

# Câncer de Colo Uterino

## Cervix Cancer

Alexandra dos Santos Zimmer\*  
Daniela Dornelles Rosa\*\*

### Resumo

Revisão didática sobre o câncer de colo uterino, abordando inicialmente aspectos da rastreamento, diagnóstico, fatores de risco, estadiamento e sobretudo as diversas formas de tratamento disponíveis. Analisa de modo crítico os avanços obtidos nos últimos anos e comenta os resultados dos principais estudos realizados.

### Palavras-chave

Colo uterino, carcinoma de cérvix, câncer de colo uterino.

### Abstract

Didactic review of cervix cancer, addressing initially screening, diagnosis, risk factors, staging and various forms of treatment available. So critically examines the advances made in recent years and discusses the results of major studies in cervical cancer.

### Key words

Cervix cancer, cervix carcinoma, cervical cancer.

Nos EUA, o câncer de colo uterino é responsável por 1,6% de mortes por câncer em mulheres e 15% de mortes por câncer ginecológico. Em mulheres de 23 a 39 anos, chega a ser a segunda causa de morte por câncer (10%), ficando atrás apenas da neoplasia maligna de mama. Houve um declínio no número de mortes pela neoplasia desde a década de 30 relacionado também, mas não somente, à implementação do exame preventivo de Papanicolau. No entanto, nos países em desenvolvimento, o câncer de colo uterino continua sendo uma das principais causas de morte em mulheres. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) é de que seja a quarta causa de mortalidade por câncer em mulheres. A relação entre infecção pelo papiloma vírus humano (*Human Papilloma Virus*; HPV), neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e o carcinoma invasivo do colo uterino é bem estabelecida, aquela ocorrendo cerca de 15 anos antes deste último. A infecção pelo HPV é tida como fator necessário, mas não suficiente, para o surgimento da maioria dos tumores de colo uterino, sendo identificado em mais de 95% dos casos. Mais de 100 subtipos de HPV foram isolados, sendo os tipos mais oncogênicos o HPV-16 e o HPV-18, com mais afinidade pelo p53, provocando sua inatividade funcional.

### RASTREAMENTO

A prevenção primária da infecção pelo HPV requer, em primeiro lugar, que a população seja educada em relação a hábitos sexuais seguros, com informações a respeito do uso de preservativos e da prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, desencorajando a promiscuidade. O uso regular de proteção com preservativo masculino do tipo condom

durante as relações sexuais é controverso. Alguns estudos mostram diminuição no risco de infecção por subtipos oncogênicos de HPV, enquanto outros não demonstram esta associação, mas sugerem que o uso de condom continue sendo recomendado devido à proteção contra outras doenças sexualmente transmissíveis. Os argumentos contrários fundamentam-se no fato de que o vírus pode estar tanto na genitália interna quanto na externa, em locais não protegidos pelo condom. O uso de anovulatórios (ACO) têm sido associado a maior risco de desenvolvimento de lesões malignas e pré-malignas de colo uterino. Uma revisão de 28 estudos, totalizando 12.531 mulheres com câncer de colo uterino, encontrou um maior risco relativo (RR) de câncer de colo uterino em mulheres que usavam ACO há menos de 5 anos (RR 1,1), entre 5 e 9 anos (RR 1,6) e há 10 anos ou mais, quando comparadas às que não faziam uso de ACO. No entanto, a Organização Mundial de Saúde não recomenda qualquer alteração nas recomendações para o uso de ACO, até o momento. Recomendações em relação a evitar o tabagismo ativo e passivo parecem ser importantes na prevenção primária do câncer de colo uterino, devido às associações relatadas.

- 1) Citologia convencional – 20-30% de falsos negativos em NIC3 e 10-15% em neoplasia invasiva; a sensibilidade é aumentada pela repetição anual do exame. Amostragens em que a junção epitelio-colunar (JEC) não tenha sido demonstrada devem ser repetidas. O uso da escova citológica melhora a amostragem de lesões endocervicais mais altas. Lesões grosseiras devem ser biopsiadas; as alterações celulares inflamatórias e de necrose alteram os resultados da citologia;
- 2) Citologia líquida: sensibilidade maior que a citologia convencional;
- 3) Pesquisa de HPV.

\* Oncologista clínica

\*\* Oncologista clínica, mestre e doutora em medicina.  
Hospital Fêmina – Porto Alegre - RS.

### Recomendação da Sociedade Americana de Câncer (2002):

-citologia de raspado cervical, começando 3 anos após o início de intercursos vaginais, mas não depois dos 21 anos de idade;

- reavaliações anuais com o citológico de raspado cervical, ou a cada 2 anos se usada citologia líquida, até os 30 anos de idade;

- aos 30 anos de idade, em mulheres que tiveram 3 exames consecutivos e tecnicamente satisfatórios, pode-se fazer o rastreamento de 2/2 a 3/3 anos;

- mulheres com mais de 70 anos que preenchem esses critérios e que não tenham tido resultados anormais nos 10 anos anteriores e mulheres que tenham feito histerectomia por doença ginecológica benigna podem ser liberadas do rastreamento citológico;

- mulheres com história de NIC2 ou NIC3 ou histerectomia por esta causa devem ser avaliadas até terem 3 testes negativos consecutivos e nenhum resultado anormal em 10 anos;

- mulheres com história de neoplasia cervical, exposição intra-uterina ao dietilestilbestrol ou imunossupressão devem seguir rastreamento regular enquanto em condições clínicas.

### DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas vão desde sangramento vaginal anormal até dor pélvica com edema de membro inferior e hidronefrose por doença avançada. A lesão inicial geralmente é diagnosticada no exame citológico rotineiro. Pacientes com achados anormais no exame citológico e que não tenham lesão cervical grosseira devem ser avaliadas por colposcopia com biópsias direcionadas. Se não forem vistas anormalidades à colposcopia ou se a JEC não for visualizada, procede-se a curetagem endocervical. A biópsia cervical em cone é usada para diagnosticar lesões endocervicais ocultas em situações como: má visualização da JEC na colposcopia, extensão do epitélio com displasia de alto grau para o canal endocervical, achado citológico sugestivo de displasia ou carcinoma *in situ*, espécime de curetagem mostrando neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC1 ou 2) ou achados citológicos com suspeita de adenocarcinoma *in situ* (NIC3).

### PATOLOGIA

- **Carcinoma epidermóide** – 80 a 90% dos casos: grandes células queratinizado, grandes células não-queratinizado e de pequenas células;

- **Adenocarcinoma** – alguns estudos sugerem o aumento desse tipo histológico em mulheres de 20 a 30 anos de idade; uma das hipóteses é de que a lesão pré-maligna não seja tão bem detectada pelo exame citológico. Pode ser puro ou misto (adenoescamoso).

- **Anaplásico de pequenas células / Neuroendócrino** – assemelha-se ao pequenas células de pulmão e 30 a 50% desses casos apresentam aspectos neuroendócrinos. O comportamento é extremamente agressivo, com disseminação metastática hematogênica freqüente.

### FATORES DE RISCO

Anticoncepcional oral e alta paridade: provavelmente pelas alterações hormonais predisponem a manutenção da zona de transformação na ectocérvice, facilitando a exposição ao HPV e outros fatores; infecção pelo HPV; tabagismo; comportamento sexual promíscuo (mulher e/ou parceiro) (1).

### ESTADIAMENTO

Exame físico, com especial atenção à palpação e inspeção de órgãos pélvicos, com exame bi-manual e retovaginal.

Hemograma, função renal e hepática.

Radiografia de tórax, para exclusão de doença metastática.

Tomografia de abdome ou pielografia intravenosa, para localização dos rins e exclusão de obstrução ureteral por tumor.

Cistoscopia e retossigmoidoscopia devem ser feitos em pacientes com tumores volumosos; a comprovação de invasão desses órgãos se dá por exame anatomopatológico.

A avaliação do comprometimento linfonodal por exames de imagem é comprometida pela incapacidade de detectar pequenas lesões metastáticas e devido ao fato de linfonodos aumentados eventualmente se deverem apenas a um estado reacional às lesões tumorais necróticas e volumosas. A TC do abdome detecta 34% dos linfonodos paraórticos positivos entre os casos histologicamente positivos. Já o PET (Positron Emission Tomography) poderá vir a ser um método não invasivo mais sensível para avaliação de linfonodos regionais.

### ESTADIAMENTO DA FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia)

**ESTÁDIO I** - carcinoma cervical confinado ao útero

**IA** - carcinoma cervical diagnosticado apenas pela microscopia

**IA1** - invasão do estroma  $\leq 3$  mm e extensão horizontal  $\leq 7$  mm

**IA2** - invasão do estroma  $>3$  mm e  $\leq 5$  mm e extensão horizontal  $\leq 7$  mm

**IB** - lesão clinicamente visível confinada ao colo ou lesão microscópica  $>$  que IA2

**IB1** - lesão clinicamente visível  $\leq 4$  cm em suas maiores dimensões.

**IB2** - lesão clinicamente visível  $> 4$  cm em suas maiores dimensões.

**ESTÁDIO II** - carcinoma cervical invadindo além do útero sem atingir a parede pélvica e sem atingir o terço inferior da vagina.

II A sem invasão parametrial.

II B com invasão parametrial.

**ESTÁDIO III** - carcinoma cervical que se estende até a parede pélvica e/ou atinge o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.

**III A** - tumor envolvendo o terço inferior da vagina sem atingir a parede pélvica.

**III B** - tumor atingindo a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.

**ESTÁDIO IVA** - tumor invade a mucosa vesical ou o reto, e/ou extensão além da pelve verdadeira (edema bolhoso não é suficiente para classificar como T4).

**ESTÁDIO IVB** - presença de metástases à distância.

### ESTADIAMENTO TNM

**TX** - tumor primário não pode ser avaliado

**TO** - nenhuma evidência do tumor primário

**Tis** - carcinoma “in situ”

**T1** - carcinoma cervical confinado ao útero.

**T1 a 1** - invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão horizontal ≤ 7 mm

**T1 a 2** - invasão do estroma >3 mm e ≤ 5 mm e extensão horizontal ≤ 7 mm

**T1 b** - lesão clinicamente visível confinada ao colo ou lesão microscópica > que T 1 a 2

**T1 b 1** - lesão clinicamente visível ≤ 4 cm em suas maiores dimensões.

**T1 b 2** - lesão clinicamente visível > 4 cm em suas maiores dimensões.

**T2** - carcinoma cervical invadindo além do útero sem atingir a parede pélvica e sem atingir o terço inferior da vagina.

**T2 a** - sem invasão parametrial.

**T2 b** - com invasão parametrial.

**T3** - carcinoma cervical que se estende até a parede pélvica e/ou atinge o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.

**T3 a** - tumor envolvendo o terço inferior da vagina sem atingir a parede pélvica.

**T3 b** - tumor atingindo a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.

**T4** - tumor invade a mucosa vesical ou o reto, e/ou extensão além da pelve verdadeira (edema bolhoso não é suficiente para classificar como T4).

**NX** - linfonodos regionais não podem ser avaliados.

**NO** - ausência de metástases linfonodais regionais.

**N1** - metástases em linfonodos regionais.

**MX** - metástases à distância não podem ser avaliadas.

**MO** - ausência de metástases à distância.

**M1** - presença de metástases à distância.

**Quadro 1**  
**Agrupamento por estádios**

0	Tis	NO	MO
IA1	T1a1	NO	MO
IA2	T1a2	NO	MO
IB1	T1b1	NO	MO
IB2	T1b2	NO	MO
IIA	T2a	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
IIIA	T3a	NO	MO
IIIB	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
	T3a	N1	MO
	T3b	Qquer N	MO
IVA	T4	Qquer N	MO
IVB	Qquer T	Qquer N	M1

**FATORES PROGNÓSTICOS**

Embora as taxas de sobrevida e controle de doença pélvica associem-se com o estágio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o prognóstico também é influenciado por outros fatores não incluídos no estadiamento. Metástases em linfonodos são fatores preditivos importantes do prognóstico. A sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores em estágio IB sem comprometimento de linfonodos varia de 85-95%, caindo para 45-55% quando há metástases em linfonodos pélvicos. Para pacientes com linfonodos para-aórticos comprometidos, tratadas com radioterapia, as taxas de sobrevida variam entre 10-50%, dependendo da extensão de envolvimento pélvico e para-aórtico. Parece haver associação entre o número de linfonodos pélvicos acometidos e a sobrevida em 5 anos: em torno de 60% para 1 linfonodo metastático, 36% para 2 linfonodos metastáticos, 20% para 3-4 linfonodos metastáticos e 0% para 5 ou mais linfonodos com metástases. Para pacientes tratadas com histerectomia radical, outros parâmetros histológicos são associados com mau prognóstico, como invasão de espaço linfovascular, invasão estromal profunda e extensão parametrial. Para pacientes com doença volumosa (maior que 4cm), a presença de envolvimento clínico parametrial medial versus lateral, no estágio IIB, ou envolvimento clínico uni ou bilateral de paramétrios ou de parede pélvica se associam a pior prognóstico. A presença de anemia parece predizer a resposta ao tratamento radioterápico. Uma recente revisão de 605 pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia demonstrou que o nadir semanal dos nível de hemoglobina foi um fator prognóstico significativo para a sobrevida (2). A partir dos resultados deste estudo, sugere-se que o nível de hemoglobina seja mantido em 12g/dl para que se obtenha uma boa resposta ao tratamento radioterápico. Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em 5 anos das pacientes com câncer de colo uterino varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos costumam ser encontrados em estádios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após 5 anos. A média mundial estimada é de 49%. Dados de um estudo com mais de 11.000 pacientes, realizado de 1984 a 1990 em hospitais norte-americanos, demonstraram que, das pacientes diagnosticadas com doença potencialmente curável (estágios iniciais), 15,3% desenvolveram doença recorrente e 17,3% não ficaram livres da doença após tratamento primário. Pacientes com estágio IVB (doença metastática) não são passíveis de cura. Para estes casos e para a maioria das pacientes com doença recorrente, o prognóstico é ruim, com alternativas terapêuticas que apresentam taxas de resposta de 20-35% e duração de resposta de 3-6 meses, com sobrevida média de 5-9 meses.

**TRATAMENTO**

Lesões limitadas à ectocérvice (“in situ”) podem ser tratadas com crioterapia, LEEP, tratamento com laser ou conização. Se houver envolvimento endocervical e desejo de preservar a fertilidade, o tratamento pode se basear em conização; caso não se deseje preservar a fertilidade, o tratamento de escolha é a histerectomia, especialmente se a lesão envolve a margem interna do cone. Havendo contra-indicações cirúrgicas, a braquiterapia pode ser considerada.

Nas lesões estágio IA1, a cirurgia consiste em histerectomia extrafascial ou apenas observação após a conização com margens livres, nos casos onde a paciente não tiver condições cirúrgicas para submeter-se a cirurgia ou desejar preservar a fertilidade. Nas lesões estágio IA2 o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos com ou sem amostra de linfonodos paraaórticos (Nível de Evidência: II ; Grau de Recomendação: B) ou tratamento com radioterapia externa e braquiterapia (dose total 75 a 80 Gy).

Em tumores  $\leq 4$ cm, o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos + amostra de linfonodos paraaórticos (Nível de Evidência: I) ou radioterapia externa e braquiterapia (dose total 80 a 85 Gy).

Em tumores  $> 4$ cm, o tratamento baseia-se em cirurgia, com histerectomia radical + dissecação de linfonodos pélvicos + amostragem de linfonodos paraaórticos (Nível de Evidência: II; Grau de Recomendação: B), ou associação de radioterapia externa + quimioterapia com cisplatina (com ou sem 5-fluorouracil) + braquiterapia, ou associação de radioterapia externa + quimioterapia com cisplatina (com ou sem 5-fluorouracil) + braquiterapia + cirurgia pós-operatória (Nível de Evidência: II; Grau de Recomendação: B). O tratamento neoadjuvante também é uma possibilidade para tumores  $> 4$ cm IB2-IIA; embora estudos de fase III não tenham demonstrado benefício na sobrevida com o uso de radioterapia apenas, a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical parece aumentar a sobrevida em pacientes com estágio IB2 (3, 4, 5). (Nível de Evidência: II; Grau de Recomendação: B).

O tratamento de escolha nos estádios II B a IV A, é a combinação de quimioterapia (cisplatina com ou sem 5-fluorouracil) e radioterapia (Nível de Evidência: I). O tratamento concomitante aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, com benefícios absolutos de 12% e 16%, respectivamente (6).

No estágio IV B o tratamento de escolha é a quimioterapia e/ou radioterapia, enfatizando a palição de sintomas. A participação em ensaios clínicos deve ser encorajada nesse grupo de pacientes (7).

Esquemas com uso de droga única têm mostrado respostas entre 15 e 30% em estudos de fase II com agentes como cisplatina, paclitaxel, etoposide e irinotecano. Já os esquemas com duas drogas baseados em derivados de platina combinados com 5-FU, paclitaxel, vinorelbina, topotecan, doxorubicina lipossomal ou gemcitabina, produzem respostas de 30 a 60% em pacientes sem tratamento prévio, chegando a 95% em estudo de fase II com cisplatina e gemcitabina (8). Esse número diminui significativamente em pacientes tratados com radioterapia previamente.

### CARCINOMA RECIDIVADO

O tratamento da recidiva do câncer cervical depende do tratamento primário e do local da recorrência. Recidiva local após cirurgia radical pode ser manejada com combinação de radioterapia externa e braquiterapia, conferindo sobrevida em 5 anos de aproximadamente 25%. Pacientes que desenvolvem doença localmente recorrente após radioterapia primária são candidatas à exenteração pélvica, quando o tumor não se estender até a parede pélvica. A mortalidade deste procedimento fica em torno de 6%, dependendo da experiência do cirurgião, com sobrevida em 5 anos ao redor de 50%. A quimioterapia também é uma opção de palição, com taxas de resposta variando entre 15-46%: cisplatina (15-25%), ifosfamida (3%), paclitaxel (17%), ifosfamida-cisplatina, irinotecan (21%), paclitaxel-cisplatina (46%) e cisplatina-gemcitabina (41%).

### OBSTRUÇÃO URETERAL

Pacientes com obstrução ureteral ao diagnóstico, sem evidência de doença à distância, devem ser tratadas com cateteres urinários para desobstrução renal e radioterapia com intenção curativa. Atualmente, tem-se associado quimioterapia ao tratamento, embora os estudos que respaldam esta conduta não tenham atingido poder estatístico suficiente para analisar o benefício do tratamento combinado para este estadiamento. Para pacientes com doença metastática, as opções de tratamento incluem colocação de cateteres ureterais, radioterapia paliativa, quimioterapia e/ou tratamento paliativo de suporte.

### SEGUIMENTO

História, exame físico e citopatológico a cada 3 meses por 1 ano, a cada 4 meses no segundo ano, a cada 6 meses nos 3 anos subsequentes e anualmente nos anos seguintes. Pacientes com doença persistente ou recorrente devem ser avaliadas com exames de imagem como tomografia computadorizada de abdome e pelve, radiografia de tórax e exploração cirúrgica em casos selecionados.

### TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA: QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA

- Cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> EV semanal por 6 semanas (9)

- Cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> EV 4h antes da primeira dose de radioterapia (D1) e 4h antes da dose de RT do D29 + 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia D2-5 e D30-33 (10).

- Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> EV em 4h (iniciando até 16h após a primeira dose de RT) + 5FU 4000 mg/m<sup>2</sup> EV em 96h a cada 3 semanas, por 3 ciclos (11).

Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + 5FU 4000 mg/m<sup>2</sup> EV em 96h (D1-4) a cada 21 dias, por 4 ciclos (1º e 2º ciclos junto com a radioterapia (5)).

### TRATAMENTO NA RECIDIVA

- Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> EV (1mg/min) a cada 3 semanas (12).

- Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> EV infusão contínua por 24h a cada 3 semanas (13).

- Ifosfamida 1,5 g/m<sup>2</sup> EV em 30 minutos por 5 dias (ou 1,2 g/m<sup>2</sup> em pacientes previamente tratadas com radioterapia) com mesna EV 4 e 8 horas após a ifosfamida (cada dose de mesna deve equivaler a 20% da dose total de ifosfamida) a cada 3 semanas (14).

- BIC: bleomicina 30 mg EV em 24h de infusão seguida de cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> EV em bolus e ifosfamida 5g/m<sup>2</sup> EM em infusão de 24h + mesna (6 g/m<sup>2</sup>) concomitante a ifosfamida e continuado por 12h adicionais; a cada 3 semanas (15).

- Paclitaxel 170 mg/m<sup>2</sup> (ou 135 mg/m<sup>2</sup> em pacientes previamente tratadas com radioterapia) EV em infusão de 24h, a cada 3 semanas (16).

- Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> EV em 90 minutos, semanal, por 4 semanas, a cada 6 semanas (17).

- Paclitaxel 135-170 mg/m<sup>2</sup> EV em 24h seguido de cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> EV, a cada 3 semanas (18).

- Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> D1,8 + cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> D1, a cada 3 semanas (19).

### PERSPECTIVAS

Um dos avanços mais significativos em oncologia ginecológica em 2006 foi a aprovação da primeira vacina para prevenir infecção pelo HPV. Gardasil, a vacina da Merck & Co Inc, mostrou-se 100% efetiva em prevenir lesões pré-neoplásicas causadas pelos HPV 16 e 18 (os quais são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical). A vacina parece também efetiva na prevenção de lesões pré-neoplásicas vaginais e vulvares.

## REFERÊNCIAS

1. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al.: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
2. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al.: Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 94:495-501.
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161.
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, et al.: Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive surgery in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002 (20); 179-188.
5. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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) :1606-13.
6. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al.: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review) (<http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang>)
7. Kesic V.: Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006 Oct;32(8):832-7.
8. Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al.: Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):817-23.
9. Rose PG, Bundy BN, Watkins J.: Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-1153.
10. Whitney CW, Sause W, Bundy BN.: A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 (17) :1339-48.
11. Morris M, Eifel PJ, Lu J.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 (340) :1137-1143.
12. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al.: Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981 (48):899-903.
13. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989 (32):198-202.
14. Sutton GP, Blessing JA, Photopulos G, et al.: Phase II experience with ifosfamide/mesna in gynecologic malignancies: preliminary report of Gynecologic Oncology Group studies. *Semin Oncol* 1989;16(suppl 3):68-72.
15. Buxton E, Meanwell CA, Hilton C, et al.: Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989 (81) :359-361.
16. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al.: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996 (14):792-95.
17. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997 (15):625-31.
18. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al.: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 (17) :2676-80.
19. Burnet AF, Roman LD, Garcia AA, et al.: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000 (76): 63-66.