

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 1 • 2017



**RASTREIO, DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DO CÂNCER
DE COLO DE ÚTERO***

*Este texto faz parte das Séries, Orientações e Recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e os autores são membros da Comissão Nacional Especializada de Ginecologia Oncológica.



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Marcelo Burlá

Diretor Administrativo

Corintio Mariani Neto

Diretor Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

COMISSÃO NACIONAL DE GINECOLOGIA ONCOLÓGICA

Presidente

Jesus Paula Carvalho

Vice-Presidente

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Secretário

Ricardo dos Reis

Membros

Francisco José Cândido dos Reis

Gustavo Fernandes

Heloisa de Andrade Carvalho

Luis Otávio Zanatta Sarian

Maria Inez Gadelha

Maurício Augusto Silva Magalhães Costa

Patrícia Prolla

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Suzana Arenhart Pessini

Wagner José Gonçalves

Walquiria Quida Salles Pereira Primo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. --
São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e
Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. v. 1, n. 2, jan. 2016.

1.Neoplasias 2.Neoplasias do colo do útero 3.Prevenção 4.Diag-
nóstico 5.Tratamento 6.Cirurgia 7.Quimioterapia 8.Radioterapia

ISSN 2525-6416

NLM WP480

ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO SOBRE RASTREIO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Apresentação

A incidência estimada de câncer do colo do útero no Brasil no ano de 2016 foi de 16.340 casos, e existem grandes diferenças regionais na incidência da doença. O fator de risco mais importante para o desenvolvimento deste câncer é a presença do vírus HPV (human papillomavirus) com seus subtipos oncogênicos, além de outros fatores.

O tumor de colo uterino se apresenta na sua fase inicial, de uma forma assintomática ou pouco sintomática, fazendo com que muitas pacientes não procurem ajuda no início da doença. Por esta razão é muito importante a vigilância contínua, através de medidas de prevenção e rastreamento. A prevenção do câncer invasivo do colo do útero é feita por medidas educativas, vacinação, rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões subclínicas. No Brasil as vacinas para prevenção do HPV já fazem parte do calendário vacinal desde 2013, totalmente gratuito, para meninas de 9 a 13 anos.

Existem várias maneiras de rastrear o câncer de colo, mas o método ouro de diagnóstico do câncer de colo uterino é dado pela histologia, que pode ser realizada através de uma biopsia direta da lesão ou, em casos de lesão endocervical, através da conização de colo uterino ou curetagem do canal endocervical.

A sua mortalidade em nosso país ainda é alta, tendo sido estimado, em 2013, 5.430 mortes. A sobrevida em cinco anos para esse tipo de câncer obteve melhora ao longo dos anos e no Brasil, para o período de 2005 a 2009, ficou em torno de 61%.

Pela sua importância médico-social e pelo papel que os ginecologistas e obstetras podem desempenhar no sentido de reduzir as taxas de incidência e mortalidade do câncer de colo, este tema não poderia faltar na série temática Orientações & Recomendações FEBRASGO.

A Comissão Nacional Especializada de Oncologia da FEBRASGO apresenta neste fascículo de forma extremamente didática, por meio de perguntas e respostas, todos os aspectos das diferentes técnicas utilizadas para rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento pós-tratamento do câncer de colo uterino, visando oferecer aos nossos profissionais o conhecimento das melhores práticas para o atendimento destas pacientes. Os autores incluem algumas situações específicas que ainda são pouco debatidas em nosso meio como, por exemplo, a conduta frente a uma paciente com câncer de colo, irradiada, com desejo de preservação da função sexual ou quais as modalidades de conduta conservadora, visando a preservação da fertilidade no carcinoma invasivo do colo do útero. Vale a pena ter este fascículo como “companheiro” de consultório.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente



Jesus Paula Carvalho¹

Ricardo dos Reis²

Sophie Francoise Mauricette Derchain³

Agnaldo Lopes da Silva Filho⁴

¹Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, RS, Brasil.

³Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse a declarar.


Autor correspondente


Jesus Paula Carvalho

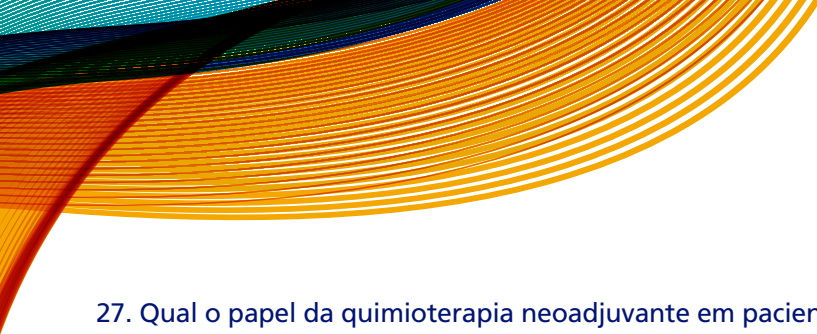
Rua Frei Caneca 558 cj. 1014, Consolação, São Paulo, SP, Brasil


Tel (11) 3255-5592

jesuspaulacarvalho@gmail.com

- 
1. Qual a incidência de câncer do colo do útero no Brasil e a sua taxa de mortalidade?
 2. Quais os fatores de risco?
 3. Qual o quadro clínico, sinais e sintomas do câncer do colo do útero?
 4. Quais as recomendações atuais para prevenção?
 5. Quais as vacinas disponíveis e recomendações de uso?
 6. Quais as recomendações atuais para rastreamento?
 7. Qual o papel do exame de Papanicolau?
 8. Qual o papel dos testes para HPV?
 9. Quem deve fazer colposcopia?
 10. O que é a estratégia de “ver e tratar”? Existe espaço para uso em nosso meio?
 11. Biópsia, ressecção com alça ou cone cirúrgico. Quando indicar?
 12. Quais informações são indispensáveis no exame anatomopatológico do cone?
 13. Qual o tratamento para a NIC 3 em mulheres que desejam preservar a fertilidade e em mulheres com prole definida?
 14. Qual o tratamento de escolha para o adenocarcinoma in situ do colo do útero em mulheres que desejam preservar a fertilidade e em mulheres com prole definida?
 15. Qual o tratamento cirúrgico para o carcinoma escamoso e adenocarcinoma estágio IA1 do colo do útero (invasão de até 3 mm de profundidade e 7 mm de extensão), sem invasão de espaços linfovasculares?

- 
16. Qual o tratamento cirúrgico para o carcinoma escamoso e adenocarcinoma estágio IA1 com invasão de espaços linfovasculares ou estágio IA2 do colo do útero em mulheres com prole definida ou que desejam preservar a capacidade reprodutiva?
 17. Quais os fatores prognósticos no carcinoma do colo do útero?
 18. Quais as medidas que podem ser utilizadas para preservar a função sexual das pacientes com câncer do colo irradiadas?
 19. Como deve ser feito o seguimento de pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero?
 20. Qual o papel dos testes para HPV no seguimento das pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero?
 21. Quais as modalidades de tratamentos conservadores da fertilidade no carcinoma invasivo do colo do útero?
 22. Quais são os critérios de seleção de pacientes para tratamento conservador de fertilidade no carcinoma do colo do útero?
 23. Existe indicação para traquelectomia simples (retirada do colo sem paramétrios) no carcinoma do colo do útero?
 24. Qual o tratamento de escolha do carcinoma estágio IB2 (tumores volumosos com mais de 4 cm e restritos ao colo)?
 25. Quais os critérios para indicação de quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes submetidas à cirurgia para carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo do útero?
 26. Qual o papel da quimioterapia, radioterapia ou combinação das duas no carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo do útero inoperável?

- 
27. Qual o papel da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com desejo de preservar a fertilidade?
 28. Qual o papel da imunoterapia no carcinoma do colo do útero?
 29. Qual a importância da invasão de espaços linfovasculares e invasão profunda do estroma?
 30. Quais exames de imagem são imprescindíveis na avaliação inicial de carcinoma do colo operável?
 31. Qual o tratamento ideal para o carcinoma invasivo estágio IB1 escamoso e adenocarcinoma (tumor de até 4 cm, restritos ao colo)?
 32. Quais os limites anatômicos (classificação de Querleu) da histerectomia radical?
 33. Qual a indicação de identificação e exérese do linfonodo sentinela no carcinoma escamoso e no adenocarcinoma do colo do útero?
 34. Quais as técnicas para identificação do linfonodo sentinela?
 35. Existe indicação de estadiamento cirúrgico/linfadenectomia para-aórtica no carcinoma do colo do útero?
 36. Quais são as indicações e contraindicações da exenteração pélvica anterior e posterior no carcinoma recidivado do colo do útero?
 37. Quais são as indicações e contraindicações das derivações urinárias em paciente com carcinoma do colo recidivado?
 38. Qual o papel da quimioterapia neoadjuvante no carcinoma escamoso e adenocarcinoma do colo do útero?
 39. Quais exames de imagem são imprescindíveis na avaliação inicial de carcinoma do colo inoperável?

- 
40. Como deve ser feito o seguimento de pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero nas quais se preservou a fertilidade?
 41. Quais os esquemas de drogas efetivas de uso isolado e de uso combinado no carcinoma de colo recidivado localmente ou à distância (metástases)?
 42. Qual o papel das drogas inibidoras da angiogênese no carcinoma do colo do útero avançado/recorrente?
 43. Qual o tratamento da dor nos carcinomas do colo do útero recorrentes/avançados?
 44. Como e quando indicar tratamento paliativo?
 45. Podemos fazer reposição hormonal depois do tratamento do câncer de colo uterino?
 46. Existe diferença no tratamento do câncer de colo uterino conforme a histologia?
 47. Há necessidade de retirar os ovários durante o tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino?

1. Qual a incidência de câncer do colo do útero no Brasil e a sua taxa de mortalidade?

A incidência estimada de câncer do colo do útero no Brasil no ano de 2016 é de 16.340 casos, e existem grandes diferenças regionais na incidência da doença. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer – INCA, a incidência por 100 mil mulheres é de 23,97 casos na região Norte; 20,72 casos na região Centro-oeste; 19,49 casos na região Nordeste; 11,30 casos na região Sudeste e 15,17 na região Sul.⁽¹⁾

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016

Por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%
Traqueia, Brônqui e Pulmão	17.330	8,1%
Cólon e Reto	16.660	7,8%
Estômago	12.920	6,0%
Cavidade Oral	11.140	5,2%
Esôfago	7.950	3,7%
Bexiga	7.200	3,4%
Laringe	6.360	3,0%
Leucemias	5.540	2,6%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%

Homens



Mulheres



Localização Primária	Casos	%
Mama feminina	57.960	28,1%
Cólon e Reto	17.620	8,6%
Colo do útero	16.340	7,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Estômago	7.600	3,7%
Corpo do útero	6.950	3,4%
Ovário	6.150	3,0%
Glândula Tireóide	5.870	2,9%
Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10

No mundo, o câncer do colo do útero foi responsável por mais de 265 mil óbitos em mulheres em 2012, sendo que 87% desses óbitos ocorreram em países em desenvolvimento. A última informação para mortalidade no Brasil aponta que ocorreram, em 2013, 5.430 mortes por câncer do colo do útero em mulheres brasileiras. A sobrevida em cinco anos para esse tipo de câncer obteve melhora ao longo dos anos, variando de menos de 50% para mais de 70% em todo o mundo, de uma forma geral. No Brasil, para o período de 2005 a 2009, a sobrevida ficou em torno de 61%.

Referências

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016/2017 [Internet]. [citado 2017 Fev18]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>

2. Quais os fatores de risco?

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer de colo uterino é a presença do vírus HPV (human papillomavirus) com seus subtipos oncogênicos. Mais que 97% dos tumores de colo uterino contêm DNA do HPV. Embora muitos tipos de HPV tenham sido associados com neoplasias anogenitais, os tipos 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58 causam a maioria dos tumores invasivos.⁽¹⁾ Outros fatores associados com o desenvolvimento do câncer de colo uterino incluem início precoce de atividade sexual (< 16 anos), um alto número de parceiros sexuais ao longo da vida e história de verrugas genitais.⁽²⁾ Pacientes imunossuprimidas usando drogas imunossupressoras também apresentam risco aumentado desta neoplasia. Por fim, um dos fatores de risco mais importantes é o tabagismo ou mesmo exposição ao ambiente do tabaco, pois agentes carcinogênicos específicos do tabaco, presentes no muco e epitélio cervical, podem danificar o DNA das células do colo uterino, propiciando o processo neoplásico.⁽³⁻⁶⁾

Referências

1. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, 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.
2. Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(1):50-7.
3. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000; 82(7):1332-8.
4. Daly SF, Doyle M, English J, Turner M, Clinch J, Prendiville W. Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women with mildly abnormal cervical smears? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(2):399-402.
5. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA.* 1989; 261(11):1593-8.
6. Prokopczyk B, Cox J, Hu P, Hoffman D, El-Bayoumy K, Waggoner S. Identification of tobacco-specific carcinogens in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(12):868-73.

3. Qual o quadro clínico, sinais e sintomas do câncer do colo do útero?

O tumor de colo uterino se apresenta na sua fase inicial de uma forma assintomática ou pouco sintomática, fazendo com que muitas pacientes não procurem ajuda no início da doença.⁽¹⁾ O câncer de colo uterino cresce localmente atingindo vagina, tecidos paracervicais e paramétrios, com isso, podendo comprometer bexiga, ureteres e reto. A disseminação à distância ocorre principalmente por via linfática, envolvendo inicialmente os linfonodos pélvicos, e, após, os para-aórticos.⁽²⁾ A apresentação clínica depende principalmente da localização e extensão da doença. A paciente pode referir secreção vaginal amarelada fétida e até sanguinolenta, ciclos menstruais irregulares, spotting intermenstrual, sangramento pós-coital e dor no baixo ventre. Nos estádios mais avançados, a paciente pode referir dor no baixo ventre mais importante, anemia, pelo sangramento, dor lombar, pelo comprometimento ureteral, hematúria, alterações miccionais, pela invasão da bexiga, e alterações do hábito intestinal, pela invasão do reto. As pacientes podem sentir dores na coluna lombar e bacia pélvica, pelo comprometimento, às vezes, da parede pélvica.⁽³⁾

Referências

1. Sung H, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer*. 2000; 88(10):2283-89.
2. Steven E Waggoner. Cervical cancer. *Lancet*. 2003; 361(9376):2217-25.
3. Pretorius R, Semrad N, Watring W, Fotheringham N. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1991; 42(1):48-52.

4. Quais as recomendações atuais para prevenção?

A prevenção do câncer invasivo do colo do útero é feita por medidas educativas, vacinação, rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões subclínicas. A doença inicia-se geralmente em torno dos 30 anos de idade, na forma de lesões subclínicas, intra-epiteliais cervicais, que evoluem para carcinoma invasivos, e sua incidência aumenta rapidamente até os 50 anos. O principal fator de risco é a infecção por papilomavírus humano (HPV), entretanto mais de 90% dessas novas infecções por HPV regridem espontaneamente em seis a 18 meses. Existem hoje 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos pela IARC. Desses, os mais comuns são o HPV-16 e o HPV-18. A infecção persistente pelo HPV é o principal fator de risco. Contribuem para a persistência do HPV o tabagismo, o uso de drogas imunossupressoras e a imunossupressão causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A vacina contra o HPV é eficiente na prevenção do câncer do colo do útero. No Brasil, o Ministério da Saúde implementou, no calendário vacinal, em 2014, a vacina tetravalente contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos. A partir de janeiro 2017, os meninos de 12 a 13 anos também começaram a receber a vacina. A faixa etária será ampliada gradualmente até 2020, quando a vacina estará disponível para meninos de 9 a 13 anos. O esquema vacinal consiste em duas doses, com intervalo de seis meses para meninas e meninos.⁽¹⁾ Essa vacina protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Os dois primeiros causam verrugas genitais e os dois últimos são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, deverão realizar o exame preventivo, pois a vacina não protege contra todos os subtipos oncogênicos do HPV. O rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, recomendado pelo Ministério da Saúde, é o exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos. A rotina é a repetição do exame Papanicolau a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano.⁽²⁾ A efetividade do programa de controle do câncer do colo do útero é alcançada com a garantia da organização, da integralidade e da qualidade dos serviços, bem como do tratamento e do seguimento das pacientes.

Referências

1. Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS). HPV [Internet]. [citado 2017 Fev 18]. Disponível em < <http://www.unasus.gov.br/tags/hpv> >
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016/2017 [Internet]. [citado 2017 Fev 18]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>

5. Quais as vacinas disponíveis e recomendações de uso?

No Brasil, o calendário vacinal inclui, desde 2014, a vacina tetravalente contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos. A partir de janeiro 2017, os meninos de 12 a 13 anos também começaram receber a vacina. A faixa etária será ampliada gradualmente até 2020, quando a vacina estará disponível para meninos de 9 a 13 anos. O esquema vacinal consiste em duas doses, com intervalo de seis meses para meninas e meninos.⁽¹⁾ Além do câncer do colo do útero, a vacina protege contra câncer de pênis, garganta, ânus e verrugas genitais. Essa vacina protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Os dois primeiros causam verrugas genitais e os dois últimos são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, deverão realizar o exame preventivo, pois a vacina não protege contra todos os subtipos oncogênicos do HPV. A vacina quadrivalente foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drug Administration) para ser usada em mulheres e homens na faixa etária de 9 a 26 anos. É muito importante que a vacina seja administrada antes do início da atividade sexual, porque ela não tem efeito sobre a infecção por HPV pré-existente ou nas lesões intraepiteliais cervicais já estabelecidas. Quando administrada na população de meninas que ainda não iniciaram a atividade sexual, a eficácia na prevenção de neoplasias intraepiteliais cervicais situa-se entre 93% e 100%.⁽²⁾ Em um futuro próximo, teremos disponível a vacina nonavalente que oferece proteção contra sete tipos de HPV que causam câncer, os HPVs tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 e dois tipos de HPVs que causam verrugas genitais, os HPVs 6 e 11.⁽³⁾

Referências

1. Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS). HPV [Internet]. [citado 2017 Fev 18]. Disponível em < <http://www.unasus.gov.br/tags/hpv> >
2. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV/PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301-14. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9746):1054.
3. Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.

6. Quais as recomendações atuais para rastreamento?

De acordo com o Ministério da Saúde,⁽¹⁾ o rastreamento do câncer do colo do útero deve ser realizado pelo exame citológico. As recomendações são de iniciar o rastreamento aos 25 anos em mulheres (gestantes ou não gestantes) que já iniciarem atividade sexual. Após dois exames negativos realizados com intervalo de um ano, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos. Há uma orientação para evitar o diagnóstico e tratamento de lesões precursoras assintomáticas por rastreamento em mulheres com idade inferior a 25 anos. O rastreamento pode ser interrompido aos 64 anos em mulheres com pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos e sem antecedentes de patologia cervical. A estrogenização prévia à coleta do exame pode ser realizada em mulheres na pós-menopausa, melhorando a qualidade do esfregaço. Mulheres previamente submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais. Em mulheres imunossuprimidas o exame citológico deve ser realizado após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Mulheres HIV positivas devem ter o rastreamento citológico a cada 6 meses. Algumas recomendações nacionais e internacionais recomendam o uso de testes de detecção do HPV, associados à citologia, em mulheres com 30 anos ou mais. O teste de HPV é mais sensível e tem alto valor preditivo negativo, permitindo aumentar o intervalo entre as coletas, de três para cinco anos, quando ambos os exames forem negativos.^(2,3) O sucesso do programa de rastreamento depende dele ser realizado de maneira organizada: a realização periódica do exame (a cada três anos) dos 25 aos 64 anos; enviar um convite para realizar o exame a cada três anos que atinja 95% das mulheres; coletar o exame citológico em 85% das mulheres; conduzir adequadamente os resultados alterados em 85% das mulheres e ter um bom controle de qualidade dos exames e dos tratamentos efetuados.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
2. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013 May 24;2:35.
3. Giranelli VR, Thuler LC, Azevedo e Silva G. Predictive capability of hpv and pap tests in screening for cervical cancer over a three-year follow-up. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(3):147-53.

7. Qual o papel do exame de Papanicolau?

O exame de Papanicolau ou exame citológico do colo uterino ainda é o método mais utilizado no Brasil e no mundo para rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras.^(1,2) Tem como objetivo detectar células negativas ou positivas para neoplasia intraepitelial ou malignidade na ectocervice e endocervice de mulheres com colo aparentemente normal. O exame baseia-se no grau de perda da maturação citoplasmática, presença de figuras mitóticas anormais e modificações na forma e tamanho do núcleo. Existem várias nomenclaturas para classificação dos resultados citológicos, sendo atualmente a mais usada a classificação de Bethesda, atualizada em 2014.⁽²⁾ Os resultados são classificados em citologia negativa para lesão intraepitelial e malignidade ou com anormalidades de células escamosas ou glandulares, com progressivos graus de atipias, desde atipias indeterminadas até alterações citológicas sugestivas de carcinoma invasor. O método de coleta mais utilizado é a citologia convencional, embora a citologia de base líquida seja uma opção muito utilizada em países ricos.⁽³⁾ A citologia de base líquida traz um benefício na qualidade da amostra, reduz os artefatos e permite detecção de HPV no mesmo material utilizado para coleta. A leitura do esfregaço convencional e de base líquida é muito semelhante, e estudos comparativos mostraram que a acurácia da citologia de base líquida é tão boa quanto da citologia convencional. Sua utilização em larga escala no Brasil ainda é dependente do custo-benefício.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
2. Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. Switzerland: Springer; 2015.
3. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(3):257-78.

8. Qual o papel dos testes para HPV?

Os testes de HPV podem ser utilizados para rastreamento do câncer do colo uterino, triagem de mulheres com resultado citológico compatível com atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) e para seguimento de mulheres tratadas por neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou 3 (NIC 2/3). Os testes de HPV são coletados no canal cervical. Existem vários testes disponíveis, sendo a maioria baseada em detecção do DNA-HPV.^(1,2) Os testes disponíveis detectam em geral os 12 tipos de HPV de alto risco oncogênico definidos pelo IARC, os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59.⁽³⁾ Alguns testes identificam separadamente os HPVs 16 e 18.^(1,2) No rastreamento ainda se recomenda o teste de HPV como coteste, associado ao exame citológico, em mulheres com 30 anos ou mais. Quando o HPV é indetectável (teste negativo) e o exame citológico é negativo, pode se recomendar a repetição desses exames em cinco anos. Quando o teste de HPV é positivo e a citologia é positiva – a mulher é encaminhada para colposcopia. E em casos de teste de HPV negativo, porém com resultado de citologia sugestivo de lesões escamosas de alto grau ou lesões glandulares de qualquer natureza, a mulher é submetida a colposcopia (com avaliação endometrial frente a lesões glandulares). Em mulheres com resultado de citologia sugestiva de ASC-US, um teste de HPV positivo indica a colposcopia. Frente a um teste de HPV negativo, pode se repetir a citologia em um ano. E, finalmente, em mulheres tratadas por NIC 2 ou NIC 3, um teste de detecção de HPV com resultado negativo, coletado em seis a 18 meses, tem valor preditivo negativo próximo de 100%, ou seja, a probabilidade de doença persistente/recidiva é próxima de zero. Quando o teste de HPV é positivo durante o seguimento pós-tratamento, recomenda-se citologia e colposcopia. Não se indica tratamento complementar frente ao teste de HPV positivo, pois o valor preditivo positivo é baixo.

Referências

1. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):291-319.
2. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 1;2:16086. DOI: 10.1038/nrdp.2016.86. Review.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents: a review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100B:1–475.

9. Quem deve fazer colposcopia?

A colposcopia constitui uma propedêutica complementar para mulheres com resultados de citologia cervical positivos nos programas de rastreamento.⁽¹⁾ Esse exame deve ser realizado por profissionais devidamente treinados e qualificados e não deve ser utilizado como um método de rastreamento do câncer de colo uterino.⁽²⁾ A colposcopia pode permitir:⁽²⁾

- Avaliar lesões pré-invasoras e invasoras do colo uterino como propedêutica;
- Complementar aos métodos de rastreamento;
- Definir a extensão das lesões;
- Guiar biópsias de áreas que parecem anormais;
- Auxiliar o tratamento com crioterapia ou LEEP;
- Seguimento após tratamento de lesões pré-invasoras do colo uterino.

Diagnóstico citopatológicos de LSIL

As recomendações preconizadas internacionalmente para a conduta inicial de pacientes com diagnóstico citopatológicos de LSIL variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia em intervalos variáveis, com encaminhamento para colposcopia, caso o resultado subsequente mantenha LSIL ou apresente outras atipias, e a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo. As diretrizes brasileiras do INCA para o rastreamento do câncer do colo do útero recomendam que as mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL devem repetir o exame citopatológico em seis meses. Processos infecciosos ou atrofia genital identificados devem ser tratados antes da nova coleta. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Se uma das citologias subsequentes no período de um ano for positiva, a paciente deve realizar colposcopia.⁽³⁾ Mulheres imunossuprimidas, como as infectadas pelo HIV, em situação de imunocomprometimento ou em uso de imunossuppressores, devem ser encaminhadas para colposcopia após o primeiro exame citopatológico mostrando LSIL.⁽³⁾

Diagnóstico citopatológicos de ASC e AGC

Todas as mulheres com laudo citopatológico de ASC-H devem ser encaminhadas para colposcopia.⁽³⁾ No caso de a citologia se manter ASC-US ou de maior gravidade, a paciente a partir dos 25 anos deverá ser encaminhada para colposcopia.⁽³⁾ Mulheres imunossuprimidas com diagnóstico citopatológico de ASCUS devem ser encaminhadas para colposcopia já no primeiro exame alterado.⁽⁴⁾ Pacientes com diagnóstico citológico de AGC devem ser encaminhadas para colposcopia.⁽³⁾ À colposcopia, deve ser realizada nova coleta de material para citologia com especial atenção para o canal cervical. Concomitantemente, é recomendável a avaliação endometrial com ultrassonografia transvaginal (USTV) em pacientes acima de 35 anos e, caso anormal, estudo anatomopatológico do endométrio.⁽³⁾

O quadro 1 mostra o resumo das recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos das diretrizes brasileiras do INCA para o rastreamento do câncer do colo do útero.

Quadro 1: Recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos⁽³⁾

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO		FAIXA ETÁRIA	CONDUTA INICIAL
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 anos
	≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 anos	
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
Lesão de Alto Grau (HSIL)		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 anos
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Após tratamento de lesões pré-invasoras do colo uterino

Existem várias propostas para o seguimento de mulheres tratadas para lesões pré-invasoras do colo uterino, devendo-se levar em consideração o grau da lesão, disponibilidade e custo do método. Nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar margens livres de doença ou comprometidas por NIC 1, a mulher deverá ser submetida à citologia seis e 12 meses após o procedimento, sendo a colposcopia realizada a critério do serviço.⁽³⁾ Mulheres tratadas para NIC 2/3 devem realizar o seguimento por meio da citologia, colposcopia ou com o teste de DNA-HPV.⁽⁵⁾ O acompanhamento ideal para detecção de doença residual ou recorrente parece ser a citologia associada à colposcopia.⁽³⁾ Nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar qualquer uma das margens comprometidas por NIC 2/3, o seguimento deverá ser feito com exame citopatológico e colposcopia semestrais nos primeiros dois anos.⁽³⁾

Diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma invasor

Todas as pacientes que apresentem exame citopatológico com diagnóstico de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor ou que tenham suspeita clínica de câncer devem ser encaminhadas para colposcopia. Nos casos de colposcopia com achados sugestivos de invasão, a biópsia deve ser realizada.⁽³⁾ Mulheres com exame citopatológico sugestivo de AIS ou invasor devem ser encaminhadas para colposcopia.⁽³⁾

Rastreamento com DNA-HPV positivo

A colposcopia pode ser indicada como propedêutica complementar após um rastreamento com DNA-HPV positivo. Uma revisão sistemática comparou a colposcopia com a citologia cervical nessa situação.⁽⁶⁾ A colposcopia imediata provavelmente leva à detecção mais precoce de lesões de alto grau em comparação à citologia cervical. No entanto, apresenta uma maior taxa de detecção de lesões de baixo grau sem significado clínico.

Referências

1. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2016 Nov 15: JOP2016017889.
2. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. Geneva: WHO; 2006.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
4. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Anderson JR; HIV Epidemiology Research Study. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):855-61.
5. Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. [Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37 Suppl 1:S121-30. Review. French.
6. Kyrgiou M, Kalliala IE, Mitra A, Fotopoulou C, Ghaem-Maghami S, Martin-Hirsch PP, et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 26;1:CD009836. Review.

10. O que é a estratégia de “ver e tratar”?

Existe espaço para uso em nosso meio?

A estratégia “ver e tratar” consiste na instituição de tratamento com base em um teste de rastreamento positivo, sem outros testes de diagnóstico. A maior parte dos estudos avaliando essa abordagem envolve testes visuais de rastreamento e a crioterapia como tratamento.⁽¹⁾ A estratégia “ver e tratar” pode propiciar um tratamento ambulatorial, que pode ser feito na primeira consulta, em um menor tempo e menor taxa de perdas no seguimento. Esse método foi considerado viável e com boa aceitabilidade, quando comparado à conduta com biópsia prévia. No entanto, o impacto dessa abordagem na incidência e mortalidade de câncer de colo uterino ainda não é conhecido.⁽¹⁾ Um estudo retrospectivo avaliou a estratégia “ver e tratar” em um grupo de mulheres com diagnóstico de ASC-H. Os autores não encontraram diferença significativa nas complicações e no supertratamento de mulheres submetidas a esse método em relação ao tratamento convencional, e a adoção do método reduziu o tempo de espera para o diagnóstico e tratamento definitivo, em especial nos casos de suspeita colposcópica de HSIL ou mais grave.⁽²⁾ Uma metanálise mostrou que a estratégia de “ver e tratar” é indicada em mulheres com citologias cervicais ou achados colposcópicos que sugeriram lesões de alto grau.⁽³⁾ As taxas de supertratamento dessa abordagem são pelo menos comparáveis com a abordagem em dois tempos (11,6% *versus* 11-35%). Em caso de discrepância entre o esfregaço cervical e os achados colposcópicos, deve-se adotar a estratégia em dois tempos. Dessa forma, a estratégia “ver e tratar” pode ser considerada a mais efetiva nos casos de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. Constituem condições para se adotar a estratégia “ver e tratar”:⁽⁴⁾

- Presença de achados anormais maiores;
- Junção escamocolumnar (JEC) visível: zona de transformação (ZT) tipos 1 ou 2;
- Lesão restrita ao colo;
- Ausência de suspeita de invasão ou doença glandular.

Em locais em que não esteja garantida a qualidade da citologia ou quando o colposcopista não se sentir seguro quanto à relevância dos achados, a biópsia é aceitável.⁽⁴⁾ A estratégia “ver e tratar” não é recomendada:⁽⁴⁾

- . Em mulheres com citologia de ASC-US e LSIL;
- . Em mulheres até 24 anos com achados colposcópicos maiores: devem ser submetidas à biópsia e, se esta for compatível com NIC 2/3, deve-se seguir a recomendação específica.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: WHO; 2006.
2. Kietpeerakool C, Cheewakriangkrai C, Suprasert P, Srisomboon J. Feasibility of the ‘see and treat’ approach in management of women with ‘atypical squamous cell, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion’ smears. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(3):507-13.
3. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van den Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016;123(1):59-66. Review.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

11. Biópsia, ressecção com alça ou cone cirúrgico. Quando indicar?

O método ouro de diagnóstico do câncer de colo uterino é dado pela histologia, que pode ser realizada por meio de uma biópsia direta da lesão ou, em casos de lesão endocervical, por meio da conização de colo uterino ou curetagem do canal endocervical. Esta última modalidade apresenta taxas de até 50% de falso-negativo, ou seja, deverá ser valorizada quando mostrar um resultado positivo; quando negativo, não afasta a possibilidade de haver um tumor. A conização é indicada quando a invasão (> 5 mm) não pode ser descartada pela colposcopia e biópsia dirigida da lesão, quando a biópsia mostrar lesão microinvasora, quando a colposcopia é insatisfatória na suspeita de invasão ou em casos de não concordância entre os métodos diagnósticos, na suspeita de invasão. Atualmente, nos tumores escamosos invasores iniciais, a preferência é pela conização a frio, para evitar os danos térmicos e fragmentação do material, porém o uso da cirurgia de alta frequência (CAF) para a realização dessa conização diagnóstica também é aceito, desde que respeite a técnica adequada e os princípios básicos desse procedimento, como a ressecção em peça única. Nas lesões glandulares (adenocarcinoma invasor inicial), a preferência é pelo uso da conização a frio para estabelecer o estadiamento correto da lesão.⁽¹⁻⁴⁾

Referências

1. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(6):505-9. Review.
2. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):585-90. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):1092. Nathavitharana, Ruvandhi [corrected to Nathavitharana, Ruvandhi].
3. Kuperman Nde S, Russomano FB, de Melo YL, Gomes SC Jr. Preinvasive and invasive disease in women with cytological diagnosis of high-grade lesion and high-grade lesion cannot exclude microinvasion. *BMC Womens Health.* 2015;15:81.
4. Tseng CJ, Chang CC, Tseng CC, Hou HC, Wang CB, Chen CH, et al. Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(4):1574-8.

12. Quais informações são indispensáveis no exame anatomopatológico do cone?

As informações indispensáveis que devem estar contidas num resultado anatomopatológico de uma conização de colo uterino, tanto a frio, por laser ou por CAF numalesão microinvasora escamosa ou glandular, são:⁽¹⁻³⁾

- A.** Tipo histológico e grau de diferenciação se lesão invasora.
- B.** Invasão dos espaços linfovasculares (sim ou não).
- C.** Profundidade de invasão estromal (mm).
- D.** Extensão da área tumoral invasora (mm).
- E.** Status das margens cirúrgicas (livres, comprometidas para lesão intraepitelial, comprometidas para lesão invasora).

Com essas informações, o ginecologista poderá estadiar corretamente a paciente segundo os critérios da FIGO e indicar a melhor propedêutica para o caso.

Referências

1. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):1052-9. Review.
2. Seski JC, Abell MR, Morley GW. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol.* 1977;50(4):410-4
3. Sedlis A, Sall S, Tsukada Y, Park R, Mangan C, Shingleton H, Blessing JA. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical-pathologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(1):64-74.

13. Qual o tratamento para a NIC 3 em mulheres que desejam preservar a fertilidade e em mulheres com prole definida?

A neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 3) é uma lesão escamosa não invasiva que acomete o colo uterino, essencialmente na zona de transformação. A citologia rastreia a lesão que deverá ser mapeada por colposcopia com o auxílio do ácido acético a 5%. O tratamento da NIC 3 depende da extensão da doença à colposcopia e não deve ser realizado com base no resultado citológico, sem visualização adequada do colo. É pela colposcopia que será identificada a localização da zona de transformação, a visualização da lesão, sua extensão e sua gravidade.⁽¹⁾ O tratamento da NIC 3 é conservador, independentemente da idade da mulher. Pode ser eventualmente realizado por métodos destrutivos, como cauterização elétrica, a frio ou a laser. Porém, a excisão da zona de transformação com alça é hoje o método preferencial para tratamento da NIC 3: além da facilidade de execução e baixa morbidade, pode ser realizado em ambiente ambulatorial e permite uma avaliação histológica completa da peça cirúrgica. Para mulheres no menacme com mais de 25 anos, e desejosas de preservar a fertilidade, a excisão da zona de transformação com alça é o tratamento ideal. A largura e altura da alça dependem da extensão da lesão, e objetiva retirar toda a NIC. A peça é encaminhada para avaliação histológica, sendo recomendada a excisão de toda a lesão. Entretanto, confirmando-se neoplasia intraepitelial, se as margens da peça forem comprometidas, pode-se acompanhar com citologia e teste de detecção do HPV em seis meses e um ano, sem necessidade de uma nova excisão imediata.^(1,2) Em mulheres na perimenopausa ou menopausadas, a visualização da junção escamo-colunar e da NIC pode ser prejudicada pela atrofia genital. Nesses casos, é recomendada a estroginização local com creme vaginal por um mês antes do tratamento. A excisão pode ser feita com alça e é mais profunda. Eventualmente, por dificuldades técnicas, pode-se optar pela conização com bisturi a frio.^(1,2) Já para mulheres muito novas, com 24 anos ou mais, as recomendações referentes ao tratamento da NIC têm sido cada vez mais conservadoras. Pequenas excisões com alça da área com lesão são suficientes. Embora as repercussões da excisão da zona de transformação com alça sobre a fertilidade sejam pouco frequentes, há um pequeno aumento da taxa de trabalhos de parto prematuro e mulheres submetidas à conização.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829-46.
2. Santesso N, Mustafa RA, Schünemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, Chirenje M, Denny L, De Vuyst H, Eckert LO, Forhan SE, Franco EL, Gage JC, Garcia F, Herrero R, Jeronimo J, Lu ER, Luciani S, Quek SC, Sankaranarayanan R, Tsu V, Broutet N; Guideline Support Group.. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):252-8.
3. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):19-27.

14. Qual o tratamento de escolha para o adenocarcinoma *in situ* do colo do útero em mulheres que desejam preservar a fertilidade e em mulheres com prole definida?

O adenocarcinoma *in situ* é uma doença rara atualmente, cuja incidência tem aumentado em mulheres jovens.⁽¹⁾ O diagnóstico histológico demanda uma grande experiência do patologista, pois simula atipia glandular reparativa ou reativa, metaplasia tubária, endometriose ou até adenocarcinoma invasor. É importante lembrar que a citologia não é um método adequado para detecção do adenocarcinoma *in situ*, sendo essa frequentemente diagnosticada por biópsia colpodirigida frente a uma colposcopia anormal ou na peça de conização.⁽²⁾ A conduta no adenocarcinoma *in situ* permanece controversa, pois a maior parte das informações provém de série de casos e existem dados conflitantes em relação à presença de doença residual frente a margens do cone livres ou comprometidas. Como a doença se origina no canal cervical, pode ser mais dificilmente excisada por conização. A margem comprometida tem sido associada com até 50% de doença residual, com eventuais focos de invasão endocervical.⁽³⁾ Assim, classicamente, o tratamento padrão para o adenocarcinoma *in situ* é a histerectomia total, podendo ser preservados os ovários em mulheres no menacme.⁽²⁾ Entretanto, muitas mulheres com adenocarcinoma *in situ* do colo uterino estão em idade reprodutiva. Nesse grupo de mulheres que desejam preservar a fertilidade, a conização pode ser oferecida. Nesses casos, a conização cervical, realizada com bisturi a frio, parece ser um tratamento seguro, desde que as margens da peça cirúrgica estejam livres de qualquer grau de neoplasia. Recentemente, a excisão da zona de transformação com alça tem sido a técnica mais utilizada na propedêutica e tratamento das lesões cervicais precursoras. Nos casos de adenocarcinoma *in situ*, séries de casos demonstram que esta técnica é tão eficaz quanto a conização a frio no tratamento da doença, desde que as margens estejam livres de neoplasia. Mais estudos são necessários para indicar a excisão da zona de transformação com alça como tratamento padrão em mulheres com adenocarcinoma *in situ*.⁽⁴⁾

Referências

1. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24 year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(2):97-105.
2. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol.* 1999; 73(3):348-53.
3. Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix--a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(9):1543-8.
4. Latif NA, Neubauer NL, Helenowski IB, Lurain JR. Management of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *J Low Genit Tract Dis.* 2015; 19(2):97-102.

15. Qual o tratamento cirúrgico para o carcinoma escamoso e adenocarcinoma estágio IA1 do colo do útero (invasão de até 3 mm de profundidade e 7 mm de extensão), sem invasão de espaços linfovasculares?

Nos casos de carcinoma escamoso microinvasor estágio IA1 sem invasão angiolinfática, a conização a frio em peça única é o tratamento padrão, em mulheres que desejam preservar a fertilidade ou mesmo em mulheres menopausadas. As margens do cone devem estar livres de qualquer neoplasia. É muito frequente a detecção de carcinoma escamoso microinvasor em peças cirúrgicas de mulheres submetidas à excisão da zona de transformação com alça realizada para propedêutica e tratamento das lesões cervicais precursoras. É ideal que a excisão tenha sido realizada em peça única. Não há necessidade de se realizar cone a frio, caso a conização tenha sido realizada com alça diatérmica, e se as margens estão livres de neoplasia. Caso haja doença nas margens do cone, opte por novo cone ou traquelectomia. É ideal que o espécimen do cone tenha 3 mm de margens livres. A histerectomia total pode ser realizada como opção terapêutica em mulheres com carcinoma escamoso microinvasor IA1 com prole definida. Nesses casos sem invasão angiolinfática, não há indicação de linfadenectomia ou parametrectomia quando as margens do cone estão livres de neoplasia. A ooforectomia é opcional, não devendo ser realizada em mulheres jovens.⁽¹⁾ Nos casos de adenocarcinoma microinvasor estágio IA1 sem invasão angiolinfática, a conduta permanece controversa, e tratamentos mais radicais têm sido frequentemente indicados. Essa radicalidade ocorre, pois, existe uma maior dificuldade em avaliar a profundidade da invasão em peças de mulheres com adenocarcinoma microinvasor. Em mulheres com desejo de manter a fertilidade, a conização é um tratamento aceitável, desde que a peça cirúrgica tenha sido adequadamente avaliada, que não haja invasão angiolinfática ou presença de neoplasia nas margens do cone. É ideal que o espécimen do cone tenha 3 mm de margens livres. A detecção do adenocarcinoma microinvasor pode ser realizada em peças de excisão da zona de transformação com alça realizada para propedêutica e tratamento das lesões cervicais precursoras. É ideal que a excisão tenha sido realizada em peça única. Caso haja doença nas margens do cone, opte por novo cone ou traquelectomia. Optando-se por histerectomia, nos casos de cone com margens livres, o risco de doença extracervical é baixo, não havendo, portanto, indicação de linfadenectomia ou parametretomia. Caso se opte por histerectomia na presença de doença nas margens do cone, deve se proceder a histerectomia radical com linfadenectomia, pelo risco de carcinoma invasor profundo no canal cervical. A ooforectomia é opcional e deve ser reservada para mulheres na menopausa.^(2,3)

Referências

1. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(4):694-8.
2. Ruengkachorn I, Hanamornroongruang S, Leelaphatanadit C, Sangkarat S. Does microinvasive adenocarcinoma of cervix have poorer treatment outcomes than microinvasive squamous cell carcinoma? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4013-7.
3. Meglic L, Pogacnik RK, Rakar S, Smrkolj S. Clinical outcome of patients with microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(4):296-9.

16. Qual o tratamento cirúrgico para o carcinoma escamoso e adenocarcinoma estágio IA1 com invasão de espaços linfovaskulares ou estágio IA2 do colo do útero em mulheres com prole definida ou que desejam preservar a capacidade reprodutiva?

O tratamento padrão para carcinoma escamoso e adenocarcinoma microinvasor do colo do útero, com invasão de espaços linfovaskulares ou com profundidade de invasão maior que 3 mm, é a histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica. Nesses casos, a probabilidade de invasão linfonodal é de cerca de 10%.⁽¹⁾ A ooforectomia é opcional e deve ser reservada para mulheres na menopausa. A histerectomia radical com linfadenectomia pode ser realizada por cirurgia aberta ou minimamente invasiva.^(2,3) Em mulheres com prole não definida, a traquelectomia com remoção do tecido parametrial lateral, linfadenectomia pélvica e preservação do corpo uterino e anexos é um procedimento aceitável. Os critérios utilizados para preservar a fertilidade são desejo de manter a gestação, idade até 40 anos, ressonância nuclear magnética para garantir a distância entre a margem da neoplasia e o segmento uterino inferior. A cirurgia preservadora de fertilidade é aceitável em pacientes com carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou adenoescamoso, mas não deve ser recomendada em pacientes com carcinoma indiferenciados ou de pequenas células. Durante o intraoperatório deve ser avaliada a extensão da doença e, caso haja comprometimento linfonodal, deve se prosseguir com a histerectomia radical.^(1,4) O procedimento pode ser realizado via abdominal, vaginal ou por cirurgia minimamente invasiva.^(3,4) A traquelectomia radical com linfadenectomia permite excelente controle oncológico quando bem indicada. As taxas de gestação têm sido em torno de 50%, porém há uma alta taxa de aborto e trabalho de parto prematuro.^(3,4)

Referências

1. National Cancer Institute. Cervical cancer treatment. (PDQ®)—Health professional version [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; c2016. [updated: 2016 Feb 4; cited 2016 Oct 24]. Available from: <<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>>.
2. Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Aug 5. pii: S0748-7983(16)30687-4
3. Brucker SY, Ulrich UA. Surgical treatment of early-stage cervical cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(9):508-14.
4. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22 (7):1251-7.

17. Quais os fatores prognósticos no carcinoma do colo do útero?

O principal fator prognóstico em mulheres com carcinoma do colo do útero é o estágio da doença ao diagnóstico. Comparando pacientes com carcinoma de colo do útero estágio I com aquelas com estágio IVA, a proporção de metástases à distância aumenta de 3% no estágio I para 75% no estágio IVA.^(1,2) A incidência de metástases à distância está relacionada além do estágio ao diagnóstico à extensão endometrial e ao controle pélvico da doença após o tratamento. Assim, um atraso no tratamento locoregional está associado a menor tempo livre de progressão e sobrevida global.⁽¹⁻³⁾ Em mulheres com doença clinicamente restrita ao colo do útero, a invasão do espaço linfovascular, o maior volume tumoral e a profundidade da invasão estromal têm tido impacto significativo na sobrevida. Segundo *Sedlis et al.*, a presença de invasão angiolinfática associada à invasão estromal e/ou invasão estromal média ou profunda associada com volume tumoral maior ou igual a 4 cm seriam indicativos de radioterapia adjuvante em pacientes com carcinoma de colo do útero tratadas com cirurgia com paramétrios e linfonodos livres.⁽⁴⁾ Em mulheres com carcinoma II a IV, a presença de invasão dos linfonodos pélvicos e paraórticos, o volume tumoral, a idade acima de 40 anos, o performance status e o estágio clínico foram fatores independentes de mau prognóstico.⁽¹⁻³⁾ Não há consenso se o adenocarcinoma do colo uterino tem um prognóstico pior que o escamoso ou adenoescamoso. Os carcinomas de pequenas células e indiferenciados têm um pior prognóstico. Vários outros fatores prognósticos estão sendo avaliados mais recentemente: entre eles, a coinfeção com vírus da imunodeficiência humana (HIV); o número de células em fase S; a presença de HPV 18 e a expressão de alguns marcadores como c-myc ou polimorfismos da enzima gama-glutamil hidrolase.⁽¹⁾

Referências

1. National Cancer Institute. Cervical cancer treatment. (PDQ®)–Health professional version [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; c2016. [updated: 2016 Feb 4; cited 2016 Oct 24]. Available from: <<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>>.
2. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(4):833-42.
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177-83.
4. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol*. 2007;105 (2):427-33.

18. Quais as medidas que podem ser utilizadas para preservar a função sexual das pacientes com câncer do colo irradiadas?

A literatura anterior a 2010 confirma que a radioterapia, independentemente da sua modalidade, aumenta o risco de disfunções sexuais tanto quando essa é comparada com mulheres tratadas com cirurgia apenas como quando é comparada com mulheres saudáveis. Há muito poucos dados relacionados com metodologias mais modernas de radioterapia. Esses resultados são esperados para os próximos cinco anos, entretanto observa-se até hoje um relutância por parte dos profissionais da área da saúde em abordar as complicações sexuais antes, durante e após o tratamento.⁽¹⁾ Após a radioterapia por câncer do colo do útero, uma proporção significativa de mulheres refere disfunções sexuais, que são de origem multifatorial. Os componentes físicos associados a essas disfunções são relacionadas a distorções do períneo e vagina que podem ser consequentes à cirurgia e radioterapia e levam a estresse considerável. Além disso, a irradiação dos ovários em mulheres na pré-menopausa contribui para uma falência ovariana precoce com resultante secura vaginal. Numa revisão com mais de 20 estudos, Lammerink et al. observaram que as mulheres irradiadas não apresentam dificuldade em atingir o orgasmo, porém, referem mais dispareunia que mulheres não irradiadas, e essa dispareunia aumenta ao longo do tempo após a radioterapia.⁽²⁾ O uso de dilatadores vaginais tem sido sugerido após a radioterapia para evitar estenose, entretanto esses podem ser causa de desconforto e estresse. Embora não haja evidência em estudos randomizados controlados, estudos observacionais mostram que o uso de dilatadores está associado a menor autorreferência de estenose. Entretanto, não se sabe se o uso de dilatadores em si diminui a estenose vaginal ou se vaginas mais saudáveis se prestam mais à utilização adequada de dilatadores.⁽³⁾ As mulheres devem ser estimuladas a referir seus problemas sexuais na anamnese, de maneira a poder ser instituído tratamento quando necessário. O modelo PILSET (PLISSIT), que inclui a Permissão para falar sobre sexualidade, Informações Limitadas, pois a maioria das queixas está dentro de um espectro pequeno de variações, levando a Sugestões Específicas para cada caso e Terapia Intensiva para poucas pacientes, cujas disfunções são mais específicas, pode proporcionar grande auxílio. Ações simples, como reposição hormonal, utilização de lubrificantes, uso de dilatadores vaginais, podem contribuir significativamente para uma melhora da função sexual.⁽⁴⁾

Referências

1. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Transl Androl Urol.* 2015;4(2):186-205.
2. Lammerink EA, de Bock GH, Pras E, Reyners AK, Mourits MJ. Sexual functioning of cervical cancer survivors: a review with a female perspective. *Maturitas.* 2012;72(4):296-304.
3. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD007291.
4. Perz J, Ussher JM; Australian Cancer and Sexuality Study Team. A randomized trial of a minimal intervention for sexual concerns after cancer: a comparison of self-help and professionally delivered modalities. *BMC Cancer.* 2015;15(1):629.

19. Como deve ser feito o seguimento de pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero?

O seguimento de mulheres tratadas por câncer do colo do útero tem como objetivos a identificação de complicações do tratamento e a detecção de recidiva ou progressão.⁽¹⁾ Dependendo do estágio ao diagnóstico e da qualidade do tratamento, 10% a 85% das pacientes tratadas por câncer do colo do útero podem apresentar progressão ou recidiva, sendo os primeiros dois anos os de maior risco. A recidiva pode ser locorregional e à distância.⁽²⁾ O seguimento das mulheres com carcinoma do colo do útero tratadas deve ser baseado essencialmente na presença de sintomas ou sinais, sendo, portanto, imprescindível a anamnese e o exame físico. Sangramento vaginal, edema de membros inferiores, dor em região interna dos membros inferiores, presença de linfonodos palpáveis em cadeias ilíacas, supraclaviculares ou outros devem ser investigados. Exames de imagem deverão ser solicitados exclusivamente quando houver sintomas ou sinais.⁽¹⁾ Os retornos deverão ser inicialmente agendados num intervalo de três a seis meses durante dois anos, dependendo dos fatores prognósticos. A seguir, os retornos poderão ser a cada seis a 12 meses. Nessas consultas, além da anamnese e exame físico geral, deve ser realizado um exame ginecológico completo com exame dos genitais externos, vagina, colo ou fundo de saco vaginal com coleta de citopatológico. O toque vaginal e o retal deverão ser realizados para avaliação de massas, nódulos, irregularidades da mucosa e paramétrios.⁽¹⁾

Referências

1. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M; Members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol.* 2010 ;17(3):65-9.
2. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):542-7.

20. Qual o papel dos testes para HPV no seguimento das pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero?

Muitos estudos observacionais recentes comprovam que a persistência viral após o tratamento da NIC 3 ou adenocarcinoma *in situ* está relacionada com maiores taxas de persistência ou recidiva da lesão.⁽¹⁾ Os testes de detecção de HPV de alto risco oncogênico (hrHPV) apresentam uma sensibilidade de 90%, maior que a citologia que é em torno de 70% na detecção de persistência ou recidiva de lesão intraepitelial escamosa (NIC 2 ou 3). Nas lesões glandulares *in situ*, o papel dos testes de detecção de hrHPV é ainda maior pela baixa sensibilidade da citologia. Nos adenocarcinomas *in situ*, a persistência de hrHPV é o principal fator associado à presença de doença após o tratamento, e a combinação citologia hrHPV atinge 90% de sensibilidade no retorno de seis meses e 100% de sensibilidade no retorno de um ano. Entretanto, o principal papel dos testes de detecção de HPV está no seu alto valor preditivo negativo, ou seja, quando o teste é negativo, a probabilidade de voltar a se ter NIC 3 ou adenocarcinoma *in situ* é muito baixa. Quando o teste é positivo, entretanto, deve-se utilizar um teste mais específico como a citologia associada à colposcopia para evidenciar doença. Não se deve tratar o teste de HPV.⁽¹⁾ Poucos estudos, entretanto, avaliaram o papel dos testes de detecção do HPV em mulheres tratadas por carcinoma escamoso ou adenocarcinoma microinvasor.⁽²⁾ Os primeiros resultados parecem indicar que o tempo médio para o clearance viral é maior em pacientes tratadas por carcinomamicroinvasor, quando comparadas com aquelas com lesão intraepitelial. Entretanto, o potencial valor do teste de HPV no seguimento de mulheres com carcinoma escamoso ou adenocarcinoma invasor ainda é insuficiente para ser utilizada na prática clínica e necessita de mais estudos.

Referências

1. Mariani L, Sandri MT, Preti M, Origoni M, Costa S, Cristoforoni P, et al.. HPV-testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions. *J Cancer*. 2016;7(1):107-14.
2. Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma *in situ* (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancermedicallscience*. 2015;9:528.

21. Quais as modalidades de tratamentos conservadores da fertilidade no carcinoma invasivo do colo do útero?

O câncer do colo do útero é a neoplasia maligna ginecológica que mais acomete mulheres na idade reprodutiva. Nos tumores invasivos de até 3 mm de profundidade e no máximo 7 mm de extensão (estádios IA1), é possível o tratamento apenas com a conização, desde que as margens cirúrgicas estejam livres e não exista comprometimento de espaços linfovasculares.⁽¹⁾ Nos tumores invasivos de até 2 cm, existe a opção da traquelectomia radical. Nesta cirurgia, procede-se a retirada do colo do útero, paramétrios e linfadenectomia pélvica, realizada preferencialmente por via laparoscópica. Preserva-se parte do colo, que deve ter margens livres de neoplasia, e o corpo do útero, que é suturado na vagina. Os índices de gestações de termo nestes casos pode ser superior a 50% dos casos, porém o risco de prematuridade e rotura de membranas é grande.⁽²⁾ Nas pacientes com tumores acima de 2 cm, candidatas à histerectomia radical e à linfadenectomia pélvica, existe a possibilidade de manutenção dos ovários e gestações assistidas com útero de substituição (barriga de aluguel). Quando existe a necessidade de radioterapia como tratamento exclusivo ou como complementação do tratamento cirúrgico, pode-se preservar a função ovariana por meio da transposição dos ovários para fora do campo de radioterapia. Nessas pacientes, a captação de óvulos e gestações em útero de substituição são possíveis. E existe ainda a possibilidade de autotransplante de tecido ovariano, técnica ainda pouco usada e cujos resultados ainda são incipientes.⁽³⁾

Referências

1. Tomao F, Corrado G, Peccatori FA, Boveri S, Preti EP, Colombo N, et al. Fertility-sparing options in young women with cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(1):5.
2. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):290-7.
3. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):483-506.

22. Quais são os critérios de seleção de pacientes para tratamento conservador de fertilidade no carcinoma do colo do útero?

Em 1987, Dargent⁽¹⁾ idealizou a traquelectomia radical, a primeira cirurgia conservadora da fertilidade para mulheres com câncer do colo do útero. Na primeira série de 47 pacientes submetidas ao procedimento, havia pacientes dos estádios IA1 até IIB, com predomínio dos estádios IB. Houve 25% de abortos, duas recidivas do tumor (4%) e o nascimento de 13 crianças. Estudos posteriores demonstraram que tumores maiores que 2 cm estavam associados a maiores taxas de recidivas e morte pela doença, ficando este limite de 2 cm como o limite superior do tamanho do tumor aceitável para tratamento conservador da fertilidade.⁽²⁾ As taxas de gestações com nascidos vivos aumentaram com o progredir dos estudos, atingindo mais de 50% dos casos que tentaram a gravidez após a traquelectomia radical.⁽²⁾ Os critérios atuais aceitáveis para indicação da cirurgia conservadora da fertilidade no câncer do colo do útero são: tumores estágio IB menores que 2 cm, linfonodos negativos, tumores de subtipos não agressivos e ausência de invasão linfovascular. O procedimento pode ser realizado por via vaginal combinada com a linfadenectomia laparoscópica ou totalmente por via abdominal. A via combinada vaginal e laparoscópica é a mais aceita.⁽³⁾

Referências

1. Dargent D, Martin X, Sachetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000; 88(8):1877-82.
2. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2):290-7.
3. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Leary A, Colombo N, Morice P. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol*. 2016;27(11):1994-2004.

23. Existe indicação para traquelectomia simples (retirada do colo sem paramétrios) no carcinoma do colo do útero?

Com a restrição do tratamento conservador da fertilidade aos tumores precoces, menores que 2 cm de tamanho, verificou-se que as taxas de comprometimento dos paramétrios eram muito pequenas (menos de 1%) e, portanto, a retirada dos paramétrios poderia ser evitada, melhorando assim o desfecho obstétrico, sem comprometer a segurança oncológica. *Rob et. al.*⁽¹⁾ publicaram em 2007 a primeira série de 26 pacientes (6 IA2, 20 IB1) do que foi chamado de traquelectomia menos radical, com apenas uma recidiva 14 meses após a cirurgia e, das 15 pacientes que tentaram engravidar, 11 conseguiram. O estudos de espécimens de histerectomias radicais demonstraram que em tumores pequenos (menores que 1 cm) as taxas de comprometimento eram menores que 1%,⁽²⁾ permitindo portanto a omissão da parametrectomia, sem comprometer a segurança. A traquelectomia menos radical demonstrou ser um procedimento seguro e mais efetivo na preservação da fertilidade, em mulheres com tumores invasivos muito pequenos.⁽³⁾

Referências

1. Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):304-10.
2. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011;120(3):321-5.
3. Thomakos N, Trachana S-P, Davidovic-Grigoraki M, Rodolakis A. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: To what extent do we justify it?-Our belief. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):495-8.

24. Qual o tratamento de escolha do carcinoma estágio IB2 (tumores volumosos com mais de 4 cm e restritos ao colo)?

Os tumores volumosos (*bulky*), ainda que restritos ao colo do útero apresentam piores prognósticos do que os tumores de menor tamanho. Tecnicamente podem ser operados com sucesso, mas esta opção inicial de tratamento parece não ser a melhor. Landoni *et. al.*⁽¹⁾ randomizaram 343 pacientes estádios IB-IIA para tratamento cirúrgico versus radioterapia. O intervalo livre de doença e a sobrevida foram idênticos nos dois grupos, porém 84% das pacientes com tumores IB2 tiveram que fazer também radioterapia no pós-operatório devido a margens comprometidas, infiltração microscópica dos paramétrios ou linfonodos positivos. A cirurgia foi efetiva isoladamente em apenas 16% dos casos. Os defensores da quimiorradiação como tratamento primário argumentam que a maioria das pacientes tratadas por cirurgia necessitarão também de radioterapia, havendo, portanto, uma somatória de morbidades, sem vantagens no desfecho. Os defensores da cirurgia inicial argumentam que, ainda que em pequena porcentagens de pacientes, existe a vantagem de preservar a função ovariana e vaginal.⁽²⁾

Referências

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
2. Jewell EL, Kulasingam S, Myers ER, Alvarez Secord A, Havrilesky LJ. Primary surgery versus chemoradiation in the treatment of IB2 cervical carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;107(3):532-40.

25. Quais os critérios para indicação de quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes submetidas à cirurgia para carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo do útero?

Quando se indica o tratamento cirúrgico do carcinoma do colo, parte-se da premissa que a cirurgia será tratamento suficiente. Se assim não for, o tratamento combinado com indução por quimioterapia concomitante com radioterapia deve ser o tratamento de escolha, pois apresenta resultados equivalentes à cirurgia com morbidades diferentes. A cirurgia é o tratamento preferido nas mulheres jovens, pois tem a prerrogativa de poder preservar os ovários e manter a função sexual, por causar menos danos à vagina. Entretanto, somente saberemos se a cirurgia foi realmente suficiente quando do exame anatomopatológico da peça operatória, que deve demonstrar margens vaginais e parametriais livres, pequena invasão do estroma, ausência de invasão linfovascular e linfonodos livres. São consideradas pacientes de baixo risco para recidivas. As pacientes sem estes critérios podem ser classificadas em risco intermediário ou alto risco para recidivas. *Delgado et al.*^(1,2) estudaram 645 pacientes submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e paraórtica e identificaram os seguintes fatores de risco para comprometimento linfonodal: invasão profunda $\geq 50\%$, comprometimento parametrial, invasão de espaços linfovasculares, grau histológico e tamanho do tumor. Na presença de linfonodos positivos, envolvimento parametrial ou margens cirúrgicas comprometidas, essas pacientes são consideradas de alto risco para recidivas e a radioterapia concomitante com quimioterapia é indicada para reduzir o risco de recidivas locais e à distância.⁽³⁾ Consideram-se pacientes de risco intermediário aquelas que têm dois ou mais fatores de risco (invasão linfovascular, invasão profunda ou tumor > 2 cm). Nesse grupo também se recomenda a radioterapia concomitante com quimioterapia.⁽⁴⁾

Referências

1. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1989;35(3):314-20.
2. 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):352-7.
3. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-13.
4. Ryu SY, Park SI, Nam BH, Cho CK, Kim K, Kim BJ, et al. Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):794-9.

26. Qual o papel da quimioterapia, radioterapia ou combinação das duas no carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo do útero inoperável?

Até 1999, a radioterapia era o tratamento padrão exclusivo para os tumores inoperáveis (estádios IIB a IVA) do colo do útero. Foi quando *Morris et al.*⁽¹⁾ randomizaram 403 pacientes com carcinoma de colo IIB-IVA ou tumores IB-IIA maiores de 5 cm ou linfonodos pélvicos positivos, para tratamento com a) 4.500 cGy de radiação na pelve e linfonodos para-aórticos ou b) 4.500 cGy de radiação na pelve apenas, mais dois ciclos de fluorouracil e cisplatina, mais braquiterapia. A sobrevida livre de doença em cinco anos, no braço que teve tratamento combinado (quimioterapia + radioterapia) foi de 67% versus 40% no braço que recebeu apenas radioterapia. *Rose et al.*⁽²⁾ estudaram 526 pacientes (estádios IIB-IVA) submetidas à quimioterapia e radioterapia concomitantes, utilizando três regimes de drogas (cisplatina, fluorouracil e hidroxureia) e concluíram que havia benefícios para os regimes que continham cisplatina. *Keys et al.* estudaram 186 pacientes com tumores IB2 (maiores de 4 cm) que receberam radioterapia exclusiva e 183 pacientes que receberam combinação de cisplatina (40 mg/m²) semanal por seis semanas, seguidas por histerectomia. Pacientes que tinham linfonodos suspeitos foram excluídas. As taxas de intervalo livre de doença e sobrevida global foram significativamente maiores no grupo que recebeu tratamento combinado (quimioterapia e radioterapia concomitante).⁽³⁾ Desde então, após estes três estudos clássicos, a quimioterapia e radioterapia concomitante tornaram-se o tratamento padrão dos carcinomas do colo do útero inoperável. Mais recentemente, gemcitabina foi adicionada ao tratamento combinado de cisplatina e radioterapia concomitante em pacientes com carcinoma de colo estádios IIB-IVA e foi verificado aumento na sobrevida global 74,4% versus 65,0%, porém com toxicidades grau 3 e 4 frequentes no braço com gemcitabina 86,5% versus 46,3%, respectivamente.⁽⁴⁾

Referências

1. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1137-43.
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144-53.
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1154-61. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9):708.
4. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678-85.

27. Qual o papel da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com desejo de preservar a fertilidade?

O tratamento neoadjuvante no carcinoma do colo do útero tem especial interesse naquelas pacientes com desejo de preservar a fertilidade e com tumores que excedem o tamanho de 2 cm, recomendados como limite de tamanho para tratamento cirúrgico conservador. Quimioterapia neoadjuvante (NACT) pode induzir remissão tumoral parcial ou até mesmo completa, tornando possível a realização de cirurgias conservadoras da fertilidade e gestações. NACT é uma opção a ser considerada em tumores localmente avançados, e as taxas de respostas parciais variam de 78% a 95% e respostas completas entre 10% e 19%.⁽¹⁾ A redução do volume tumoral pode tornar possível a cirurgia conservadora com margens e paramétrios livres de neoplasia. *Maneo et al.*⁽²⁾ foram os que primeiro propuseram a NACT seguida de conização como alternativa para preservar a fertilidade em tumores localmente avançados. Cinquenta e uma mulheres com tumores ≤ 3 cm foram tratadas com três ciclos de cisplatina 75 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² e ifosfamida 5 g/m² (epirubicin 80 mg/m²), seguidos de conização e linfadenectomia pélvica. Pacientes com persistência maciça da doença no exame de congelação eram submetidas à histerectomia radical. Das 21 pacientes que fizeram tratamento conservador, 12 tinham adenocarcinoma. Após a NACT, cinco apresentaram resposta completa. De nove pacientes que tentaram engravidar, seis conseguiram e tiveram nove crianças. Após 69 meses de seguimento, nenhuma recidiva foi observada. Utilizando as combinações de paclitaxel–ifosfamida–carboplatina, ou paclitaxel–carboplatina, *Salihi et al.*⁽³⁾ observaram resposta completa em 64%, resposta parcial em 27% e progressão da doença em 9% dos casos. Das pacientes que fizeram NACT + conização e tentaram gravidez, 67% conseguiram engravidar e apenas uma apresentou recidiva da doença. Embora estes estudos sejam ainda preliminares, existem evidências de que a NACT pode ser uma opção de tratamento conservador para mulheres com tumores avançados e com desejo de preservar a fertilidade.

Referências

1. Feng Y, Cao T, Wang Y, Huang H, Xie Y, Liu J. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(4):411-6.
2. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(3):438-43.
3. Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, Moerman P, Neven P, Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):447-51.

28. Qual o papel da imunoterapia no carcinoma do colo do útero?

O carcinoma do colo do útero é tratado por cirurgia nos estádios iniciais; quimioterapia concomitante com radioterapia nos tumores localmente avançados; e quimioterapia para os tumores metastáticos ou recorrentes. Os agentes antiangiogênicos foram recentemente incorporados e demonstraram aumentar a sobrevida nos tumores recorrentes.⁽¹⁾ A introdução de novas modalidades de tratamento, e dentre elas a imunoterapia, poderia reduzir ou mesmo controlar o crescimento do tumor. O uso terapêutico de vacinas, ao contrário das vacinas profiláticas, poderia produzir anticorpos contra partículas virais e com isso estimular a resposta imune celular para alvos específicos, levando à morte as células infectadas. As vacinas profiláticas atualmente disponíveis são efetivas no bloqueio da entrada do HPV no epitélio cervical, por meio da produção de anticorpos neutralizantes HPV específicos, mas estas vacinas são incapazes de eliminar a infecção pré-existente. Existem atualmente várias vacinas terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento de neoplasias associadas ao HPV.⁽²⁾ Os antígenos tumorais E6 e E7 são expressos apenas na superfície de células tumorais e por isso constituem alvos para vacinas terapêuticas, sem causar dano aos tecidos normais. Várias vacinas terapêuticas direcionadas ao HPV estão sendo desenvolvidas com o objetivo de desencadear resposta imune ao HPV, mediada por células T e com potencial para eliminar células infectadas e câncer.

Referências

1. Bizzarri N, Ghirardi V, Alessandri F, Venturini PL, Valenzano Menada M, Rundle S, et al. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):407-19.
2. Lee SJ, Yang A, Wu TC, Hung CF. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(5):e51.

29. Qual a importância da invasão de espaços linfovasculares e invasão profunda do estroma?

A embolização para espaços linfovasculares ou invasão linfovascular é um dos mais poderosos fatores preditivos de metástase linfonodal no câncer do colo do útero. Em um estudo com 105 pacientes com carcinomas de células escamosas estádios IA2, Ib1 e IIa, submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, *Roman et al.*⁽¹⁾ verificaram que das 73 (70%) pacientes que tiveram invasão de espaços linfovasculares no exame anatomopatológico, 23 (33%) tiveram também metástases linfonodais. Em um outro estudo com 80 pacientes estádios IA2 e Ib1, *Milan et al.*⁽²⁾ estudaram a incidência de metástases linfonodais relacionadas com a invasão linfovascular e com a invasão profunda do estroma (> 4 mm) e encontraram 25,6% *versus* 4,8%, quando havia ou não invasão linfovascular e 25,0% *versus* 4,5% quando havia ou não invasão profunda do estroma. Pacientes com invasão linfovascular tiveram risco seis vezes maior de metástases linfonodais. A invasão linfovascular também se mostrou um fator prognóstico de recidivas.⁽³⁾

Referências

1. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, 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):220-5.
2. Milan MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Ramirez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):12-5.
3. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, 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):288-93.

30. Quais exames de imagem são imprescindíveis na avaliação inicial de carcinoma do colo operável?

Apesar do estadiamento do carcinoma do colo do útero, recomendado pela FIGO, ser realizado por exames clínicos, a avaliação por imagens deve ser realizada sempre que possível. Exames de imagem permitem a avaliação mais precisa da extensão e das características do tumor, evitando assim cirurgias inadequadas em casos avançados e avaliados como operáveis clinicamente. Muitos estudos têm demonstrado que a avaliação por ressonância magnética (RM) do câncer do colo do útero é muito superior do que a clínica, na avaliação do tamanho do tumor, comprometimento dos paramétrios, parede pélvica, bexiga, reto, linfonodos e metástases a distância.⁽¹⁾ Os tumores microinvasivos não são visibilizados na RM. Nos tumores macroscópicos, maiores que 5 mm, a RM permite estimar o tamanho do tumor com acurácia em torno de 90%.⁽²⁾ Esta avaliação é tão mais importante quando se trata de pacientes candidatas a tratamento conservador. É significativo o número de traquelectomias (17%) que têm que ser abandonadas porque o exame intraoperatório demonstra tumor endocervical, invasão profunda com ou linfonodos comprometidos.⁽³⁾ A RM pré-operatória é extremamente útil na avaliação do tamanho da lesão no canal cervical, estado dos paramétrios e dos linfonodos.

Referências

1. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013;23(7):2005-18.
2. Bourgioti C, Koutoulidis V, Chatoupis K, Rodolakis A, Koureas A, Thomakos N, et al. MRI findings before and after abdominal radical trachelectomy (ART) for cervical cancer: a prospective study and review of the literature. *Clin Radiol.* 2014;69(7):678-86.
3. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):290-7.

31. Qual o tratamento ideal para o carcinoma invasivo estágio IB1 escamoso e adenocarcinoma (tumor de até 4 cm, restritos ao colo)?

Apesar de poucos estudos terem avaliado especificamente o tratamento primário do adenocarcinoma invasor do colo uterino, esse tipo histológico é usualmente tratado da mesma forma que o carcinoma das células escamosas.⁽¹⁾ A histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral (com ou sem biópsia de linfonodo sentinela) é o tratamento preferencial para o câncer de colo uterino estágio IB1 quando a preservação da fertilidade não é desejada.⁽¹⁾ A radioterapia de feixes externos (EBRT) consiste em uma alternativa para pacientes com contraindicação ou que recusem o tratamento cirúrgico. Para preservar a função endócrina, a transposição ovariana pode ser considerada previamente à radioterapia pélvica em mulheres com menos de 45 anos de idade com câncer de células escamosas.⁽¹⁻³⁾ Naquelas mulheres com desejo de preservação da fertilidade, a traquelectomia radical via vaginal com linfadenectomia pélvica videolaparoscópica pode ser considerada em casos selecionados e com tumores de diâmetro inferior a 2 cm.^(1,4) A traquelectomia radical via vaginal tem surgido como uma opção para preservação da fertilidade em casos selecionados no estágio IB1 com até 4 cm de diâmetro pela possibilidade de uma maior ressecção parametrial.^(1,5)

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>
2. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1304-12.
3. Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, Torné A, Caparrós X, Sanjuán A, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):584-9.
4. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):290-7.
5. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):73-7.

32. Quais os limites anatômicos (classificação de Querleu) da histerectomia radical?

Existem duas principais classificações de histerectomia radical atualmente, a de Piver, que classifica em Piver I, que é a histerectomia total que realizamos para condições benignas, em Piver II, que é a histerectomia radical que resseca o paramétrio ao nível do cruzamento do ureter e, por último, em Piver III, que é a histerectomia radical que resseca o paramétrio lateral ao cruzamento do ureter. Existem também as classes IV e V que não são mais usadas hoje em dia devido à sua ultraradicalidade. A classificação de Querleu e Morrow foi publicada em 2008 e divide a histerectomia em quatro tipos: A, B, C, D. A tipo A corresponde à histerectomia extrafacial clássica. A de tipo B corresponde a histerectomia radical modificada em que a identificação dos nervos autonômicos não é necessária e o plexo hipogástrico é preservado e o ureter é des-tunelizado do paramétrio e do colo uterino. A de tipo C é dividida em C1 e C2. A de tipo C1 corresponde à histerectomia radical poupadora do plexo hipogástrico, e a de tipo C2 objetiva a ressecção parametrial completa sem preservação dos nervos autonômicos. A de tipo D difere da de tipo C2 unicamente pela ressecção mais alargada do paramétrio lateral, na qual há a remoção da artéria e veia ilíacas internas, junto com seus ramos, glútea, pudenda interna e vasos obturadores. As demais ressecções são semelhantes à de tipo C2.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):297-303.
2. Cibula D, Velechovska P, Sláma J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):506-11.
3. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2):264-8.

33. Qual a indicação de identificação e exérese do linfonodo sentinela no carcinoma escamoso e no adenocarcinoma do colo do útero?

Com relação ao papel e indicação da pesquisa do linfonodo sentinela no tratamento do câncer de colo uterino, em 2001 foi publicado o maior estudo até o momento nesse assunto, chamado Senticol, que mostrou índices de detecção e valor preditivo negativo excelentes. Nessa técnica, é fundamental a detecção bilateral, fazendo com que, se uma pelve não for mapeada, esse lado seja definido como falha da técnica e deve ser realizado a linfadenectomia sistemática. Atualmente, se utiliza para detecção os corantes azuis (patente, metileno e isosulfan), sendo o mais usado o patente, além do corante verde indocianina. Também é aconselhado o uso da técnica combinada de corante e radioisótopo, sendo o tecnécio 99 o mais utilizado. A técnica do linfonodo sentinela em câncer de colo uterino é experimental ainda e deve aguardar mais estudos. No momento, devemos realizar a pesquisa dos linfonodos sentinelas, pois são avaliados de forma diferenciada pelo patologista, na busca de micrometástases e células tumorais isoladas, através de multiseção e imuno-histoquímica. Após a realização da técnica de linfonodo sentinela, devemos sempre realizar a linfadenectomia pélvica bilateral sistemática junto com a histerectomia radical.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. dos Reis R, Tavares EB, Amaral B, Monego HI, Binda E, Magno V, et al. Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma. *Curr Cancer Ther Rev.* 2007; 3(3):209-14.
2. Kadkhodayan S, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature, *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(1):1-20.
3. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13):1686-91.

34. Quais as técnicas para identificação do linfonodo sentinela?

A detecção do linfonodo sentinela em câncer de colo uterino, de preferência, deve ocorrer com o método combinado, corante e radioisótopo, com melhores resultados em termos de índice de detecção e sensibilidade. Os corantes usados são os azuis (pavante, metileno, isosulfan) e o verde indocianina. O radioisótopo mais usado é o tecnécio 99. Existe o protocolo longo de detecção, no qual injetamos o radioisótopo 20 a 24 horas antes da cirurgia e realizamos a linfocintilografia, uma a três horas após a injeção. No protocolo curto de detecção, o radioisótopo é injetado, duas a quatro horas antes da cirurgia, e realizamos a linfocintilografia, 20 a 30 minutos após a injeção. No protocolo ultracurto, injetamos o radioisótopo imediatamente antes da cirurgia e não realizamos a linfocintilografia e apenas a detecção do radiocoloide ocorre no transoperatório com o uso da gama câmera portátil. Também podemos definir as técnicas de detecção em duas classificações, o mapeamento linfático pré-operatório, que envolve o protocolo longo com linfocintilografia e o mapeamento intraoperatório, que envolve o uso combinado do radioisótopo e corante (protocolo curto ou ultracurto).⁽¹⁻³⁾

Referências

1. dos Reis R, Tavares EB, Amaral B, Monego HI, Binda E, Magno V, et al. Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma. *Curr Cancer Ther Rev.* 2007; 3(3):209-14.
2. Kadkhodayan S, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature, *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(1):1-20.
3. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13):1686-91.

35. Existe indicação de estadiamento cirúrgico/linfadenectomia para-aórtica no carcinoma do colo do útero?

Nos estádios avançados de câncer de colo uterino, o comprometimento de linfonodos para-aórticos varia de 10% a 40%. O estadiamento cirúrgico que antecede a radioterapia e a quimioterapia combinadas no tratamento do câncer de colo avançado tem o potencial benefício de modificar a extensão do campo de radioterapia para abranger o leito para-aórtico. Além disso, a remoção dos linfonodos comprometidos poderia oferecer uma redução do volume de doença. Nos estudos realizados pelo GOG (Gynecologic Oncology Group - 85, 120 e 165) nas pacientes estadiadas cirurgicamente, a sobrevida global e o intervalo livre de progressão de doença em quatro anos foram, respectivamente, de 54% e 49%, comparado a 40% e 36% nas pacientes estadiadas do ponto de vista clínico-radiológico, esta diferença foi significativa. A sobrevida das mulheres com metástases linfonodais para-aórticas menores ou iguais a 5 mm de diâmetro, submetidas à cirurgia, foi semelhante às mulheres com linfonodos para-aórticos negativos (70% em quatro anos). O NCCN coloca a opção de estadiamento cirúrgico com linfadenectomia para-aórtica em tumores avançados de colo uterino e, caso esses linfonodos sejam comprometidos e na ausência de metástases à distância, é indicada radioterapia com campo estendido associada à quimioterapia. Devemos aguardar o único ensaio clínico randomizado sendo realizado até o momento pela Universidade Charité, em que pacientes com estágio FIGO IIB a IV-A foram randomizadas para cirurgia estadiadora minimamente invasiva seguida de radioterapia e quimioterapia versus radioterapia e quimioterapia convencionais.⁽¹⁻⁴⁾

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>
2. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(8):2302-9.
3. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013; 31(24):3026-33.
4. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twigg LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer*. 1998;82(11):2241-8.

36. Quais são as indicações e contraindicações da exenteração pélvica anterior e posterior no carcinoma recidivado do colo do útero?

O câncer de colo uterino recidivado é um sério problema clínico, por conta do pobre prognóstico destas pacientes, independente do seu tratamento. As pacientes que apresentam recidiva após tratamento cirúrgico geralmente são tratadas com radioterapia e/ou quimioterapia. Entretanto, as que apresentam recidiva após tratamento com radioterapia/quimioterapia exclusiva não apresentam resposta satisfatória à quimioterapia, e a cirurgia é a única possibilidade de cura para essas pacientes. Exenteração pélvica (EP) consiste na ressecção cirúrgica radical em bloco de múltiplos órgãos endopélvicos e exopélvicos seguida, na maioria das vezes, de reconstrução cirúrgica objetivando o restabelecimento das funções viscerais e parietais ressecadas da paciente. A exenteração pélvica pode ser total, envolvendo a ressecção do útero, colo uterino, vagina, bexiga e reto ou nas modalidades anterior, poupando o reto ou apenas posterior, nesse caso poupando a bexiga. Para o câncer de colo de útero, classicamente a indicação de EP tem sido utilizada para recorrência central, tanto de adenocarcinoma quanto no carcinoma de células escamosas. Metástase à distância e doença se estendendo para a parede pélvica se constituem normalmente de contraindicações para a EP com o intuito curativo. Com o aprimoramento cirúrgico, com o desenvolvimento de novas tecnologias e a crescente melhora no manuseio transoperatório das complicações, com o uso racional de antibióticos, cuidados de terapia intensiva, profilaxia de eventos tromboembólicos, a mortalidade relacionada ao procedimento reduziu para < 5%. Porém, apesar de todas as melhorias, a taxa de sobrevida em cinco anos para pacientes submetidas à EP por neoplasia de colo uterino recidivada é em torno de 50%, com uma significativa taxa de complicação, de 31% a 92%.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol.* 2003; 91(2):369-77.
2. Diver EJ, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012:693535.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2002; 55(2):74-108.

37. Quais são as indicações e contraindicações das derivações urinárias em paciente com carcinoma do colo recidivado?

Hidronefrose pode se desenvolver na apresentação inicial da doença em torno de 23% dos casos e também pode ocorrer no momento de uma recorrência local ou pélvica obstruindo os ureteres. Para resolver a obstrução do sistema urinário, as pacientes podem realizar a colocação de um cateter duplo J via retrógrada (via bexiga) ou via anterógrada (via renal), além disso, existem as opções de nefrostomia e as condutas cirúrgicas, derivação urinária de Bricker ou ureterostomia. Em relação a realizar a derivação urinária na apresentação inicial da doença ou na recidiva, é ainda um tópico de muita discussão, principalmente em pacientes com recidiva. A maioria das publicações se posiciona no sentido de que se a paciente apresenta proposta terapêutica, principalmente envolvendo quimioterapia, essa derivação urinária deveria ser considerada, pois sabemos que muitas drogas usadas nesse tipo de tumor são nefrotóxicas e, na presença de insuficiência renal, essas drogas devem ter sua dose modificada ou cancelada, prejudicando assim a resposta ao tratamento. Pacientes com doença recorrente, com hidronefrose bilateral e uremia, apresentam um prognóstico muito ruim e esse não é melhorado com a derivação urinária. Mais controvérsias existem ainda quando a paciente não apresenta nenhuma proposta terapêutica e, sim, apenas manejo paliativo. Estudo realizado por Brin e colaboradores, que avaliou o papel da derivação urinária em pacientes com recorrência, evidenciou que a média de sobrevida após a derivação urinária foi de três meses; após seis meses, apenas 20% das pacientes estavam vivas e, além disso, após a derivação urinária, 64% do tempo dessas pacientes foi internado em hospitais para manejo de complicações da doença. Nessas situações, quando não há proposta terapêutica, acredita-se que a melhor conduta é discutir bem os prós e contras com a família e paciente sobre realizar ou não uma derivação urinária.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Brin EN, Schiff M Jr, Weiss RM. Palliative urinary diversion for pelvic malignancy. *J Urol*. 1975; 113(5): 619-22.
2. Dreyer G, Snyman LC, Mouton A, Lindeque BG. Management of recurrent cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005 Aug;19(4):631-44.
3. Pradham TS, Duan H, Katsoulakis E, Salame G, Lee Y-C, Abulafia O. Hydronephrosis as a prognostic indicator of survival in advanced cervix cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(6):1091-6.

38. Qual o papel da quimioterapia neoadjuvante no carcinoma escamoso e adenocarcinoma do colo do útero?

Doenças avançadas, incluindo estádios acima de IIB, não são usualmente tratadas primariamente por cirurgia, sendo indicada a quimioirradiação. No entanto, em alguns países, essas pacientes são submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguida por radioterapia ou histerectomia radical.⁽¹⁾ A quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical pode ter um papel importante no tratamento de câncer de colo uterino localmente avançado, mas as indicações apropriadas ainda precisam ser estabelecidas.⁽²⁾ O estudo em andamento EORTC 55994 pode ajudar a definir se a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia será superior à quimioirradiação em pacientes com estágios IB2 para o IIB câncer cervical. Dessa forma, a literatura atual não suporta o uso de quimioterapia neoadjuvante no câncer avançado do colo uterino e só deve ser indicada se a radioterapia não for uma opção para as pacientes. O NCCN não recomenda o uso de quimioterapia neoadjuvante para o câncer de colo uterino fora de estudos clínicos.⁽¹⁾

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>
2. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii27-32.

39. Quais exames de imagem são imprescindíveis na avaliação inicial de carcinoma do colo inoperável?

O uso de RM, TC ou PET-TC combinados podem auxiliar no planejamento terapêutico, mas não são aceitos formalmente para o estadiamento de mulheres com câncer de colo uterino.^(1,2) A tomografia computadorizada (TC) pode detectar linfonodomegalias retroperitoneais. A ressonância magnética (RM) constitui a melhor modalidade de imagem para a determinação dos tecidos moles e envolvimento parametrial em pacientes com tumores avançados e pode determinar o tamanho do tumor, grau de penetração do estroma, extensão vaginal e extensão ao corpo uterino.⁽³⁾ Mais recentemente, a tomografia por emissão de positrões (PET) tem sido vista como tendo o potencial para delinear com precisão a extensão da doença, particularmente nos linfonodos retroperitoneais e disseminação à distância, com elevada sensibilidade e especificidade.

⁽³⁾ O NCCN recomenda para pacientes nos estádios II a IV:⁽¹⁾

- Preferencialmente PET-CT de corpo inteiro ou TC de tórax, abdome e pelve para avaliar doença metastática;
- Considerar RM com contraste para avaliar a extensão local da doença;
- Outras imagens devem ser solicitadas, considerando-se sintomatologia e suspeita para doença metastática.

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
3. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii27-32.

40. Como deve ser feito o seguimento de pacientes tratadas por carcinoma do colo do útero nas quais se preservou a fertilidade?

Não existe um consenso a respeito do seguimento das mulheres após cirurgias com preservação da fertilidade para o câncer de colo uterino. Controle clínico incluindo citologia cervical é normalmente realizado a cada três meses para os primeiros dois anos, a cada seis meses para os próximos de três a cinco anos e anualmente a partir dos cinco anos do tratamento.⁽¹⁾

O NCCN recomenda como seguimento para pacientes após cirurgia com preservação da fertilidade:⁽²⁾

- Considerar RM com contraste de seis meses após a cirurgia e depois anualmente por 2-3 anos;
- Considerar PET-CT de corpo inteiro na suspeita de metástases;
- Outras imagens devem ser solicitadas, considerando-se sintomatologia e suspeita para doença metastática.

Referências

1. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii27-32.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>

41. Quais os esquemas de drogas efetivas de uso isolado e de uso combinado no carcinoma de colo recidivado localmente ou à distância (metástases)?

A quimioterapia é frequentemente recomendada para pacientes com metástases extrapélvicas ou doença recorrente que não são candidatas para cirurgia ou radioterapia.⁽¹⁾ As pacientes cuja doença responde à quimioterapia podem ter alívio da dor e outros sintomas. Se a cisplatina tiver sido previamente utilizada como um radiosensibilizador, os regimes de combinação baseados em platina têm preferência sobre agentes únicos no cenário de doença metastática com base em diversos estudos randomizados de fase III. Entretanto, as respostas à quimioterapia são geralmente de curta duração, e a sobrevida é raramente aumentada (Quadro 1).⁽²⁾

REGIMES DE QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER DE COLO DO ÚTERO RECORRENTE OU METASTÁTICO⁽¹⁾

TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE PRIMEIRA LINHA	POSSÍVEL TERAPIA DE AGENTE ÚNICO DE PRIMEIRA LINHA	TERAPIA DE SEGUNDA LINHA
Cisplatina/paclitaxel/bevacizumabe	Ciaplatina (preferência se agente único)	Bevacizumabe Docetaxel
Cisplatina/paclitaxel		5-FU (5-fluorouracil)
Topotecano/paclitaxel/bevacizumabe	Carboplatina	Gencitabina
Carboplatina/paclitaxel	Paclitaxel	Ifosfamida
Cisplatina/topotecano		Irinotecano
Topotecano/paclitaxel		Mitomicina %
Cisplatina/gencitabina		Topotecano %
		Pemetrexede %
		Vinorelbina

Referências

- Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii27-32.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>

42. Qual o papel das drogas inibidoras da angiogênese no carcinoma do colo do útero avançado/recorrente?

Um estudo randomizado de fase III (GOG 240) analisou a associação do bevacizumabe a regimes combinação de quimioterapia (cisplatina/paclitaxel/bevacizumabe ou topotecano/paclitaxel/bevacizumabe) em 452 pacientes no cenário de primeira linha do câncer cervical metastático, persistente ou recorrente.⁽¹⁾ Esse estudo demonstrou que a bevacizumabe associada à quimioterapia oferece benefícios de aumento de sobrevida para pacientes com câncer de colo do útero. Houve redução de 26% no risco de morte e aumento de 30% na sobrevida global das pacientes tratadas com a combinação bevacizumabe mais quimioterapia (16,8 meses) versus as que receberam apenas quimioterapia (12,9 meses). Com base nestes dados, o Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovaram o bevacizumabe para o tratamento do câncer cervical persistente, recorrente ou metastático câncer. O NCCN considera a associação com bevacizumabe como categoria 1 para o tratamento das pacientes nesse mesmo cenário.⁽²⁾

Referências

1. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-43.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>

43. Qual o tratamento da dor nos carcinomas do colo do útero recorrentes/avançados?

A dor é o sintoma mais frequentemente relatado por pacientes graves no estágio final da vida.⁽¹⁾ O uso de narcóticos, radioterapia e medicação adjuvante, como corticoides, é essencial. Uma anamnese pormenorizada com pesquisa das características da dor, os fatores agravantes e de alívio, a duração e as comorbidades guiará a estratégia analgésica. O tratamento farmacológico da dor relacionada ao câncer baseia-se na Escada Analgésica da OMS, proposta desde 1984 e que permitiu o maior acesso ao controle da dor devido à simplicidade do tratamento e à diminuição dos custos. A Escada da OMS utiliza três categorias de analgésicos:

- Medicações não opioides como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);
- Opioides fracos como a codeína e os opioides fortes como a morfina;
- Analgésicos adjuvantes como os antidepressivos tricíclicos e os anticonvulsivantes (Figura 1 e Quadro 2) .

ESCALA ANALGÉSICA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)

INTENSIDADE DA DOR



Opioide forte
+ Não opióide
+ Adjuvante

Morfina
Metadona
Fentanil

Opioide Fraco
+ Não opióide
+ Adjuvante

Codeína
Tramadol

Não opioide
+/- adjuvantes

Aspirina
Paracetamol
AINEs

ESTRATÉGIAS DE CONTROLE DE DOR NO PACIENTE ONCOLÓGICO.⁽¹⁾

Tratar diferentes tipos de dor de maneiras diferentes. Pode ser necessário o uso de abordagem multimodal e combinada.	Dor neuropática, anticonvulsivantes, antidepressivos, gabapentinoides, estimulação transcutânea. Inflamação aguda, corticoides. Ansiedade e depressão: ansiolíticos e antidepressivos. Dor nociceptiva; escala OMS de dor – anti-inflamatórios > opioides fortes. Metástases ósseas: considerar radioterapia. Considerar bloqueio e cateter epidural, se necessário.
Dar a medicação em horários regulares.	Garantir uma dose basal com medicamento fixo e usar dose de resgate, se necessário, com ajustes a cada 24 horas.
Usar a via menos invasiva de administração disponível.	Via oral, tópica (transdérmica/ <i>patches</i>) e sublingual são preferíveis às outras vias.
Ser liberal quanto à associação de outras terapias.	Considerar o uso de massagem, calor, fisioterapia, terapias integrativas e atenção espiritual.
Antecipar efeitos adversos e se planejar.	Constipação intestinal, sonolência e náusea são muito frequentes, e os familiares devem ser alertados de modo a melhorar os desfechos.
Acompanhar de maneira seriada e modificar o tratamento quando necessário.	Usar escalas de dor em cada atendimento, acessar piores ou melhores. Escalonar ou descalonar terapias conforme evolução.

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adult cancer pain - Version 2016. [Internet]. Washington (PA) NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/adultcancerpain.pdf>.

44. Como e quando indicar tratamento paliativo?

O objetivo primário do cuidado paliativo consiste na estratégia de condução sintomática, respeitando os valores e as preferências da paciente e de seus cuidadores. A palição deve ser compreendida como alívio do sofrimento relacionado com a doença em questão e não deve ser lembrada somente no fim da vida. Critérios para a consulta com um especialista em cuidados paliativos são baseados em características da paciente, circunstâncias sociais e questões associadas ao luto.⁽¹⁾ A equipe de oncologia deve considerar a consulta para pacientes que apresentem opções de tratamento oncológico limitadas; muito sintomáticas, especialmente sintomas não dolorosos resistentes ao tratamento convencional; histórico de múltiplas alergias ou efeitos adversos; admissões frequentes em unidades de emergência ou internações hospitalares; internações em unidades de tratamento intensivo por complicações, comprometimento cognitivo, comorbidades graves ou barreiras de comunicação. Além disso, a consulta com especialistas em cuidados paliativos deve ser considerada para aquelas com rápida e progressiva deterioração funcional ou performance status persistentemente pobre.⁽¹⁾ Dessa forma, uma abordagem coordenada abrangente, que envolva cuidados paliativos, médicos de dor, apoio emocional e espiritual deve ser considerada individualmente em pacientes com doença sistêmica refratária.⁽²⁾

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical cancer. Version 1. 2016. [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2016. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Palliative care. Version 1. 2016 [Internet]. Washington (PA) NCCN; c2016, [cited 2016 Oct 23]. Availavle from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliativecare.pdf

45. Podemos fazer reposição hormonal depois do tratamento do câncer de colo uterino?

Sabe-se que existem receptores hormonais de progesterona e estrógeno no colo uterino, porém alguns estudos não evidenciaram relação desses receptores com o prognóstico de adenocarcinomas e tumores escamosos de colo uterino tratados. No intuito de determinar se a reposição hormonal (RH) estava associada com aumento de risco em pacientes com câncer de colo uterino, Lacey e colaboradores realizaram um estudo caso-controle que evidenciou que o uso de estrógeno não foi associado com aumento de risco de desenvolver neoplasia de colo uterino do tipo escamoso. Não há ensaios clínicos randomizados avaliando RH em mulheres tratadas para neoplasia de colo uterino, tanto por radioterapia como por cirurgia. Os efeitos locais da radioterapia e da menopausa precoce levam as pacientes a apresentarem sintomas de menopausa severos e sintomas e sinais de atrofia genital importante, com prejuízo da função sexual também. Estudo publicado por Ploch e colaboradores avaliou um grupo de pacientes pós-menopáusicas com neoplasia de colo uterino tratadas com RH. A incidência de recorrência foi de 20% no grupo com RH e 32% no grupo placebo. Além disso, a sobrevida em cinco anos foi favorável ao grupo que fez RH (80% *versus* 65%). Concluindo, não há dados atuais que sugiram que o câncer de colo uterino é hormônio relacionado ou que o prognóstico é prejudicado com RH. As recomendações atuais, baseadas em níveis de evidência II-III, sugerem que a RH em pacientes tratadas por neoplasia de colo uterino é segura e deveria ser considerada.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1341-5.
2. Brand A, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):288-93.
3. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987;26(2):169-77.

46. Existe diferença no tratamento do câncer de colo uterino conforme a histologia?

A maioria dos tumores de colo uterino são do tipo escamoso, porém, a incidência do segundo subtipo mais frequente, o adenocarcinoma, está aumentando em relação ao tipo escamoso. Atualmente, 24% dos tumores de colo uterino são adenocarcinomas. É importante ressaltar que o subtipo histológico, apesar de poder ter um impacto no prognóstico da doença, não está incluído nos fatores de alto risco e risco intermediários que indicam tratamento adjuvante após o tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino. Até o momento, não está claro se os subtipos histológicos influenciam ou não o prognóstico dessas pacientes. Algumas publicações demonstram que o adenocarcinoma tem um pior prognóstico que o subtipo escamoso,⁽¹⁾ enquanto outros estudos não evidenciaram diferença em termos de prognóstico entre essas duas histologias.⁽²⁾ No estudo clássico publicado por Landoni, em 1997, foi demonstrado que tumores de colo uterino nos estádios iniciais apresentam a mesma sobrevivência se tratados com cirurgia radical ou radioterapia. Nesse estudo também foi evidenciado que as pacientes com histologia adenocarcinoma, que foram manejadas por cirurgia radical, apresentaram melhor prognóstico que as manejadas por radioterapia, sobrevivência geral (70% vs. 59%, $p=0,05$) e sobrevivência livre de doença (66% vs. 47%, $p=0,02$), respectivamente. Com relação ao terceiro subtipo mais frequente, o adenoescamoso, estudo publicado por Reis R. e colaboradores, que comparou adenocarcinoma *versus* adenoescamoso, evidenciou que o subtipo adenoescamoso apresentou tempo até a recorrência mais curto, porém sem diferença em termos de taxa de recorrência e sobrevivência livre de recorrência.^(3,4)

Referências

1. 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.
2. Lee KBM, Lee JM, Park CY, Lee KB, 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):1569-73.
3. dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, Ramirez PT. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):458-63.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Peregó P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997 Aug 23;350(9077):535-40.

47. Há necessidade de retirar os ovários durante o tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino?

Publicações recentes sugerem que a maioria dos tumores escamosos de colo uterino e adenocarcinomas não são hormônio-dependentes. Uma meta-análise publicada recentemente, que objetivou comparar a incidência de metástases ovarianas nos tumores iniciais de colo uterino escamosos e adenocarcinomas, demonstrou que a incidência de metástases ovarianas em pacientes com adenocarcinoma e escamoso foi de 2% e 0,4%, respectivamente. Em 1.427 pacientes com essas histologias, que se submeteram a tratamento cirúrgico, nenhuma recorrência ovariana ocorreu após preservação ovariana unilateral ou bilateral em pacientes com adenocarcinoma. Esse estudo concluiu que, apesar da incidência de metástases ovarianas ser maior no adenocarcinoma, em relação ao escamoso, é razoável e aceito preservar os ovários em tumores de subtipo histológico de adenocarcinoma iniciais, manejados cirurgicamente, pois a incidência de recorrência ovariana é baixa nesses casos.⁽¹⁻³⁾

Referências

1. Jiao XB1, Hu J, Zhu LR. The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1510-4.
2. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecologic cancers. *Menopause Int*. 2010;16(2):89-93.
3. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2907-15.



20% DAS MULHERES COM
 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO
 APRESENTAM RESPOSTA
 TERAPÊUTICA INADEQUADA
 ÀS TECNOLOGIAS
 UTILIZADAS ATUALMENTE*,
 POR ISSO É IMPORTANTE
 MELHORAR O TRATAMENTO
 DESSA DOENÇA.

Essa é uma campanha da Roche, com o apoio de diversas entidades da sociedade, para ajudar na prevenção da doença e dar força às mulheres que passam pelo tratamento. Por isso, contamos com os especialistas na saúde da mulher para combater os preconceitos e promover os passos para lidar com a doença. Junte-se à nossa luta e acesse o site:

www.forçaamiga.com.br

*Estimativa INCA.

Apoio:



E V A GRUPO BRASILEIRO DE TUMORES GINECOLÓGICOS





FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO



XXXX