

CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

AKNAR CALABRICH
DANIELE XAVIER ASSAD
ANDRÉIA CRISTINA DE MELO
ANGÉLICA NOGUEIRA

OBSERVAÇÃO

Esta diretriz é para tratamento do câncer de colo de útero com histologias escamosa, adenoescamosa ou adenocarcinoma que correspondem a quase 95% dos casos.

Estadiamento TNM

T - Tumor primário

Tx	tumor primário não pode ser acessado
T0	sem evidência de tumor primário
Tis	carcinoma in situ
T1a	carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm e a extensão ≤ 7 mm;
T1a1	invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm
T1a2	invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm
T1b	lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que T1a
T1b1	lesão clínica ≤ 4 cm na maior dimensão
T1b2	lesão clínica > 4 cm na maior dimensão
T2	tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
T2a	sem invasão de paramétrios
T2a1	lesão clínica ≤ 4 cm
T2a2	lesão clínica > 4 cm
T2b	com invasão óbvia de paramétrios
T3	tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
T3a	envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
T3b	extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante

Estadiamento TNM

T - Tumor primário (continuação)

- T4** extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado como T4
- T4a** invasão da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado como T4
- T4b** extensão para além da pelve verdadeira

Estadiamento TNM

N - Linfonodos

- Nx** linfonodos regionais não acessados
- N0** sem metástase para linfonodos regionais
- N1** metástases para linfonodos regionais

Estadiamento TNM

M - Metástase à distância

- M0** sem metástase à distância
- M1** metástase à distância (incluindo implantes peritoneais; linfonodos supraclaviculares, mediastinais ou paraaórticos; e pulmão, fígado ou osso)

Agrupamento TNM

Estadio I	T1	NO	MO
Estadio IA	T1a	NO	MO
Estadio IA1	T1a1	NO	MO
Estadio IA2	T1a2	NO	MO
Estadio IB	T1b	NO	MO
Estadio IB1	T1b1	NO	MO
Estadio IB2	T1b2	NO	MO
Estadio II	T2	NO	MO
Estadio IIA	T2a	NO	MO
Estadio IIA1	T2a1	NO	MO
Estadio IIA2	T2a2	NO	MO
Estadio IIB	T2b	NO	MO
Estadio III	T3	NO	MO
Estadio IIIA	T3a	NO	MO
Estadio IIIB	T3b	NO-1	MO
	T1-3	N1	MO
Estadio IVA	T4	NO-1	MO
Estadio IVB	T1-3	NO-1	M1

Exames recomendados

História e exame físico

Hemograma, função hepática e função renal

RNM de pelve

RNM ou TC de abdomen

Raio X ou tomografia de tórax

PET/CT (se disponível, indicado para lesões > 1b1)

Citoscopia (se suspeita de invasão de bexiga)

Retossigmoidoscopia (se suspeita de invasão de reto)

Estágio IA - IB1

Tratamento cirúrgico

IA1

Recomendações (NE2 GRB)

- Mulheres com desejo de preservação de fertilidade: conização. Em caso de margens positivas após conização, repetir conização ou traquelectomia radical.
- Na ausência de invasão vascular a linfadenectomia é desnecessária pois o risco de acometimento linfonodal é menor que 1% . A presença de invasão vascular torna a linfadenectomia pélvica mandatória.
- Mulheres com prole constituída: conização, histerectomia simples ou histerectomia radical modificada. A preferência é por histerectomia radical associada a linfadenectomia pélvica bilateral.

IA2

Recomendações (NE2 GRB)

- Mulheres com desejo de preservação de fertilidade: traquelectomia radical e linfadenectomia pélvica.
- Mulheres com prole constituída: histerectomia radical modificada e linfadenectomia pélvica.
- A linfadenectomia paraórtica deve ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada.

IB1

- Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica. (NEI GRA).
- Para pacientes selecionadas, que desejam preservar fertilidade e com tumores ≤ 2 cm: considerar traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica. (NEIV GRB).
- A linfadenectomia paraórtica pode ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada. (NEI GRB)
- Braquiterapia é uma opção em pacientes não candidatas a cirurgia devido a comorbidades ou performance status ruim. (NEIV GRC)

Tratamento adjuvante

- Não há indicação de tratamento adjuvante, exceto em pacientes com fatores patológicos de risco intermediário ou alto.
- Risco intermediário: tumor > 4 cm, presença de invasão linfovascular, invasão profunda do estroma cervical. Considerar radioterapia adjuvante na presença de dois ou mais fatores de risco. (NEII GRA)
- Risco alto: envolvimento patológico de linfonodos, invasão paramétrio, margens cirúrgicas positivas. Considerar quimiorradioterapia na presença de pelo menos um fator de risco. (NEI GRA)

Seguimento

Exame clínico e citologia cervical/vaginal a cada 3-6 meses por 2 anos, a cada 6-12 meses até 5 anos e depois anualmente. Pacientes com doença de alto risco podem ser avaliadas mais frequentemente (a cada 3 meses durante os 2 primeiros anos) que pacientes com doença de baixo risco (a cada 6 meses). Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

CONSIDERAÇÕES

Cerca de 30% das pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero têm menos de 40 anos e cerca de 40% têm doença inicial.¹ Cirurgia com preservação de fertilidade é segura para mulheres jovens com câncer do útero estágio Ia1. Em 1409 pacientes com menos de 40 anos de idade com câncer do colo útero estágio Ia1, não houve diferença em SG em 5 anos entre pacientes que se submeteram à conização versus pacientes tratadas com histerectomia.²

Traquelectomia é uma opção em pacientes com tumores Ia2 e Ib1 < 2,0 cm com finalidade de preservação de fertilidade baseado em estudo de caso controle que não demonstrou diferença em sobrevida quando comparada a histerectomia radical.³ Invasão linfovascular intratumoral é um fator de risco para recaída linfonodal, mas não é uma contra-indicação a traquelectomia.⁴

Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral é o tratamento de escolha para pacientes com tumores estágio Ia2 a IIa. Estudo retrospectivo do SEER com 4885 pacientes estágio Ib1 a IIa demonstrou que a cirurgia sobre a radioterapia apresenta redução de risco de mortalidade de 59%, apesar de conter vies de seleção e de ter incluído pacientes tratadas com radioterapia pós operatória no braço da cirurgia.⁵

O envolvimento linfonodal paraórtico está relacionado à presença de acometimento pélvico linfonodal, tumores maiores de 2 cm e metástases aos linfonodos ilíacos. Dessa forma, a linfadenectomia paraórtica deve ser realizada em casos suspeitos ou confirmados de doença pélvica linfonodal.⁶

Braquiterapia pode ser considerada para pacientes não candidatas a cirurgia. Em estudo com 151 pacientes com tumor estágio I, as taxas de sobrevida em 5 anos para pacientes estágio Ia foram de 100% e Ib de 96%.⁷

Em pacientes com câncer do colo do útero inicial, o tratamento adjuvante com radioterapia ou quimiorradioterapia deve ser indicado nos casos em que achados patológicos sugiram fatores prognósticos de risco para recaída da doença. Estudo retrospectivo com 316 pacientes com tumores estágio Ib-Ib2 tratadas com radioterapia ou quimiorradioterapia após histerectomia radical avaliou pacientes com fatores prognósticos de alto risco e risco intermediário.⁹ O grupo controle incluiu 60 pacientes com 1 fator prognóstico de risco intermediário que não receberam tratamento adjuvante. No grupo de alto risco, quimiorradioterapia adjuvante foi superior em taxa de recaída, sobrevida livre de progressão e sobrevida global versus radioterapia exclusiva. No grupo com 2 ou mais fatores prognósticos de risco intermediários, quimiorradioterapia foi superior a radioterapia em taxa de recaída e sobrevida livre de progressão. Em pacientes com apenas 1 fator de risco intermediário não houve benefício em sobrevida com quimiorradioterapia em relação a radioterapia exclusiva adjuvante. Pacientes com pelo menos 2 fatores prognósticos de risco intermediário (invasão estroma > 1/3, invasão linfovascular, tumor > 4 cm) têm risco de recaída de pelo menos 30% e se beneficiam de radioterapia adjuvante.⁸ Para pacientes com fatores prognósticos de alto risco (invasão microscópica de paramétrio, margens comprometidas ou envolvimento linfonodal), o risco de recaída é de cerca de 40% e o risco de morte é de 50% após cirurgia, sendo indicado quimiorradioterapia com esquemas de cisplatina com ou sem fluorouracil.¹⁰

Estágio IB2 - IIA

Tratamento primário

- Histerectomia total com linfadenectomia pélvica (IIa1). – (NEI GRA)
- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia (dose total no ponto A – 80-85 Gy) (Ib2 e IIa2). – (NEI GRA)

Tratamento adjuvante

- Radioterapia externa nas pacientes de risco intermediário de acordo com os critérios de Sedlis (pelo menos dois dos seguintes: tumor > 4 cm, > 1/3 de invasão estromal, invasão linfovascular). – (NEI GRA)
- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia nas pacientes de alto risco (um dos seguintes critérios: linfonodo pélvico positivo, margem positiva, invasão de paramétrio). – (NEI GRA)

Seguimento

- Exame clínico a cada 3-6 meses por 2 anos, a cada 6-12 meses até 5 anos. Citologia cervico vaginal anual. Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

CONSIDERAÇÕES

Base científica: estudo randomizado (GOG 92) em mulheres com tumores estágio IB, risco intermediário submetidas à histerectomia total e à linfadenectomia pélvica comparou radioterapia externa adjuvante com observação.⁸ Na atualização do estudo com seguimento de 12 anos, houve uma redução do risco relativo de progressão ou morte da ordem de 42%.¹¹ Em metanálise de 397 pacientes em estágio IB a IIA operadas, a radioterapia adjuvante foi associada à redução no risco de progressão 42%¹² as custas de maior toxicidade hematológica e gastrointestinal. Em doença de alto risco o benefício da quimiorradioterapia foi demonstrado em estudo de fase III (GOG 109) com 268 pacientes submetidas a histerectomia com achados de alto risco na patologia randomizadas para radioterapia pélvica com ou sem quimioterapia (cisplatina 70 mg/m² D1 com 5-FU 1.000 mg/m² em infusão contínua por 4 dias, ambos a cada 3 semanas, por 4 ciclos, os 2 primeiros juntos com a radioterapia). O tratamento combinado foi associado em 4 anos a maior SLP (80% versus 63%, p = 0,003) e SG (81% versus 71%, p = 0,007).¹⁰ O uso de cisplatina 40 mg/m² semanal durante a radioterapia demonstrou benefício similar com menor toxicidade comparado a cisplatina com 5-FU no tratamento primário da doença localmente avançada.¹³

Estágio IIB - IVA

Tratamento primário

- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia (NEI GRA). Estender o campo da radioterapia caso tenha comprovação de envolvimento de linfonodos para aórticos.

Seguimento

- Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Em seguida anual. Citologia cervico vaginal anual. Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

CONSIDERAÇÕES

Metanálise de 13 estudos demonstrou que quimiorradioterapia versus radioterapia em pacientes com doença localmente avançada está associado a aumento absoluto de 10% na sobrevida global, redução no risco de recorrência de local e sistêmica.¹⁴ O benefício de estender o campo da radioterapia para região para aórtica em pacientes com envolvimento linfonodal comprovado foi demonstrado em estudo prospectivo.¹⁵

Estágio IVB - doença metastática persistente ou recorrente

Recorrência local

- Considerar quimiorradioterapia em pacientes sem tratamento radioterápico prévio (NEIII GRB)
- Considerar cirurgia (histerectomia ou exenteração pélvica são opções terapêuticas) em pacientes previamente irradiadas (NEIII GRB)
- Em pacientes já irradiadas e que não forem candidatas a cirurgia, considerar quimioterapia paliativa (NEI GRA)

Quimioterapia paliativa de primeira linha em doença sistêmica

- Cisplatina 50 mg/m² EV, D1 com paclitaxel 175 mg/m² EV, no D1, e, se disponível, associados ao bevacizumabe 15 mg/kg EV, no D1, a cada 3 semanas (NEI GRA)
- Carboplatina AUC 5 com paclitaxel 175 mg/m² em pacientes com contra-indicação a cisplatina ou previamente expostos a ela (NEI GRA)
- Outras opções de acordo com perfil de toxicidade e/ou comorbidades incluem cisplatina 50 mg/m² EV, D1 com Vinorelbina 30 mg/m² nos D1 e D8, a cada 3 semanas; ou cisplatina 50 mg/m² EV, D1 com Gemcitabina 1.000 mg/m², nos D1 e D8 a cada 3 semanas; ou cisplatina 50 mg/m² EV, D1 com Topotecano 0,75 mg/m², nos D1, D2 e D3 a cada 3 semanas (NEI GRB)

Quimioterapia paliativa de segunda linha (NEIII GRB)

Os agentes mais ativos são:

- Paclitaxel 175 mg/m² IV a cada 21 dias
- Carboplatina 400 mg/m² a cada 28 dias,
- Pemetrexede 900 mg/m² IV a cada 21 dias
- Vinorelbine 30 mg/m² IV D1 e D8 a cada 21 dias
- Ifosfamida 1,2 g/m² IV dia D1-D5 a cada 28 dias
- Topotecano 1,5 mg/m² IV D1-D5 a cada 21 dias

Seguimento

- Exames físico e laboratoriais a cada consulta durante o período de quimioterapia e tomografia de tórax, abdome e pelve a cada 2-3 meses.

CONSIDERAÇÕES

Metanálise de 2012, com 5 estudos e 1.114 pacientes, comparou cisplatina isolada a terapia combinada. Cisplatina isolada resultou em menor taxa de resposta [RR] 0,60, 95% IC 0,44-0,81, mas foi associada a menor toxicidade.¹⁶

Estudo randomizado de fase III com 457 pacientes com câncer de colo de útero recorrente, persistente ou metastático demonstrou que adição do bevacizumabe a quimioterapia resultou em aumento da sobrevida global (17 versus 13,3 meses, $p = 0,0035$), sobrevida livre de progressão (8,2 versus 5,9 meses, $p = 0,0002$) e taxa de resposta (48% versus 36%, $p = 0,008$) comparado a quimioterapia apenas. Os esquemas avaliados foram cisplatina, 50 mg/m², com paclitaxel, 135-175 mg/m², no D1, ou topotecano, 0,75 mg/m², do D1 ao D3, com paclitaxel, 175 mg/m², no D1, a cada 3 semanas. Paclitaxel combinado a topotecano foi inferior a combinação com cisplatina.¹⁷ Portanto, o uso de bevacizumabe deve ser fortemente considerado, se disponível, em pacientes que não apresentem contra-indicação ao seu uso (ex: fístulas, obstrução ou perfuração intestinal, cirurgia há menos de quatro semanas).

A combinação de carboplatina com paclitaxel é uma opção principalmente em pacientes tratadas previamente com cisplatina por não demonstrar inferioridade em estudo randomizado comparativo.¹⁸ O estudo GOG 204, fase III randomizado, comparou quatro braços de tratamento contendo cisplatina combinado a paclitaxel ou vinorelbina ou gemcitabina ou topotecano. Não houve diferença na sobrevida global entre os braços, porém a combinação de paclitaxel com cisplatina apresentou tendência a maior tempo livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida.¹⁹

Não há evidência clara de que o tratamento quimioterápico a partir da segunda linha impacte a sobrevida global comparado a melhor suporte clínico nesta população. Devido a eficácia limitada dos agentes atualmente disponíveis, a escolha deve ser individualizada considerando o estado geral e terapias prévias, preferencialmente a pacientes com ECOG 0 ou 1. Os agentes mais ativos e suas respectivas taxas de resposta (TR) em estudos de fase II de braço único são: paclitaxel²⁰ 175 mg/m² IV a cada 21 dias, TR 25%; carboplatina²¹ 400 mg/m² a cada 28 dias, TR 26%; pemetrexede²² 900 mg/m² IV a cada 21 dias, TR 15%; Vinorelbine²³ 30 mg/m² IV D1 e D8 a cada 21 dias, TR 15%; Ifosfamida²⁴ 1,2 g/m² IV dia D1-D5 dias a cada 28 dias, TR 22%; Topotecano²⁴ 1,5 mg/m² IV D1-D5 a cada 21 dias, TR 19%.

REFERÊNCIAS

1. Rob L, Pluta M, Skapa P, Robova H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1101-14.
2. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstetrics and gynecology* 2010;115:585-90.
3. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecologic oncology* 2008;110:168-71.
4. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecologic oncology* 2008;111:255-60.
5. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:485 e1-9.
6. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-54.
7. Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* 1978;41:980-5.
8. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology* 1999;73:177-83.
9. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2013;23:567-75.
10. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:1606-13.
11. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-76.
12. Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007583

13. Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:195-200.
14. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD008285.
15. Gouy S, Morice P, Narducci F, 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;31:3026-33.
16. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams CSO. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006469.
17. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-43.
18. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-35.
19. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-55.
20. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2001;19:1275.
21. Weiss GR, Green S, Hannigan EV et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-6.
22. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010;21:61.
23. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Gynecologic Oncology Group study. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:639.
24. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003;9:425-32.