):194-201.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer. 2009 [Acessado em: 08 de agosto de 2012]; Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
7. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1409-1420.
8. Società italiana di Ginecologia e Ostetricia. Linee guida SIGO in Ginecologia Oncologica. 2012 [Acessado em: 08 de agosto de 2012]; Disponível em: <http://www.sigo.it>.
9. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(11):1156-1158.
10. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):187-193.
11. Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl 1):S150-154.

12. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348(25):2500-2507.
13. Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(5):349-353.

TABELAS DO ARTIGO**Tabela 1. Tabela descritiva da frequência dos estadiamentos**

Estadiamento	n = 358
IA1	10 (2,8)
IA2	11 (3,1)
IB1	136 (38,0)
IB2	30 (8,4)
IIA	28 (7,8)
IIB	61 (17,0)
IIIA	3 (0,8)
IIIB	62 (17,3)
IVA	12 (3,4)
IVB	5 (1,4)

Tabela 2. Tabela das características de pacientes sintomáticas e assintomáticas

Características	Recidiva sintomática n = 34	Recidiva assintomática n = 30	p
Idade	43,3±14,7	46,4±13,9	0,381
Cor branca	31 (91,2)	24 (80,0)	0,285
Tipo histológico			0,847
Epidermoide	25 (73,5)	21 (70,0)	
Adenocarcinoma	6 (17,6)	5 (16,7)	
Outros	3 (8,8)	4 (13,3)	
Tratamento cirúrgico	17 (50,0)	12 (40,0)	0,911
Tempo primeira consulta pós-tratamento	1 (1-3)	1 (1-2)	0,450
Número de consultas pós-tratamento	6 (3-11)	7 (3-15)	0,887
Local			0,632
Cúpula	19 (55,9)	21 (70,0)	
Pulmão	2 (5,9)	2 (6,7)	
Pelve	10 (29,4)	5 (16,7)	
Osso	3 (8,8)	2 (6,7)	

Variáveis categóricas descritas pelo n (%) e comparadas pelo teste qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fisher ajustado por idade e tratamento cirúrgico.

Variáveis quantitativas com distribuição simétrica descritas pela média ± desvio padrão e comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes.

Variáveis quantitativas com distribuição assimétrica descritas pela mediana (P25 a P75) e comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 3. Tabela descritiva dos estadiamentos do tumor segundo a recidiva

Estadiamento	Recidiva sintomática	Recidiva assintomática
	n = 34	n = 30
IA1	1 (2,9)	1 (3,3)
IA2	-	-
IB1	6 (17,6)	6 (20,0)
IB2	6 (17,6)	5 (16,7)
IIA	3 (8,8)	3 (10,0)
IIB	7 (20,6)	6 (20,0)
IIIA	2 (5,9)	-
IIIB	9 (26,5)	6 (20,0)
IVA	-	3 (10,0)
IVB	-	-

Dados descritos pelo n (%).

Tabela 4. Tabela comparativa do método de detecção da recidiva nas pacientes sintomáticas e assintomáticas

Método de detecção	Recidiva sintomática	Recidiva assintomática	p
	n = 34	n = 30	
Exame físico	17 (50)	20 (66,7)	0,274
Citopatológico	1 (2,9)	1 (3,3)	0,999
Raio X de tórax	2 (5,9)	2 (6,7)	0,999
Tomografia computadorizada abdominal total	5 (14,7)	4 (13,3)	0,999
Ecografia abdominal total	0 (0)	1 (3,3)	0,469
Cintilografia óssea	3 (8,8)	1 (3,3)	0,616
Colposcopia	1 (2,9)	0 (0)	0,999
Outros	5 (14,7)	1 (3,3)	0,202

Dados descritos pelo n (%).

Tabela 5. Tabela das características de pacientes sintomáticas e assintomáticas que foram a óbito

Características	Recidiva sintomática n = 13	Recidiva assintomática n = 17	p
Tempo de óbito	6 (2-19)	10 (5-17)	0,294
Local			0,567
Cúpula	7 (53,8)	12 (70,6)	
Pulmão	2 (15,4)	1 (5,9)	
Pelve	4 (30,8)	4 (23,5)	
Osso	0 (0)	0 (0)	

Variáveis categóricas descritas pelo n (%) e comparadas pelo teste qui-quadrado.

Variáveis quantitativas com distribuição assimétrica descritas pela mediana (P25 a P75) e comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

FIGURA DO ARTIGO**Figura 1. Gráfico da frequência de óbitos nos grupos**

7 ARTIGO EM INGLÊS

CERVICAL CANCER POST-TREATMENT FOLLOW-UP: CRITICAL ANALYSIS

Ingrid Hillesheim,¹ Lúcia Klimann,¹ Heleusa Monego,¹ Márcia Appel,¹ Karen Rolim,¹
Alessandra de Souza,¹ Ricardo dos Reis¹

¹Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Gynecologic Oncology Service, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Ingrid Hillesheim

Rua Ramiro Barcelos, 910/403

90035-001 – Porto Alegre-RS – Brazil

Phone: +55 51 33126688 / +55 51 99856640

Email: ingridrs@terra.com.br

ABSTRACT

Objective: To evaluate the role played by follow-up tests and examinations (physical examination, cytology and imaging exams) in diagnosing symptomatic and asymptomatic relapses after treatment for neoplasms of the cervix. **Materials and Methods:** Data were collected from medical records for all patients diagnosed with cervical cancer from 1985 to 2010. There were a total of 359 eligible patients during that period, 64 of whom had tumor relapses. The significance level adopted was 5%. **Results:** Sixty-four (17.8%) of the 359 patients investigated suffered tumor relapse. Thirty-four (53.1%) were symptomatic and 30 (46.9%) were asymptomatic. A majority of patients had tumor relapse diagnosed during physical examination, both among the symptomatic patients (50%), and the asymptomatic patients (66.7%) ($p = 0.274$). Cytopathology was responsible for detecting relapse in just 1 case in each group, corresponding to 2.9 and 3.3%, respectively ($p = 0.999$). Imaging exams detected 10 (29.4%) relapses among symptomatic patients and 8 cases (26.6%) among asymptomatic patients ($p = 0.770$). There were no statistically significant differences between the two groups or between the different methods of detecting relapses. There was still no association after adjustment for potential confounding factors such as age and type of treatment. **Conclusions:** Physical examination was the preeminent method for detecting tumor relapse in this study. None of the other tests or exams were capable of detecting relapses in both symptomatic and asymptomatic patients. These results highlight the urgent need for prospective studies that compare the efficacy of different follow-up regimes, analyzing factors such as global survival and quality of life.

Keywords: cervical cancer; follow-up after treatment; relapse.

INTRODUCTION

Cervical cancer remains one of the most common malignancies after breast cancer, and it is responsible for 471,000 cases per year and 233,000 deaths worldwide. Around 80% of cases occur in less developed countries, whereas in more developed nations it is only responsible for 4% of new cases. In Brazil, it is estimated that there will be 17,000 new cases of cervical cancer in 2012, which equates to 17 cases per 100 thousand women [1,2].

There is a relative paucity of up-to-date published data on the utility of different cervical cancer post-treatment follow-up procedures and the data that do exist are conflicting. There is no strictly defined follow-up protocol for invasive cervical cancer patients. Notwithstanding, after they have undergone primary treatment, these women are generally managed according to relatively uniform protocols. They are seen every 3 months during the first year, every 4 months during the second year, 6-monthly from the third to fifth years and annually thereafter. Patients are generally assessed for recent clinical history and undergo a pelvic gynecological examination at each consultation. Tests such as cytopathology of the vaginal vault or the cervical remnant, chest X-ray, ultrasound of the pelvis and computerized tomography of the pelvis are conducted at varying intervals and indications differ between institutions [3,4].

The objective of this study was to evaluate the role played by follow-up tests and examinations (physical examination, cytology and imaging exams) in diagnosing symptomatic and asymptomatic relapses after treatment for neoplasms of the cervix.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This was a retrospective case-control study of patients treated at the genital oncology clinic at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in Brazil. Medical records were reviewed for all patients diagnosed with cervical cancer from 1985 to 2010. There were a total of 359 eligible patients during that period, 64 of whom had tumor relapses.

Once the patients had been identified, hospital admission and outpatients records were reviewed to complete a data collection instrument covering patient identification

(as registered for the study and at the HCPA), date of birth and skin color, date of first consultation at the gynecological oncology department, histological tumor type, tumor stage, treatment prescribed, date of end of treatment, interval before first follow-up consultation after treatment, number of follow-up consultations and presence or absence of relapse.

The records for patients who had suffered relapses were reviewed a second time and a second data collection instrument was completed for each of them, recording the date recurrence was diagnosed, whether relapse was symptomatic or asymptomatic, the method used to detect relapse, site of recurrence, treatment given, date of end of treatment, date of first consultation after ending treatment, number of consultations, whether patient died and the interval between diagnosis of relapse and death, where applicable.

Patients were excluded if they did not have invasive cancer, if post-treatment follow-up was less than 2 years, if treatment and/or follow-up were not provided at the HCPA genital oncology clinic or if medical records were missing information.

Ethical considerations

This project is in compliance both ethically and methodologically with the regulatory directives and standards on research involving human beings contained in National Health Council resolution 196/96 and was analyzed by the Research and Post-Graduate Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The authors signed a data usage declaration. The project was approved in January 2010 under protocol number 09-109.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the aid of SPSS v.18.0. Categorical variables are described using frequencies and percentages, quantitative variables with symmetrical distribution are expressed as means with standard deviations and asymmetrical distributions are given as medians and interquartile ranges. Categorical variables were tested for associations using the chi-square test with Yates' correction or

Fisher's exact test. Where quantitative variables had symmetrical distribution, Student's *t* test for independent samples was used and where distribution was asymmetrical, variables were compared using the Mann-Whitney test. A 5% significance level was adopted.

RESULTS

Retrospective data were collected on 359 patients. Mean age was 45.6 years and the standard deviation was 13.6 years. The majority of patients were white (n = 323, 90.0%).

The most frequent tumor stages were IB1, in 136 patients (38%), IIB (17%) and IIIB (17.3%). Other stages were less prevalent (Table 1). With regard to histological tumor types, 285 (79.4%) patients had epidermoid tumors, 56 (15.6%) had adenocarcinomas, and 18 (5.0%) had other types of tumor.

With relation to type of treatment, 201 (56.1%) patients underwent surgery, 43 (11.9%) patients had radiotherapy only and 112 (31.19%) were given radiotherapy and chemotherapy.

The median number of post-treatment consultations was 11 (interquartile range: 5-23 consultations). Median time between end of treatment and first follow-up consultation was 1 month (interquartile range: 1-2 months).

Sixty-four (17.8%) of the patients suffered tumor relapse. Thirty-four (53.1%) of them were symptomatic and 30 (46.9%) were asymptomatic. The two groups did not differ in terms of age, with mean age of 43.3 for symptomatic patients and 46.4 for asymptomatic patients. White patients predominated in both groups, at 91.2% of the symptomatic patients and 80% of the asymptomatic patients. Epidermoid tumor was the most prevalent histological tumor type in both groups, accounting for 73.5% of the symptomatic group and 70% of the asymptomatic patients. Adenocarcinoma prevalence rates were 17.6% and 16.7% respectively.

Moving on to the treatments given, around 50% of the symptomatic and 40% of the asymptomatic patients underwent surgery (Table 2).

Analysis of tumor staging for the symptomatic and asymptomatic patients showed that IIIB had the greatest prevalence among patients in both groups, with 26.5

and 20%, respectively. Stage IIB also affected a significant proportion of patients: 20.6% of the symptomatic patients and 20% of the asymptomatic patients (Table 3).

Median interval from treatment to first follow-up consultation was 1 month in both groups and the mean number of consultations was six for symptomatic patients and seven for the asymptomatic patients. The most common relapse site was the vaginal vault in both groups, accounting for 19 and 21 cases, respectively (Table 2).

We found that 37 (10.3%) of the 64 patients for whom data on recurrence were available had abnormal findings on physical examination, 4 (6.3%) had abnormal chest X-rays, 9 (14.1%) had abnormal abdominal computerized tomography scan results, 1 (1.6%) had abnormal abdominal ultrasound findings, 4 (6.3%) had abnormal bone scintigraphy results, 2 (3.1%) had positive cytopathology results, 1 (1.6%) had abnormal colposcopy findings and 6 (9.4%) had an abnormality in some other test, leading to detection of the tumor relapse.

In our review, we found that the majority of patients' relapses were diagnosed by physical examination, both among the symptomatic patients (50%), and among the asymptomatic group (66.7%) ($p = 0.274$). Cytopathology detected relapse in just 1 case in each group, corresponding to 2.9 and 3.3%, respectively ($p = 0.999$). Imaging exams (chest X-ray, abdominal tomography, abdominal ultrasound and bone scintigraphy) detected 10 (29.4%) of the cases diagnosed among symptomatic patients and 8 (26.6%) of the cases among asymptomatic patients ($p = 0.770$). There were no statistically significant differences between groups or between different methods of detecting relapse. We also observed that there was no statistically significant link between positive tests and whether a relapse was symptomatic or asymptomatic (Table 4). There were still no associations after adjustment for confounding factors such as age and type of treatment.

We did not observe and statistically significant associations between relapse site and histological type ($p = 0.700$) and neither did we detect any statistically significant associations between type of treatment (surgery or others) and relapse site ($p = 0.257$).

We were able to obtain data on mortality for 53 of the 64 relapsed patients. Thirty of these women (56.6%) died during follow-up after tumor recurrence was diagnosed. There were 13 deaths recorded among the symptomatic patients and 17 in the asymptomatic group. There was no statistically significant difference between these

two groups (Figure 1). With relation to these patients' characteristics, there was no difference between symptomatic and asymptomatic patients in terms of time to death or tumor relapse site. (Table 5)

DISCUSSION

In this study we observed that 44.2% of patients relapsed in the first year and 65.4% by the end of the second year. Additionally, the majority of women's relapses were diagnosed by physical examination in both groups and there was no significant difference in either the symptomatic group or the asymptomatic group.

Approximately 50% of patients with recurrent cervical cancer have the condition diagnosed when the disease re-emerges during the first year of follow-up and 75% are diagnosed by the end of the second year. Early diagnosis can have an impact on those recurrences that may be curable, such as local/central relapses after chemoradiation involving the cervix, vagina, bladder, rectum and/or parametrium, that can be treated with pelvic exenteration, or asymptomatic pulmonary recurrences that appear to have favorable prognosis after treatment with surgery. Notwithstanding, it has not yet been proved whether or not early detection of recurrence is beneficial to survival, meaning that clinical advantages of intensive follow-up programs have not been demonstrated and the definition of specific protocols for the follow-up of patients with this type of cancer is still the subject of disagreement [5].

Both the National Comprehensive Cancer Network's guidelines on cervical cancer [6] and the American College of Obstetricians and Gynecologists' recommendations [7] agree on the frequency of follow-up appointments (every 3-4 months for the first 2 years and 6-monthly from the fifth year onwards) and chest X-rays (once a year), but the NCCN suggests samples be taken for cytopathology at every visit, whereas ACOG recommends every 12 months. The Italian gynecology and obstetrics society [8] suggests consultation, cytopathology, and routine blood tests every 4 months for the first 2 years and every 6 months up to the end of the fifth year. Notwithstanding, these consensus statements are based on retrospective studies that suffer from certain biases, including lead time bias, by which early diagnosis simply extends the survival time during which the patient is aware of the disease, and length-

time bias, by which patients with slowly developing diseases are more likely to be diagnosed by screening tests: in these studies the majority of patients are symptomatic at the point of diagnosis of relapse [5].

Our study reflects the same statistical picture painted by other studies. Around half of the relapsed patients were asymptomatic at diagnosis of relapse. The great majority of patients' recurrences were diagnosed by physical examination, irrespective of whether or not they were symptomatic. Neither tumor stage nor histological type were linked to relapse in this sample. We did not have access to data on tumor size, stroma invasion, lymph node involvement or other prognostic factors because many of these patients were treated with radiotherapy or chemoradiotherapy, meaning that there were no specimens for pathoanatomical analysis. Notwithstanding, there are no references in the literature to these factors influencing relapse, persistence or survival.

Although the majority of other studies report a lower number of asymptomatic recurrences [9-11], these results suggest that detection of asymptomatic recurrences is associated with longer global survival and survival from initial detection of relapse. It is certainly possible that a proportion of asymptomatic patients have more indolent forms of the disease and a higher likelihood of detection in screening tests. This subset may have better survival because their tumors are less aggressive in biological terms.

In contrast with the results described above, although our study is based on limited information related to mortality, we did not detect any significant difference between symptomatic and asymptomatic patients in terms of mortality rate or in terms of the time between detection of the disease and death, among those who did not survive. We also found no significant differences in relation to tumor relapse site when we analyzed the characteristics of the groups.

It has been suggested that routine follow-up consultations may actually delay relapse detection because some women wait until their next scheduled appointment before presenting with symptoms [12,13]. There are attempts to conduct a multicenter randomized study comparing routine follow-up with an open system in which patients are at liberty to consult if they detect a symptom [11]. Since it appears that follow-up programs' primary objective of early detection of recurrent disease, with consequent improvement in patient survival, is not being achieved, other reasons for follow-up are being considered. Detection and management of treatment complications, psychological

support and data collection for research may justify a need to continue this clinical practice. Furthermore, the role of follow-up of high-risk groups, such as patients with positive lymph nodes or large diameter tumors who need more intensive follow-up, is not yet fully understood, but may be a new research avenue for conducting multicenter clinical trials.

In our review, we did not detect differences in timely diagnosis and survival between patients who underwent abdominal CT scans and those given other imaging exams, irrespective of whether they were symptomatic, which is in agreement with published literature. New imaging techniques that can be used in combination with tumor markers may change the approach to early detection of recurrent disease and could have a significant impact on survival, although this remains to be demonstrated. There is not yet a protocol for cervical cancer based on image evidence of tumor metastasis and/or relapse. When screening for metastases in the liver or lungs, CT is the imaging exam of choice and when trying to detect bone metastases, scintigraphy is considered the gold standard. Magnetic resonance has high specificity for detection of recurrent disease, but changes after early irradiation remain a problem and it appears that positron emission tomography (PET) may be useful for increasing specificity and sensitivity, when screening for relapse in such cases. It has been suggested that when there is a suspicion of recurrence, such as when squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) levels are elevated in the absence of other signs of recurrence, combined PET/CT can offer good anatomic and functional location of suspect lesions and better diagnostic interpretation, meaning it can impact not only on clinical management and treatment planning, but also on disease-free survival.

The genital oncology department at the HCPA follows the ACOG and NCCN recommendations in terms of post-treatment follow-up, but patients are also at liberty to seek the treating team or emergency services at the hospital if they notice anything unusual. The objective is to bring forward diagnosis of recurrences and reduce complications caused by treatment. However, as has been reported in previous studies, many patients wait until their appointment to report signs and symptoms, thereby delaying diagnosis and treatment of relapse or persistence. On the other hand, as the results show, more than half of the patients with a recurrence were asymptomatic. These data lead us to consider that we cannot dispense with routine scheduled consultations,

since more than 60% of relapsed patients who self-reported as asymptomatic were diagnosed on the basis of physical examination.

CONCLUSIONS

At the end of this extended review, our results confirm the great need for prospective studies comparing the efficacy of different follow-up regimes and analyzing issues such as global survival and quality of life. A combination of educating patients about symptoms, whether related to relapse or treatment, and open consultations according to patient need may be a more cost-effective follow-up model for gynecological tumors, particularly cervical cancer. Although post-treatment follow-up offers additional benefits beyond early diagnosis, a variety of different follow-up programs could be proposed for different risk groups, based on different primary treatments, such as radical surgery, adjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy, radiotherapy in isolation, neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation.

While efforts are ongoing to improve patients' oncological prognosis, it may be possible to create more individualized follow-up programs that are better suited to the requirements and expectations of cervical cancer patients.

References

- [1] Instituto Nacional do Câncer. Estimativa - 2012. 2012: Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- [3] Morice P, Deyrolle C, Rey A, *et al.* Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15(2): 218-23.
- [4] Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S241-7.
- [5] Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, *et al.* Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(2): 194-201.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer. 2009: Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- [7] ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1409-20.
- [8] Società italiana di Ginecologia e Ostetricia. Linee guida SIGO in Ginecologia Oncologica. 2012: Available from: <http://www.sigo.it>.
- [9] Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(11): 1156-8.
- [10] Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, *et al.* Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2): 187-93.
- [11] Zola P, Fuso L, Mazzola S, *et al.* Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S150-4.
- [12] Lardinois D, Weder W, Hany TF, *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500-7.

- [13] Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(5): 349-53.

TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS**Table 1. Table of frequencies of tumor stages.**

Stage	N = 358
IA1	10 (2.8)
IA2	11 (3.1)
IB1	136 (38.0)
IB2	30 (8.4)
IIA	28 (7.8)
IIB	61 (17.0)
IIIA	3 (0.8)
IIIB	62 (17.3)
IVA	12 (3.4)
IVB	5 (1.4)

Table 2. Characteristics of symptomatic and asymptomatic relapsed patients.

Characteristics	Symptomatic relapse n = 34	Asymptomatic relapse n = 30	p
Age	43.3 ± 14.7	46.4 ± 13.9	0.381
White skin	31 (91.2)	24 (80.0)	0.285
Histological type			0.847
Epidermoid	25 (73.5)	21 (70.0)	
Adenocarcinoma	6 (17.6)	5 (16.7)	
Other	3 (8.8)	4 (13.3)	
Treated with surgery	17 (50.0)	12 (40.0)	0.911
Interval to first consultation after treatment	1 (1 to 3)	1 (1 to 2)	0.450
Number of post-treatment consultations	6 (3 to 11)	7 (3 to 15)	0.887
Site			0.632
Vault	19 (55.9)	21 (70.0)	
Lung	2 (5.9)	2 (6.7)	
Pelvis	10 (29.4)	5 (16.7)	
Bone	3 (8.8)	2 (6.7)	

Categorical variables given as n (%) and compared using the chi-square test with Yates' correction or Fisher's exact test adjusted for age and surgical treatment. Quantitative variables with symmetrical distribution given as mean ± standard deviation and compared using Student's *t* test for independent samples. Quantitative variables with asymmetrical distribution are given as median (P25 to P75) and compared using the Mann-Whitney test.

Table 3. Tumor stages against relapse type.

Stage	Symptomatic relapse n = 34	Asymptomatic relapse n = 30
IA1	1 (2.9)	1 (3.3)
IA2	-	-
IB1	6 (17.6)	6 (20.0)
IB2	6 (17.6)	5 (16.7)
IIA	3 (8.8)	3 (10.0)
IIB	7 (20.6)	6 (20.0)
IIIA	2 (5.9)	-
IIIB	9 (26.5)	6 (20.0)
IVA	-	3 (10.0)
IVB	-	-

Data given as n (%)

Table 4. Method of relapse detection against relapse type.

Detection method	Symptomatic relapse n = 34	Asymptomatic relapse n = 30	p
Physical examination	17 (50)	20 (66.7)	0.274
Cytopathology	1 (2.9)	1 (3.3)	0.999
Chest X-ray	2 (5.9)	2 (6.7)	0.999
Full abdominal CT	5 (14.7)	4 (13.3)	0.999
Full abdominal ultrasound	0 (0)	1 (3.3)	0.469
Bone scintigraphy	3 (8.8)	1 (3.3)	0.616
Colposcopy	1 (2.9)	0 (0)	0.999
Others	5 (14.7)	1 (3.3)	0.202

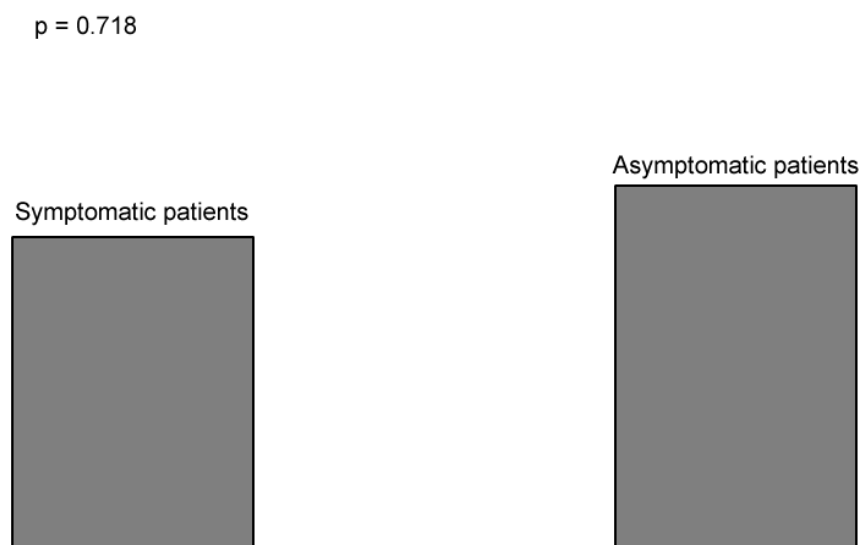
Data given as n (%).

Table 5. Characteristics of symptomatic and asymptomatic patients who died during follow-up.

Characteristics	Symptomatic relapse n = 13	Asymptomatic relapse n = 17	p
Time to death	6 (2 to 19)	10 (5 to 17)	0.294
Site			0.567
Vault	7 (53.8)	12 (70.6)	
Lung	2 (15.4)	1 (5.9)	
Pelvis	4 (30.8)	4(23.5)	
Bone	0 (0)	0 (0)	

Categorical variables given as n (%) and compared using the chi-square test.

Quantitative variables with asymmetrical distribution given as median (P25 to P75) and compared using the Mann-Whitney test.

FIGURA DO ARTIGO EM INGLÊS**Figure 1. Frequencies of deaths among symptomatic and asymptomatic patients.**

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à sua alta incidência e prevalência, especialmente em países em desenvolvimento e populações com pouco acesso aos serviços de saúde, o câncer de colo uterino é objeto de diversos estudos e pesquisas. Embora não se tenha definido o melhor protocolo de seguimento das pacientes tratadas para carcinoma invasor, é preciso insistir com objetivo de melhora na sobrevida e qualidade de vida dessas pacientes.

Aproximadamente 50% das pacientes com câncer de colo de útero recorrente têm suas condições diagnosticadas com o retorno da doença no primeiro ano de seguimento, e 75%, no segundo ano. O diagnóstico precoce pode afetar essas recorrências, que podem ser curáveis – como as recidivas locais/centrais envolvendo a cérvix, vagina, bexiga, reto e/ou paramétrio após quimioirradiação – e tratadas com exenteração pélvica, ou aquelas recorrências pulmonares assintomáticas que parecem ter um prognóstico favorável após tratamento cirúrgico. No entanto, ainda não está provado que a detecção precoce da recorrência seja benéfica para a sobrevida; dessa forma, a vantagem clínica (custo/benefício) de um programa de seguimento intensivo ainda não foi demonstrada, e a definição de roteiros específicos para o acompanhamento de pacientes com esse tipo de câncer ainda é controversa.

Diversos programas de acompanhamento poderiam ser sugeridos para vários grupos de risco, baseados nos diferentes tratamentos primários, como cirurgia radical, tratamento adjuvante com quimiorradioterapia, radioterapia isolada, quimioterapia neoadjuvante e pacientes que receberam quimioirradiação.

As perspectivas, na atualidade, se voltam mais para a prevenção, com o uso das vacinas contra o papilomavírus humano. No entanto, o preço elevado e a deficiência de programas de rastreio e prevenção tornam essa realidade inviável nos países em desenvolvimento, onde a prevalência da doença é maior.

Com relação aos exames pós-tratamento, a realidade de recursos limitados sugere que o CP contínuo seja questionado. Análises custo-efetivas comparando as diferentes estratégias de acompanhamento, incluindo citologia líquida, exame físico, educação das pacientes sobre os sintomas e PET ou TC ou ambas são necessárias.

Estudos prospectivos de acompanhamento também são necessários para examinar novas estratégias para a detecção precoce da recidiva.

A ideia de um seguimento individualizado de acordo com as necessidades e expectativas das pacientes, bem como em concordância com a realidade das instituições e países, talvez seja uma estratégia a ser avaliada em um estudo de custo-efetividade.

9 ANEXOS

ANEXO A

FICHA DE COLETA DE DADOS

Número da paciente na pesquisa: _____

Registro HCPA: _____

Data de nascimento / Idade: _____

Cor: 1 Branca 2 Preta 3 Mestiça

Data da primeira consulta: _____

Tipo histológico:

1 Epidermoide/Escamoso 2 Adenocarcinoma 3 Adenoescamoso

4 Indiferenciado 5 Pequenas células/Neuroendócrino 6 Outros

Estadiamento da doença:

1 IA1 2 IA2 3 IB1 4 IB2 5 IIA 6 IIB 7 IIIA 8 IIIB 9 IVA 10 IVB

Tratamento realizado:

1 Cirurgia 2 Cirurgia + RXT 3 RXT 4 RXT e QMT

5 RT + QT + CIR 6 Outros

Data do término:

Em quanto tempo realizou a primeira consulta pós-tratamento? () meses

Número de consultas pós-tratamento (total):

Recorrência: 0 Não 1 Sim

Data do DIAGNÓSTICO da recorrência:

TIPO de recorrência: 1 Sintomática 2 Assintomática

MÉTODO de detecção:

1 Exame físico 2 RX de tórax 3 TC abdômen total 4 Ecografia abdominal total

5 RNM abdominal total 6 Cintilografia óssea 7 CP FSV/ COLO 8 Colposcopia

9 Outros

LOCAL da recidiva:

1 Cúpula/ FSV 2 Pulmão 3 Pelve 4 Osso

Tratamento realizado:

1 Cirurgia 2 Cirurgia + RXT 3 RXT 4 RXT e QMT 5 RT + QT + CIR

6 Conforto 7 Nefrostomia 8 QT paliativa 9 QT + cirurgia

Término do tratamento: ___data ou 88 (não se aplica) ou 99 (ignorado) ou 77 (não fez)

1ª consulta pós-tratamento: () meses ou **88** (não se aplica) ou **99** (ignorado) ou **77** (não fez)

Nº consultas (total): ___ ou **88** (não se aplica) ou **99** (ignorado) ou **77** (não fez)

Óbito: 0 não 1 sim **88** (não se aplica) ou **99** (ignorado)

Tempo de óbito após diagnóstico de recidiva: () meses ou **88** (não se aplica) ou **99** (ignorado)