

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

**Sandra Jane José de Barros Armando**

**Prevalência de fatores de risco  
histopatológicos de recidiva em  
pacientes submetidas ao tratamento  
cirúrgico por câncer de colo uterino  
avaliados no laboratório de  
Patologia da Irmandade Santa Casa  
de Misericórdia de Porto Alegre.**

Porto Alegre  
2013

**Sandra Jane José de Barros Armando**

**Prevalência de fatores de risco  
histopatológicos de recidiva em pacientes  
submetidas ao tratamento cirúrgico por  
câncer de colo uterino avaliados no  
laboratório de Patologia da Irmandade  
Santa Casa de Misericórdia de Porto  
Alegre.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Antonio A. Hartmann

**Porto Alegre**

**2013**

*Dedicatória*

*Á minha mãe e irmã (in memoriam)*

Com amor e ternura

## Agradecimentos:

Ao meu orientador, pela oportunidade de um crescimento profissional, pela orientação e ensinamentos tanto científico como pessoal, sua paciência, compreensão e dedicação a educação, que contribuíram para o meu amadurecimento pessoal e profissional

A professora Adriana e ao Dr Flavio pela orientação e leitura critica deste trabalho

Aos funcionários do laboratório de patologia da Santa Casa, Guilherme e Luciana pela ajuda na coleta dos dados

Ao meu esposo pelo apoio incondicional, paciência e por demonstrar alegria e gosto pela ciência servindo-me como exemplo e inspiração

As minhas filhas pelas ausências e impaciência

Aos meus amigos pelo apoio compreensão e carinho durante a realização desta pesquisa

## Sumário

1. Introdução.....	1
1.1. Revisão Bibliográfica.....	3
1.1.1. Anatomia do colo uterino.....	3
1.1.2. Patogenia do câncer do colo uterino.....	5
1.1.3. Manifestações clínicas.....	6
1.1.4. Diagnóstico.....	7
1.1.5. Anatomia patológica.....	8
1.1.6. Tratamento.....	14
1.1.7. Prognóstico.....	17
1.1.8. Prevenção.....	19
1.1.9. Referências Bibliográficas.....	20
2. Objetivos.....	23
3. Artigo científico redigido em inglês .....	24
4. Considerações finais.....	42
5. Anexo.....	43

**Lista de abreviaturas**

DNA - Deoxyribonucleic Acid (Acido Desoxirribonucleico)

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HPV – Human Pailoma Virus (Papiloma Virus Humano)

HR Odds Ratio

HIV – Human Immunodeficiency Virus

ISCMPA - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

INCA - Instituto Nacional do Câncer

IARC - International Agency For Researchon Cancer

NIC I - Neoplasia Intraepitelial de Baixo Grau

NIC II, III - Neoplasia intraepitelial de Alto Grau.

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

pRB – proteína Retinoblastoma

RS - Rio Grande do Sul

RB – Retinoblastoma

RR – Risco Relativo

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

S2-3 - segunda e Terceira vertebra sacrais

VIA –Visual Inspection With Acetic Acide(Inspeção visual com acido acético)

VILA – Visual Inspection With Lugol Acetic(Inspeção visual com lugol)

### **Lista de Tabelas e figuras da Revisão Bibliográfica.**

Tabela 1. Estadiamento da FIGO do câncer de colo uterino.....	8
Tabela – 2. Resumo de opções de tratamento por estágio do câncer de colo uterino.....	18
Tabela – 3. Prognóstico de pacientes com câncer de colo uterino de acordo com o estágio da FIGO.....	18
Figura -1. Anatomia do útero.....	4
Figura – 2. Carcinoma Epidermóide.....	-9
Figura -3. Adenocarcinoma.....	12
Figura – 3. Carcinoma Adenoescamoso.....	13

### **Lista de Tabelas e gráficos do artigo.**

Tabela-1. Distribuição dos fatores de alto e risco intermediário de casos de câncer de colo uterino submetidos à histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....	36
Tabela – 2. Distribuição segundo a histologia de casos de câncer do colo uterino submetidas a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....	37
Tabela - 3. Distribuição segundo o estadiamento de casos de câncer de colo uterino submetidas à histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....	37
Tabela – 4. Distribuição segundo a presença de linfadenectomia dos casos de câncer do colo uterino submetidos à histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....	37

Tabela – 5. Distribuição e frequência em estágio segundo o fator de alto risco (margem positiva) mais prevalente em casos de câncer do colo uterino submetidos à histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....38

Tabela – 6. Distribuição segundo a presença de linfadenectomia em casos de câncer do colo uterino no estágio 1B1 submetidos a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....38

Tabela – 7. Distribuição segundo fatores de risco dos casos de câncer de colo uterino em estágio 1B1 submetido a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....38

Tabela – 8. Distribuição segundo tipo de fatores de risco de casos de câncer de colo uterino em estágio IB1 submetido a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....38

Tabela – 9. . Distribuição por idade de casos de câncer de colo uterino em pacientes com fatores de alto risco de recidiva submetidas a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....39

Gráfico – 1. Distribuição por idade de casos de câncer de colo uterino em estágio IB1 submetido a histerectomia com intenção curativa em espécimes avaliados no laboratório de patologia da ISCMPA no período de 2005 a 2011.....39



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública mundial com graves repercussões socioeconômicas.

Em 2008, a incidência mundial de câncer do colo uterino foi estimada em 493.243 novos casos e a sua mortalidade em 273.606 óbitos. Cerca de 80% dos casos de câncer colo do uterino ocorrem nos países em desenvolvimento (Boyle e Levin, 2008). Na maioria dos países da África Subsaariana, América Central e do Sul, Sul da Ásia, a taxa de câncer do colo uterino excede 25 casos em cada 100.000 mulheres. No entanto, taxas igual ou inferiores a 10 casos em cada 100.000 mulheres são observadas em países desenvolvidos (Parkin e cols., 2002).

A alta incidência de câncer de colo uterino nos países em desenvolvimento está associada à falta ou a ineficiência de programas de detecção precoce desta neoplasia (INCA, 2012). Estima-se que a taxa de mortalidade por câncer de colo uterino seja de 3 – 8 óbitos em cada 100.000 mulheres em países desenvolvidos e de 10 a 25 óbitos em 100.000 mulheres na maioria dos países em desenvolvimento. A alta taxa de mortalidade por esta neoplasia nos países em desenvolvimento está relacionada ao diagnóstico da doença em fase avançada e na deficiência de acesso ao tratamento adequado (Boyle e Levin, 2008).

No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), esperava-se que ocorressem cerca de 17.540 novos câncer do colo uterino em 2012, com o risco médio de 17 casos em cada 100 000 mulheres, sendo a região Norte a de maior incidência, com uma taxa de 24 novos casos em cada 100.000 mulheres constituindo a primeira neoplasia feminina. As regiões Sul e Sudeste apresentam taxas de 21/100.000 e 16/100.000 mulheres respectivamente (INCA, 2012).

O rastreio com o exame citológico cervical (citologia esfoliativa cervical, corada pela coloração de Papanicolaou, também conhecida como Papanicolaou ou Pap Teste), introduzido em 1941 nos Estados Unidos de América, foi o primeiro esforço sistemático para a detecção precoce das lesões precursoras de câncer de colo uterino e, tornou-se o modelo para o rastreamento (*screening*) desta neoplasia. Apesar da sua eficácia nunca ter sido demonstrada em nenhum estudo

randomizado, a introdução deste exame nos programas de rastreio de colo uterino, nos países desenvolvidos, contribuiu para a redução da incidência e mortalidade desta entidade (Vilos, 1998; Boyle e Levin, 2008).

Quando as lesões precursoras de câncer uterino não são diagnosticadas e tratadas, estas podem evoluir para o câncer invasor. Nesses casos o tratamento agressivo muitas vezes é necessário. Atualmente, existem três principais modalidades terapêuticas. A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

No estágio IA1 a IIA (tabela 1) recomenda-se a cirurgia (Piver e cols., 2008). Muitos centros recomendam o tratamento combinado com radio-quimioterapia nos estágios IB2 IIA2 (Tabela 1) devido a alto risco de recidiva (Delgado e cols., 2006). Pacientes em estágios IIB a IVA, indica-se o tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia (Tabela 1).

Pacientes submetidas à cirurgia e que apresentem um ou mais fatores de alto risco de recidiva (linfonodos comprometidos, margens positivas ou exúguas, comprometimento microscópico dos paramétrios) e dois ou mais fatores de risco intermediário (invasão linfo vascular, invasão estromal profunda, tumor  $\geq$  a 4 cm) recomenda-se o tratamento adjuvante com quimiorradioterapia (Peters e cols., 2000). O benefício da adição da quimioterapia neste último grupo de paciente ainda é discutível. O tratamento adjuvante em pacientes que apresentam fatores de risco diminui a recidiva loco-regional (Peters e cols., 2000; Kim e cols., 2008), porém, está associado ao aumento da toxicidade, motivo pelo qual, vários centros recomendam uma avaliação criteriosa antes da indicação da cirurgia. Em pacientes com alta probabilidade de apresentarem fatores de risco de recidiva após a cirurgia recomenda-se o tratamento com radio-quimioterapia.

No intuito de evitar ambos os tratamentos, que, além de aumentar os custos econômicos relacionados ao tratamento, aumenta a toxicidade, prejudicando a qualidade de vida das pacientes, torna-se necessário que os serviços que realizam tratamento cirúrgico com intenção curativa do câncer invasor de colo uterino disponham de informações sobre a prevalência de pacientes submetidas à cirurgia que apresentam fatores de risco de recidiva após avaliação anatomopatológica dos espécimes cirúrgicos com indicação de tratamento adjuvante.

No presente estudo foi avaliada a prevalência de fatores de risco histopatológicos de recidiva, em espécimes de colo uterino submetidos a cirurgia com intenção curativa cujo os espécimes foram avaliados no Laboratório de Patologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre(ISCMPA).

## **1.1. Revisão da literatura**

### **1.1.1. Anatomia do colo uterino**

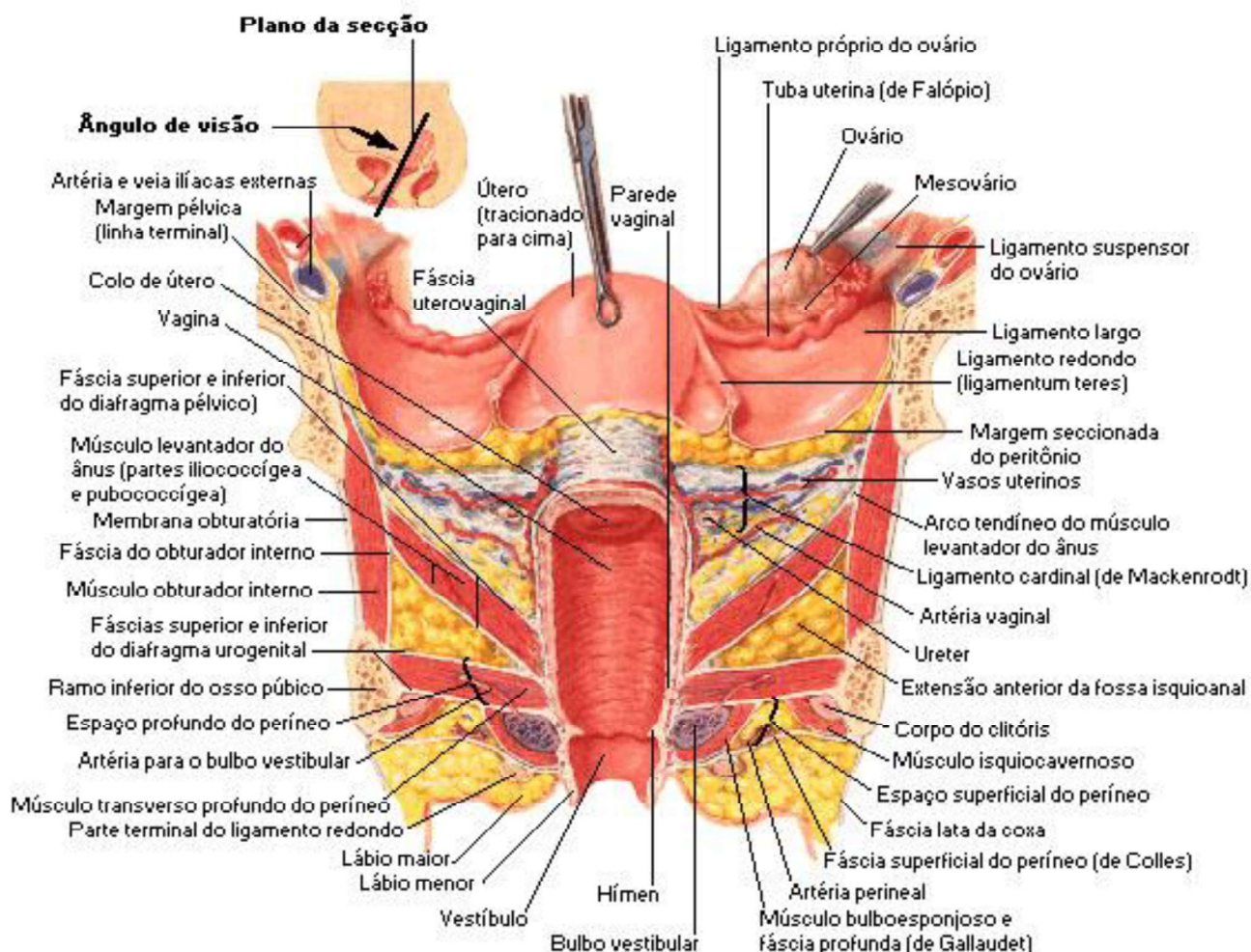
O colo do útero é um segmento cilíndrico do útero. Se encontra na parede anterior da vagina e repousa, na maioria das vezes, perpendicularmente ao corpo da vagina. Mede entre 2 a 4 cm de comprimento e se junta com o segmento inferior do útero no istmo e, esta área é marcada por um discreto estreitamento do lúmen. A porção supravaginal é separada da parede posterior da bexiga por uma camada de tecido mole, a qual é separada do reto pelo fundo de saco de Douglas. A porção intravaginal ou exocérvice cria, com a vagina, quatro bolsas: O fórnice anterior, o posterior e os dois fórnices laterais. O canal cervical estende-se do (orifício) externo, onde ele se projeta para a vagina, até o (orifício) interno onde se conecta com a cavidade uterina (Moore e Dalley, 2007).

O útero é mantido em sua posição pelos ligamentos largo, redondo, úterossacro, ligamento anterior vesico uterino, reto uterino e posterior. O ligamento largo estende-se da parede lateral do útero á parede lateral pélvica e é formado por duas camadas de peritônio. Essa camada dupla de peritônio engloba o tecido conjuntivo extra peritoneal conhecido como paramétrio ao alcançar o útero. O ligamento redondo estende-se do ângulo superior do útero até a parede lateral pélvica(Figura.1). O ligamento úterossacro se estende da segunda e terceira vértebras sacras (S2-3) até a porção inferior do útero, na junção útero cervical, correndo ao longo do aspecto lateral do reto (Moore e Dalley, 2007).

O suprimento sanguíneo do colo uterino origina-se da artéria uterina, que é um ramo da artéria ilíaca interna. No tecido parametrial, ela se curva sobre o ureter a cerca de 1,5 cm do útero. O sistema de drenagem linfática é formado por três cadeias. A cadeia lateral superior drena para os linfonodos ilíacos internos; uma

ramificação posterior pode drenar para os linfonodos ilíacos externos, incluindo os obturadores, e ilíacos; a cadeia lateral média drena para os linfonodos ilíacos externos medianos e interiores, ao nível do espaço obturador e a cadeia lateral inferior drena para os linfonodos glúteos, ou diretamente para os linfonodos paraórticos e, raramente, para os linfonodos préssacrais. Uma cadeia adicional posterior drena para os linfonodos préssacrais, e uma anterior drena, através do espaço vesico cervical, para os linfonodos ilíacos internos (Moore e Dalley, 2007)

Fig.1 Anatomia do utero



Fonte: Netter H Atlas de Anatomia humana 2ª ed. Porto Alegre, Artmed, 2000.

### 1.1.2. Patogênese do câncer do colo uterino

O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino é o Papiloma Vírus Humano (*Human papiloma Virus - HPV*). Estudos publicados pela IARC demonstram que existe evidência suficiente de que o HPV está implicado na carcinogênese do câncer do colo uterino. Os subtipos 16, 18, 6 e 11, estão associados com cerca de 95% das neoplasias do colo uterino. Estes estudos, foram realizados em mais de 20 países e, em 98% das neoplasias avaliadas, foi encontrado o DNA de HPV.

O HPV é um vírus DNA de fita dupla, circular, pertencente a família papovavirus, epiteliotrófico, cuja replicação depende do DNA do hospedeiro. A infecção por HPV ocorre geralmente no início da vida sexual. O vírus infecta as células basais ou para basais do epitélio do colo uterino onde o índice de proliferação celular é mais elevado (IARC,1995; Parkin 2002; Brasileiro Filho,2006). No entanto, a maioria das infecções por esses vírus não evoluem para o câncer, regredindo espontaneamente, o que mostra que outros fatores tanto endógenos quanto exógenos são necessários para o desenvolvimento da doença (Walboomer, e cols.,1999; Bosch e cols.,2002)

Os cofatores que contribuem para o desenvolvimento de câncer do colo uterino incluem início precoce da atividade sexual, vários parceiros sexuais, parceiro com várias parceiras sexuais, uso prolongado de contraceptivos orais, hábitos tabágicos, baixa condição econômica, infecções por clamídia e o Vírus da Imunodeficiência Humana(Human Immunodeficiency Virus-HIV) (IARC, 1995; Parkin, 2002).

Em muitas mulheres, a infecção resolve-se espontaneamente. Em caso de persistência da infecção, pode ocorrer a integração do genoma viral nas células do epitélio cervical. Existem dois tipos de genes no DNA viral, os chamados precoces ou E (de early) e os tardios ou L (de late), estes últimos associados a síntese do capsídeo viral. Entre os precoces merecem destaque as sequências E1, E2, E6, E7. A E2, sítio de integração ao DNA celular, inibe a expressão das sequências E6 e E7, que se expressam após a integração. Por isso ao se integrar ao genoma celular e bloquear E2, o DNA viral favorece a expressão dos genes E6 e E7, que codificam as proteínas E6 e E7. Estas entre outros efeitos se ligam à P53 e à proteína codificada

pelo gene Rb (retinoblastoma). A E7 liga-se à proteína Rb(pRb) favorecendo a proteólise desta nos proteassomos pelos seguintes mecanismos:1)A pRb inibe a entrada da célula na fase S do ciclo celular, e a sua inatividade favorece a proliferação celular ;2)E6 e E7 induzem a instabilidade genômica;3)E6 ativa a telomerase, recuperando os telômeros impedindo a senescência celular; 4)A ligação da E6 a P53 aumenta a degradação desta resultando em alterações no ciclo celular e redução da apoptose(Brasileiro Filho,2006).

Estes eventos podem levar à ocorrência e persistência de lesões pré-cancerosas tais como a neoplasia intra-epitelial (grau I a III) e adenocarcinoma *in situ*. Estas lesões, quando não detectadas e tratadas precocemente, podem progredir e atravessar a membrana basal do epitélio cervical e transformarem-se em lesões invasivas no período de 5 – 20 anos, enquanto que, a detecção precoce e o seu tratamento previnem a ocorrência de lesões invasivas, reduzindo assim a incidência e mortalidade por câncer de colo uterino (Boyle e Levin, 2008).

### **1.1.3. Quadro clínico do câncer do colo uterino**

O câncer pré-invasor é assintomático. Geralmente é detectado pelo teste de rotina (citologia esfoliativa cervical –Papanicolaou) . O câncer invasor, em sua fase inicial pode apresentar-se com leucorreia vaginal ou discreto sangramento, particularmente pós-coito. À medida em que o tumor vai crescendo localmente pode se manifestar em forma de corrimento serossanguinolento ou purulento. A dor pode ocorrer, estando geralmente relacionada com o comprometimento do reto, trato geniturinário ou dos nervos lombossacrais. A polaciúria, tenesmo ou sangramento retal, edema dos membros inferiores são sinais e sintomas de tumores localmente avançados. Algumas pacientes podem apresentar quadro de insuficiência renal aguda devido á obstrução ureteral bilateral por extensão tumoral. Em casos de metástases á distância, podem ocorrer diversos sintomas relacionados com os órgãos afetados (DiSaia e Creasman, 2007).

#### 1.1.4. Diagnóstico do câncer do colo uterino

O diagnóstico do câncer do colo uterino baseia-se na história clínica (anamnese e exame físico) e avaliação histopatológica de biópsia do colo uterino.

Na anamnese, a paciente apresenta queixas relacionadas com a doença. Ao exame físico podem ser detectados sinais sugestivos do câncer de colo uterino. A visualização da cérvix pelo espéculo pode revelar a presença de uma lesão tumoral de tamanho variável, com ulceração, ou infiltração, friável, com aspecto vegetante. Pelo exame físico, avalia-se o tamanho da lesão, o comprometimento dos paramétrios o que contribui para o estadiamento do tumor. Outros achados suspeitos incluem a presença de linfonodos inguinais e supra claviculares palpáveis (Partridge e cols., 2010)

**Citologia:** A citologia esfoliativa cervical (Papanicolaou) é o principal exame de rastreamento. Pode ser realizado em pacientes com suspeita de câncer de colo uterino, mas não tem papel principal no diagnóstico de pacientes com lesão visível sugestiva de câncer de colo uterino (Boyle e Levin, 2008).

**Biópsia e coloscopia:** Mulheres com lesão visível e com suspeita de câncer, devem ser submetidas à biópsia para a confirmação diagnóstica, independentemente do resultado da citologia. Pacientes que não apresentam lesão visível, mas com citologia positiva, devem realizar colposcopia com biópsia dirigida (Boyle e Levin, 2008).

**Outros exames:** Os exames de imagem geralmente não são solicitados para o diagnóstico de câncer do colo uterino, no entanto, para a avaliação da extensão da doença pode ser solicitado o Rx do tórax, urografia excretora, cistoscopia e retossigmoidoscopia em pacientes com estágio clínico maior ou igual a II. Apesar do estadiamento basear-se em recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO - Tabela.1), é cada vez mais frequente, quando disponível, avaliação da doença pélvica e abdominal através da tomografia computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM). O PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) não tem sido muito utilizado, no entanto estudos recentes mostraram sua importância na identificação de linfonodos comprometidos . (Bermudez e cols., 2010 )

### 1.1.5. Anatomia Patológica

O diagnóstico do câncer cervical é feito com base na avaliação histológica da biopsia do colo uterino. O carcinoma epidermóide, o mais frequente, é formado por brotos sólidos de células com graus variados de diferenciação. Há extensa infiltração dos tecidos do colo, reação desmoplásica e reação inflamatória crônica inespecífica. As características nucleares incluem: nucléolo evidente, pleomorfismo celular, hipercromasia, binucleação, citoplasma escasso, mitoses atípicas em várias alturas do epitélio (Nucci e cols.,2007) .

Tabela 1. Estadiamento da FIGO do câncer de colo uterino.

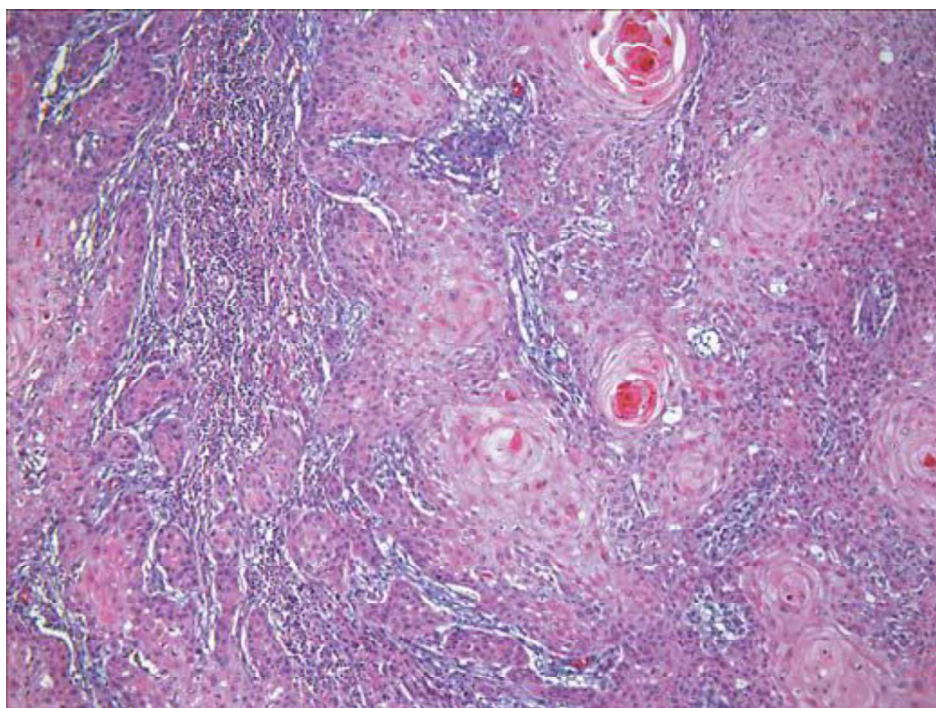
<p>Estádio I - Tumor limitado ao útero.</p> <p>IA1 - Invasão estromal de 3 mm ou menos em profundidade e de 7mm ou menos em extensão Horizontal</p> <p>IA2 - Invasão estromal maior que 3 mm e não superior a 5mm em profundidade com extensão horizontal inferior a 7mm.</p> <p>IB - Lesão clinicamente visível confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que IA.</p> <p>IB1 - Lesão visível com 4 cm ou menos no maior diâmetro.</p> <p>IB2 - Lesão visível com mais de 4 cm de diâmetro.</p>
<p>Estádio II - Tumor invade paramétrio e/ ou vagina sem acometer parede óssea ou 1/3 inferior da vagina.</p> <p>IIA - Tumor envolvendo vagina até 2/3 craniais, sem envolvimento parametrial.</p> <p>IIB - Tumor com envolvimento parametrial sem acometer parede óssea</p>
<p>III - Tumor que se estende à parede óssea (paramétrio) ou 1/3 distal da vagina. Hidronefrose e exclusão renal.</p> <p>IIIA - Tumor que envolve o 1/3 inferior da vagina.</p> <p>IIIB - Tumor que se estende à parede óssea e/ ou causa hidronefrose ou exclusão renal.</p>
<p>IVA - Tumor que se estende à mucosa vesical e/ ou retal, confirmado histologicamente após cistoscopia ou retossigmoidoscopia. Extensão fora da pelve verdadeira.</p> <p>IVB - Metástases à distância.</p>

Fonte: Handbook of Evidence based Radiation Oncology, 2ª edição

Os tipos histológicos mais frequentes de câncer cervical são: carcinoma de células escamosas (suas variantes) 75%, adenocarcinoma 25% e carcinoma adenoescamoso (suas variantes) 3-5%. Essas diferentes variações histológicas têm importância prognóstica, sobretudo na taxa de sobrevivência. Outros tipos mais raros incluem o carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma adenoide cístico, sarcoma, linfoma etc.(Nucci e cols., 2007).

**Carcinoma epidermóide** - Geralmente se origina da junção escamo colunar da cérvix e é precedido por uma displasia de baixo e alto grau. Apesar de a displasia cervical ser reconhecida como um precursor do câncer invasivo, a sua progressão é evitável (Figura 2).

Fig. 2. Carcinoma Epidermóide invasivo, tipo queratinizado



Note as proeminentes pérolas de queratinas e ninhos de células tumorais com queratinização central.  
Fonte: Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumor 7ª ed, 2001

- Carcinoma microinvasor: O carcinoma de células escamosas microinvasor é definido como uma lesão menor ou igual a 3 mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal. Avaliar a presença de microinvasão estromal na qual as células tumorais tenham ultrapassado a membrana basal por até 3mm é

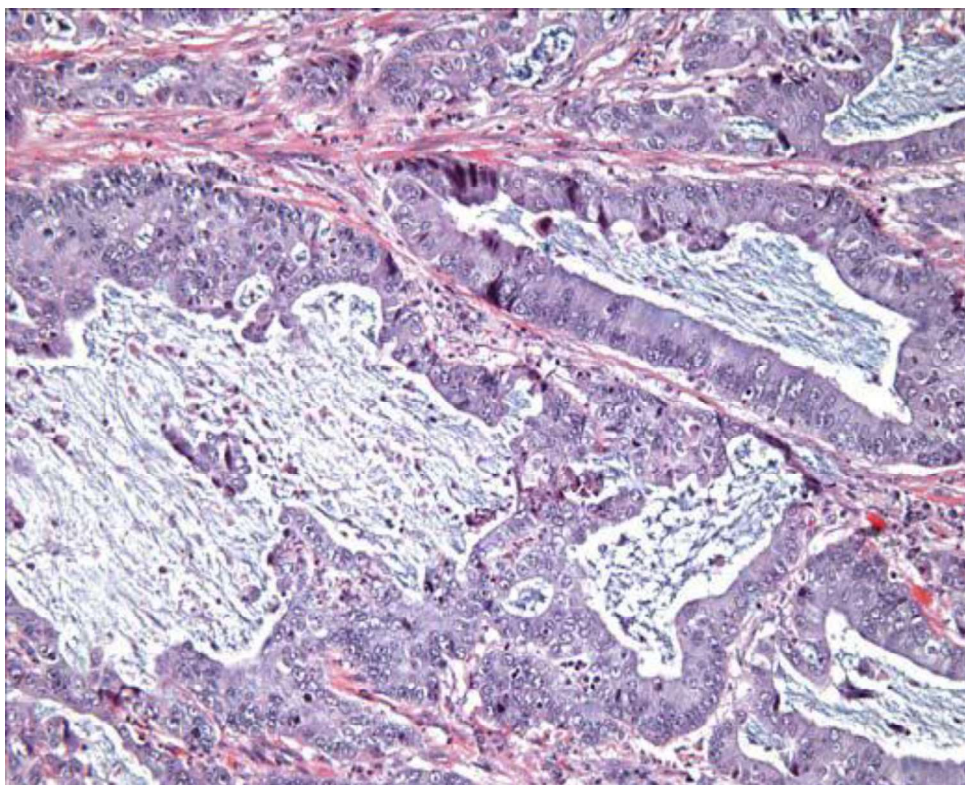
difícil. Os critérios definidos pela FIGO, além do tamanho tumoral incluem os achados histológicos, tais como: 1) resposta desmoplásica no estroma adjacente; 2) maturação conspícua focal do epitélio escamoso neoplásico; 3) indefinição da interface do estroma epitelial e 4) perda da polaridade do núcleo e da borda do estroma epitelial.

A classificação de microinvasão é clinicamente muito importante, pois nesta situação, o risco de comprometimento de linfonodos regionais é de 1%. Outros fatores de risco a serem considerados, quando o diagnóstico de microinvasão é realizado são: a presença de invasão linfovascular e a confluência ou volume do componente invasivo.

- Carcinoma epidermóide invasivo: o carcinoma epidermóide representa cerca de 70% de todos os cânceres cervicais. Pode ser classificado em queratinizado; de grandes células não queratinizadas; pequenas células (pouco diferenciado) não queratinizado; basalóide; verrucoso. Acrescendo a essa classificação usa-se a graduação por grau de diferenciação proposta por Weitz e cols que graduaram o carcinoma epidermóide em bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. Essas variações histológicas parecem ter importância prognóstica.(Nucci e cols., 2007).
- Carcinoma queratinizado: esse tipo de tumor mostra notável evidencia de queratinização sob a forma de pérolas córneas, grânulos queratohialinos, células queratinizadas individualmente e ninhos de células escamosas com queratinização central. Esses tumores normalmente são classificados como bem diferenciados.(Nucci e cols., 2007).
- Carcinoma de grandes células não queratinizado: este tumor é composto histologicamente por células escamosas grandes e poligonais, citoplasma eosinofílico e pontes celulares, mas, sem formação de córneas, grânulos querato hialinos, ou ninhos de células escamosas com queratinização central. Um maior grau de pleomorfismo nuclear e infiltração da margem associado á inflamação são frequentemente presentes, esses tumores geralmente são classificados como moderadamente diferenciados.(Nucci e cols., 2007).

- Carcinoma de pequenas células (pouco diferenciado) não queratinizado: este tipo de tumor é composto por células tumorais com elevado grau nuclear com evidência mínima de diferenciação escamosa . Esses tumores são geralmente classificados como pouco diferenciados. O uso do termo pequenas células é desencorajado na prática rotineira para evitar confusão com o carcinoma de pequenas células neuroendócrino.(Nucci e cols., 2007).
- Carcinoma basaloide: alguns carcinomas de células escamosas tem uma aparência basaloide com ninhos de células tumorais com menos abundante citoplasma eosinofílico e com paliçada periférica de núcleos com quantidades variáveis de diferenciação escamosa. Esse tipo de tumor deve ser diagnosticado como carcinoma epidermóide com diferenciação basaloide para evitar confusão com o carcinoma basal adenoide.(Nucci e cols., 2007).
- Carcinoma verrucoso - Este subtipo é extremamente raro. É caracteristicamente exofítico e composto de amplas papilas revestidas de epitélio escamoso com pouca ou nenhuma atipia citológica. O critério para o diagnóstico destes tumores deve ser rigoroso e o diagnóstico prudente.(Nucci e cols., 2007).
- **Adenocarcinoma** - Origina-se de glândulas endocervicais e representa 20-25% de todos os carcinomas cervicais. Recentemente parece haver um aumento na frequência desse tipo histológico, particularmente em mulheres caucasianas com idade inferior a 35 anos. Vários fatores causais têm sido propostos para explicar esta tendência: 1) aumento da prevalência do HPV -16 e 18; 2) exposição ao estrógeno endógeno (por exemplo obesidade) ou exógeno (contraceptivo oral e terapia de estrógeno pós menopausa e 3) provavelmente pelo resultado de uma redução na incidência do carcinoma epidermóide devido a um aumento na detecção precoce das lesões pré cancerosas. O adenocarcinoma apresenta-se geralmente mais volumoso (Barrel shaped tumor).(Nucci e cols., 2007). O padrão de disseminação é semelhante ao do carcinoma epidermóide (Figura 3).

Fig. 3. Adenocarcinoma endocervical

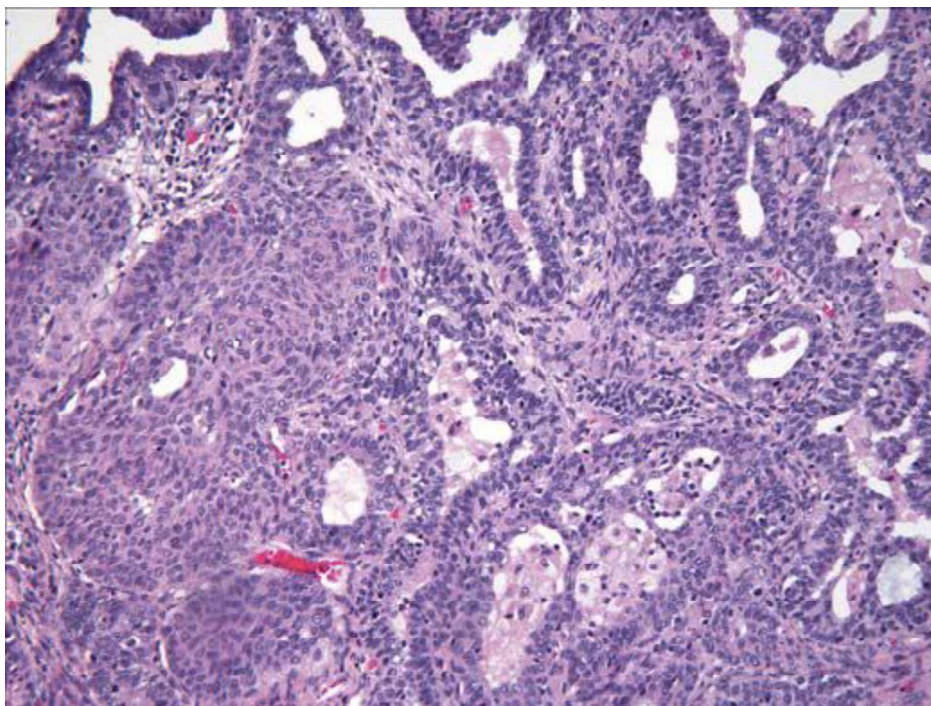


Células tumorais com abundante citoplasma mucinoso, lembrando glândulas endocervicais normais.  
Fonte: Elsevier Ltd.Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumor 7ª ed, 2001

### **Carcinoma adenoescamoso**

Embora estreitamente definido como tumor exibindo claramente elementos escamosos e glandulares, ao exame por hematoxilina e eosina, o carcinoma adenoescamoso ocorre em aproximadamente um terço dos carcinomas cervicais com diferenciação glandular. A terminologia adenoescamoso não deve ser aplicada aos tumores pouco diferenciados com mucina intracitoplasmática, que não mostrem evidência clara de diferenciação escamosa. Duas variantes histológicas de carcinoma adenoescamoso são reconhecidas: carcinoma Glassy cell e carcinoma adenoescamoso de células claras (Nucci e cols., 2007). (Figura 4).

Figura: 4. Carcinoma Adenoescamoso



Note a diferenciação glandular e escamosa .

Fonte: Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumor 7<sup>a</sup> ed, 2001.

- Carcinoma Glassy cell: este tumor raro é considerado uma variante de carcinoma adenoescamoso porque alguns podem apresentar diferenciação escamosa focal ou glandular, enquanto que, outros apresentam aparência bifásica a microscopia eletrônica. Lençóis difusos e ninhos de grandes células com citoplasma abundante e eosinófilo a granular dando aparência de vidro fosco, núcleo grande redondo a oval com nucléolo evidente e limites de células distintas caracterizam este tumor. Numerosas mitoses e infiltrado inflamatório proeminente muitas vezes composto por eosinófilos são presentes. O diagnóstico de carcinoma Glassy cell deve ser reservado para tumores que apresentem esses distintos elementos histológicos. Esse tumor pode ter pior prognóstico embora dados de sobrevivência sejam limitados devido à raridade desse tumor (Nucci e cols., 2007).
- Carcinoma adenoescamoso de células claras: esta rara variedade tumoral é caracterizada histologicamente pela presença de uma mistura de componente

escamoso e glandular. Esta última contém abundante citoplasma rico em glicogênio, transmitindo uma pronunciada aparência de células claras. Esse tumor parece ter um pobre prognóstico (Nucci e cols., 2007)

### 1.1.6. Tratamento

Atualmente o tratamento do câncer de colo uterino é multidisciplinar. As principais modalidades terapêuticas são: Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia. No entanto a indicação do tratamento depende do estágio da doença (Tabela 2). Na doença inicial (Estádio IA1 a IIA) o tratamento geralmente é cirúrgico. Nos estádios mais avançados indica-se o tratamento combinado com quimiorradioterapia (Piver e cols., 1974; Delgado e cols., 1990).

#### Estádio IA1

O tratamento convencional neste grupo de pacientes é a Conização. Entretanto, pacientes com contra indicação de cirurgia podem ser submetidas a braquiterapia (radioterapia de contacto com a utilização de radioisótopos) exclusiva com taxa de cura de 95 a 100% (Bansal e cols., 2009).

#### Estádio IA2

Pacientes com este estadiamento apresentam o risco de metástase em linfonodos pélvicos de 5%. Neste grupo de pacientes, recomenda-se a histerectomia de classe II que é cirurgia que consiste em remoção do útero, colo uterino terço superior da vagina e linfadenectomia eletiva pélvica. A linfadenectomia dos paraaórticos apenas está indicada em caso da presença de linfonodos pélvicos sugestivos de metástases. Em pacientes inoperáveis, a radioterapia com irradiação da pelve pode ser indicada devido ao risco de comprometimento linfonodos pélvicos na ordem de 5%. No entanto, há relatos de que, a braquiterapia isolada com a taxa de cura na ordem de 100% em 5 anos (Piver e cols., 1974; Bansal, 2009).

#### Estádio IB1 e IIA1

Em pacientes com estágio IB1 e IIA com tumores inferiores a 3 cm apresentam o risco de comprometimento linfonodal de 16 a 25%. Por esta razão, a indicação de

histerectomia de classe III é o tratamento apropriado. Em pacientes inoperáveis indica-se radioterapia pélvica combinada com a quimioterapia (Querleu e cols., 2008).

#### Estádio IB2 e IIA2

Este grupo de pacientes apresenta o risco de 30% de recidiva após a cirurgia isolada. A indicação do tratamento para este tipo de pacientes é controversa dependendo da experiência da instituição, da preferência dos ginecologistas e das condições gerais das pacientes. As propostas para o tratamento incluem quimiorradioterapia primária, quimioterapia neoadjuvante ou cirurgia primária (Ferreira e cols., 2007).

Independentemente do estágio, pacientes submetidas à cirurgia tem indicação de tratamento adjuvante em caso da presença dos seguintes fatores:

#### Risco intermediário (Sedlis e cols., 1999):

- Presença de invasão linfovascular e invasão e mais de 1/3 de invasão estromal profunda e tumor de qualquer tamanho.
- Presença de invasão linfovascular profunda e invasão profunda de 1/3 do estroma ou 1/2 de invasão estromal profunda em tumor com tamanho superior a 2 cm.
- Presença de invasão linfovascular invasão superficial de um terço do estroma mais tumor com tamanho superior ou igual a 4cm
- Ausência de invasão linfovascular invasão estromal profunda da metade ou tumor com tamanho igual ou superior a 4 cm.

O Risco de recorrência neste grupo é de 30% se não administrado o tratamento adjuvante (Sedlis e cols., 1999 ; Vilos, 1998)

#### Alto Risco:

- Margens positivas ou exúguas
- Comprometimento linfático
- Comprometimento dos paramétrios.

As pacientes com fatores de alto risco de recidiva tem risco de recorrência de aproximadamente 40% em 5 anos e de 50% de morrerem após a cirurgia isolada se não forem submetidas a tratamento adjuvante (Peters e cols., 2000; Monk e cols., 2005).

### **Tratamento do risco intermediário.**

Pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino submetidas a cirurgia com intenção curativas e que apresentes fatores de risco intermediário, recomenda-se o tratamento adjuvante com radioterapia isolada (Rotman, 2006). O benefício da radioterapia adjuvante neste grupo de paciente foi comprovado em uma metanálise. O referido estudo teve como critério de inclusão os estudos randomizados que compararam tratamento adjuvante (radioterapia, quimioterapia seguida de radioterapia ou sem radioterapia ou quimioterapia) em pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais que foram submetidas a histerectomia e com presença de fatores de risco intermediário de recidiva (Rogers, 2012). O estudo incluiu 397 pacientes entre os estádios IB-IIA. Os resultados mostraram que a adição da radioterapia reduziu o risco de recorrência local (RR 0,58, IC 0,37-91), mas sem benefício na sobrevida geral (RR 0,84, IC 0,3-2,36). No entanto, pacientes submetidas à radioterapia apresentaram mais toxicidade de grau 3 e 4 (hematológica (RR 2,38) e gastrointestinal (RR 7,32).

O estudo concluiu que a radioterapia adjuvante aumenta a sobre vida livre de doença, mas a custa do aumento da toxicidade.

### **Tratamento do alto risco.**

Mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico e que apresentam fatores de alto risco, recomenda-se o tratamento adjuvante com quimiorradioterapia. O benefício deste tratamento foi demonstrado no estudo do *Gynecologic Oncology Group* em 2000 (Peters e cols., 2000) Neste estudo 268 mulheres que foram submetidas à cirurgia e que apresentavam fatores de alto risco de recidiva, foram randomizadas em dois para receberem tratamento adjuvante com quimiorradioterapia ou radioterapia isolada. No seguimento mediano de 49,3 meses, o grupo que recebeu tratamento adjuvante com quimiorradioterapia teve aumento da sobrevida livre de doença (HR 2.01, p=003) e sobrevida geral (HR 1,96 p=007) em relação ao grupo controle, mas com aumento da toxicidade de grau 3 e 4 incluindo neutropenia (35 versus 3), leucopenia (40 versus 1) náuseas (17 versus 2) e

vômitos (15 versus 2). O estudo concluiu que a adição da quimioterapia a radioterapia neste grupo de paciente aumenta a sobrevida livre de doença e sobrevida geral.

#### Estádios IIB e IVA

A cirurgia não está indicada neste grupo de pacientes. O tratamento com quimioradioterapia é o que tem sido indicado. A vantagem da adição da quimioterapia nesse grupo de pacientes foi demonstrada em 3 estudos randomizados publicados em 1999 (28,29,30). No entanto, outros estudos não encontraram o mesmo benefício. Duas metanálises mostraram que a adição de quimioterapia está associada ao aumento da sobrevida geral (Rose e cols.,2007; Chemoradiotherapy,2010).

#### Estádio clínico IVB

Neste grupo de paciente está indicado o tratamento paliativo com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. Nos casos em que nenhuma destas modalidades é factível, indicar *best support care* (Bermudez e cols., 2010).

#### 1.1.7. Prognóstico

Os fatores prognósticos que afetam a sobrevida de pacientes incluem o estágio da doença, *status* linfonodal, tamanho do tumor, profundidade de invasão estromal, presença de invasão angiolinfática, tipo histológico e o grau. No entanto, o principal fator prognóstico é o estadiamento. Pacientes em estádios precoces apresentam sobrevida geral mais elevada quando comparadas com pacientes em estádios avançados, daí a necessidade de diagnóstico precoce –Tabela. 3 (Quinn e cols., 2006).

Tabela – 2. Resumo de opções de tratamento por estágio.

Estádio	Recomendação de tratamento
Lesão pré-invasiva	Conização o eletro cauterio ou ablação com crioterapia
IA	Histerectomia radical ou Conização biopsia com margens negativas. Para estágio IA2 a preferência é histerectomia. A alternativa é a braquiterapia de alta taxa ou baixa taxa de dose (65 a 75 Gy ou Alta taxa de dose com 28 Gy em 4 sessões.
IB1	Histerectomia radial com linfadenectomia ou radioterapia pélvica primária com 45 Gy em 24 sessões e Braquiterapia de alta taxa de dose (6 Gy x5 sessões ou baixa taxa de dose (15 a 20 Gy em duas frações)
IB2-IIA	Histerectomia radial com linfadenectomia ou radioterapia pélvica (45 Gy) concomitante com quimioterapia com cisplatina seguida da Braquiterapia de baixa taxa ou alta taxa.
IIB-IVA	Radioterapia pélvica (45 Gy) concomitante com quimioterapia com cisplatina seguida da Braquiterapia de baixa taxa ou alta taxa.
IVB	Tratamento paliativo com quimioterapia, ou radioterapia ou cirurgia.

Fonte: Handbook of Evidence based Radiation Oncology, 2ª edição

Tabela – 3. Prognóstico de pacientes com câncer de colo uterino de acordo com o estágio da FIGO.

Estágio da FIGO	Número de pacientes	Sobrevida geral em %		
		1 ano	2 anos	3 anos
IA1	829	99,8	99,5	97,5
IA2	275	98,5	96,9	94,8
IB1	3020	98,2	95,0	98,1
IB2	1090	95,8	88,3	75,7
IIA	1007	96,1	88,3	73,4
IIB	2510	91,7	79,8	65,8
IIIA	211	76,7	59,5	39,7
IIIB	2028	77,9	59,5	41,5
IVA	326	51,9	35,1	22,0
IVB	343	42,2	22,7	9,3

Fonte: *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:S43. .

### 1.1.8. Prevenção

O câncer do colo uterino é precedido de lesões pré-cancerosas tais como lesões de baixo e alto grau. A detecção precoce destas lesões pelo rastreamento e o seu tratamento efetivo permite a prevenção do câncer invasor. Após a introdução do exame Papanicolaou nos programas como exame para o rastreamento destas lesões, em muitos países desenvolvidos, a incidência e a mortalidade por câncer do colo uterino reduziu consideravelmente, sendo hoje o principal meio de prevenção desta neoplasia (Boyle e cols.,2008). É de se considerar, que, tendo em conta que aproximadamente 100% dos casos de câncer do colo uterino estão associados a infecção por vírus papiloma humano, a mudança de hábitos para diminuir o risco de infecção por este agente, constitui outra modalidade de prevenção efetiva apesar da sua eficácia ser muito reduzida. A constatação de que este vírus está associado ao câncer do colo uterino, gerou outros estudos que possibilitaram o desenvolvimento de outras formas de prevenção a considera: utilização de teste do HPV, cuja eficácia ainda é discutível e o desenvolvimento da vacina contra HPV. Dois estudos randomizados que avaliara a eficácia da vacina contra este vírus, uma tetra valente contra os vírus do tipo 6, 11, 16, e 18 e outra bivalente contra os vírus 16 e 18. Os resultados mostraram redução do desenvolvimento de lesões pré-cancerosas na ordem de 45% (FUTURE, 2007; Garland e cols., 2007). No entanto, devido a seu custo elevado, esse método de prevenção primária específica não tem sido praticado em todas as regiões do mundo, restando ainda a citologia esfoliativa cervical como a principal forma de rastreamento. Mesmo assim, nos países de baixa renda este exame não é disponível para toda a população devido o seu custo elevado. Para estes países, foram desenvolvidos exames de baixa tecnologia e custo como o *Visual Inspection with Acetic acide* (VIA) e *Visual inspection With Lugol Acetic* -VILA (Arbyn e cols.,2008).

## 1.2. Referencias Bibliográficas

Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, e cols., Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India - *PLoS J Cancer*. 2008;123(1):153-60.

Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, e cols.. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:485.e1

Boyle P, Levin B. International Agency for Research on Cancer, World Cancer Report, 2008.

Brasileiro Filho G. *Bogliolo-Patologia*, 7ª Ed. Editora Guanaba Koogan, Rio de Janeiro-2006.

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, e cols. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55: 244-265.

Bermudez R. S, Kim Huang K, I-Chow Hsu. Cervical cancer In: Hensen E k, Roch III, Mach. *Handbook of Evidence based Radiation Oncology*, 2nd Edition, Springer Science+Business Media, LLC 2010. p. 500.

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; :CD008285..

Delgado, G, Bundy, B, Zaino, R, e cols. 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; 38:352.

DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.55

Eifel PJ, Winter K, Morris M, e cols. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.

FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915.

Ferreira P R F e cols. *Tratamento combinado em Oncologia*. Editora Artmed, 2007, Porto Alegre. pag. 198.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, e cols. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356:1928.

Instituto nacional de Cancer – INCA, *Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil*, 2012.

Kim K e cols. Comparison of chemoradiation with radiation as postoperative adjuvant therapy in cervical cancer patients with intermediate-risk factors, *Eur J Surg Oncol* (2008), doi:10.1016/j.ejso.2008.04.004.

IARC (1995). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 64, Human papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

IARC (2007). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 90, Human papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Monk BJ, Wang J, Im S, e cols. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96:721

Moore L.K, Dalley A F. Anatomia Orientada para a clínica, 5ª edição, Editora Guanabara Koocan, Rio de Janeiro-2007.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, e cols. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 1137-1143.

Nucci, M R, Lee K R, Crum C P. Cervix In Fletcher C D M. Diagnóstico histopathology of tumors, Vol. 1 3erd Edition, Ed. Churchill Livingstone, 2007, p. 697-715.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, e cols. (2002). IARC Scientific Publications, Number 155, Cancer incidence in five continents, Volume VIII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Piver MS, Rutledge F, Smith JP Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer *Obstet Gynecol.* 1974;44(2):265-72.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS 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.

Peters W A, Liu PY, Rolland J, Barrett J, Stock R J, Monk B JM at 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* 18:1606-1613,2000.

Querleu, D, Morrow, CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9:297

Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, e cols. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1358

Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.

Rogers L, Siu SS, Luesley D, e cols. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD007583.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, e cols. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.

Rose PG, Ali S, Watkins E, e cols. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:2804-2810.

Rotman, M, Sedlis, A, Piedmonte, MR, e cols. 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.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, e cols. 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; 73:177

Vilos GA, The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou - *Obstet Gynecol*. 1998;91(3):479-83.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12-19..

## 2. OBJETIVO

Geral:

Estimar a prevalência de fatores de risco em pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino submetidas ao tratamento cirúrgico (histerectomia) em espécimes avaliados no Laboratório de Patologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Específico:

Quantificar os casos com fatores de risco histopatológicos de recidiva

Caracterizar os fatores de risco histopatológicos de recidiva de acordo com o seu grau de risco de recidiva.

Caracterizar os casos identificados segundo a idade, estadiamento histopatológico do tumor e tipo, histológico e o tipo de histerectomia (com ou sem linfadenectomia).

### 3. ARTICLE

Title: Prevalence of risk factors of histopathological recurrence in patients who were diagnosed with cervical cancer and underwent surgical treatment at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Authors:

Sandra Jane José de Barros Armando<sup>1</sup>

Antônio Atalibio Hartmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Post-graduation program in Pathology of Health Science Federal University of Porto Alegre

**Lead Author:** Sandra Jane José de Barros Armando

**Address:** Sarmiento Leite st. - Porto Alegre - RS, 90050-170

**Telephone:** + 55 51 3303-9000

E-mail: sandraarmando3@yahoo.com.br

Total number of words in the text: 2.760

Total number of words in the abstract: 338

Total number of tables: 9

Total number of figures:3

## Resumo

**Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de fatores de risco de recidiva em pacientes com diagnóstico de câncer do colo uterino submetidas ao tratamento cirúrgico com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de Patologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo. Critérios de inclusão: laudos anatomopatológicos de pacientes com câncer de colo uterino submetidas à cirurgia com intenção curativa em espécimes avaliados no Laboratório de Patologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) no período de 2005 a 2011. Critérios de exclusão: pacientes submetidas a cirurgia por câncer do colo uterino com intenção paliativa. Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, tipo histológico, fatores de risco de recidiva, estágio histológico. Os dados foram obtidos a partir de laudos anatomopatológicos das pacientes.

**Resultados:** No período em estudo (2005–2011) foram identificados 104 laudos de espécimes de câncer de colo uterino submetidas à histerectomia com intenção curativa. A idade média de casos estudados foi de 44 anos com desvio padrão de 12,3. Quanto ao tipo histológico, predominou o carcinoma epidermóide com 75% de prevalência. Em relação ao estadiamento histopatológico, o estágio IB1 correspondeu a 71% dos casos seguido dos estágios IA1 e IA2, ambos com 9% cada. No que se refere ao principal desfecho, 51% das pacientes apresentaram fatores de risco de recidiva sendo 32% com fatores de alto risco e 19% com fatores de risco intermediário. Entre os fatores de alto risco (margens ou positivas ou exúguas, comprometimento linfonodos, comprometimento dos paramétrios), predominou o comprometimento das margens cirúrgicas perfazendo um total de 21% do total de casos.

**Conclusão:** Este estudo salienta a importância das medidas de prevenção abordadas pela saúde pública.

Apesar das campanhas de citologia preventiva (Papanicolaou), mesmo em um hospital de referência, as pacientes chegam em estágios avançados e ou com altos fatores de risco de recidiva

É necessário trabalhar mais na prevenção e em outras medidas educacionais que visam a melhorar a adesão do método preventivo

Torna-se importante também aperfeiçoar as técnicas cirúrgicas para que diminuam das taxas de comprometimento de margens cirúrgicas

**Palavras chaves:** Câncer, colo uterino, fatores de risco, recidiva, histerectomia.

**Abstract**

**Objective:** This study aimed to analyze the prevalence of risk factors of recurrence in patients who were diagnosed with cervical cancer and underwent surgical treatment (Hysterectomy) for curative care with specimen tested in the Pathology Department of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Materials and methods:** This is a retrospective cross-sectional study. Inclusion criteria: anatomopathological reports of patients with cervical cancer who underwent surgery for curative care with specimen tested in the Pathology Department of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) from 2005 to 2011. Exclusion criteria: patients who underwent surgery for cervical cancer as palliative care. The following variables were studied: age, histopathological type, risk factors of recurrence, histological stage. Data were collected through anatomopathological reports of patients. Results: During the study period (2005 - 2011), 104 cervical specimens were diagnosed with cancer whose patients underwent hysterectomy surgery for curative care. The average age of studied cases was 44 years old with a standard deviation of 12.3. Regarding the histological type, the most prevalent one was squamous-cell carcinoma with 75%. In relation to histopathological staging, stage IB1 corresponded to 71% of cases followed by stages IA1 and IA2 with 9% each. Concerning the primary endpoint, 51% of patients showed risk factors of recurrence: 32% with high risk factors and 19% with intermediate risk factors. Among the high risk factors (either positive or narrow margins, lymph nodes or parametrium involvement), compromised surgical margins were predominating, totalizing 21% of cases.

**Conclusion:** This study emphasizes the importance of preventive measures taken by public health. Although there are campaigns for preventive cytology (Pap Test), even in a reference hospital, when some patients seek help, they are diagnosed with advanced stages of the disease and/or with high risk factors of recurrence. It is necessary to work more on prevention and other educational measures which aim to improve the adherence to the preventive method. It also becomes important to better the surgical techniques in order to decrease rates which compromise surgical margins.

**Keywords:** Cancer, cervix, risk factors, hysterectomy.

## Introduction

Cervical cancer is a worldwide public health problem with severe socioeconomic repercussions. In 2008, the world incidence of cervical cancer was estimated in 493,243 new cases and its mortality in 273,606 cases. Approximately, 80% of cervical cancer occurs in developing countries (1). In most countries of Sub-Saharan Africa, Central and South Americas, and South Asia, the neoplasm rate exceeds 25 cases per 100,000 women. However, rates  $\leq$  to 10 cases per 100,000 women are observed in developed countries (2).

In Brazil, according to INCA's (National Institute of Cancer) estimates, roughly 17,540 new cases of cervical cancer were expected in 2012, with intermediate risk of 17 cases per 100,000 women. Without considering non-melanocytic skin tumors, cervical cancer is the most incident in the North Region (24/100,000). The Central-West (28/100,000) and the Northeast (18/100,000) Regions rank second and the Southeast Region (15/100,000) third. The South Region (14/100,000) has the fourth most incident neoplasm in women (3).

The cervical cytological examination (Pap Test) described in 1943 by the Zoologist Gergios Papanicolaou was the first systematic effort to detect initial lesions of cervical cancer at an early stage and it became the model to screen the neoplasm (4). The introduction of this exam in programs to screen the cervix in developed countries contributed not only to reduce the incidence of cervical cancer but also the mortality rate related to the disease, 75-80%. When initial lesions are diagnosed and treated at an early stage, the probability of cure is about 100% (1). On the other hand, when they are not diagnosed, they evolve into invasive cancer. In these cases, the patients must have a severe treatment.

The treatment of invasive cervical cancer depends on its staging. Recently, there are three main options of therapy: surgery, radiation therapy and chemotherapy. The stages IA1 to IIA, surgery is suggested (5,6). Many centers recommend a combined treatment with radiation therapy + chemotherapy in the stages IB2 to IIA2 due to the high risk of local recurrence - regional (7,8). The combined treatment with radiation therapy + chemotherapy (9) is also advised to patients in the stages IIB to IVA. Patients who underwent surgery and show one of the high risk factors of recurrence (lymph nodes involvement, positive or narrow margins, microscopic parametrium involvement) are candidates for adjuvant therapy

with radiation therapy + chemotherapy. In the previous group of patients, adjuvant therapy with radiation therapy + chemotherapy increases overall survival rate and disease free survival (10). Patients with two or more intermediate risk factors (lymphovascular invasion, deep stromal invasion, indifferent histological type) are candidates for adjuvant therapy with radiation therapy. The adjuvant therapy with radiation therapy, in this group of patients, reduces local recurrence – regional without improving overall survival rate (11). In both groups, the adjuvant therapy is associated with the increase of toxicity. Due to this factor, several centers have advised a thorough diagnosis before recommending surgery. For patients with a high probability of showing risk factors of recurrence after surgery, the possibility for treatment with primary radio-chemotherapy must be analyzed in order to avoid both therapies because besides increasing economic costs related to the treatment, they expose the patients to toxicity, decreasing their quality of life.

Consequently, it is relevant that the centers which carry out surgical treatment of cervical cancer provide information about the prevalence of patients who underwent hysterectomy due to the disease for curative care with high risk factors of recurrence - essential information to best handle the patients.

Therefore, being Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre the biggest reference center for Oncology in the State of Rio Grande do Sul, we proposed carrying out the present study.

## **Materials and Methods**

This is a descriptive and retrospective cross-sectional study whose purpose is to analyze risk factors of local or regional recurrence in patients with cervical cancer who underwent surgical treatment for curative care. To carry out this study, anatomopathological reports of specimens of patients with cervical cancer were selected at the Pathology Department of Santa Rita Hospital at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre from 2005 to 2011. Exenteration and cone specimen were excluded.

The following variables were analyzed: age, surgery year, histological subtype, staging, risk factors of recurrence.

To collect data, Santa Casa database was used. The identified cases were printed and analyzed manually. The data from those which showed inclusion criterion were collected in a form previously made.

The variables in study were quantified. Relating to the risk factors which were quantified separately, all the variables were stratified in high and intermediate risk. Afterwards, the intermediate risk variables were grouped in two or three factors to establish the risk factor of recurrence as it is stated in researched literature for the present study (12,13): a) presence of lymphovascular invasion, a deep invasion of at least 1/3 of stroma and tumor of any size; b) presence of deep lymphovascular invasion and deep invasion of 1/3 or 1/2 of stroma with a tumor larger than 2 cm; c) presence of lymphovascular invasion, superficial invasion of 1/3 of stroma with a 5 cm tumor or larger; d) absence of lymphovascular invasion, deep invasion of 1/2 of stroma or a tumor with 4 cm or more. In the anatomopathological reports which were analyzed, the stromal invasion was described in millimeters, to know the thickness of the invaded stroma, we consider the following:  $\leq 5\text{mm} = <1/3$ , 6 to 11mm =  $2/3$ ,  $\geq 11\text{mm} = > 2/3$ .

### **Statistical Analysis**

The data were typed in a form in a program called Epidata 3.1 version, recorded in the Excel program and later, imported into SPSS program for analysis. The age variable was shown on average and standard deviation. Other variables were shown in relative frequencies.

### **Ethical Aspects**

The research project was approved by the ethics and research committee of Health Science Federal University of Porto Alegre (protocol 11/810).

### **Results**

In the period under study, 104 cervical specimens that were diagnosed with cancer whose patients underwent hysterectomy surgery for curative care were identified.

Regarding the primary study endpoint, (risk factors of recurrence) 49% of patients showed risk factors of recurrence, being 31% (32 cases) with high risk factors of recurrence and 18% (19 cases) with intermediate risk factors. Among high

risk factors, compromised surgical margins were predominant – see table 1. As for intermediate risk factors, 28% of cases of deep stromal invasion followed by lymphovascular invasion and tumor  $\geq 4$  cm were predominant. After being grouped in two or three factors, the following distribution was obtained:

- Presence of lymphovascular invasion, more than 1/3 of deep stromal invasion and tumor of any size = 10 cases;
- Presence of lymphovascular invasion, deep invasion of 1/3 or 1/2 of stroma and a tumor larger than 2 cm = 8 cases;
- Presence of lymphovascular invasion, superficial invasion of 1/3 of stroma with a 5 cm tumor or larger = 0 cases;
- Absence of lymphovascular invasion, deep invasion of 1/2 of stroma or a tumor with 4 cm or more = 1 case – see table 1.

Analyzing the ages, the average was 44 years old with a standard deviation of 12,3. Concerning histology, the most predominant type was squamous-cell carcinoma with 75%, followed by adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma with 23% and 2%, respectively – see table 2.

In relation to staging, the stage IB1 corresponded to 71% of cases followed by stages IA1 e IA2 with 9% each, a case in the stage IVB was registered due to affected ovary – see table 3. As for hysterectomy type, 30% of samples did not have sampling or lymphadenectomy – see table 4.

## Discussion

The present study aimed to analyze the prevalence of risk factors of local and regional recurrence in patients who were diagnosed with cervical cancer and underwent hysterectomy for curative care. Besides these factors, other variables such as age, histological type and pathological staging were analyzed.

The prognosis for patients with operable cervical cancer depends on the following factors: the disease staging, presence of lymph nodes involvement, deep stromal invasion, presence of lymphovascular invasion and the size of tumor (9 – 11). Patients who underwent surgery that showed at least one high risk factor (lymph nodes involvement, positive or narrow margins, microscopic parametrium involvement) or more than one intermediate risk factor (lymphovascular invasion,

deep stromal invasion  $\geq 1/3$  and  $\geq 1/2$  or tumor  $\geq 4$  cm) have an increased risk of local and regional recurrence of the disease compared to the same group of patients without these factors. The adjuvant therapy with chemotherapy in patients with high risk factors increase overall survival rate and disease free survival, whereas postoperative radiation therapy in patients with intermediate risk reduces local and regional recurrence. In both groups, in spite of the benefit of adjuvant therapy, it is associated with the increase of toxicity (11).

In the present study, as previously mentioned, the primary endpoint was the prevalence of risk factors of recurrence. The findings indicate the prevalence of these factors was 49% (51 cases), among which 31% were high risk factors and 18% were intermediate risk factors. Thus, 31% of the cases studied would have recommendation for adjuvant chemotherapy for they showed high risk factors and 18% of isolated adjuvant radiation therapy, since the benefit of chemotherapy in patients with intermediate risk is controversial (11).

The prevalence of high risk factors identified may be underestimated since 30% of samples did not have lymph nodes sampling and among these, there might have been some with lymph nodes involvement.

The *Gynecologic Oncology Group* (GOG) carried out a prospective study on patients who were not previously treated and had histological diagnosis confirmed in the clinical stage I of FIGO (14). The objective of this study was to analyze histopathological prognostic factors for local recurrence and overall survival. The patients underwent hysterectomy with pelvic/para-aortic lymphadenectomy and peritoneal cytology. The following for disease free survival were considered: microscopic lymph nodes involvement, tumor size, lymphovascular invasion, deep stromal invasion, positive surgical margins and parametrium involvement. In all the patients (645 cases), the prevalence of affected lymph nodes microscopically was 15%. In relation to other factors, 42% showed lymphovascular invasion, 35% deep stromal invasion  $> 1/3$  and 23% had tumor  $> 3$  cm. Despite considering positive margins and parametrium involvement in the analysis of survival rate, the study did not report their proportion. The data presented some differences in terms of proportions related to risk factors compared to the study's findings. In five years of an average follow-up, GOG's study concluded that microscopic lymph nodes involvement, deep stromal invasion, lymphovascular invasion, compromised margins

and parametrium involvement consisted of independent prognostic factors for disease free survival.

The categorization of cases that showed high risk factors of recurrence (33 cases), in our study, showed that 68% (22 cases) of these factors corresponded to positive margins, 25% (8 cases) to lymph nodes involvement and 6% (2 cases) to parametrium involvement.

The Gynecologic Oncology Group (GOG) carried out a study on patients with cervical cancer who underwent hysterectomy for curative care and indicated high risk factors of recurrence to analyze the benefit of adding chemotherapy to adjuvant radiation therapy (15). The study included 243 patients, 127 of them received radiation therapy + chemotherapy and 116 isolated radiation therapy. In both groups, the prevalence of microscopic lymph nodes involvement was 85%, whereas parametrium involvement and positive margins were 34% and 5% respectively. The data taken from the previous study are different from our findings. In the study previously mentioned, the predominant high risk of recurrence was the affected lymph nodes and in our study, it was the positive margins.

In relation to intermediate risk factors, we analyzed the study published by Kim et al (16) in 2008 which evaluated the benefit of adjuvant therapy in patients with intermediate risk factors after hysterectomy. The sampled cases showed the following proportions of intermediate risk factors of recurrence: stromal invasion  $\geq 1/2$  - 91%, lymphovascular invasion - 39% and a 4 cm tumor or larger - 38%. In our study, the predominant intermediate risk factor was deep stromal invasion and few cases showed tumor  $\geq 4$ , which means a good selection of patients.

Analyzing the staging, our results showed that 95% of cases were between stage IA1 and IIA, 4% in stage IIB and 1% in stage IVB due to ovary involvement. The researched literature recommends surgery in stages IA1 to IIA for curative care (5,6). As for the cases in stages IIB and IVB, they were probably accidental histological findings, since surgery in these stages is not recommended. Apart from the stages IIB and IVB, the staging profile of our findings is similar to the ones reported in the researched literature (16).

The main histological types of cervical cancer are carcinoma of squamous cells consisting of about 70-75% of all cases, adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma about 20-25% and 3-5%, respectively (17). These data are consistent with

our findings which showed that squamous-cell carcinoma corresponded to 75%, adenocarcinoma to 23% and adenosquamous carcinoma to 2%.

Regarding the age, the results showed that the average age was 44 years old with a standard deviation of 12,2. This finding is within the age group of greatest prevalence of cervical cancer (18,19). In Brazil, currently, the recommendation for cervical cancer screening is indicated for age groups ranging from 25 to 70 years old (20).

The available data from 2005 to 2006 at Santa Rita Hospital of ISCMPA which were not published (there are no available data from 2007 to 2011 yet) registered 606 cases of cervical cancer, an annual average of 303 cases (21 HSR registers). In the respective period, 2005 and 2006, our study identified 37 cases of cervical cancer that underwent hysterectomy for curative care, being the annual average of 18,5 cases. So, the cases of hysterectomy for curative care corresponded to 6% of all patients with cervical cancer in the hospital HSR Register of Cancer, which shows the low proportion of operable cases of cervical cancer. In Brazil, data from INCA show that cervical cancer is the second biggest incident of neoplasia in women, being the first in some regions (3). To reduce the negative impact of the disease, since 2008, the Ministry of Health of Brazil in association with INCA have established a national campaign against cervical cancer (Programa de Luta Contra o Câncer do Colo Uterino, Sisco). Since 2000, this program has come into effect not only in Rio Grande do Sul, but also in all the other Brazilian states. However, data regarding neoplastic mortality show that in 9 years of activity of the program, there was a reduction of 10% in mortality by this neoplasia in the state of Rio Grande do Sul (22). Being Santa Rita Hospital of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre the largest center of cancer in the state, the low proportion of operable cases, as mentioned above, may be extrapolated throughout the state. Thus, it is possible to state that most part of cases is still diagnosed in non-surgical stages when the prognosis is worse than surgical stages. American data show that about 70% of cancer in the United States are surgical, (23) on the other hand, in developing countries, mainly the ones with low income, where most cases are diagnosed in advanced stages when surgery is not a treatment option (1).

The present study attempted to analyze the prevalence of risk factors of local and regional recurrence in patients who were diagnosed with cervical cancer, underwent hysterectomy for curative care and whose specimens were tested in the

Pathology Department of the largest center of cancer in the state of Rio Grande do Sul. The study identified important aspects such as high prevalence of surgical margins, a considerable percentage of patients without lymph nodes sampling, the measurement of deep stromal invasion in millimeters and not in percentage of invasion of stroma. All the factors collected are relevant to best handle the patients. On the other hand, the *Post-Doc* analysis brings an important epidemiological element, the low percentage rate of cases with surgical recommendation, which presupposes that the cases of invasive cervical cancer are still being diagnosed in non-surgical phases, which may be an indirect form of assessment of the Program of Cancer Control in Rio Grande do Sul, an effort that the Agents of Public Health Policies have developed a control for this nosological entity.

In spite of the relevance of this study, it did not evaluated if the cases which showed risk factors of recurrence had a recommendation for adjuvant therapy and what the prognosis was. These questions may be answered in further researches.

## Tables and Figures

Table 1 – Distribution of high and intermediate risk factors in patients who were diagnosed with cervical cancer and underwent hysterectomy for curative care with tested specimens in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Prevalence of risk factors of recurrence		
Risk Factor	Frequency	Percentage %
High risk factors	32	30,7
With one or two factors but not constituting genuine intermediate risk factor of recurrence*	19	18,2
Without isolated intermediate risk factor	53	50,1
Total	104	100
High risk factors of recurrence		
Risk Factor	Frequency	Percentage %
Positive margins	22	68,8
Parametrium involvement	2	6,3
Lymph nodes involvement	8	25
Total	32	100.
Isolated intermediate risk factors		
Intermediate risk factor	Frequency	
Lymphovascular invasion	19	
Tumor $\geq$ 4 cm	9	
Deep stromal invasion of 2/3	48	
Deep stromal invasion of 1/3	27	
Grouped intermediate risk factors		
Risk factors	Frequency	
Presence of lymphovascular invasion, a deep invasion of at least 1/3 of stroma and tumor of any size	10	
Presence of deep lymphovascular invasion and deep invasion of 1/3 or 1/2 of stroma with a tumor larger than 2 cm	8	
Presence of lymphovascular invasion, superficial invasion of 1/3 of stroma with a 5 cm tumor or larger	0	
Absence of lymphovascular invasion, deep invasion of 1/2 of stroma or a tumor with 4 cm or more	1	

Source: Compiled by author

Table 2 – Distribution according to the histology of patients who were diagnosed with cervical cancer and underwent hysterectomy for curative care with tested specimens in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Histological Type	Frequency	Percentage %
Squamous-cell carcinoma	78	75
Adenocarcinoma	24	23
Adenosquamous carcinoma	2	2
Total	104	100

Source: Compiled by author

Table 3 – Distribution according to the staging of cervical cancer in patients who underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011

Stage	Frequency	Percentage
IA1	9	8,7
IA2	9	8,7
IB1	74	71,2
IB2	5	4,8
IIA	2	1,9
IIB	4	3,8
IVB	1	1
Total	104	100

Source: Compiled by author

Table 4 – Distribution according to the presence of lymphadenectomy in patients with cervical cancer who underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011

Presence of lymphadenectomy	Frequency	Percentage %
With lymphadenectomy	73	70
Without lymphadenectomy	31	30
Total	104	100

Source: Compiled by author

Table 5 – Distribution and frequency in staging according to the most prevalent high risk factor (positive margin) in cases of cervical cancer that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Stage	Frequency	Percentage %
IA1	1	3,1
IA2	2	6,3
IB1	21	65,6
IB2	2	6,3
IIA	1	3,1
IIB	4	12,5
IVB	1	3,1
Total	32	100

Source: Compiled by author

Table 6 – Distribution according to the presence of lymphadenectomy in cases of cervical cancer in the stage 1B1 that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Presence of lymphadenectomy	Frequency	Percentage %
With lymphadenectomy	53	72
Without lymphadenectomy	21	28
Total	74	100

Source: Compiled by author

Table 7 – Distribution according to risk factors of cervical cancer in the stage 1B1 that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

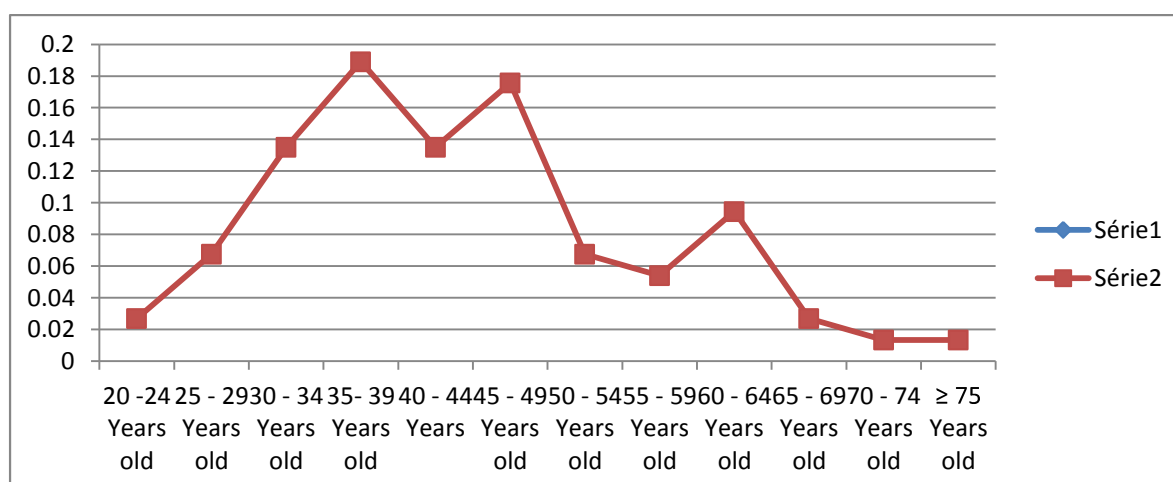
Risk factor of recurrence	Frequency	Percentage %
With factors	38	51
Without factors	36	49
Total	74	100

Source: Compiled by author

Table 8 – Distribution according to the type of risk factors in cases of cervical cancer in the stage IB1 that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Type of risk factor	Frequency	Percentage %
High Risk	20	53
Intermediate Risk	18	47
Total	38	100

Source: Compiled by author



Source: Compiled by author

Graph 1 – Distribution by age of patients with cervical cancer in the stage IB1 that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

Table 9 – Distribution by age of patients with cervical cancer and high risk factors of recurrence that underwent hysterectomy for curative care with specimens tested in the Pathology Department of ISCMPA from 2005 to 2011.

	N	Range	Minimum	Maximum	Average	Std. Deviation
Age	32	49	23	72	46,72	13,700
Valid N (listwise)	32					

Source: Compiled by author

## 2.9. Bibliographical References

1. Boyle P, Levin B. International Agency for Research on Cancer, World Cancer Report, 2008.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. (2002). IARC Scientific Publications, Number 155, Cancer incidence in five continents, Volume VIII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
3. Instituto nacional de Câncer. Estimativas de Câncer no Brasil, 2012. Rio de Janeiro. 2011Acesso em 12/10/2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>
- 4 - Vilos GA, The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou - Obstet Gynecol. 1998;91(3):479-83.
5. Piver MS, Rutledge F, Smith JP Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer Obstet Gynecol. 1974;44(2):265-72.
6. Querleu, D, Morrow, CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008; 9:297
7. Ferreira P R F et al. Tratamento combinado em Oncologia. Editora Artmed, 2007, Porto Alegre. pag. 198.
8. Bermudez R. S, Kim Huang K, I-Chow Hsu. Cercical cancer In: Hensen E k, Roch III, Mach. Handbook of Evidence based Radiation Oncology, 2nd Edition, Springer Science+Business Media, LLC 2010. p. 500.
9. 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; :CD008285.
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. J Clin Oncol 2000; 18:1606.
11. Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5:CD007583.
12. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC et al: A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncologic Group study. Gynecol Oncol 35: 314, 1989

13. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C et al: Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 33: 34, 1989
14. Gregorio delgado, brian bundy, richard zaino, bernd-uwe sewn, william t. Creasman, francis major. Prospective Surgical-Pathological Study of Disease-Free Interval in Patients with Stage I6 Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *GYNECOLOGIC ONCOLOGY* 38, 352-357 (1990)
15. Peters W A, Liu PY, Rolland J, Barrett J, Stock R J, Monk B JM at 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* 18:1606-1613,2000.
16. Kim K et al., Comparison of chemoradiation with radiation as postoperative adjuvant therapy in cervical cancer patients with intermediate-risk factors, *Eur J Surg Oncol* (2008), doi:10.1016/j.ejso.2008.04.004
17. Nucci, M R, Lee K R, Crum C P. Cervix In Fletcher C D M. Diagnóstico histopathology of tumors, Vol. 1 3erd Edition, Ed. Churchill Livingstone, 2007, p. 697-715.
18. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Acesso em 12/12/2011. Disponível em [www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre)
19. Zelmanowicz A M, da Costa M C. Registro Hospital de Câncer. Relatório 1997 – 2001. Santa Casa Complexo Hospitar de Porto Alegre, Hospital Santa Rita, 2006.
20. Instituto nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento Do câncer Do Colo Do Útero. Rio de Janeiro, 2011. Acesso em 12/10/2012. Disponível em:  
[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uteropdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uteropdf).
21. Registro casos não Publicados obtidos no Registro do Hospitalar de Câncer do Hospital Santa Rira da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto alegre.
22. Armando A. Programa Nacional de Controle de Câncer de Colo Uterino – Avaliação das ações e impacto na mortalidade no Rio Grande do Sul, 2000 – 2010. Monografia de Especialidade em Saúde Pública, 2011. Acesso em 12/09/2012> Disponível em  
<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/34043/000789939.pdf?sequence=1>
23. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an

analysis of 1973–87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Sem Surg Oncol* 1994;10:31–46.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de fatores de risco de recidiva em pacientes com diagnóstico de câncer do colo uterino submetidas a histerectomia com intenção curativa cujos espécimes foram avaliados no Laboratório de Patologia do Hospital Santa Casa de Porto Alegre

Nos laudos histopatológicos, a avaliação profundidade de invasão estromal profunda, uma variável importante para avaliar risco de recidiva, é fornecida apenas em milímetros sem menção da proporção da espessura, o que limita a avaliação dos clínicos em relação a essa variável.

Os resultados apontam para um número considerável de pacientes que apresentou fatores de risco de recidiva (alto risco e baixo risco), que pressupõe a necessidade de tratamento adjuvante, aumentando o risco de toxicidade associado ao tratamento com implicações na qualidade de vida

Este estudo salienta a importância das medidas de prevenção retratadas pela Saúde Pública. Apesar das campanhas de citologia preventiva (Papanicolaou), as pacientes ainda chegam em estágios avançados com alto fatores de risco de recidiva.

É necessário trabalhar mais na prevenção e em outras medidas de educação populacional que visem a melhor adesão ao método preventivo, e aperfeiçoar as técnicas cirúrgicas para diminuir as taxas de margens cirúrgicas positivas

Os resultados do presente constituem uma informação relevante a serem consideradas para a melhor abordagem das pacientes com câncer de colo uterino em estágios iniciais.

**5. ANEXO.**

Ficha de protocolo para coleta de dados

Fatores de recidiva de câncer de colo uterino

Nome da paciente: \_\_\_\_\_

Numero de identificação: \_\_\_\_\_

Idade em anos: \_\_\_\_\_

Ano da cirurgia: \_\_\_\_\_

Tipo histológico: \_\_\_\_\_

1 Carcinoma epidermóide

2 Carcinoma adenoescamoso

3 Adenocarcinoma

Estadiamento: \_\_\_\_\_

1 = IA1

2 = IA2

3 = IB1

4 = IB2

5 = IIA2

6 = IIB

7 = IVB

Presença de fatores de risco

Alto risco: \_\_\_\_\_

1 = Margens comprometidas

2 = Comprometimento de paramétrios

3 = Comprometimento linfonodal

Risco intermediário: \_\_\_\_\_

Invasão do espaço linfovascular

1 = Tamanho do tumor  $\geq 4$  cm

2 = Invasão estromal profunda de  $\geq 2/3$  ou mais

3 = Invasão estromal profunda de até  $1/3$

Tipo de cirurgia: \_\_\_\_\_

1 = Com linfadenectomia

2 = Sem linfadenectomia