

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
CURSO DE MEDICINA

CÂNCER DO COLO UTERINO AVANÇADO:

REVISÃO E PROPOSTA DE

PROTOCOLO

Florianópolis, 30 de maio de 1988.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
CURSO DE MEDICINA

CÂNCER DO COLO UTERINO AVANÇADO:

REVISÃO E PROPOSTA DE

PROTÓCOLO

Julio Romeu Notari Anzanello*

Murilo Veiga *

* Doutorandos da 11ª fase do curso de graduação em Medicina.

A G R A D E C I M E N T O S

Agradecemos a Dra. Maria Teresa Evangelista Schoeller pelo incentivo, e a Dra. Lisiane Anzanello Meira pelo apoio e orientação prestados na elaboração deste trabalho.

Í N D I C E

1. Resumo.....	6
2. Introdução.....	7
3. Epidemiologia e Etiologia.....	8
4. História Natural.....	10
5. Patologia.....	12
6. Estadiamento.....	14
7. Clínica e Diagnóstico.....	16
8. Tratamento.....	20
9. Protocolo.....	26
10. Prognóstico.....	28
11. Abstract.....	30
12. Referências Bibliográficas.....	31

R E S U M O

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre carcinoma do colo uterino, e apresentar os conceitos e condutas hoje vigentes sobre esta doença.

Procurou-se englobar nesta revisão a história natural da doença, correlacionando-a à clínica e aos meios diagnósticos, a fim de estabelecer um tratamento efetivo para as pacientes.

De acordo com os autores analisados ainda há vários pontos discordantes na conduta do câncer avançado do colo uterino, que foram apresentados neste estudo seguindo relatos mais recentes e melhor conduzidos.

Estudando-se o material pesquisado foi montado um protocolo clínico randomizado de tratamento para o câncer do colo uterino avançado, utilizando cisplatino e fluorouracil combinados, com o objetivo de avaliar, posteriormente, as taxas de resposta e a toxicidade destas drogas quimioterápicas.

I - INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino é a neoplasia mais comum em mulheres, após neoplasias de mama, °côlon, reto e endométrio.¹³ Nos últimos 30 anos a taxa de incidência se alterou muito pouco. 4,10

No Brasil as pacientes costumam ter seu diagnóstico mais tardio, chegando numa fase avançada da doença, estádios III e IV, cujas taxas de sobrevivência em 5 anos são de 30% e 10-15%, respectivamente, com recidivas pélvicas de 40% e 65%.⁴ Em tais casos onde a doença pélvica é extensa, a radioterapia e cirurgia não conseguem obter resultados significativos, sendo assim, a quimioterapia tem sido considerada um método inicial de tratamento e resgate para tais pacientes.²¹

Atualmente vários trabalhos estão sendo realizados tentando demonstrar a eficácia de várias drogas citotóxicas, em busca de melhores esquemas quimioterápicos. Seus resultados tem sido variáveis, mesmo com utilização de esquemas terapêuticos semelhantes. Isto ocorre por diferenças na seleção das pacientes, nos critérios de resposta, nos fatores prognósticos, na sensibilidade intrínseca tumoral, na vascularização tumoral, nos tratamentos prévios efetuados, etc...

Este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão acerca desta patologia e propor um protocolo de tratamento quimioterápico para os casos de carcinoma de colo uterino avançado.

II- E P I D E M I O L O G I A E E T I O L O G I A

O carcinoma da cervice uterina tem sua maior incidência na América Latina e África, e menor incidência no norte da Europa, EUA e Israel¹³, sendo a sexta neoplasia em frequência e a nona causa de morte entre mulheres nos EUA.⁷ Na população branca americana, as taxas de incidência e mortalidade caíram 50% nos últimos 30 anos, representando um decréscimo de 3 a 4 % ao ano, isto associado a uma melhora nas campanhas de "screening".^{7,10}

No Brasil não existem estatísticas globais indicando a frequência do câncer de colo uterino, no Instituto de Patologia de Porto Alegre numa série de 158.309 exames anátomo-patológicos no período de 1963-1977, registraram-se 1.871 casos de carcinoma da cervice uterina.⁵

Alguns fatores de risco foram demonstrados em relação ao carcinoma da cervice; sua predominância em mulheres de classes sócio-econômica mais baixa, em múltiparas, em mulheres com início precoce da atividade sexual, em mulheres com vários parceiros, promíscuas; tendo um risco 5 vezes maior que as pacientes que não possuem estas características.^{2,7,19.}

Também tem sido relatado que abortos induzidos podem aumentar o risco de aparecimento do câncer do colo uterino, mas sua significação ainda não está bem definida. Assim como a existência de um fator protetor na circuncisão, tentando explicar a menor incidência da doença em mulheres judias, não foi conseguido comprovar com grupos controles.⁷

Com relação ao fumo, Winkelstein foi o primeiro a levantar a hipótese de que o cigarro aumenta o risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino. E estudos recentes já detectaram a presença de cotinina, nicotina e atividade mutagênica, no muco cervical de fumantes, podendo ter efeito carcinogênico direto, principalmente se associado a agentes infecciosos e contraceptivos orais.^{9,16}

Foi comprovada a presença de anormalidades cervicais (invasivas e não-invasivas), em mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais por tempo prolongado. Vessey et al demonstrou que a incidência de neoplasia cervical invasiva aumentou de 0,9/1000 mulheres-ano nas mulheres que usavam anticoncepcionais orais por 2 anos, para 2,2/1000 mulheres-ano nas que usavam pílula por mais de 8 anos.^{7,8}

Num estudo realizado pelo Oxford Family Planning Association Contraceptive Study foi encontrada menor taxa de incidência de neoplasia cervical entre mulheres que usavam diafragma quando comparadas com as que usavam DIU e contraceptivo oral.⁷

Nahmias et al encontrou displasia cervical e carcinoma in situ em 17% das mulheres que tinham herpes vírus genital, comparadas com somente 8% naquelas que não apresentavam o vírus. Isto evidencia a forte ligação do herpes vírus tipo II com a neoplasia cervical.^{23,25.}

Existe também trabalhos demonstrando a presença de papiloma vírus associado com câncer do colo uterino e displasias (leve, moderada e acentuada).¹³

A epidemiologia e etiologia do Câncer do Colo Uterino se apresenta como um grande desafio, especialmente na identificação da população de alto risco e na busca de estratégias preventivas para a população feminina de baixa renda e com limitado acesso aos cuidados médicos.⁷

III - HISTÓRIA NATURAL

Na maioria dos casos o carcinoma de células escamosas da cérvice uterina tem origem na junção escamo-colunar do canal endocervical e na cérvice. A lesão está associada frequentemente com longa história de cervicites crônicas, severa displasia e carcinoma "in situ". Podendo evoluir em 10-20 anos. É aceito que o carcinoma invasivo é precedido na maioria dos casos por carcinoma "in situ". O processo maligno destrói a membrana basal do epitélio e invade o estroma cervical. Se a lesão é menor que 3 mm é dita microinvasiva e a probabilidade de acometimento dos linfonodos é de 1%.¹³

O câncer é dito oculto quando a lesão não é visível macroscopicamente e a penetração no estroma é menor que 5 mm. Neste caso a invasão linfática pode ocorrer em torno de 5 a 8%.^{13,23}

A lesão pode se manifestar como uma ulceração superficial, crescimento tumoral ou extensa infiltração endocervical. A lesão pode ainda se espalhar para a vagina, tecido parametrial e paracervical, com eventual invasão para bexiga e/ou reto.²

A disseminação tumoral para linfonodos regionais ou disseminação hematogênica está relacionada com o estadio do tumor, embora nem sempre siga esta sequência. A cérvice uterina tem uma rica rede linfática, ocorrendo disseminação inicialmente para linfonodos regionais: paracervicais, parametriais, obturadores, hipogástricos, ilíacos externos e destes para linfonodos da ilíaca comum e paraórticos, e então sistemicamente. A in

cidência de acometimento dos linfonodos pélvicos e paraórticos de acordo com os vários estádios da doença são listados na tabela abaixo:

Metastases para Linfonodos Paraórticos no Câncer cervical

	ESTADIO				
Sudarsanam	11/153 (7%)	3/21 (14%)	14/22 (18%)	2/3 (66%)	13/16 (19%) (0/3 (0%))
Nelson			5/31 (16%)		13/28 (46%)
Piver			6/46 (13%)		18/49 (36%) 4/7 (57%)
Wharton	0/21 (0%)	0/10 (0%)	10/47 (21%)		14/42 (33%)
Là Gasse	8/143 (5%)	4/22 (18%)	19/58 (33%)	0/3 (0%)	19/61 (31%) 1/4 (25%)
Buchsbaum	0/23 (0%)	1/12 (7%)			7/20 (35%) 1/2 (50%)
Averette	3/40 (8%)	2/9 (22%)	2/9 (22%)		2/20 (10%)
TOTAL	22/380 (6%)	10/74 (14%)	46/213 (22%)		85/260 (33%)

Extraído de DEVITA, Cancer: principles e practice of Oncology.

A disseminação hematogênica é menos frequente e ocorre através do plexo venoso e veias paracervicais. As metástases a distância mais comuns são para pulmões, linfonodos supra claviculares e mediastinais, ossos e fígado.¹³

Piver relatou que em 100 pacientes que realizaram estadiamento cirúrgico, 28 tinham metástases para linfonodos paraórticos e somente 3 destas tinham metástases à distância (2 com fígado e uma com omento comprometido). Piver também relatou que as pacientes com tumores maiores que 4 cm tinham pior prognóstico do que as pacientes com tumores menores que 3 cm, que pode ser avaliado conforme a sobrevivência em 5 anos, que foi de 65% para os tumores maiores de 4 cm e de 89% para os menores de 3 cm, ambos no estágio IB.²¹

IV - P A T O L O G I A

No câncer do colo uterino não há mais dúvidas que há uma evolução a partir de lesões pré-cancerosas (displasia). Considera-se que a lesão displásica aparece em mulheres com idade média de 31 anos. Parece regredir em 30-40% dos casos, enquanto a progressão para o carcinoma in situ se verificaria em cerca de 35%. Quanto ao tempo médio necessário para a progressão seria o seguinte: de displasia leve para carcinoma in situ de 72 meses; de displasia moderada para carcinoma in situ de 38 meses e de displasia acentuada para carcinoma in situ de 12 meses. ^{5,11,26}

Macroscopicamente a lesão invasiva pode parecer como uma ulceração superficial pequena ou mais extensa, envolvendo um ou mais quadrantes da cérvix. As lesões podem ser vegetantes ou necróticas, infiltrantes ou endofíticas, se expandindo para dentro do canal cervical ou concentricamente expandindo a endocérvix e o segmento, constituindo a lesão dita em tonel, maior que 5 cm em seu maior diâmetro; ocorrendo em 6% dos casos. A medida que cresce as suas dimensões aumentam, e aumenta também a incidência de metástases pélvicas. O tumor pode acometer vagina, tecidos moles adjacentes, paramétrio, reto ou bexiga.¹³ E antes mesmo que o tumor ultrapasse os limites laterais da cérvix, já se pode encontrar metástases em linfonodos pélvicos ou nos paramétrios em 2/3 dos casos.^{3,5}

Microscopicamente o carcinoma in situ é uma alteração das células epiteliais escamosas superficiais para anaplasia sem invasão do estroma cervical (membrana basal intacta). De acordo com o quadro abaixo podemos observar a histogênese do câncer cervical:

HISTOGÊNESE DO CÂNCER CERVICAL:

Atipias inflamatórias benignas	Neoplasia cervical intraepitelial				
	I	II	III	IV	
	Leve	Moderada	Severa	CA "in situ" pequenas céls intermediário queratinizante adenoCA in situ	CA invasivo peq. céls. epidermóide queratiniz. adenoCA adeno CA céls. claras

Extraído de DEVITA (ref. Bibliog. 13).

Cerca de 90% dos tumores são do tipo epidermóide, 5% são adenocarcinoma, 1-2% são de células claras e 1-2% são indiferenciados. O carcinoma epidermóide pode ser dividido em 3 tipos: queratinizante, não queratinizante e de pequenas células. O carcinoma adenoescamoso é relativamente raro, perfazendo 2-5% de todos os carcinomas cervicais. Se o componente escamoso tem metaplasia benigna é chamado de adenoacantoma.

O câncer de células claras é considerado um tumor adenoescamoso camoso pobremente diferenciado. Os adenocarcinomas podem ser do tipo mesonéfrico, adenocístico ou cilindroma. Às vezes é difícil diferenciar um adenocarcinoma primário endocervical de um tumor endometrial.

Os sarcomas primários da cervice, assim como os linfomas primários e secundários são ocasionalmente descritos.¹³

V - ESTADIAMENTO

A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) em colaboração com a OMS e a IUAC (International Union Against Cancer) revisou o estadiamento clínico em 1971 e adotou o atual estadiamento, que é apresentado abaixo:

Carcinoma Pré-Invasivo

Estadio 0	Carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial
Carcinoma Invasivo	
Estadio I	Carcinoma estritamente confinado à cérvice
Estadio IA	Carcinoma microinvasivo (precoce invasão estromal)
Estadio IB	Todos os outros casos do estadio I.
Estadio II	Carcinoma se estende além da cérvice, mas não além da parede pélvica. Envolve vagina, mas não o 1/3 inferior.
Estadio IIA	Sem envolvimento parametrial
Estadio IIB	Envolvimento parametrial
Estadio III	Carcinoma se estende à parede pélvica. Envolve o 1/3 inf. da vagina. Hidronefrose ou não funcionamento do rim, excluindo-se outras causas.
Estadio IIIA	Sem extensão até parede pélvica
Estadio IIIB	Extensão à parede pélvica, hidronefrose ou não funcionamento dos rins.
Estadio IV	Se estende além da parede pélvica, ou envolve reto e/ou bexiga
Estadio IVA	Atinge órgãos adjacentes
Estadio IVB	Metástases à distância

Extraído de Benson (2).

Este estadiamneto é baseado na evolução clínica (inspeção, palpação e colposcopia), radiografia de tórax, urografia excretora, radiografia de esqueleto, curetagens endocervicais e biópsias.

Sendo que quando há invasão de bexiga ou reto devem ser realizadas biópsias. E também para caracterização do estadio III, não é necessário que haja fixação do paramétrio e sim somente extensão tumoral até a parede pélvica lateral.

VI - CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O carcinoma intraepitelial ou precocemente invasivo pode ser detectado pela citologia periódica antes de se tornar sintomático. Nos casos de carcinoma "in Situ" intraepitelial nenhuma anormalidade pode ser notada ou então o único achado seja uma pequena região ulcerada.

Frequentemente a primeira manifestação é uma mácula pós-coito ou mais tarde pode se tornar metrorragia. Podendo evoluir para menorragia intensa.

Em pacientes com carcinoma invasivo pode ser notada uma descamação sero-sanguinolenta ou amarelada, principalmente quando a lesão está em necrose avançada. Esta descamação pode ter cheiro e ser intercalada por intenso sangramento. Se o sangramento for crônico, a paciente pode se queixar de fadiga e outros sintomas de anemia. A dor pode ser observada na pelve, região hipogástrica, coxa ou quadril, sendo ocasionada por necrose tumoral ou doença inflamatória pélvica adjacente.¹³

Nas pacientes com dor lombosacral, suspeita-se de acometimento do linfonodos paraórticos com extensão para raízes lombosacras ou devido a hidronefrose. A dor epigástrica provém de ataque aos linfonodos periaórticos mais altos.

Os sintomas retais (sangramento), urinário (hematúria) e fístulas reto-vaginais com eliminações de fezes pela vagina, geralmente aparecem nos estádios mais avançados.²

O diagnóstico do carcinoma cervical parte de uma boa avaliação da história clínica associada a um completo e bem detalhado exame físico, pélvico e retal.

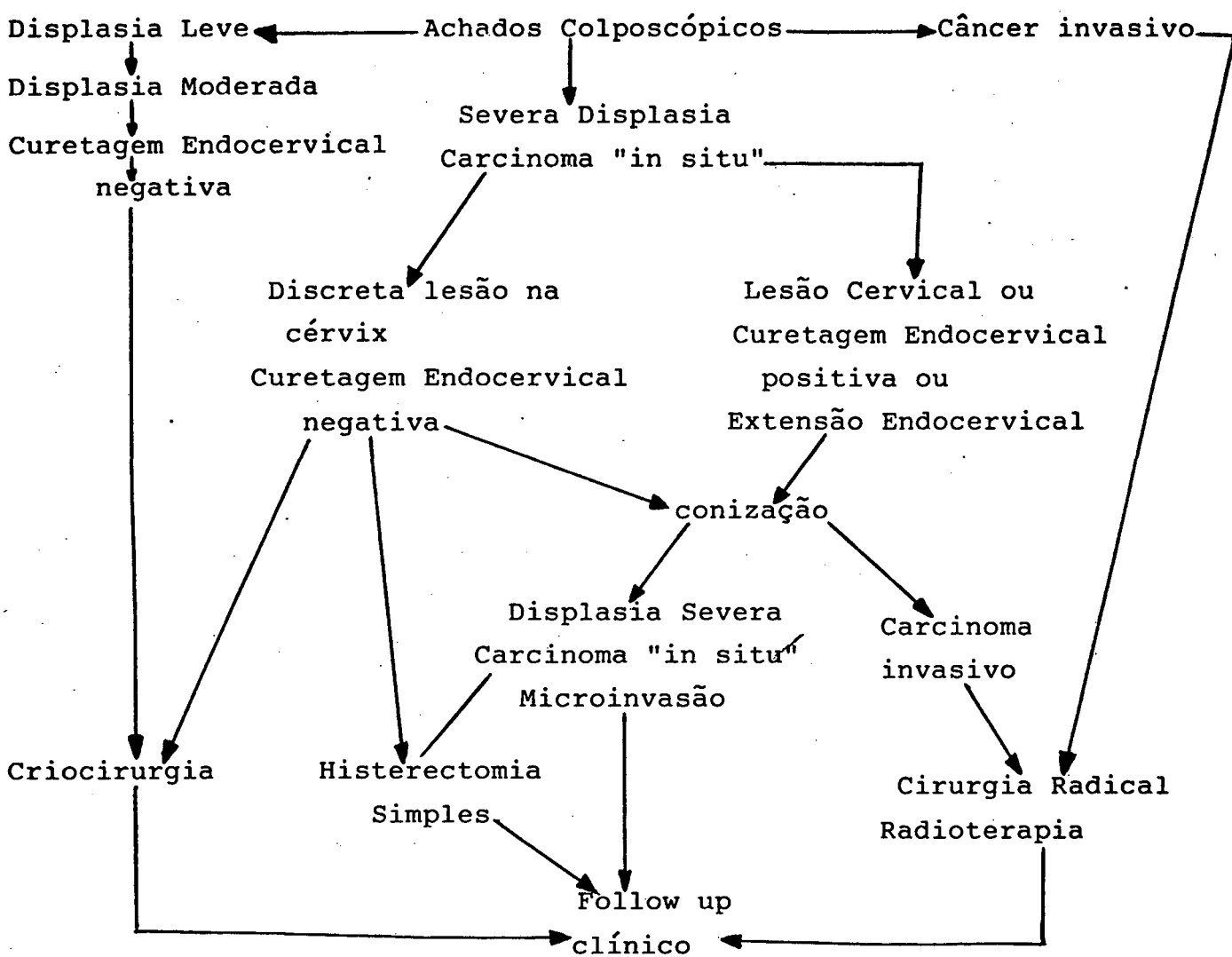
A citologia é o método ideal para diagnóstico precoce do carcinoma cervical. O papanicolaou é classificado de acordo com as características das células esfoliadas da cêrvix aparentemente normal, sendo: classe I: normal, classe II: inflamatório, classe III: moderada a severa displasia, classes IV: carcinoma in situ e classe V: carcinoma invasivo. Como método de "screening", o esquema adequado recomendado pelo American Cancer Society, 1980, é o seguinte: mulheres assintomáticas com 20 anos ou mais e aquelas com menos de 20 anos com vida sexual ativa devem ter seu papanicolaou anual por 2 anos consecutivos. Se negativo, ter Papanicolaou a cada 3 anos até a idade de 65 anos, juntamente com o exame pélvico completo. Após os 40 anos, o exame pélvico deve se tornar anual, porém o papanicolaou deve ser realizado a cada 3 anos.

De acordo com o resultado da citologia oncológica, se for classe II, a conduta é tratar o processo inflamatório e repetir a citologia em 3 meses. Caso persista a alteração está indicada a colposcopia. Quando a citologia for classe III, realizar biópsias orientadas pelo teste de schiller e ou colposcopia. A curetagem endocervical deve ser sempre feita.^{11,13,18} Se a biópsia apresenta-se negativa, pode ser feita a conização. O papanicolaou pode ser usado para evolução das pacientes após o tratamento, porém deve ser lembrado que a radioterapia altera o epitélio, dificultando o exame. Uma citologia oncológica negativa 4 a 12 meses após radioterapia está associada com bom prognóstico nos estádios I e II.¹³

A colposcopia é um exame que pode avaliar a exocêrvix e a parte da endocêrvix adjacente a zona de transformação, sendo extremamente útil na detecção da maioria das lesões cervicais precoces. Tais lesões podem ser tratadas com criocirurgia ou necessitar de um tratamento mais agressivo.

TRATAMENTO DE ESFREGAÇOS ATÍPICOS

(Suspeito ou positivo papanicolaou)



Extraído de Rosenberg(23)

A conização é um procedimento realizado em algumas situações específicas, tais como: quando não se observa nenhuma lesão na cérvix e se suspeita de tumor endocervical, ou quando a lesão não pode ser vista ao colposcópico; ou quando a biópsia diagnóstica carcinoma microinvasor; ou quando existem discrepâncias entre a citologia e a histologia da lesão; ou quando a paciente não permite acompanhamento. O procedimento consiste na retirada cônica de uma grande parte da exo e endocérvix. A biópsia a frio deveria se realizar, assim como a retirada de pelo menos 50% do canal endocervical, sem comprometer o esfíncter interno. Uma curetagem do canal remanescente é postulada.¹³

Quanto a biópsia, esta deve ser feita em diversos pontos da lesão cervical para confirmação do diagnóstico de carcinoma invasivo. É importante a retirada de pontos de epitélio normal, pois exames só da lesão podem dificultar o diagnóstico. As áreas do colo com Schiller positivo também devem ser biopsiadas.

A realização de outros procedimentos diagnósticos, tais como: exames laboratoriais completos, cistoscopia, retossigmoidoscopia ou outros, já fazem parte do estadiamento e da randomização para terapêutica.

VII - T R A T A M E N T O

As pacientes que apresentam carcinoma "in situ" são tratadas com histerectomia abdominal total. A retirada dos ovários vai depender da idade da paciente e das condições dos mesmos. Se a paciente quiser ter mais filhos, pode ser tratada conservadoramente com a conização, no entanto este método deve ser cuidadosamente selecionado de acordo com a extensão tumoral e disponibilidade da paciente em ser continuamente avaliada. Nos casos de tratamento conservador, a colposcopia é importante na avaliação periódica.²⁸

A radioterapia está indicada em pacientes na pós-menopausa com contraindicação absoluta para cirurgia ou quando há comprometimento da parede vaginal ou quando o carcinoma é multifocal, tanto na cérvix quanto na vagina.¹³

Com relação ao carcinoma micro invasor, estadio IA, os critérios diagnósticos não são uniformes quanto à profundidade de invasão e volume tumoral no estroma. Entretanto a definição mais aceita atualmente é a de Seski e cols. que definiram como microinvasão como uma penetração estromal de até 3 mm de profundidade, sem envolvimento linfático ou vascular. Se há invasão do estroma além de 5 mm, a possibilidade de metástases para linfonodos pélvicos é maior (5 a 10%). O tratamento neste estadio pode ser feito com histerectomia simples ou radical ou radioterapia intracavitária. Num estudo realizado por Sedlis et al, foram analisadas 265 pacientes com seus respectivos exames anátomo patológicos, 50% não apresentavam microinvasão, em 75% destes casos o diagnóstico correto era carcinoma in situ e em 14% carcinoma invasor (estadio IB).

Assim, a falência em reconhecer doença mais avançada ocorreu em 6,8% dos casos. O resultado deste estudo demonstra que a individualização do tratamento é importante. A histerectomia simples seria apropriada para doença mínima (estadio IA), mas se a invasão for maior que 2 mm de profundidade ou 4 mm de extensão ou se observa acometimento vascular, a cirurgia radical ou radioterapia seria o tratamento indicado.

A escolha do tipo de tratamento para os estadios IB e IIA permanece controverso, dependendo da instituição, do ginecologista, do radioterapeuta, das condições gerais da paciente e das características da lesão. Existem alguns fatores importantes que vão direcionar o tratamento para cirurgia radical ao invés da radioterapia, são eles: carcinoma cervical na gravidez, radioterapia prévia por outra doença, doença inflamatória intestinal ou neoplasia anexial.

A radioterapia, mesmo podendo causar lesão permanente dos órgãos pélvicos, tem a vantagem de diminuir a extensão dos procedimentos cirúrgicos e diminuir as complicações pós-operatórias como hemorragias e obstrução intestinal. Os detalhes dos esquemas radioterápicos dependem do volume da lesão (grandes tumores requerem inserções intracavitárias), da extensão do tumor (estadios mais avançados exigem campos maiores), e da anatomia individual da paciente.^{1,6,13,15}

Até agora, nenhum estudo mostrou vantagem da cirurgia sobre a radioterapia e tampouco sugeriram que ambas as modalidades associadas são necessárias ou benéficas. Pacientes com estadios IIB e III são tratadas somente com radioterapia.^{4,27}

Nas pacientes com estadio IVA (invasão de bexiga ou reto), geralmente se trata com altas doses de radioterapia externa (pélvica e parametrial), e fontes intracavitárias, preferidas à exenteração pélvica devido à grande morbidade deste procedimento cirúrgico.^{6,15,30}

Até recentemente, o uso de drogas citotóxicas no tratamento do carcinoma cervical era limitado às pacientes com recidiva após terapêutica local, ou com metástases à distância. No entanto a efetividade de algumas destas drogas, especialmente o cisplatino, em produzir regressão tumoral neste grupo de pacientes, tem encorajado o uso da quimioterapia em estadios mais precoces (estadio III).⁴ Além disso, o tratamento das metástases para linfonodos paraórticos permanece um problema terapêutico. Tendo em vista que de 1.339 pacientes com estadios II, III e IV, 22% apresentavam metástases para linfonodos paraórticos, sentiu-se a necessidade de instituir um tratamento sistêmico, ao invés da radioterapia extensa que aumenta as complicações e não altera a sobrevida.²⁰

A quimioterapia vem sendo utilizada de duas formas: de maneira adjuvante após cirurgia e ou radioterapia, nas recidivas ou nas pacientes que apresentam metástases conhecidas para linfonodos paraórticos, ou como radiosensibilizador (através de drogas que aumentam a sensibilidade das células à radioterapia); de maneira neoadjuvante, previamente a cirurgia ou radioterapia, nos estadios avançados ou quando há doença pélvica limitada com envolvimento nodal.^{17,21,24}

Quando se utiliza a quimioterapia neoadjuvante se tenciona diminuir o tamanho tumoral ("debulking"), e esterilizar as metástases ocultas, para que o procedimento terapêutico posterior seja efetivo (cirurgia ou radioterapia), com diminuição do índice de complicações.²⁴

Até o momento os resultados obtidos com a quimioterapia não são muito alentadores, isto se deve principalmente às diferenças quanto aos métodos utilizados nos trabalhos quanto à seleção das pacientes e quanto aos fatores prognósticos dos grupos considerados. Além disso, existem outros fatores que influenciam a eficácia das drogas citotóxicas: a sensibilidade intrínseca do tumor, a vascularização tumoral que vai determinar a quantidade de droga que vai alcançar a lesão, do esquema quimioterápico utilizado e da utilização de radioterapia prévia alterando a vascularização, dando fibrose e mielossupressão.^{13,24} Outro fator ainda a ser citado é a falta de

estudos randomizados para que se possa ter uma melhor avaliação das respostas.^{13,24}

Dos agentes quimioterápicos já testados como monoterapia, o Fluorouracil e o Cisplatino são as drogas que mostraram maior efetividade e melhores níveis de resposta.¹³

Num estudo cooperativo, o cisplatino usado previamente a qualquer terapêutica, mostrou uma taxa de resposta objetiva de 24,9% (95/381), sendo que 40 (10,5%) foram respostas completas. A sobrevida das respondedoras foi maior quando comparadas com as não respondedoras ($p=0,001$).^{17,24,27}

Várias combinações de drogas utilizando cisplatino estão sendo testadas, no entanto, não tem havido randomização com agentes únicos ou com outras combinações de drogas. Tais estudos mostram de 10 a 29% de taxas de remissões completas.¹³

Drogas	Respondedoras / pctes estudadas	Taxa global de respostas %
Agentes alquilantes		
Ciclofosfamida	31/228	14
Clorambucil	11/44	25
Dibromodulcitol	4/15	27
Antimetabólitos		
5-Fluorouracil	68/348	20
Methotrexate	12/77	16
Inibidores de mitose		
Vincristina	10/44	23
Antibióticos antitumorais		
Doxorubicina	8/78	10
Bleomicina	17/172	10
Outros agentes		
Cisplatino	21/52	40
Hexametilmelamina	11/49	22
Metil-CCNU	5/120	4

Extraída de Devita (Cancer: Principles & practice of Oncology).

Esquema	Pactes Estudados	nº de respostas %	Respostas Completas %
Bleomicina e Methotrexate	20	12(60%)	0(0%)
Bleo, Methotrexate e Ciclofomida	70	22(31%)	4(6%)
Doxorubicina e Methotrexate	59	39(66%)	13(22%)
	24	7(28%)	0(0%)
Doxorubicina e Metil-CCNU	31	14(45%)	9(29%)
Doxorubicina e Cisplatino	19	6(31%)	2(10%)
Bleo e Mitomicina C	33	12(36%)	5(15%)
Mitomicina C, Vin- cristina e Bleo	91	46(51%)	14(15%)
Mitomicina C, Vin- cristina, Bleo e Cisplatino	14	6(43%)	4/14(29%)
Methotrexate, Bleo e Cisplatino	9	8(89%)	-

Extraída de Devita (13).

Tais taxas de resposta conforme as tabelas acima demonstram a multiplicidade de respostas, de acordo com vários estudos apresentados. ¹³

Simonsen et al usando Doxorubicin e cisplatino obteve 16% de resposta objetiva (5/31), mesma taxa relatada por Slaton et al.²⁹

The Southwest Oncology Group relatou uma taxa de resposta de 60% para uma combinação de Bleomicina, Vincristina e Mitomicina C, mas a duração média de respos^ts foi menor que 3 meses.²³

Os estudos utilizando radioterapia associada à quimioterapia não conseguiram documentar qualquer efeito duradouro na sobrevida das pacientes. Blake et al relatou melhora do tempo livre de enfermidade no estadio III utilizando radioterapia e quimioterapia combinada (cisplatino e radioterapia), enquanto Potish et al, utilizando o mesmo esquema, não encontrou qualquer alteração na taxa de sobrevida. Assim, protocolos clínicos randomizados são necessários para provar as vantagens na sobrevida e os benefícios advindos do uso do cisplatino em quimioterapia combinada e ou associada a outros meios terapêuticos.

VIII - P R O T O C O L O

Com o intuito de tentar demonstrar a efetividade do cisplatino como quimioterapia adjuvante e neoadjuvante em carcinoma de colo uterino, propomos a realização do seguinte protocolo.

As pacientes serão randomizadas em dois grupos, sendo o grupo I as pacientes com tratamento prévio (radioterapia e ou cirurgia) e o grupo II as pacientes virgens de tratamento, todas com estadios avançados da doença, estadios III e IV da FIGO.

Os seguintes critérios foram considerados para elegibilidade das pacientes:

- estadios III e IV (FIGO);
- idade menor ou igual a 70 anos;
- performance status maior que 50%;
- exames laboratoriais nos seguintes limites:
 - . hematócrito maior que 33%,
 - . Leucócitos maior que 3.000 / mm³,
 - . Creatinina menor que 1,5 mg/dl
 - . Plaquetas maior que 100.000 / mm³.
- exame ultrassonográfico prévio (preferencialmente a tomografia computadorizada, menor índice de positividade ¹⁴),
- Urografia excretora,
- Retossigmoidoscopia.

O seguinte esquema quimioterápico será aplicado nos dois grupos:

- Cisplatino (CDDP), na dose de 100 mg/m^2 dividido em 3 dias, infundido em bolus, em uma hora com esquema antiemético potente prévio e hidratação adequada.

- Fluorouracil (5-FU), na dose de 1.000 mg/m^2 por 3 dias, em infusão contínua por 24 horas.

Este tratamento será repetido a cada 21 dias, por 3 ciclos.

As pacientes serão continuamente reavaliadas com exames laboratoriais de rotina para medir a toxicidade das drogas. Uma reavaliação global será feita após o terceiro ciclo com novo reestadiamento e seguindo os seguintes critérios de resposta: Resposta Completa (RC) quando ocorrer 100% de remissão de todo tumor aparente e sem área de malignidade; Resposta Parcial (RP) quando ocorrer 50% ou mais de redução das lesões em seu maior diâmetro perpendicular sem áreas de malignidade; Doença Estável (DE) quando a lesão não se alterou, e Progressão da Doença (PD) quando ocorreu evidente progressão da doença.

Após esta avaliação estas pacientes serão randomizadas para o tratamento definitivo, radioterapia ou cirurgia, de acordo com o critério de resposta obtido, e o tratamento já efetuado pela paciente. Todas as pacientes seriam seguidas por um mínimo de 5 anos (follow up), para que se possa avaliar tempo livre de enfermidade e taxa de sobrevida.

IX - P R O G N Ó S T I C O

A sobrevida no carcinoma de colo uterino está intimamente reacionada com o estadio e subestadio. Aproximadamente 75% das pacientes com estadio I sobreviveram 5 anos ou mais. 13,24

Shingleton et al encontrou as seguintes taxas de sobrevida em 5 anos:

ESTADIO	%	SUBESTADIO	%	% de todas as pacientes
I	75	A	92	53
		B	73	
II	55	A	70	30
		B	45	
III	21	A	80	12.3
		B	0	
IV	25		4.7	

Extraído de Rosenberg (23).

Poucas pacientes com estadio III tem sobrevivido mais de 3 anos e poucas pacientes com estadio IV sobrevivem mais de 1 ano.

Para tentar diminuir a mortalidade do câncer de colo uterino é necessário a detecção precoce para identificar as pacientes antes da invasão parametrial e linfonodal, com programas mais intensos de screening e saúde pública.

No futuro será necessário melhor seleção das pacientes e dos critérios de escolha para terapêutica primária devido ao alto índice de metástases linfonodais na época do diagnóstico. Assim vê-se a importância de uma quimioterapia neoadjuvante para tentar controlar as micrometástases e impedir a disse

minação a distância. Para que isto ocorra é essencial a realização da maior investigação nessa área de quimioterapia, com efetivos programas utilizando protocolos clínicos randomizados e controlados, juntamente com uma efetiva terapêutica local.¹⁶

A B S T R A C T

The present study is a bibliografic review about carcinoma of the uterine cervix, and presents new concepts and management this disease.

This review shows natural history this disease, correlating clinical aspects and diagnostic methods in order to establish an effective treatment to the patients.

According to the analized author there are many discording points in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix, that were present in this study, following the last and better conducted articles.

Studing these articles a randomized clinical trials was made to treat advanced carcinoma of the uterine cervix, using combination of cisplatinum and fluorouracil, in order to observe the response rate and toxicity this cytotoxic drugs.

R E F E R E N C I A S

1. AKNE Y; HASHIDA I; KAJIURA Y; WATAI K; TSUKIYAMA I; EGAWA S; AMADA T; TANEMURA K; TSUNEMATSU R; OHMIK ET AL. Carcinoma of the uterine cervix treated with external irradiation alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12(9): 1611-6 , Sep 1986.
2. BENSON, R.C. Afecções do colo uterino. In: Diagnóstico e tratamento em Obstetrícia e Ginecologia. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2 ed, pp. 196-207, 1980.
3. BERNAL, B.S.; ORTIZ M.J: Lymphatic Metastasis in Cervical carcinoma stage I. Ginecol. Obstet. Mx 50 (304): 217-20, 1982.
4. BLAKE, P.R; BRANSON, A.N; LAMBERT, H.E. Combined radiotherapy and chemotherapy for advanced carcinoma of the cervix. Clinical Radiology, vol37, number 5, pp 465-469, 1986.
5. BOGLIOLO, Luigi. Sistema Genital Feminino. In: Patologia. 39 ed, Ed. Guanabara Koogan, pp.508-516, 1981.
6. BRENNER, D.E; GILLETTE, A.W; JONES H.W; BURNETT L.S; MALCOLM A.W. Simultaneous radiation and chemotherapy for advanced carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol, 26 (3): 381-387, Mar 1987.
7. BRINTON, L.A; FRAUMENI J.R; Epidemiology of uterine cervical cancer. Journal of Chronic Diseases, vol 39, number 12, pp 1051-1065, 1986.

8. CHAVES, E. Sex hormones and cancer of the cervix uteri. J. Bras. Ginecol. 92(5): 249-52, 1982.
9. CHAVES, E; TOMAZ G; MEIO R.D; SOUSA N.N; PALITOT P.S; Epidemiology of cervix uteri cancer. J. Bras. Ginecol. 93 (1): 33-7, 1983.
10. CHOW W.T; GREENBERG R.S; LIFF J.M. Decline in the incidence of carcinoma in situ of the cervix. Am. J. Public Health. 76 (11): 1322-4, Nov 1986.
11. CLO, L.T. Histopathological serial examination of the uterine cervix in 279 cases of "in situ" squamous carcinoma diagnosed by biopsy. J. Bras. Ginecol. 94(11/12): 483-6, 1984.
12. CREASMAN W.T; SOPER, J.T; CLARKE-PEARSON, D. Radical hysterectomy as therapy for early carcinoma of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 155(5):964-9, Nov 1986.
13. DEVITA, P. Gynecologic Tumors. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, Ed. Harper-Lippincott, pp 1013 - 1041, 1982.
14. KING, L.A; GALLUP, D.G; EL GAMMAL, T.A; TALLEDO, O.E: Computed tomography in evaluation of Gynecologic Malignancies: A retrospective analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 960-4, Nov, 1986.
15. INOUE, T; CHIHARA T; MORITA K. Postoperative extended-field irradiation in patients with pelvic and/or common iliac node metastases from cervical carcinoma stages IB to IIB. Gynecol Oncol. 25 (2):234-43, Oct, 1986.
16. MILLER, A.B; Screening for cancer: issues and future directions. Journal of Chronic Diseases, vol 39, number 12, 1067-1077, 1986.
17. MUSS, H.B; JOBSON, V.W; HOMESLEY, D; WELANDER, C; FERREE, C. Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma

ma of the cervix: Cisplatin followed by Radiation Therapy - A pilot study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecologic Oncology / An international Journal, vol 26 number 1, 35-40, January 1987.

18. OYER, R; HANJANI P. Endocervical curettage: Does it contribute to the management of patients with abnormal cervical cytology? Gynecol Oncol, 25(2):2041-11, Oct 1986.
19. PETERS, R.K; THOMAS,D; HAGAN,D.G; MACK,T.M; HENDERSON, B . E. Risk factors for invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles county. JNCI, vol 77 number 5, 1063-1077,1986.
20. PIVER, M.S; LELE,S.B; Malfetano,J.H; Cis-diaminedichloro - platinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraortic lymphnode metastasis in cervical cancer. Gynecologic Oncology, vol 26, number1, January,pp 71-76, 1987.
21. PIVER, M.S. Is there a role for adjuvant chemotherapy in cervical cancer? Journal of Clinical Oncology, vol 3, number 7, 899-900, July, 1985.
22. POTISH, R.A; TWIGG,L.B; ADCOCK,L.L; SAVAGE,J.E; PREM,K.A; LEVITT, S.H. Effect of Cis-platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer. American Journal of Clinical Oncology, vol 9, number 5, 387-391, October,1986.
23. ROSENBERG, S.A; SCHEIN,P.S; CALABRESI,P. Gynecologic Neoplasms. In: Medical Oncology. Macmillan Publishing Company, 1004-1014, 1985.
24. SARDI, J.E; PAOLA,G.R; CACHAM,A; ORTIZ,O.C; SANANES, C; GIAROLI,A; MARTINS, D; PELUFFO,M. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. Gynecologic Oncology, vol 25, number 2, pp 139-149, October, 1986.

25. SUAREZ, M; DEL CAMPO G; OJEDA J.M. Serological aspects of the relation herpes virus and cervico-uterine neoplasms. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. 48 (1): 11-5., 1983.
26. TANAKA, T. Proliferative activity in dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Pathol Res Pract 181 (5):531-9, 1986, Oct.
27. TATTERSALL, M.H.N. The integration of surgery, radiotherapy and chemotherapy in treatment of advanced gynaecological cancer. The Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology, vol 24, 158-162, May 1984.
28. TORRES, L.A; MANDUJANO M; DIAZ RODRIGUES, L. Radical Hysterectomy in the treatment of cervix uterine neoplasms recurrent to radiation. Ginecol Obstet, Mx 51(309):7-12, 1983.
29. TROPÉ, C; HORVATH, G; HAADEN, K; GUDMUNDSSON, F; SIMONSEN, E; Doxorubicin-cisplatin combination for recurrent carcinoma of the cervix. Cancer Treatment Reports, vol 70, number 11.1325-1326, November, 1986.
30. WILD, R; RIVEROS, R; FERNANDEZ, M; MAYERSON, D; Et al. Treatment of cervix uteri carcinoma. Evaluation of an experience of 3 years. Rev. Chil. Obstet. Ginecol, 47(2):65-77, 1982.

**TCC
UFSC
TO
0222**

N.Cham. TCC UFSC TO 0222

Autor: Anzanello, Julio R

Título: Câncer do colo uterino avançado



972808987

Ac. 254356

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM