

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**

**ASSOCIAÇÃO DE IDADE E FATORES PATOLÓGICOS COM  
PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS NO  
CARCINOMA DE COLO UTERINO**

**Autor:**

**Michele Bertoncello Spader**

**Orientador:**

**Gustavo Py Gomes da Silveira**

**Co-orientador:**

**Cláudio Galleano Zettler**

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

**2008**

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha família, que me ensinou a ser o que sou  
em minha essência.*

*Em especial, ao meu pai Armando (em memória), um batalhador  
incondicional e à minha mãe Beatriz e meu irmão Juliano por todo amor,  
carinho e compreensão em toda minha vida e nos momentos de dificuldade  
de mais esta etapa.*

## AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira, pela confiança sempre a mim depositada desde o início de minha especialização e pela orientação deste trabalho.
- Ao Dr. Cláudio Galleano Zettler, pela orientação deste trabalho.
- À Dra. Suzana Arenhart Pessini, incentivadora e colaboradora importante em todas as etapas deste trabalho. Pelo carinho e modelo de profissional em minha formação.
- Ao Dr. Wilson José de Almeida Júnior, grande amigo, pela idéia inicial e pelo incentivo na realização do meu mestrado.
- A toda minha família, que soube compreender a minha ausência.
- Aos meus amigos Rita, Lilian, Luiz Alberto, Kelly, Maria José e Roberto que me ajudaram durante todo ou ao final do processo com sua ajuda científica e/ou com seu imensurável apoio.
- A toda Equipe do Arquivo do Hospital Santa Rita, em especial à Nailê, pela ajuda na localização dos prontuários.
- Aos colegas de Mestrado, agora amigos, que me ajudaram nesta jornada, em especial à Dioga, pelo companheirismo e trocas de experiências.
- E todos aqueles que deram valiosas contribuições para a execução desta dissertação.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	VI
INTRODUÇÃO .....	7
1 REVISÃO DA LITERATURA .....	12
1.1 Anatomia do colo do útero .....	12
1.2 Câncer do colo do útero .....	14
1.2.1 Epidemiologia do câncer do colo uterino .....	14
1.2.2 Patologia .....	17
1.2.3 Apresentação clínica e diagnóstico .....	20
1.2.4 Estadiamento .....	22
1.2.5 Fatores prognósticos e sobrevida .....	27
1.2.5.1 Idade .....	28
1.2.5.2 Fatores de risco cirúrgico-patológicos .....	29
1.2.6 Tratamento .....	34
1.2.6.1 Cirurgia .....	35
1.2.6.2 Indicações para terapia adjuvante .....	39
1.2.6.3 Radioterapia definitiva .....	41
REFERÊNCIAS .....	43
2 OBJETIVOS .....	50
2.1 Objetivo Principal .....	50
2.2 Objetivos Específicos .....	50
ARTIGO EM INGLÊS .....	51
ARTIGO EM PORTUGUÊS .....	69
ANEXO I – INSTRUMENTO DE PESQUISA .....	89

## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1 – Câncer de Colo Uterino pela nomenclatura da FIGO .....	24
Tabela 2 – Câncer de Colo Uterino: Estadiamento da FIGO, da UICC e TNM .....	25
Tabela 3 – Câncer de Colo Uterino: Sobrevida em 5 anos por estágio FIGO .....	27
Tabela 4 – Classes de Histerectomia Radicais .....	36

## ARTIGO EM INGLÊS

Table 1 – Characteristics of the selected patients with cervical cancer divided in the two age groups, CHSCPA, Porto Alegre, RS, 2008. ....	59
Table 2 – Association of pathological factors with the presence of lymph node metastases among patients in the two age groups .....	59

## ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1 – Características das pacientes selecionadas com câncer de colo uterino, com idade < 40 anos e idade ≥ 40 anos, CHSCPA, Porto Alegre, RS, 2008. ....	78
Tabela 2 – Associação de fatores patológicos com presença de metástase em linfonodos nas pacientes com idade < 40 anos e com idade ≥ 40 anos. ....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e Siglas (Revisão da Literatura e Artigos)

**AJCC:** *American Joint Committee on Cancer*

**EUA:** Estados Unidos da América

**FIGO:** Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras

**GOG:** *Gynecologic Oncology Group*

**HPV:** Vírus Papiloma Humano

**HVRAL:** Histerectomia vaginal radical assistida por laparoscopia

**IELV:** Invasão dos Espaços Linfovasculares

**INCA:** Instituto Nacional do Câncer

**IUCC:** *International Union Against Cancer*

**LIE:** Lesão Intra-Epitelial

**LS:** Linfonodo Sentinela

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**RM:** Ressonância Magnética

**RT:** Radioterapia

**RQT:** Radioquimioterapia

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences*

**TC:** Tomografia computadorizado

## INTRODUÇÃO

A história do câncer do colo do útero é bem conhecida e com etapas definidas. Por ser um órgão de tão fácil acesso, o câncer do colo do útero é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, sugerindo que a grande prevalência se deva ao fato de que as mulheres não têm acesso aos métodos de detecção ou ignoram a importância do problema (Marcus et al. 1998). Com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos comparado com os mais desenvolvidos. A incidência por câncer do colo do útero torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos (INCA 2008). Em países desenvolvidos, tem sido observada a redução da incidência e mortalidade do câncer do colo do útero nos últimos 50 anos devido aos programas de rastreamento sistemático na população em risco (Franco et al. 2001).

Sabe-se hoje que para o surgimento do câncer do colo do útero a condição necessária é a presença de infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Aproximadamente todos os casos de câncer do colo do útero

são causados por um dos 15 tipos oncogênicos do HPV. Destes, os tipos mais comuns são o HPV16 e o HPV18. Outros fatores que contribuem para a etiologia deste tumor são tabagismo, baixa ingestão de vitaminas, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais (INCA 2008).

É estimado que uma redução de cerca de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada através do rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos com o teste de Papanicolaou e do tratamento das lesões precursoras com alto potencial de malignidade ou carcinoma "in situ". Recentemente, agências de regulamentação de medicamentos de vários países, como a Agência para regulamentação de medicamentos americana - *Food and Drug Administration* (FDA/U.S.) e brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS), aprovaram para comercialização a primeira vacina desenvolvida para a prevenção das infecções mais comuns que causam a condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18). A incorporação da vacina contra HPV, pode se constituir, no futuro, em importante ferramenta no controle deste câncer (INCA 2008).

Como tratamento primário para estádios iniciais de câncer de colo uterino são aceitos a cirurgia radical e radioterapia, com resultado terapêutico semelhante (Landoni et al. 1997). Tumores com estágio IA2 são usualmente tratados com histerectomia radical com ou sem linfadenectomia



pélvica nas pacientes com condições cirúrgicas (Hoskins 2005). Existe hoje consenso quanto ao emprego de cirurgia radical no tratamento destes carcinomas nos estádios IB1 e IIA com lesão igual ou inferior a 4 cm (Lai et al. 2003), porém não existe consenso quanto à abordagem terapêutica ideal para pacientes com carcinomas classificados nos estádios IB2 e IIA com lesão superior a 4 cm, sendo a opção, na maioria dos centros, o tratamento radioquimioterápico, seguindo o mesmo esquema terapêutico utilizado para os estádios mais avançados (Morris et al. 1999). Em outros centros é preconizada a realização de uma histerectomia radical com linfadenectomia pélvica e a realização de terapêutica adjuvante em função dos achados cirúrgico-patológicos.

A utilização de histerectomia radical como estratégia terapêutica primária tem vantagens em permitir um estadiamento cirúrgico da doença, permitir a ressecção de gânglios metastáticos volumosos e permitir a remoção da neoplasia primária, além de manter a função ovariana, importante em pacientes jovens, evitando também as seqüelas da radioterapia (Allen et al. 1982; Cosin et al. 1998; Hacker 1988; Hacker et al. 1995). Combinação de modalidades terapêuticas parece ter mais complicações do que radioterapia ou cirurgia exclusivas (Barter et al. 1989; Chen et al. 2004; Schorge et al. 1999; Tan et al. 1998).

Os fatores patológicos claramente identificados como de pior prognóstico e associados a um maior índice de recorrência nas pacientes

submetidas à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica como terapêutica primária são metástase ganglionar, invasão dos paramétrios ou das margens, sendo indicado tratamento adjuvante com radioquimioterapia (RQT).

Outros fatores adicionais encontrados nos exames macro e microscópicos têm sido apenas recentemente reconhecidos como fator de risco para recorrência. Dados suficientes na literatura têm considerado como intermediário / alto risco os tumores confinados à cérvix, mas com parâmetros de pobre prognóstico do tumor primário como grande diâmetro tumoral, invasão estromal profunda e invasão dos espaços linfovaskulares (Kamura et al. 1992; Kristensen et al. 1999; Park et al. 2001; Shinohara et al. 2004; Singh et al. 2004). Alguns autores os consideram como fatores de risco independentes devido à freqüente associação com o aumento da recorrência e mortalidade, propondo que pacientes com estes fatores possam também se beneficiar com RQT pós-operatória. Outros consideram necessária uma combinação destes fatores de risco para indicar tratamento adjuvante, como sugerido em estudo do Gynecologic Oncology Group (Sedlis et al. 1999).

Alguns fatores permanecem controversos e não influenciam o tratamento: histologia (carcinoma epidermóide versus adenocarcinoma e adenocarcinoma versus adenoescamoso), grau de diferenciação do tumor e idade da paciente.

A presença de metástases em linfonodos retroperitoneais constitui o fator prognóstico mais importante na avaliação pós-operatória. Muitos estudos mostram que o estado ganglionar tem fortes implicações na sobrevida. No estágio IB1, a sobrevida aos 5 anos é de 85% a 90% quando os gânglios são negativos, mas diminui significativamente na presença de linfonodos positivos. O tamanho da lesão tem sido demonstrado como um fator independente na sobrevida, com sobrevida de aproximadamente 90% em lesões iguais ou inferiores a 2 cm, em contraste com sobrevida de 60% para lesões superiores a 2 cm. A profundidade de invasão também influencia a sobrevida, diminuindo significativamente com profundidade superior a 10 mm. Quanto à invasão dos paramétrios, a sobrevida é de 95% com paramétrios negativos versus 69% quando os paramétrios são positivos. Estudos apontam que a invasão dos espaços linfovasculares é um indicador preditivo de metástases ganglionares e não um fator independente preditivo da sobrevida (Delgado et al. 1990; Farley et al. 2003; Hacker et al. 1995; Kim et al. 2000; Milam et al. 2007; Roman et al. 1998; Shingleton et al. 1995; Tsai et al. 1999).

Considerável controvérsia rodeia o curso clínico do câncer de colo de útero em mulheres jovens. Vários autores têm descrito que pacientes mais jovens que 35 ou 40 anos com câncer de colo de útero têm um prognóstico pior em relação às aquelas mais idosas (Clark et al. 1991; Dattoli et al. 1989; Elliott et al. 1989; Gynning et al. 1983; Lybeert et al. 1987; Maddux et al. 1990; Robertson et al. 1993; Rutledge et al. 1992). Outros não encontraram

relação com a idade (Carmichael et al. 1986; Junor et al. 1989; Meanwell et al. 1988; Spanos et al. 1989). Quinn e *et al*, no Annual Report 2006 (Quinn et al. 2006), afirmam que a maior sobrevida para mulheres abaixo de 50 anos, como é visto em outras neoplasias do trato genital feminino, não é aparente no carcinoma de colo do útero, podendo refletir a biologia uniforme da doença.

A impressão clínica de uma apresentação mais agressiva no momento do diagnóstico nas pacientes jovens estimulou a investigação da possível associação entre idade e fatores prognósticos patológicos, e entre estes e a presença de metástases em linfonodos. A reprodutibilidade dos dados da literatura em relação à associação com a idade é difícil pela escassez de estudos relacionados e pela grande variação de definições histopatológicas e de critérios para comparação.

## **1 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 Anatomia do colo do útero**

O colo uterino é a porção fibromuscular inferior do útero. É de formato cilíndrico ou cônico e mede 3 a 4 cm de comprimento e 2,5 cm de diâmetro. É sustentado pelos ligamentos cardinais e útero-sacrais, que se estendem

entre as porções laterais e posteriores do colo uterino e as paredes da pelve óssea.

O colo uterino varia de tamanho e formato dependendo da idade, paridade e estado hormonal da mulher. A porção supravaginal se junta ao corpo muscular do útero ao nível do orifício cervical interno. A porção do colo que se encontra na parte externa do orifício cervical externo é denominada de ectocérvid, sendo a porção do colo uterino que é facilmente visível ao exame especular. A porção proximal ao orifício cervical externo é denominada de endocérvid e o orifício cervical externo precisa ser distendido ou dilatado para que se veja esta porção do colo uterino. O canal endocervical, que atravessa a endocérvid, conecta a cavidade uterina à vagina e se estende do orifício cervical interno ao externo, onde desemboca na vagina.

O estroma do colo uterino é composto de tecido fibromuscular denso, através do qual passam os suprimentos vasculares e linfáticos e redes nervosas do colo uterino e formam um plexo complexo. A irrigação arterial do colo uterino é derivada das artérias ilíacas internas através dos ramos cervicais e vaginais das artérias uterinas. Os ramos cervicais das artérias uterinas descem na parte lateral do colo uterino nas posições de 3 e 9 horas. As veias do colo uterino correm paralelas às artérias e drenam no plexo venoso hipogástrico. Os vasos linfáticos do colo uterino drenam nos linfonodos ilíacos comuns, externos e internos, e linfonodos obturadores e

paramétriais. A inervação do colo uterino é derivada do plexo hipogástrico; a endocérnix tem terminações nervosas sensoriais extensas e essas são escassas na ectocérnix. O colo uterino é recoberto por epitélio escamoso estratificado e simples colunar não-queratinizados. Esses dois tipos de epitélio encontram-se na junção escamocolunar.

A localização da junção escamocolunar com relação ao orifício cervical externo é variável durante a vida da mulher e depende de fatores como idade, estado hormonal, trauma ao nascimento, uso de anticoncepcionais orais e certas condições fisiológicas como gravidez. A substituição fisiológica do epitélio colunar evertido por um epitélio escamoso recém-formado é denominada de metaplasia escamosa. É nesta zona de transformação contínua que a maioria das lesões cervicais pré-invasivas se origina (Sellors JW 2004).

## **1.2 Câncer do colo do útero**

### **1.2.1 Epidemiologia do câncer do colo uterino**

O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo, com 83% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento (Parkin et al. 2005). Nos Estados Unidos da América, é a

segunda causa de morte entre as mulheres no grupo etário dos 20 aos 39 anos (Landis et al. 1999). No Brasil, é a terceira neoplasia maligna mais comum na população feminina (após o câncer de pele não-melanoma e o câncer de mama), representando aproximadamente 10% de todos os tumores malignos em mulheres. As neoplasias malignas do colo de útero são a principal causa de morte entre as mulheres dos países em desenvolvimento, com incidências elevadas na América Latina, África, Índia e Polinésia (Parkin et al. 1999).

A incidência de neoplasias do colo do útero tem decrescido nas últimas décadas, à custa, principalmente, da diminuição do número de casos de carcinoma escamoso em decorrência do rastreamento citológico. Porém, o número de casos de adenocarcinoma cervical tem aumentado (Hemminki et al. 2002), sendo descrito um aumento de 29% na sua incidência entre 1970 e 1990 (Smith et al. 2000).

Nos Estados Unidos da América, é estimado que 11.070 mulheres sejam diagnosticadas e 3.870 mulheres morrerão de câncer de colo de útero no ano de 2008 (Ries LAG 2008). Na União Européia, a taxa bruta de incidência é 13,2/100.000 e de mortalidade 5,9/100.000 mulheres/ano (Haie-Meder et al. 2008).

No Brasil, as Estimativas de Incidência e Mortalidade do INCA apontam o câncer de colo do útero como o terceiro mais comum entre as

mulheres e como a quarta causa de óbitos por câncer na população feminina. Foi estimada para o ano de 2008, a ocorrência de 18.680 novos casos de câncer do colo do útero em todo o país e um risco de 19 casos por 100.000 mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (22/100.000). Nas regiões Sul (24/100.000), Centro-Oeste (19/100.000) e Nordeste (18/100.000) ocupam a segunda posição mais freqüente e no Sudeste (18/100.000) a quarta posição (INCA 2008). Deve-se ponderar sobre a possibilidade de subnotificação nas regiões menos desenvolvidas do Brasil.

No registro de Câncer do Hospital Santa Rita, da Santa Casa de Porto Alegre-RS, o câncer de colo corresponde a 20% das neoplasias malignas do sexo feminino, com 2.404 casos no período de 1997 a 2001, sendo o segundo tumor maligno mais freqüente em mulheres (Zelmanowicz AM 2006).

Segundo dados americanos, entre 2001-2005, a idade média ao diagnóstico de câncer do colo do útero foi 48 anos. Aproximadamente 0,1% foram diagnosticados abaixo dos 20 anos; 15,2% entre 20 e 34; 25,9% entre 35 e 44; 23,4% entre 45 e 54; 15,5% entre 55 e 64; 10,4% entre 65 e 74; 6,8% entre 75 e 84; e 2,5% com mais de 85 anos de idade. A incidência ajustada por idade foi de 8,4 por 100.000 mulheres/ano. A média de idade na morte por câncer de colo de útero foi de 57 anos. Nenhuma mulher morreu com idade abaixo de 20; aproximadamente 5.4% morreram entre 20 e 34;



16,5% entre 35 e 44; 23,0% entre 45 e 54; 19,5% entre 55 e 64; 15,0% entre 65 e 74; 13,5% entre 75 e 84; e 7,0% com mais de 85 anos de idade. A incidência ajustada por idade de morte foi de 2,5 por 100.000 mulheres/ano (Ries LAG 2008).

A sobrevida geral em 5 anos para 17 áreas nos EUA, entre 1996-2005, foi de 71,2%. A distribuição baseada no estágio mostra que 51% dos casos de câncer do colo uterino são diagnosticados com tumor confinado ao colo; 35% após o câncer ter invadido linfonodos regionais ou outras estruturas por contigüidade; 10% após o câncer já ter metastatizado à distância e nos restantes 5% a informação era desconhecida. Os correspondentes de sobrevida em 5 anos foram: 91,7% para os tumores localizados, 55,9% para os regionais; 16,6% para os distantes (Ries LAG 2008).

### **1.2.2 Patologia**

A Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores do colo uterino reconhece três categorias gerais de tumores epiteliais: tumores escamosos e precursores, tumores glandulares e precursores e “outros” tumores epiteliais.

O carcinoma de células escamosas pode originar-se na junção escamo-colunar ou na ectocérvice. É precedido por lesão intra-epitelial (Benedetti-Panici et al.) de alto grau que, se não tratada adequadamente, pode evoluir para carcinoma invasor em torno de 10% dos casos. O modelo de “contínuo biológico” no qual toda LIE de alto grau seria uma evolução da LIE de baixo grau, só excepcionalmente ocorre. A teoria mais aceita, atualmente, é a que as considera duas lesões distintas (DiSaia et al. 2002).

O tipo histológico mais freqüente é o epidermóide (escamoso), correspondendo a 75 a 90% dos casos, podendo apresentar-se microscopicamente, mais comumente, como carcinoma de grandes células não-queratinizado ou como carcinoma de grandes células queratinizado ou carcinoma de pequenas células não-queratinizado (Hoskins 2005).

O adenocarcinoma se origina das células colunares endocervicais e é responsável por 10 a 25% dos casos. Enquanto a incidência do carcinoma epidermóide de colo tem diminuído nas décadas passadas devido aos programas de rastreamento, o número de casos de adenocarcinoma tem aumentado devido a uma dificuldade de detecção precoce através desses exames (Hemminki et al. 2002; Hoskins 2005; Zaino 2002).

Outros tipos histológicos menos comuns são: carcinoma adenoescamoso, carcinoma verrucoso, mucinoso, papilar, endometrióide, de

células claras, *glassy cell*, sarcoma, melanoma, linfoma e tumor metastático (DiSaia & Creasman 2002).

Os padrões de disseminação do câncer invasivo são: extensão direta (continuidade e contigüidade), disseminação linfática e raramente via sangüínea. A progressão do tumor por extensão direta envolve a parte superior da vagina, os ligamentos cardinais e os útero-sacros, até a parede lateral da pelve. A disseminação linfática segue um padrão razoavelmente previsível e de maneira progressiva. As células malignas disseminam-se pelos vasos linfáticos paracervicais até as cadeias de linfonodos pélvicos, associados aos vasos obturadores, ilíacos internos, ilíacos externos e ilíacos comuns até para-aórticos. O envolvimento dos linfonodos para-aórticos sem envolvimento dos linfonodos pélvicos é incomum. Quando ocorrem metástases à distância, elas são mais comuns em pulmões, linfonodos mediastinais e supraclaviculares, ossos e fígado (Hoskins 2005).

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona com o estágio da doença. Lee *et al.* demonstrou 13%, 27% e 35% de metástases em linfonodos pélvicos nos estádios IB, IIA e IIB, respectivamente (Hoskins 2005; Lee et al. 1989).

### 1.2.3 Apresentação clínica e diagnóstico

A apresentação clínica do carcinoma de colo varia consideravelmente e depende do estadiamento do tumor e do crescimento da lesão em particular. Três categorias de lesões têm sido tradicionalmente descritas. A mais comum é a lesão exofítica, que usualmente se desenvolve na ectocérvice e forma um tumor grande, friável e polipóide que pode sangrar profusamente. Algumas vezes se origina no canal endocervical e o distende, criando a chamada lesão *barrel-shape* (forma de barril). O segundo tipo se caracteriza por um tumor infiltrante que tende a mostrar pouca ulceração ou massa exofítica, determinando uma consistência pétrea do colo. O terceiro, representado por um tumor ulcerado, pode estender-se para os fôrnices vaginais e se associar à infecção local e secreção sero-purulenta (DiSaia & Creasman 2002).

Quanto ao quadro clínico, se apresentam nas suas fases iniciais de forma assintomática ou pouco sintomática. Os primeiros sinais são geralmente corrimento vaginal, odor, sangramento vaginal anormal ou de escape e sinusorragia. A dor pélvica e lombar e os sintomas sistêmicos (anemia, anorexia e perda de peso) são sintomas da doença em fase avançada (DiSaia & Creasman 2002).

O diagnóstico do carcinoma do colo do útero na fase inicial, sem sintomatologia patognomônica, é da alçada dos métodos de detecção

representados pela citologia e colposcopia que indicam a prática da biópsia ou da conização propedêutica, fornecendo material para o diagnóstico histopatológico. Quando a doença encontra-se em estádios mais avançados o diagnóstico não é difícil, bastando inspecionar o colo e proceder à biópsia.

A citologia oncológica cérvico-uterina ou citologia esfoliativa pela técnica de Papanicolaou é de extrema importância como rastreamento de doenças do colo uterino, devendo ser empregado em todas as mulheres com vida sexual ativa, desde a adolescência até o climatério. Este é um procedimento simples, eficaz, objetivo e de baixo custo, com uma técnica de coleta dupla, ou seja, com a espátula de Ayre na ectocérvice e escova endocervical (*cytobrush*). Resultados de metanálise mostraram que a citologia convencional tem sensibilidade de 51 a 58% e especificidade de 69 a 98% (Fahey et al. 1995).

A colposcopia é menos necessária para o diagnóstico do tumor invasor do que nas lesões intra-epiteliais. O padrão ouro de diagnóstico é dado pela histologia, por meio de biópsia. Em casos de lesões endocervicais, o método de escolha para identificar e quantificar as lesões é a conização; a curetagem endocervical só tem valor quando positiva, devido ao índice de cerca de 50% de falsos-negativos (Hoskins 2005).

### 1.2.4 Estadiamento

Após a confirmação histológica de câncer do colo do útero, a extensão da doença necessita ser determinada. Estão disponíveis dois sistemas para estadiamento, ambos utilizam critérios clínicos para determinar o estágio da doença.

A título de comparação, os critérios utilizados para estadiamento da maioria dos outros tumores ginecológicos são através dos achados cirúrgicos e anatomopatológicos. O estadiamento do câncer de colo é clínico até o momento (Benedet et al. 2000). Tal como acontece com todas as neoplasias ginecológicas, o estadiamento é determinado no momento do diagnóstico primário e não é alterado, mesmo que doença recidive. Um estadiamento preciso prévio ao tratamento do câncer de colo uterino é crítico, uma vez que determina a abordagem terapêutica.

O sistema de estadiamento amplamente utilizado para câncer de colo é da Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras (FIGO), em colaboração com a OMS e *International Union Against Cancer* (IUCC), e sua última revisão foi em 1995 (Tabela 1) (Benedet et al. 2000).

Um sistema de estadiamento paralelo, o TNM tem sido proposto pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e é apresentado na tabela 2.

O sistema TNM é uma expressão da extensão anatômica da doença e baseia-se na avaliação de três componentes:

T      A extensão do tumor primário;

N A ausência ou presença e a extensão de metástases para os linfonodos regionais;

M A ausência ou a presença de metástases à distância.

O AJCC recomenda que os resultados da cirurgia / avaliação patológica sejam simplesmente relatados como um estadiamento patológico final (pTNM), mas não alterem o estágio clínico.

Tabela 1 – Câncer de Colo Uterino pela nomenclatura da FIGO

Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i> , neoplasia intraepitelial cervical grau III
Estádio I	O carcinoma está estritamente confinado ao colo (extensão ao corpo uterino pode ser desconsiderada)
Ia	Carcinoma invasor que pode ser diagnosticado apenas por microscopia. O envolvimento de espaços vasculares – venosos ou linfáticos – não altera o estágio.
Ia <sub>1</sub>	Medida da invasão estromal não maior de 3,0 mm em profundidade e extensão não maior de 7,0 mm
Ia <sub>2</sub>	Medida da invasão estromal maior de 3,0 mm e não maior de 5,0 mm com uma extensão não maior de 7,0 mm
Ib	Lesão visível clinicamente, limitada à cérvix uterina ou cânceres pré-clínicos maiores que o estágio Ia
Ib <sub>1</sub>	Lesões visíveis clinicamente não maiores de 4,0 cm
Ib <sub>2</sub>	Lesões visíveis clinicamente e maiores de 4,0 cm
Estádio II	Carcinoma cervical invade além do útero, mas não a parede pélvica ou até o terço inferior da vagina
IIa	Sem envolvimento parametrial óbvio
IIb	Óbvio envolvimento parametrial
Estádio III	O carcinoma atingiu a parede pélvica. No exame retal não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica. O tumor envolve o terço inferior da vagina. Todos os casos com hidronefrose ou rim não funcionante são incluídos, a menos que seja conhecido que devido a outras causas.
IIIa	O tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
IIIb	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
Estádio IV	O carcinoma se estende além da pelve verdadeira, ou envolveu (comprovado por biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. Um edema bolhoso, como tal, não permite classificar o caso como estágio IV.
IVa	Extensão do tumor à mucosa dos órgãos adjacentes ou além da pelve verdadeira
IVb	Extensão a órgãos distantes (metástases à distância)

Fonte: FIGO Committee on Gynecologic Oncology (Benedet et al. 2000)



Tabela 2 – Câncer de Colo Uterino: Estadiamento da FIGO, da UICC e TNM

FIGO	UICC			TNM		
	T	N	M	T	N	M
Tumor primário não pode ser avaliado				TX		
Sem evidência de tumor primário				T0		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	T1	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
Ia1	T1a1	N0	M0	T1a1	N0	M0
Ia2	T1a2	N0	M0	T1a2	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
Ib1	T1b1	N0	M0	T1b1	N0	M0
Ib2	T1b2	N0	M0	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0	T2	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0	T3	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIIb	T1	N1	M0	T1	N1	M0
	T2	N1	M0	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0	T3b	N1	M0
IVa	T4	N0	M0	T4	N0	M0
	T4	N1	M0	T4	N1	M0
IVb			M1			M1

Fontes: FIGO Committee on Gynecologic Oncology (Benedet et al. 2000) e TNM –

Classificação dos Tumores Malignos

Os seguintes métodos diagnósticos são aceitáveis na determinação do estadiamento: exame físico, radiografias de rotina, colposcopia, cistoscopia, retossigmoidoscopia, pielografia intravenosa e estudos baritados do cólon e reto. Outros exames, como linfografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), arteriografia, venografia, laparoscopia e histeroscopia, não são recomendados para estadiamento, por não serem uniformemente disponíveis nas instituições. É importante enfatizar que o estadiamento é o método de comunicação entre uma instituição e outra. Achados descobertos em TC ou RM podem ser utilizados no planejamento terapêutico, mas não podem influenciar o diagnóstico clínico e estadiamento iniciais (DiSaia & Creasman 2002).

As limitações do estadiamento da FIGO são conhecidas. Invasão parametrial e de paredes pélvicas, assim como metástases para gânglios linfáticos podem ser de difícil avaliação utilizando os exames permitidos, podendo levar a um subestadiamento de algumas pacientes (Hoskins 2005). Por esta razão, outros exames diagnósticos são largamente utilizados em países como EUA e os resultados dos testes são utilizados para o planejamento terapêutico.

Entretanto, a maioria dos ginecologistas oncológicos e dos radioterapeutas descrevem resultados utilizando a classificação da FIGO (Hoskins 2005).

### 1.2.5 Fatores prognósticos e sobrevida

Embora as taxas de sobrevida e controle de doença pélvica associem-se com o estágio da FIGO, e comumente são descritas com base no estadiamento (tabela 3), o prognóstico também é influenciado por outros fatores não incluídos nele.

Tabela 3 – Câncer de Colo Uterino: Sobrevida em 5 anos por estágio FIGO

---

Ia <sub>1</sub> :	97,5%
Ia <sub>2</sub> :	94,8%
Ib <sub>1</sub> :	89,1%
Ib <sub>2</sub> :	75,7%
IIa:	73,4%
IIb:	65,8%
IIIa:	39,7%
IIIb:	41,5%
IVa:	22,0%
IVb:	9,3%

---

Fonte: Annual Report da FIGO, 2006 (Quinn et al. 2006)

Os principais fatores prognósticos afetando a sobrevida em mulheres com câncer de colo são estadiamento, estado linfonodal, tamanho do tumor, profundidade da invasão estromal, invasão dos espaços linfovasculares, e, em menor extensão, tipo e grau histológicos. A literatura atual tem relatos conflitantes sobre o efeito da idade no prognóstico do câncer de colo de útero.

### 1.2.5.1 Idade

A definição de paciente jovem é diversa, alguns usando como ponto de corte a idade de 35 (Carmichael et al. 1986; Clark et al. 1991; Elliott et al. 2000; Elliott et al. 1989; Gynning et al. 1983; Junor et al. 1989; Robertson et al. 1993; Russell et al. 1987; Rutledge et al. 1992; Smales et al. 1987; Stellato et al. 1992) e outros de 40 anos (Bolli et al. 1992; Dattoli et al. 1989; Futoran et al. 1976; Mann et al. 1980; Meanwell et al. 1988; Pricop et al. 1992).

Entre as séries de tratamento cirúrgico avaliando a idade, a mais relevante foi realizada em um centro de referência regional para câncer ginecológico no Reino Unido que descreveu uma sobrevida em 5 anos menor do que 50% para pacientes com idade inferior a 40 anos e câncer de colo de útero tratadas com cirurgia radical e um terço apresentou metástases em linfonodos, levando à opinião de que pacientes jovens têm um pior prognóstico (Ward et al. 1985). Esta opinião foi parcialmente refutada em um estudo com 2870 pacientes tratadas com radioterapia em Manchester, Inglaterra, entre 1971 e 1978, que demonstrou que o prognóstico para pacientes com estágio IB e menos do que 35 ou 40 anos era melhor do que para o grupo de pacientes mais velhas. Apenas 318 (11%) das pacientes estudadas, entretanto, tinham menos de 40, e quando o efeito do estágio da doença foi considerado, a diferença na sobrevida entre pacientes jovens e idosas foi apenas limítrofe (Russell et al. 1987).

Em uma grande série de 10.022 pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioterapia entre 1957 e 1981, foi demonstrado que idade jovem (abaixo de 40) confere uma significativa vantagem em termos de sobrevida, mesmo após estratificação por estágio. No entanto, devido a outros possíveis fatores dependentes da idade, foi realizada uma análise da sobrevida utilizando dados de 7.879 pacientes. Os resultados indicaram que as jovens têm um pequeno, mas significativo efeito favorável no prognóstico e reafirmaram que estágios mais avançados da doença, tumores grandes, histologia anaplásica, disseminação linfática ou metastática no momento do diagnóstico e tratamento com radioterapia paliativa são fatores prognósticos desfavoráveis no câncer de colo de útero (Meanwell et al. 1988).

#### **1.2.5.2 Fatores de risco cirúrgico-patológicos**

##### ***Estado linfonodal***

Após o estágio da doença, o estado linfonodal é o fator prognóstico mais importante no câncer de colo (Hoskins 2005). Após histerectomia radical e linfadenectomia, mulheres com estágio IB e IIA que tenham linfonodos pélvicos negativos têm uma sobrevida em 5 anos de 88 a 96%, comparadas com 64 a 74% daquelas com o mesmo estágio e metástases em linfonodos pélvicos (Averette et al. 1993; Delgado et al. 1990; Lee et al.

1989). O desfecho é ainda pior para mulheres com metástases em linfonodos para-aórticos (Delgado et al. 1990; Grigsby et al. 1998).

### ***Tamanho do tumor***

O diâmetro clínico do tumor correlaciona-se fortemente com o prognóstico em pacientes tratadas com cirurgia (Alvarez et al. 1991; Delgado et al. 1990; Kristensen et al. 1999) ou radioterapia (Eifel et al. 1994; Perez et al. 1992).

Delgado *et al.* (Delgado et al. 1990) descreveram uma sobrevida livre de doença em 3 anos de 94,8%, 88,1% e 67,8%, respectivamente, para tumores escamosos de colo de útero estágio I, ocultos,  $\leq 3$ cm e  $> 3$ cm, tratados com cirurgia radical.

Em um estudo retrospectivo de 1178 pacientes, Perez *et al.* (Perez et al. 1992) descreveram uma sobrevida livre de doença em 5 anos de 67% para pacientes estágio IB  $> 3$ cm, contra 90% para os tumores  $< 3$  cm ( $p=0,01$ ). Estádios IIB e IIIB com tumores  $> 5$  cm de diâmetro tiveram diminuição na sobrevida livre de doença. Eifel *et al.* (Eifel et al. 1994), em uma revisão de 1526 pacientes com carcinoma epidermóide de colo de útero estágio IB tratadas com radioterapia exclusiva, também assinalaram uma importante correlação entre controle central e pélvico do tumor, sobrevida e tamanho do tumor. O controle pélvico do tumor foi de 97% em tumores menores do que 5 cm e 84% em tumores com 5 a 7,9 cm.

### ***Profundidade da invasão estromal***

A falta de uma definição uniforme e uma metodologia para a medida da profundidade de invasão associado à variação no tratamento e seguimento torna difícil a interpretação dos dados publicados. Entretanto, existe um consenso de que a profundidade de invasão estromal é o principal fator determinante do desfecho de pacientes com carcinoma micro-invasor (Hoskins 2005).

Segundo Delgado *et al.* (Delgado *et al.* 1990), a sobrevida é fortemente correlacionada com a profundidade de invasão do estroma em tumores escamosos estágio I: 86 a 94% para menos de 10 mm; 71 a 75% para 11 a 20 mm e 60% para 21 mm ou mais. Grande parte dos autores avalia a profundidade de invasão estromal em terços, considerando como de pior prognóstico a invasão do terço médio e/ou profundo (Sedlis *et al.* 1999)

### ***Invasão dos espaços linfovasculares***

Invasão dos espaços linfovasculares (IELV) é considerada como presente, em uma amostra tecidual, unicamente se células tumorais viáveis estiverem presentes dentro de um espaço totalmente circundado por células endoteliais, dentro do estroma cervical. Áreas intratumorais com neovasculatura pobremente formada, como também espaços não circundados por células endoteliais claramente identificadas no exame Hematoxilina-Eosina, não são classificados como IELV. Em torno de 40 a

70% das pacientes com câncer de colo do útero apresentam IELV (Roman et al. 1998).

A importância da IELV como um fator de risco independente é controverso. Um estudo de revisão da literatura demonstrou que apenas 3 de 25 estudos encontraram que a invasão linfovascular era um fator de risco independente afetando a sobrevida em pacientes com câncer de colo inicial e concluíram que a significância prognóstica da invasão linfovascular era questionável (Creasman et al. 2004). Segundo um estudo incluindo 542 pacientes, completado pelo *Gynecologic Oncology Group* (GOG) dos Estados Unidos (Delgado et al. 1990), a sobrevida livre de doença era de 77% e 89%, respectivamente, em pacientes com ou sem IELV.

Estudo demonstrou que pacientes com IELV em biópsia pré-operatória tem maior risco de metástases em linfonodos no momento da histerectomia radical, devendo ser considerado as implicações no tratamento (Milam et al. 2007). Atualmente, alguns estudos sugerem que a avaliação quantitativa deste achado está também correlacionada com o risco de metástases em linfonodos pélvicos (Roman et al. 1998).

### ***Tipo histológico***

A incidência absoluta e relativa de adenocarcinomas de colo tem aumentado, particularmente em mulheres com menos de 35 anos (Zaino 2002).



Não é claro se existe uma real diferença na sobrevida entre carcinoma escamoso invasivo e adenocarcinoma. Um estudo relatou menor sobrevida para adenocarcinoma estágio II, mas não para outros estágios (Smith et al. 2000), enquanto outros estudos não confirmaram diferenças na sobrevida entre estes dois tipos histológicos (Anton-Culver et al. 1992; Leminen et al. 1990).

Ao estudar pacientes com carcinoma adenoescamoso e adenocarcinoma, dos Reis et al.(dos Reis et al. 2007) demonstrou que a presença de fatores de alto risco são mais importantes do que o tipo histológico.

### ***Grau histológico***

Protocolos de tratamento do carcinoma escamoso cervical não dependem do grau histológico, e o grau pode não estar relacionado ao prognóstico (Kristensen et al. 1999; Zaino et al. 1992).

A graduação histológica de tumores escamosos é baseada no sistema modificado de Broders (Berek et al. 2004). Tumores grau I (bem diferenciados) não são muito comuns no colo. Eles exibem pérolas de queratina e um grande número de células queratinizadas. O núcleo exibe apenas atipia leve a moderada e as mitoses são tipicamente não numerosas. Tumores grau II (moderadamente diferenciados) representam a maioria dos carcinomas escamosos invasivos de colo do útero, e são usualmente carcinomas escamosos não-queratinizados com pleomorfismo nuclear,

numerosas mitoses e um padrão infiltrativo. Tumores grau III (pobremamente diferenciados) têm igualmente pequenas células sem diferenciação neuroendócrina ou são pleomórficos com núcleo anaplásico (Hoskins 2005).

De maneira geral, os adenocarcinomas podem ser graduados histologicamente como bem, moderadamente ou pouco diferenciados baseados nas características arquiteturais e graus de diferenciação nuclear. Em tumores bem diferenciados, as glândulas são bem formadas com arquitetura um pouco complexa e são revestidas por células colunares altas. Tumores pouco diferenciados são compostos por células pleomórficas. Tumores moderadamente diferenciados têm características intermediárias (Berek & Hacker 2004).

### **1.2.6 Tratamento**

Existem diversas opções de tratamento para câncer de colo do útero em estádios iniciais (IA2, IB e IIA):

- Histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica com ou sem radioquimioterapia adjuvante;
- Radioterapia (RT) definitiva;
- Radioquimioterapia (RQT) definitiva;
- Traquelectomia radical, para pacientes com estádios IA2 e IB1 e tumores menores do que 2 cm que desejam manter a fertilidade.

A melhor escolha vai depender da idade da paciente, estágio da doença, se comorbidades estão presentes, se a revisão histopatológica do espécime cirúrgico revela características associadas com um risco aumentado de recorrência e da preferência do médico e do paciente. Tumores com estágio IA2 são usualmente tratados com histerectomia radical com ou sem linfadenectomia pélvica (Hoskins 2005).

Histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica e radioterapia definitiva são igualmente efetivas, mas diferem na morbidade associada e nos tipos de complicações. Vantagens da cirurgia sobre a radioterapia primária para mulheres jovens estão na preservação da função ovariana e na possibilidade de manter a vagina mais funcional. Se a necessidade de radioterapia adjuvante é prevista, os ovários podem ser transpostos para fora do campo de irradiação. Cirurgia primária também permite a ressecção de grandes linfonodos metastáticos, que pode ter um benefício terapêutico. De outro lado, se a abordagem cirúrgica é escolhida e RQT adjuvante é necessária, se somarão as morbidades desta abordagem multimodal, se comparado com RQT primária (Landoni et al. 2001).

#### **1.2.6.1 Cirurgia**

Em 1898, Wertheim (Áustria, 1864-1920) idealizou a cirurgia (histerectomia radical) realizada até hoje. Em 1944, Meigs (Estados Unidos,

1892-1963) agregou a linfadenectomia pélvica bilateral. O procedimento passou a chamar-se de cirurgia de Wertheim-Meigs (Hoskins 2005).

### ***Histrectomia radical***

A histrectomia radical envolve a remoção do útero em bloco com os paramétrios (ou seja, ligamentos largos, cardinais e útero-sacros) e o terço superior à metade da vagina, com os ovários podendo ser deixados intactos. Piver (Piver et al. 1974) descreveu cinco tipos de histrectomia radical dependendo da extensão da dissecação, conforme tabela 4.

Tabela 4 – Classes de Histrectomia Radicais

---

I	Histrectomia Abdominal Total (Extrafacial): A fáscia do colo e do segmento inferior uterino, que são ricas em linfáticos, é removida com o útero.
II	Histrectomia Radical Modificada: A artéria uterina é ligada onde cruza ao longo do ureter e os ligamentos cardinais e útero-sacros são removidos medialmente aos ureteres. A parte superior de um terço da vagina é ressecada. Pode ser realizado com ou sem linfadenectomia pélvica.
III	Histrectomia Radical Abdominal com Linfadenectomia Pélvica Bilateral: A artéria uterina é ligada na sua origem a partir da vesical superior ou artéria ilíaca interna. Os ligamentos cardinais e útero-sacros são ressecados junto à parede pélvica. A parte superior de metade da vagina é ressecada.
IV	Histrectomia Radical Estendida: Os ureteres são completamente dissecados a partir do ligamento vesico-uterino, a artéria vesical superior é sacrificada e três quartos da vagina são ressecados.
V	Classe IV, acrescida de remoção de parte do ureter e/ou bexiga, infiltrados por tumor.

---

A eficácia terapêutica da histerectomia radical tipo II parece comparável com a de tipo III para câncer de colo uterino estádios IB e IIA, mas com menor morbidade. Um estudo randomizado comparou diretamente a histerectomia tipo II (histerectomia radical modificada) e tipo III (histerectomia radical) em pacientes com câncer de colo estágio IB ou IIA, com eficácia terapêutica comparáveis, porém a primeira apresentou menor morbidade (Landoni et al. 2001). A cirurgia tipo II foi associada com menor tempo cirúrgico (135 versus 180 minutos), menor morbidade urológica tardia (13 versus 28%), e taxas semelhantes de recorrência (24 versus 26%), de sobrevida global em 5 anos (81 versus 77%) e de sobrevida livre de doença em 5 anos (75 versus 73%). Deste modo, a cirurgia tipo II parece ser preferível, já que a remoção adequada do tumor pode ser alcançada.

Algumas pacientes apresentam ausência de tumor residual no espécime de histerectomia radical. Presumivelmente, a biópsia excisional prévia à histerectomia resultou em excisão completa do tumor. Em um estudo retrospectivo com 594 pacientes com carcinoma cervical invasivo, 29% das pacientes, com estádios IA - IIA, tiveram ausência de tumor residual no espécime definitivo (Wright et al. 2007). Essas mulheres têm um excelente prognóstico com histerectomia radical e linfadenectomia apenas.

Histerectomia vaginal radical assistida por laparoscopia (HVRAL) pode ser considerada em pacientes selecionadas. Vantagens desse procedimento incluem menor perda sanguínea, melhores resultados cosméticos, recuperação mais rápida e menor tempo de hospitalização. Concordante

com diversos estudos observacionais, Hertel *et al.* (Hertel et al. 2003) ao estudar 200 mulheres com câncer de colo estádios IA1 a IIB, demonstrou a eficácia da HVRAL, com uma expectativa de sobrevida em 5 anos e taxas de complicações comparáveis ao procedimento por via abdominal. Nessa série, os autores concluíram que pacientes com tumores menores do que 4 cm, linfonodos negativos, e ausência de invasão do espaços linfovaskulares podem ser seguramente tratadas com HVRAL.

### ***Linfadenectomia***

A cirurgia primária para o tratamento do câncer de colo permite a ressecção de linfonodos metastáticos grandes, que pode ter benefício terapêutico, e a individualização dos campos de RT se a revisão histopatológica do espécime cirúrgico indicar RQT pós-operatória. A necessidade e a extensão da linfadenectomia dependem do estágio da doença.

Existem controvérsias no que diz respeito à questão de saber se a histerectomia radical deva ser completada ou não se metástases em linfonodos são detectadas no momento da cirurgia. A principal razão para abandonar a cirurgia e tratar com RT é evitar o aumento dos efeitos adversos da combinação de modalidades terapêuticas (Barter et al. 1989). Entretanto, alguns argumentam que a cirurgia radical proporciona um melhor controle pélvico da doença, e deva ser completada mesmo que prévio a qualquer RT planejada. Um estudo comparando as pacientes com cirurgia completada ou

abortada, não demonstrou diferença na sobrevida, recomendando que a decisão deva ser baseada na morbidade geral da terapia (Richard et al. 2008).

### ***Biópsia de linfonodo sentinela***

Enquanto que o mapeamento do linfonodo sentinela (LS) e biópsia é um procedimento aceito para melanoma de pele e câncer de mama, sua confiabilidade para o uso clínico no tratamento de estádios iniciais de câncer de colo do útero não é estabelecido.

Uma revisão sistemática sobre detecção de linfonodo sentinela em estádios iniciais de câncer de colo de útero concluiu que a biópsia do LS teve maiores índices de detecção (97%) e de sensibilidade (92%) quando linfocintilografia com radioisótopo Tecnécio 99 foi utilizado em combinação com corante azul (van de Lande et al. 2007). Esses autores alertaram que a utilidade clínica da biópsia do LS é limitada para casos em que pelo menos um LS foi identificado em cada hemi-pelve.

#### **1.2.6.2 Indicações para terapia adjuvante**

Mulheres apresentando metástases em linfonodos, comprometimento de margens cirúrgicas ou de paramétrios são consideradas como tendo alto risco de recorrência, e devem receber tratamento adjuvante após cirurgia

radical. A superioridade da RQT concomitantes sobre a RT adjuvante foi demonstrada em um estudo randomizado com 268 mulheres com alto risco de recorrência após cirurgia radical e RT com ou sem quimioterapia. O uso da quimioterapia foi associado com uma significativa melhor sobrevida em 4 anos (81 versus 71%) e sobrevida livre de doença (80 versus 63%) (Peters et al. 2000).

Outros fatores prognósticos, como grande tamanho tumoral, profundidade da invasão estromal e invasão dos espaços linfovasculares, considerados de intermediário risco de recorrência, têm sido amplamente estudados (Delgado et al. 1990; Peters et al. 2000; Sedlis et al. 1999). O benefício de RT adjuvante em mulheres com fatores sugestivos de doença de risco intermediário foi demonstrado em um estudo randomizado envolvendo 277 pacientes recebendo RT (sem quimioterapia) ou nenhum tratamento pós-operatório (Rotman et al. 2006; Sedlis et al. 1999).

Infelizmente, não existem estudos randomizados que demonstrem especificamente o benefício da RQT versus apenas RT em mulheres com risco intermediário de recorrência com estádios iniciais de carcinoma escamoso do colo. Algumas informações em relação ao impacto do tamanho do tumor no benefício do uso da RQT versus RT é disponível a partir da análise secundária de um estudo prévio (GOG 109) em mulheres submetidas à cirurgia radical por câncer de colo estádios IA2, IB e IIA (Monk et al. 2005; Peters et al. 2000). O aumento absoluto na sobrevida em 5 anos com a adição de quimioterapia à RT foi significativo para tumores maiores do que 2



cm (77 versus 58%) e não para aqueles com 2 cm ou menos (82 versus 77%), assim como para pacientes com mais de um linfonodo comprometido comparado com apenas um (Monk et al. 2005).

Na ausência de dados derivados de ensaios clínicos randomizados, parece razoável ampliar o conceito de radioterapia e quimioterapia concomitantes para pacientes clinicamente aptas e com risco intermediário de recorrência, entretanto essa abordagem não é universalmente aceita.

#### **1.2.6.3 Radioterapia definitiva**

Como já referido, a radioterapia e a cirurgia radical são ambos aceitos como tratamento para estádios IA2, IB e IIA de câncer de colo de útero, com desfechos oncológicos similares (Landoni et al. 1997).

Pacientes submetidas à radioterapia definitiva devem também receber concomitantemente quimioterapia baseada no uso da cisplatina. A superioridade da RQT sobre RT exclusiva em mulheres com estádios iniciais ou localmente avançados de câncer de colo tem sido demonstrado em diversos estudos (Eifel et al. 2004; Morris et al. 1999; Peters et al. 2000; Rose et al. 1999; Whitney et al. 1999).

Os dois principais métodos de RT para câncer de colo uterino são RT externa e braquiterapia, que pode ser administrada utilizando um acesso intracavitário com vários tipos de aplicadores ou um acesso via intersticial. A

Sociedade Americana de Braquiterapia tem publicado *guidelines* para o uso de braquiterapia como parte do tratamento. A dose administrada e a técnica de aplicação dependem do volume inicial da doença, habilidade em preservar bexiga e reto, grau de regressão do tumor durante a radioterapia externa, anatomia da região e rotina da instituição (Hoskins 2005).

## REFERÊNCIAS

- Allen HH, Nisker JA, Anderson RJ. Primary surgical treatment in one hundred ninety-five cases of stage IB carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:581-4.
- Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43:108-12.
- Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D et al. Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population-based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1507-14.
- Averette HE, Nguyen HN, Donato DM et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993; 71:1422-37.
- Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM et al. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 32:292-6.
- Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-62.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20:179-88.
- Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Bolli JA, Maners A. Age as a prognostic factor in cancer of the cervix: the UAMS experience. *J Ark Med Soc* 1992; 89:79-83.
- Carmichael JA, Clarke DH, Moher D et al. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:264-9.
- Chen SW, Liang JA, Yang SN et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:208-14.
- Clark MA, Naahas W, Markert RJ et al. Cervical cancer: women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:352-6.

Cosin JA, Fowler JM, Chen MD et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer* 1998; 82:2241-8.

Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2004; 92:525-9.

Dattoli MJ, Gretz HF, 3rd, Beller U et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:41-7.

Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. 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; 38:352-7.

DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 2002.

dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR et al. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107:458-63.

Eifel PJ, Morris M, Wharton JT et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:9-16.

Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. 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; 22:872-80.

Elliott P, Coppleson M, Russell P et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:42-52.

Elliott PM, Tattersall MH, Coppleson M et al. Changing character of cervical cancer in young women. *BMJ* 1989; 298:288-90.

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141:680-9.

Farley JH, Hickey KW, Carlson JW et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2196-202.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164:1017-25.

Futoran RJ, Nolan JF. Stage I carcinoma of the uterine cervix in patients under 40 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:790-7.

Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:817-22.

Gynning I, Johnsson JE, Alm P et al. Age and prognosis in stage Ib squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1983; 15:18-26.

Hacker NF. Clinical and operative staging of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2:747-59.

Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:250-6.

Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2:ii17-8.

Hemminki K, Li X, Vaitinen P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:64-9.

Hertel H, Kohler C, Michels W et al. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:505-11.

Hoskins WJ. Principles and practice of gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Vigilância do Câncer. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. In: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br), ed.; 2008.

Junor EJ, Symonds RP, Watson ER et al. Survival of younger cervical carcinoma patients treated by radical radiotherapy in the west of Scotland 1964-1984. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:522-8.

Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69:181-6.

Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:305-12.

Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B et al. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:245-51.

- Lai CH, Huang KG, Hong JH et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 89:160-7.
- Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:8-31, 1.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-40.
- Landoni F, Maneo A, Cormio G et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80:3-12.
- Lee YN, Wang KL, Lin MH et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 32:135-42.
- Leminen A, Paavonen J, Forss M et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65:53-9.
- Lybeert ML, Meerwaldt JH, van Putten WL. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol* 1987; 9:147-51.
- Maddux HR, Varia MA, Spann CO et al. Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:701-6.
- Mann WJ, Jr., Levy D, Hatch KD et al. Prognostic significance of age in stage I carcinoma of the cervix. *South Med J* 1980; 73:1186-8.
- Marcus AC, Crane LA. A review of cervical cancer screening intervention research: implications for public health programs and future research. *Prev Med* 1998; 27:13-31.
- Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:386-91.
- Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R et al. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:12-5.
- Monk BJ, Wang J, Im S et al. 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; 96:721-8.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-43.

Park TK, Kim SN, Kwon JY et al. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:475-82.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-41.

Perez CA, Grigsby PW, Nene SM et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69:2796-806.

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; 18:1606-13.

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

Pricop M, Bild E, Bordeianu C et al. [Cancer of the cervix uteri in young people]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1992; 96:11-8.

Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43-103.

Richard SD, Krivak TC, Castleberry A et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 109:43-8.

Ries LAG MD, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. In: Bethesda, MD; 2008: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 7 SEER data submission, posted to the SEER web site, 8.

Robertson D, Fedorkow DM, Stuart GC et al. Age is prognostic variable in cervical squamous cell carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14:283-91.

Roman LD, Felix JC, Muderspach LI et al. Influence of quantity of lymphovascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68:220-5.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-53.

Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169-76.

Russell JM, Blair V, Hunter RD. Cervical carcinoma: prognosis in younger patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:300-3.

Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 1992; 44:123-30.

Schorge JO, Lee KR, Lee SJ et al. Early cervical adenocarcinoma: selection criteria for radical surgery. *Obstet Gynecol* 1999; 94:386-90.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. 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; 73:177-83.

Sellors JW SR. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. Manual para principantes. In; 2004.

Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995; 76:1948-55.

Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T et al. Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004; 9:503-9.

Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:741-50.

Smales E, Perry CM, Ashby MA et al. The influence of age on prognosis in carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:784-7.

Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97-105.

Spanos WJ, Jr., King A, Keeney E et al. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35:66-8.

Stellato G, Tikkala L, Kajanoja P. Invasive cervical carcinoma in patients aged 35 or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13:490-3.

Tan HS, Lee KM, Sethi VK et al. A review of patients with high-risk carcinoma of the cervix treated with combined surgery and postoperative radiotherapy. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27:618-21.

Tsai CS, Lai CH, Wang CC et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75:328-33.



van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106:604-13.

Ward BG, Shepherd JH, Monaghan JM. Occult advanced cervical cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1301-2.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-48.

Wright JD, Grigsby PW, Rader JS et al. Effect of a T0 radical hysterectomy specimen on survival for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:280-4.

Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:314-26.

Zaino RJ, Ward S, Delgado G et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69:1750-8.

Zelmanowicz AM CM. Registro Hospitalar de Câncer - Dados do Hospital Santa Rita - Relatório 1997 a 2001. In. ISCMPA edn. Porto Alegre; 2006.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Principal**

Determinar a associação entre a idade e a presença de fatores patológicos de pior prognóstico no momento do diagnóstico e tratamento nas mulheres com estádios iniciais de câncer de colo de útero.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Determinar a associação entre o tipo e grau histológicos, o tamanho tumoral, a invasão dos espaços linfovasculares e a profundidade de invasão estromal com a presença de metástases em linfonodos, em dois grupos de faixa etária ( $<$  ou  $\geq$  40 anos).

## ARTIGO EM INGLÊS

### **Association of Age and Pathologic Factors with the Presence of Lymph Nodes Metastases in Cervical Cancer**

Michele Bertoncello Spader\*, Cláudio Galleano Zettler\*\*, Gustavo Py Gomes da Silveira\*\*\*

\* Specialist in Oncologic Gynecology by the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Preceptor of Medical Residence in Gynecology and Obstetrics of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Master student at the Postgraduate Program in Pathology of the UFCSPA

\*\* Adjunct Professor of Pathology and Professor at the Postgraduate Program in Pathology of the UFCSPA, Pathologist of the CHSCPA

\*\*\*Full Professor of Gynecology and Professor at the Postgraduate Program in Pathology of the UFCSPA, Head of the Gynecology Service of the CHSCPA

Mailing address:

Michele Bertoncello Spader

Rua Carlos Von Koseritz 466/401

CEP: 90540-030

Porto Alegre – RS

Fone: (55) 51 33430227

e-mail: [michelespader@hotmail.com](mailto:michelespader@hotmail.com)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The influence of age on the prognosis of cervical cancer remains controversial. The clinical impression of a more aggressive presentation at the moment of diagnosis in young females prompted the investigation of the association of age and histopathological factors with the presence of lymph nodal metastases.

**MATERIALS AND METHODS:** We carried out a retrospective study of 187 female patients (74 < 40 years of age and 113 ≥ 40 years) with cervical carcinoma at stages IA2, IB and IIA, treated by radical hysterectomy between 1995 and 2007.

**RESULTS:** There was no significant difference between the two groups regarding clinical staging, type and histological grade, tumor size, lymph vascular space invasion and depth of stromal invasion. A higher incidence of lymph nodes metastases was observed in young patients, however without statistical significance ( $p=0.068$ ). Tumor size (< or ≥ 2 cm), lymph vascular invasion, and stromal invasion ≥ 10 mm were shown to be associated with the presence of lymph nodes metastases in both age groups.

**CONCLUSION:** Although this study failed to demonstrate differences in the presentation of cervical tumors between the two age groups, it did support an association between histopathological factors of poorer prognosis and lymph node metastases.

**Keywords:** cervical carcinoma, age, pathologic prognostic factors

## INTRODUCTION

Cervical cancer is the second most common type of cancer and the third leading cause of death among women the world over, accounting for about 500,000 new cases and 230,000 deaths yearly <sup>(1)</sup>. The incidence of this disease has increased among younger women, despite a gradual decline in the overall incidence and mortality in the last decades, notably in developed countries <sup>(2)</sup>. In Brazil, it is estimated that 18,060 new cases of cervical cancer will occur in 2008 all over the country, with a risk of 19 cases per 100,000 women <sup>(1)</sup>.

Considerable controversy surrounds the clinical course of cervical cancer in younger women. A number of authors have reported that young patients with cervical cancer have a worse prognosis than older patients <sup>(3-10)</sup>. Other authors, however, did not find any correlation with age <sup>(11-14)</sup>. In the Annual Report 2006 <sup>(1)</sup>, Quinn e *et al.* contend that the greater survival for women under 50, as seen in other neoplasms of the female genital tract, are not apparent in cervical carcinoma and may reflect the uniform biology of the disorder.

Clinical and pathologic factors clearly identified as having a worse prognosis and associated with a higher number of recurrence include lymph nodes metastases, positive margins, parametrial invasion, large tumor size, deep stromal invasion and lymph vascular space invasion. The presence of

these factors either in isolation or in combination after surgical treatment is indicative of adjuvant therapy <sup>(16, 17)</sup>. Other factors remain controversial and do not affect treatment: histology (epidermoid carcinoma versus adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma), tumor differentiation grade, and patient age.

The clinical impression of a more aggressive presentation at the moment of diagnosis in young females prompted the investigation of the association between histopathological factors and lymph node metastases in patients with indication of radical surgery as primary treatment, dividing them in two age groups (younger or  $\geq 40$  years of age).

## MATERIALS AND METHODS

### *Population and Sample*

All patients electible for radical hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy due to carcinoma of the cervix at stages IA2, IB and IIA treated for at the Oncologic Gynecology Unit of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, between 1995 and 2007, were retrospectively reviewed and included in a database. A review of medical charts was carried out for age and clinical state at the moment of surgery, also noting the

prognostic pathological factors from pathologic reports reviewed by a gynecological pathologist.

From this database comprising 206 female patients, 19 were excluded from the analysis owing to treatment other than primary radical surgery and histological types other than epidermoid or adenocarcinoma.

#### *Histopathological Evaluation/Technical Information*

The histopathological factors evaluated included type and histological grade, tumor size, presence of lymph vascular space invasion, stromal invasion  $\geq 10$  mm, and lymph node metastases.

Radical hysterectomy was aborted when the pathological examination by freezing revealed lymph nodal metastasis, then these patients were treated by radiotherapy (with or without chemotherapy). In such cases, when pre-operative cervical conization had been performed for diagnosis these histopathological data were used, otherwise, they were considered as unavailable data.

Lymph vascular space invasion was defined as unmistakable presence of tumor cells within a space totally surrounded by endothelial cells, inside the cervical stroma of the surgical specimen. For depth of stromal invasion we used tumor thickness; if conization was performed, the largest thickness of the two specimens was considered. The histological grading, divided as

grade I, grade II, and grade III, was based on Broders' modified system (quantity of keratin, degree of nuclear atypia, and mitotic activity) for squamous carcinomas and on architectural characteristics and nuclear differentiation for adenocarcinomas <sup>(18)</sup>.

### *Statistical Analysis*

For a statistical analysis of the data we used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14.0) and level of significance of 5%. Categorical variables were described through the absolute frequency and percentage relative frequency, and the quantitative variables through mean and standard deviation. In order to associate categorical variables we used Person's chi-squared test, chi-square with Yates' correction or Fisher's exact test. The means between the two groups were compared through the Student's t-test for independent samples and between three or more categories through the variance analysis test (ANOVA) followed by Tukey for multiple comparisons.

### *Ethical Aspects*

This study was submitted to the Research Ethical Board of the Complexo Hospitalar Santa Casa of Porto Alegre and was approved and filed under number 1257/06.



## RESULTS

Data of 187 patients with carcinoma of the uterine cervix at stages IA2, IB and IIA electible for radical surgery as primary treatment were analyzed. The mean age was 42.9 years (SD 9.7), ranging between 21 and 69 years.

The patients were divided in two groups according to their age at the time of surgery. Seventy four patients (39.6%) were under 40 years of age and 113 (60.4%) were 40 or older. There was no significant difference between the two groups regarding clinical staging, type and histological grade, tumor size, lymph vascular space invasion and depth of stromal invasion, as summarized in Table 1.

There was a clinical difference concerning lymph nodes metastases, although not statistically significant ( $P=0.068$ ). Among patients under 40, 27% (20/74 patients) presented lymph nodal metastasis, while in patients  $\geq 40$  years of age, only 15.0% did so (17/113). The frequency of aborted surgeries owing to intraoperative detection of lymph node metastases was 14.9% (11/74 patients) and 4.4% (5/113), respectively, among patients  $< 40$  and  $\geq 40$  years of age ( $P=0.03$ ).

Then we evaluated the relation between histopathological factors and the presence of metastases in lymph nodes in both age groups.

The frequency of metastases in lymph nodes did not differ across histological types, being 29.8% (17/57 patients) in epidermoid carcinomas

and 18.8% (3/16) in adenocarcinomas in the group of women < 40 ( $P=0.53$ ) and 15.3% (15/98) and 13.3% (2/15) in the group of women  $\geq 40$  years ( $P=0.99$ ), respectively.

One hundred twenty-one (64%) of the 187 patients had their histological grade determined by pathology analysis; the frequency of lymph nodes metastases in each group of histological differentiation was similar in both age groups (Table 2). Among the 153 patients for whom tumor size was evaluated, those with tumors > 2 cm presented a higher frequency of lymph node metastases (Table 2).

One hundred and two (54.5%) of the 187 patients had lymph vascular space invasion documented in the final pathology report. Lymph nodes metastases with and without lymph vascular space invasion were found in 35% (5/14) and 0% (0/27) patients, respectively, among the < 40 women, and in 31.8% (7/22) and 0% (0/39) among those  $\geq 40$  years ( $P<0.001$ ).

One hundred forty-seven (78.6%) of the 187 patients had tumor stromal invasion described. In the group under 40, the presence of lymph node metastases was observed in 26.9% (7/26) of the cases with stromal invasion  $\geq 10$  mm and in 0% (0/31) with invasion < 10 mm ( $P=0.002$ ); in patients  $\geq 40$ , it was observed in 25.7% (9/35) and 1.8% (1/54) of the cases, respectively ( $P=0.001$ ).

Table 1 – Characteristics of the selected patients with cervical cancer divided in the two age groups, CHSCPA, Porto Alegre, RS, 2008.

Characteristic	Age < 40 years	Age ≥ 40 years	P
	N = 74	n = 113	
Age, years	33.7±4.7	48.8±7.2	<0.001[1]
Clinical stage	N = 74	n = 112	0.40[2]
Ia2	6 (8.1)	5 (4.5)	
Ib1	48 (64.9)	80 (71.4)	
Ib2	11 (14.9)	11 (8.9)	
IIa	9 (12.2)	17 (15.2)	
Histological type	N = 74	n = 113	0.14[2]
Epidermoid	57 (77.0)	98 (86.7)	
Adenocarcinoma	17 (23.0)	15 (13.3)	
Histological grade	N = 45	n = 76	0.69[2]
I	5 (11.1)	12 (15.8)	
II	27 (60.0)	46 (60.5)	
III	13 (28.9)	18 (23.7)	
Tumor size, cm	N = 59	n = 94	0.98[2]
< 2	30 (50.8)	49 (52.1)	
2-4	19 (32.2)	29 (30.9)	
≥ 4	10 (16.9)	16 (17.0)	
Lymph vascular space invasion	N = 41	N = 61	0.99[2]
14 (34.1)		22 (36.1)	
Stromal invasion ≥ 10 mm	N = 57	n = 90	0.53[2]
26 (45.6)		35 (38.9)	
Lymph node metastases	N = 74	n = 113	0.068[2]
20 (27.0)		17 (15.0)	

Data appear as mean±sd or counts and percentages. P: statistical significance, [1] Student's t-test and [2] Chi-square test.

Table 2 – Association of pathological factors with the presence of lymph node metastases among patients in the two age groups

	Age < 40 years	P	Age ≥ 40 years	P
Histological grade	n = 45	0.38[2]	n = 76	0.35[2]
I	0/5 (0.0)		0/12 (0.0)	
II	3/27 (11.1)		7/46 (15.2)	
III	3/13 (23.1)		2/18 (11.1)	
Tumor size, cm	n = 59	0.003[2]	N = 94	<0.001[2]
< 2	0/30 (0.0)		1/49 (2.0)	
2 a 4	5/19 (26.3)		3/19 (10.3)	
≥ 4	4/10 (40.0)		6/16 (37.5)	

Data appear as counts and percentages. P: statistical significance, [2] Chi-square

## DISCUSSION

There are conflicting reports about the effect of age on the prognosis of cervical cancer in the current literature. The definition of young patient is variable, with some authors using the age of 35 years as cut-off point <sup>(2-12)</sup> and others using 40 years <sup>(13-18)</sup>. In our study, the clinical and histopathological characteristics of patients with early stages cervical cancer treated by radical hysterectomy were similar across women under and over 40 years of age.

The most relevant among the series of surgical treatment evaluating the age was conducted in a regional reference center for gynecological cancer in the United Kingdom, which reported 5-year survival below 50% for patients under 40 years of age with cervical cancer treated with radical surgery and one third of patients presenting lymph node metastases. These data led to the view that young patients have a worse prognosis <sup>(27)</sup>. This view was partially refuted in a trial with 2,870 patients treated with radiotherapy in Manchester, England, between 1971 and 1978, which demonstrated that the prognosis for patients at stage IB and under 35 or 40 years was better than for the older patients group. Only 318 of the studied patients, however, were under 40, and as the effect of the disease stage was considered, the difference in survival between young and old patients was only marginal <sup>(21)</sup>.

In a large series with 10,022 cervical cancer patients treated with radiotherapy between 1957 and 1981, it was demonstrated that younger age (below 40) confers a significant advantage in terms of survival, even after stratification by stage. However, due to other potential factors dependent on age, an analysis of survival was performed drawing on data of 7,879 patients. The results indicate that young women have a small but significant favorable effect on the prognosis, and reaffirmed that more advanced stages of disease, large tumors, anaplastic histology, lymphatic or metastatic dissemination at the moment of diagnosis, and palliative radiotherapy are unfavorable prognostic factors in cervical cancer <sup>(12)</sup>.

According to data of the Annual Report <sup>(15)</sup>, an analysis of patient distribution by age and disease stage demonstrated that early stages are more common in women under 50 years of age. The mean age found in our study was 42.9 years for stages IA2, IB and IIA, being lower than the data of the 2006 Annual Report (45,4; 48,6; 46,8 e 54,4 years respectively for stages IA2, IB1, IB2 e IIA), which may show a higher tendency of treating younger patients surgically. This finding may not be comparable as the latter includes all therapeutic approaches.

Lymph node metastases are always described as a poor prognosis factor in cervical cancer. Annual Report data <sup>(15)</sup> described an association between tumors with positive lymph nodes and slightly younger age, as well as the presence of positive lymph nodes increasing the risk of death threefold in all stages and fourfold in IB1. In our study, there was a clinical difference

regarding the presence of lymph node metastasis, but not statistically significant ( $p= 0.068$ ). In patients under 40, 27% (20/74 patients) presented lymph node metastasis, while in those  $\geq 40$ , only 15.0% (17/113) did so.

The lymph node status is the most important risk factor in the post-operative evaluation of these patients. Many studies show that the lymph node status has strong implications in survival. In stage IB1 the 5-year survival is 85-95% when the lymph nodes are negative but decreases significantly in the presence of positive lymph nodes. The size of lesion has been shown to be an independent factor in survival, with survivals around 90% for lesions  $\leq 2$  cm, in contrast with survivals of 60% for lesions  $> 2$  cm. The depth of stromal invasion also influences survival, significantly decreasing with stromal invasion more than above 10 mm. Many studies have suggested that lymph vascular space invasion has been associated with nodal metastasis and poorer overall prognosis. Controversy also surrounds the type and histological grade as prognostic factors <sup>(28-34)</sup>.

By analyzing the association between histopathological factors and lymph node metastases, we found a positive correlation between these and tumors larger than 2 cm, presence of lymph vascular space invasion, and stromal invasion  $\geq 10$  mm, both in patients  $< 40$  and  $\geq 40$  years of age, while type and differentiation grade did not show any correlation.

It has been described that the absolute and relative incidence of adenocarcinomas of the cervix has increased, particularly among women

under 35 years of age <sup>(35)</sup>. We found a slight tendency to a greater incidence of this histological type in patients under 40 (23% versus 13.3%), but not statistically significant. The mean age was 43.4 years for epidermoid tumors and 40.4 for adenocarcinoma ( $p=0.056$ ). It is unclear whether there is a real difference in survival between the histological types, with a higher incidence of lymph node metastases (31.6% versus 14.8%) reported in adenocarcinoma as compared to squamous carcinoma with similar stage and tumor size <sup>(36, 37)</sup>. Our study demonstrated a similar incidence of lymph node metastases in both histological types, as well as for the different grades of differentiation in both age groups. Treatment protocols for squamous cervical carcinoma do not depend on the histological grade, and the grade may not be related to the prognosis <sup>(38, 39)</sup>.

It is reported that tumor size is strongly correlated with the prognosis in patients treated with surgery <sup>(31, 38, 40)</sup> or radiotherapy <sup>(41, 42)</sup>. Our study showed a higher incidence of lymph node metastases in patients with tumors > 2 cm, both in the group < 40 ( $p=0.003$ ) and in the group  $\geq 40$  ( $p<0.001$ ).

The importance of lymph vascular space invasion as an independent risk factor is controversial. By evaluating its association with the presence of lymph node metastases, we found incidences of 35.8% and 31.8% when there was lymph vascular invasion in women under and over 40, respectively. A literature review showed that only 3 out of 25 studies reported that lymph vascular space invasion was an independent risk factor affecting survival in patients with initial cervical cancer, and concluded that the prognostic

significance of lymph vascular space invasion was questionable <sup>(43)</sup>. Study showed that patients with lymph vascular space invasion on preoperative biopsy has a higher risk of metastasis in lymph nodes at radical hysterectomy and should be considered the implications in the treatment <sup>(44)</sup>.

According to Delgado *et al* <sup>(31)</sup>, survival is strongly correlated with the depth of stromal invasion in squamous tumors stage I: 86-94% for invasion under 10 mm; 71-75% for 11 to 20 mm, and 60% for 21 mm and above. We found as well a significant positive correlation between tumors with stromal invasion above 10 mm and lymph node metastases.

This study represents the experience of an institution with patients at the early stages of cervical cancer who underwent radical hysterectomy. The limitations of the study include its retrospective nature, the relatively low number of patients, and the impossibility of gathering all the relevant pathological information from all studied patients.

The higher incidence of histopathological factors of associated with poorer prognosis, representing a more aggressive tumor behavior in younger patients, may not have been found here due to the existence of factors other than pathological ones, perhaps behavioral, viral or immunological factors, which may be influencing towards a worse outcome in young patients. Nevertheless, we did find a slight tendency towards a greater incidence of lymph node metastasis among younger patients.



In conclusion, the clinical and histopathological factors in patients with early stages cervical cancer treated by radical hysterectomy were similar across women under and over 40 years old.

There is an association between larger tumors ( $> 2$  cm), presence of lymph vascular space invasion, and stromal invasion  $\geq 10$  mm with lymph node metastases was demonstrated with statistically significant results in both age groups, corroborating the prognostic importance of these histopathological factors in cervical cancer at early stages.

## REFERENCES

1. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Vigilância do Câncer. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. 2007 [updated 2007; cited 2008]; Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br).
2. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007;7:164.
3. Lybeert ML, Meerwaldt JH, van Putten WL. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol*. 1987 Jun;9(2):147-51.
4. Gynning I, Johnsson JE, Alm P, Trope C. Age and prognosis in stage Ib squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):18-26.
5. Elliott PM, Tattersall MH, Coppleson M, Russell P, Wong F, Coates AS, et al. Changing character of cervical cancer in young women. *BMJ*. 1989 Feb 4;298(6669):288-90.
6. Dattoli MJ, Gretz HF, 3rd, Beller U, Lerch IA, Demopoulos RI, Beckman EM, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Jul;17(1):41-7.

7. Maddux HR, Varia MA, Spann CO, Fowler WC, Rosenman JG. Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Sep;19(3):701-6.
8. Clark MA, Naahas W, Markert RJ, Dodson MG. Cervical cancer: women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older. *Am J Clin Oncol*. 1991 Aug;14(4):352-6.
9. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol*. 1992 Feb;44(2):123-30.
10. Robertson D, Fedorkow DM, Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation G. Age is prognostic variable in cervical squamous cell carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993;14(4):283-91.
11. Carmichael JA, Clarke DH, Moher D, Ohlke ID, Karchmar EJ. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Feb;154(2):264-9.
12. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 6;296(6619):386-91.
13. Spanos WJ, Jr., King A, Keeney E, Wagner R, Slater JM. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1989 Oct;35(1):66-8.
14. Junor EJ, Symonds RP, Watson ER, Lamont DW. Survival of younger cervical carcinoma patients treated by radical radiotherapy in the west of Scotland 1964-1984. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 May;96(5):522-8.
15. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. 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.
16. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999 May;73(2):177-83.
17. Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T, Fujii T, Kawamura M, Mochizuki T, et al. Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2004 Dec;9(6):503-9.
18. Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
19. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Jan;10(1):42-52.

20. Smales E, Perry CM, Ashby MA, Baker JW. The influence of age on prognosis in carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Aug;94(8):784-7.
21. Russell JM, Blair V, Hunter RD. Cervical carcinoma: prognosis in younger patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Aug 1;295(6593):300-3.
22. Stellato G, Tikkala L, Kajanoja P. Invasive cervical carcinoma in patients aged 35 or younger. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1992;13(6):490-3.
23. Mann WJ, Jr., Levy D, Hatch KD, Shingleton HM, Soong SJ. Prognostic significance of age in stage I carcinoma of the cervix. *South Med J*. 1980 Sep;73(9):1186-8.
24. Futoran RJ, Nolan JF. Stage I carcinoma of the uterine cervix in patients under 40 years of age. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Jul 15;125(6):790-7.
25. Bolli JA, Maners A. Age as a prognostic factor in cancer of the cervix: the UAMS experience. *J Ark Med Soc*. 1992 Jul;89(2):79-83.
26. Pricop M, Bild E, Bordeianu C, Butnaru M, Caranfil R, Bucsa T. [Cancer of the cervix uteri in young people]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1992 Jan-Jun;96(1-2):11-8.
27. Ward BG, Shepherd JH, Monaghan JM. Occult advanced cervical cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 May 4;290(6478):1301-2.
28. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Jul;10(4):305-12.
29. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999 Dec;75(3):328-33.
30. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995 Jul;5(4):250-6.
31. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990 Sep;38(3):352-7.
32. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1998 Mar;68(3):220-5.
33. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1948-55.
34. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with

- advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2196-202.
35. Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002 Oct;21(4):314-26.
  36. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995 Oct;59(1):38-44.
  37. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Aug;26(5):464-7.
  38. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999 Aug;74(2):245-51.
  39. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1992 Apr 1;69(7):1750-8.
  40. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1991 Nov;43(2):108-12.
  41. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Apr 30;29(1):9-16.
  42. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2796-806.
  43. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):525-9.
  44. Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Jr., Ramirez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):12-5.

## ARTIGO EM PORTUGUÊS

### **Associação de idade e fatores patológicos com presença de metástases em linfonodos no carcinoma de colo uterino**

Michele Bertoncello Spader\*, Cláudio Galleano Zettler\*\*, Gustavo Py Gomes da Silveira\*\*\*

\*Pós-graduada em Ginecologia Oncológica pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Preceptora da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Complexo Hospitalar Santa Casa DE Porto Alegre (CHSCPA), Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA.

\*\*Professor Adjunto de Patologia e Professor do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA. Patologista do CHSCPA.

\*\*\*Professor Titular de Ginecologia e Professor do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Chefe do Serviço de Ginecologia do CHSCPA.

Endereço para correspondência:

Michele Bertoncello Spader

Rua Carlos Von Koseritz 466/401

CEP: 90540-030

Porto Alegre – RS

Fone: (55) 51 33430227

e-mail: [michelespader@hotmail.com](mailto:michelespader@hotmail.com)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A influência da idade no prognóstico do câncer do colo uterino permanece controversa. A impressão clínica de uma apresentação mais agressiva no momento do diagnóstico nas mulheres jovens estimulou a investigação da associação da idade e fatores histopatológicos com a presença de metástases linfonodais.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudamos retrospectivamente 187 pacientes (74 < 40 anos e 113 ≥ 40 anos de idade) com carcinoma cervical estádios IA2, IB e IIA, tratadas com cirurgia radical entre 1995 e 2007.

**RESULTADOS:** Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao estadiamento clínico, tipo e grau histológico, tamanho do tumor, invasão linfovascular e profundidade de invasão estromal. Foi observada uma maior incidência de metástases em linfonodos nas pacientes jovens, porém sem diferença estatística ( $P=0.068$ ). Tamanho tumoral (< ou ≥ 2 cm), invasão dos espaços linfovasculares e invasão estromal ≥ 10 mm demonstraram estar associados com presença de metástases em linfonodos, nos dois grupos de faixas etárias.

**CONCLUSÃO:** O estudo falhou em demonstrar diferenças na apresentação dos tumores do colo do útero entre os grupos de idade. Porém, corroborou a associação entre fatores histopatológicos de pior prognóstico e metástases linfonodais.

**Palavras chaves:** carcinoma de colo de útero, idade, fatores prognósticos patológicos.

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum e o terceiro em mortalidade entre as mulheres no mundo, sendo responsável por aproximadamente 500 mil casos novos e 230 mil óbitos por ano <sup>(1)</sup>. A incidência dessa doença tem aumentado nas mulheres jovens, a despeito de um declínio gradativo da incidência global e mortalidade nas últimas décadas, notadamente em países desenvolvidos <sup>(2)</sup>. No Brasil, foi estimada para o ano de 2008 a ocorrência de 18.680 novos casos de câncer do colo do útero em todo o país e um risco de 19 casos por 100.000 mulheres <sup>(1)</sup>.

Considerável controvérsia rodeia o curso clínico do câncer de colo de útero em mulheres jovens. Vários autores têm descrito que pacientes jovens com câncer de colo de útero têm um prognóstico pior em relação àquelas mais idosas <sup>(3-10)</sup>. Outros autores, no entanto, não encontraram qualquer correlação com a idade <sup>(11-14)</sup>. Quinn e *et al*, no Annual Report 2006 <sup>(15)</sup>, afirmam que a maior sobrevida para mulheres abaixo de 50 anos, como é visto em outras neoplasias do trato genital feminino, não é aparente no carcinoma de colo do útero, podendo refletir a biologia uniforme da doença.

Fatores clínicos e histopatológicos claramente identificados como de pior prognóstico e associados a um maior índice de recorrência são metástases em linfonodos, comprometimento de margens, invasão de paramétrios, grande tamanho tumoral, invasão estromal profunda e invasão



dos espaços linfovasculares. A presença isolada ou combinada desses fatores após tratamento cirúrgico é indicativa de tratamento adjuvante <sup>(16, 17)</sup>. Outros fatores permanecem controversos e não influenciam o tratamento: histologia (carcinoma epidermóide versus adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso versus adenocarcinoma), grau de diferenciação do tumor e idade da paciente.

A impressão clínica de uma apresentação mais agressiva no momento do diagnóstico nas mulheres jovens com carcinoma do colo do útero estimulou a investigação da associação entre fatores histopatológicos com metástases em linfonodos nas pacientes com indicação de cirurgia radical como tratamento primário, dividindo-as em dois grupos de faixas etárias (idade menor versus idade igual ou maior de 40 anos).

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *População e amostra*

Todas as pacientes elegíveis para histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral por carcinoma de colo uterino estádios IA2, IB e IIA tratadas no Setor de Ginecologia Oncológica do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, entre 1995 e 2007, foram retrospectivamente revisadas e inseridas em um banco de dados. Foi realizada revisão de

prontuários médicos para registro da idade no momento da cirurgia e estágio clínico, sendo também registrados os fatores patológicos prognósticos de laudos anatomopatológicos revisados por patologista ginecológico.

A partir deste banco de dados com 206 pacientes, foram excluídas da análise 19, por tratamento diferente de cirurgia radical primária e tipos histológicos que não epidermóide ou adenocarcinoma.

#### *Avaliação histopatológica/ informações técnicas*

Os fatores histopatológicos avaliados incluíram tipo e grau histológico, tamanho tumoral, presença de invasão dos espaços linfovasculares, de invasão estromal  $\geq 10$  mm e metástases em linfonodos.

A histerectomia radical foi abortada quando o exame anatomopatológico por congelação revelou metástase linfonodal, e então estas pacientes foram tratadas com radioterapia primária (com ou sem quimioterapia). Neste caso, quando havia sido realizada conização cervical prévia à cirurgia para diagnóstico, utilizaram-se esses dados histopatológicos, caso contrário, foi computado como dados faltantes.

Invasão dos espaços linfovasculares foi definida como presença inequívoca de células tumorais dentro de um espaço totalmente circundado por células endoteliais, dentro do estroma cervical no espécime cirúrgico. Para profundidade da invasão estromal foi utilizada a espessura do tumor; se conização foi realizada, consideramos a maior espessura dos dois

espécimes. Graduação histológica, dividida em grau I, grau II e grau III, foi baseada no sistema modificado de *Broders* (quantidade de queratina, grau de atipia nuclear e atividade mitótica) para carcinomas escamosos e nas características arquiteturais e grau de diferenciação nuclear para adenocarcinomas <sup>(18)</sup>.

### *Análise estatística*

Para análise estatística dos dados foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 14.0 e adotado um nível de significância de 5%. Foram descritas as variáveis categóricas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e as variáveis quantitativas pela média e desvio padrão. Foram utilizados para associar variáveis categóricas os testes de Qui-quadrado de Pearson, Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. Foram comparadas as médias entre dois grupos pelo teste t de Student para amostras independentes e entre três ou mais categorias pelo teste da análise de variância (ANOVA) seguido de Tukey para comparações múltiplas.

### *Aspectos éticos*

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, sendo aprovado e protocolado sob o número 1257/06.

## RESULTADOS

Foram analisados dados de 187 pacientes com carcinoma de colo uterino com estádios IA2, IB e IIA elegíveis para cirurgia radical como tratamento primário. A média de idade foi de 42,9 anos (DP 9,7), variando entre 21 e 69 anos.

As pacientes foram divididas em dois grupos conforme a idade no momento da cirurgia. Setenta e quatro pacientes (39,6%) tinham menos de 40 anos e cento e treze (60,4%), 40 ou mais anos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao estadiamento clínico, tipo e grau histológico, tamanho do tumor, invasão dos espaços linfovasculares e profundidade de invasão estromal, conforme apresentado na tabela 1.

Houve uma diferença clínica em relação a metástases em linfonodos, porém não estatisticamente significativa ( $P=0,068$ ). Nas pacientes com menos de 40 anos, 27% (20/74 pacientes) apresentaram metástase linfonodal, enquanto que nas pacientes com 40 anos ou mais apenas 15,0% (17/113). A frequência de cirurgias abortadas por detecção de metástase ganglionar no transoperatório foi de 14,9% (11/74 pacientes) e de 4,4% (5/113) respectivamente nas pacientes com menos e nas com 40 anos ou mais ( $P=0,03$ ).

A seguir, foi avaliada a relação entre os fatores histopatológicos e a presença de metástases em linfonodos nos dois grupos de faixa etária.

A frequência de metástases em linfonodos, não diferiu entre os tipos histológicos, sendo 29,8% (17/57 pacientes) nos carcinomas epidermóides e 18,8% (3/16) nos adenocarcinomas no grupo de mulheres com menos de 40 anos ( $P=0,53$ ) e 15,3% (15/98) e 13,3% (2/15), respectivamente no com 40 anos ou mais ( $P=0,99$ ).

Cento e vinte e uma (64,7%) das 187 pacientes tiveram grau histológico determinado no anatomopatológico; a frequência de metástases em linfonodos em relação a cada grupo de diferenciação histológica foi semelhante, nos dois grupos de idade (tabela 2). Entre as 153 pacientes com tamanho do tumor avaliados, as com tumores maiores do que 2 cm apresentaram uma frequência maior de metástases em linfonodos (tabela 2).

Cento e duas (54,5%) das 187 pacientes tiveram invasão dos espaços linfovasculares documentada no laudo anatomopatológico final. Foi encontrado 35,7% (5/14) e 0% (0/27) de metástases em linfonodos nas pacientes com e sem invasão dos espaços linfovasculares respectivamente, nas com idade < 40 anos ( $P=0,003$ ) e 31,8% (7/22) e 0% (0/39) nas com idade  $\geq$  40 anos ( $P<0,001$ ).

Em relação à profundidade de invasão, 147 (78,6%) das 187 pacientes tiveram o dado descrito. Nas pacientes com menos de 40 anos, a presença de metástases linfonodais foi de 26,9% (7/26) com invasão estromal  $\geq$  10 mm e 0% (0/31) com invasão < 10 mm ( $P=0,002$ ); nas com mais de 40 anos, foi de 25,7% (9/35) e 1,8% (1/54), respectivamente ( $P=0,001$ ).

Tabela 1 – Características das pacientes selecionadas com câncer de colo uterino, com idade < 40 anos e idade ≥ 40 anos, CHSCPA, Porto Alegre, RS, 2008.

Característica	Idade < 40 anos	Idade ≥ 40 anos	P
Idade, anos	N = 74 33,7±4,7	n = 113 48,8±7,2	<0,001[1]
Estádio clínico	N = 74	n = 112	0,40[2]
Ia2	6 (8,1)	5 (4,5)	
Ib1	48 (64,9)	80 (71,4)	
Ib2	11 (14,9)	11 (8,9)	
IIa	9 (12,2)	17 (15,2)	
Tipo histológico	N = 74	n = 113	0,14[2]
Epidermóide	57 (77,0)	98 (86,7)	
Adenocarcinoma	17 (23,0)	15 (13,3)	
Grau histológico	N = 45	n = 76	0,69[2]
I	5 (11,1)	12 (15,8)	
II	27 (60,0)	46 (60,5)	
III	13 (28,9)	18 (23,7)	
Tamanho tumoral, cm	N = 59	n = 94	0,98[2]
< 2	30 (50,8)	49 (52,1)	
2 a 4	19 (32,2)	29 (30,9)	
≥ 4	10 (16,9)	16 (17,0)	
Invasão linfovascular	N = 41 14 (34,1)	N = 61 22 (36,1)	0,99[2]
Invasão estromal ≥ 10 mm	N = 57 26 (45,6)	n = 90 35 (38,9)	0,53[2]
Metástases em gânglios	N = 74 20 (27,0)	n = 113 17 (15,0)	0,068[2]

Os dados são apresentados com média±dp ou contagens e percentuais. P: significância estatística, [1] t de Student e [2] qui-quadrado.

Tabela 2 – Associação de fatores patológicos com presença de metástase em linfonodos nas pacientes com idade < 40 anos e com idade ≥ 40 anos.

	Idade < 40 anos	P	Idade ≥ 40 anos	P
Grau histológico	n = 45	0,38[2]	n = 76	0,35[2]
I	0/5 (0,0)		0/12 (0,0)	
II	3/27 (11,1)		7/46 (15,2)	
III	3/13 (23,1)		2/18 (11,1)	
Tamanho do tumor, cm	n = 59	0,003[2]	N = 94	<0,001[2]
< 2	0/30 (0,0)		1/49 (2,0)	
2 a 4	5/19 (26,3)		3/29 (10,3)	
≥ 4	4/10 (40,0)		6/16 (37,5)	

Os dados são apresentados com contagens e percentuais. P: significância estatística, [2] qui-quadrado.

## DISCUSSÃO

A literatura atual tem relatos conflitantes sobre o efeito da idade no prognóstico do câncer de colo de útero. A definição de paciente jovem é diversa, alguns usando como ponto de corte a idade de 35 <sup>(4, 5, 8-11, 14, 19-22)</sup> e outros de 40 anos <sup>(6, 12, 23-26)</sup>. Em nosso estudo, as características clínicas e histopatológicas das pacientes com estádios iniciais de câncer de colo uterino com indicação de cirurgia radical foram semelhantes entre as mulheres com menos e as com mais de 40 anos.

Entre as séries de tratamento cirúrgico avaliando a idade, a mais relevante foi realizada em um centro de referência regional para câncer ginecológico no Reino Unido que descreveu uma sobrevida em 5 anos menor do que 50% para pacientes com idade inferior a 40 anos com câncer de colo de útero tratadas com cirurgia radical e um terço apresentaram metástases em linfonodos. Esses dados levaram a opinião de que pacientes jovens tem um pior prognóstico <sup>(27)</sup>. Essa opinião foi parcialmente refutada em um estudo com 2870 pacientes tratadas com radioterapia em Manchester, Inglaterra, entre 1971 e 1978, que demonstrou que o prognóstico para pacientes com estágio IB e idade menor do que 35 ou 40 anos era melhor do que para o grupo de pacientes mais velhas. Entretanto, apenas 318 das pacientes estudadas tinham menos de 40, e quando o efeito

do estágio da doença foi considerado, a diferença na sobrevida entre pacientes jovens e idosas foi apenas limítrofe <sup>(21)</sup>.

Em uma grande série de 10.022 pacientes com câncer de colo de útero tratadas com radioterapia entre 1957 e 1981, foi demonstrado que idade jovem (abaixo de 40) confere uma significativa vantagem em termos de sobrevida, mesmo após estratificação por estágio. No entanto, devido a outros possíveis fatores dependentes da idade, foi realizada uma análise da sobrevida utilizando dados de 7.879 pacientes. Os resultados indicaram que jovens tem um pequeno, mas significativo efeito favorável no prognóstico e reafirmaram que estágios mais avançados da doença, tumores grandes, histologia anaplásica, disseminação linfática ou metastática no momento do diagnóstico, e tratamento com radioterapia paliativa são fatores prognósticos desfavoráveis no câncer de colo de útero <sup>(12)</sup>.

Segundo dados do *Annual Report* <sup>(15)</sup>, ao analisar a distribuição de pacientes de acordo com idade e estágio, demonstraram que estágios iniciais são mais comuns em mulheres com menos de 50 anos. A idade média encontrada em nosso estudo foi de 42,9 anos, sendo inferior aos dados do *Annual Report 2006* (45,4; 48,6; 46,8 e 54,4 anos retrospectivamente para os estágios IA2, IB1, IB2 e IIA), o que pode demonstrar uma maior tendência a tratar com cirurgia as pacientes mais jovens. Esse achado pode não ser comparável pelo último incluir todas as abordagens terapêuticas.



Metástases em linfonodos são sempre descritas como um fator de pobre prognóstico no câncer de colo de útero. Em nosso estudo, houve uma diferença clínica em relação à presença de metástases em linfonodos, porém não estatisticamente significativa ( $P=0,068$ ). Nas pacientes com menos de 40 anos, 27% (20/74 pacientes) apresentaram metástase ganglionar, enquanto que nas pacientes com 40 anos ou mais apenas 15,0% (17/113). Foi descrita no *Annual Report* <sup>(15)</sup> uma associação entre tumores com linfonodos positivos e com uma idade ligeiramente mais jovem, e a presença de linfonodos positivos aumentando o risco de morte em mais de três em todos os estádios e em quatro vezes em estágio IB1.

O estado ganglionar constitui o fator prognóstico mais importante na avaliação pós-operatória destas pacientes. Muitos estudos mostram que o estado ganglionar tem fortes implicações na sobrevida. No estágio IB1 a sobrevida aos 5 anos é de 85% a 90% quando os gânglios são negativos, mas diminui significativamente na presença de linfonodos positivos. O tamanho da lesão tem sido demonstrado como um fator independente na sobrevida, com sobrevidas de aproximadamente 90% em lesões iguais ou inferiores a 2 cm, em contraste com sobrevidas de 60% para lesões maiores que 2 cm. A profundidade de invasão também influencia a sobrevida, diminuindo significativamente com profundidades de invasão superiores a 10 mm. O significado da invasão dos espaços linfovasculares é controverso e muitos estudos apontam que este fator prognóstico é mais um indicador preditivo de metástases ganglionares do que um fator independente preditivo

da sobrevida. Existe, também, controvérsia quanto ao tipo e grau histológico como fatores prognósticos <sup>(28-34)</sup>.

Ao analisarmos a associação entre fatores histopatológicos e metástases em linfonodos, encontramos relação positiva entre essas e tumores com mais de 2 cm, presença de invasão dos espaços linfovasculares e invasão estromal  $\geq 10$  mm, igualmente nas pacientes com idade menor e idade igual ou maior à 40 anos, enquanto que tipo e grau de diferenciação não demonstraram relação.

Tem sido descrito que a incidência absoluta e relativa de adenocarcinomas de colo tem aumentado, particularmente em mulheres com menos de 35 anos <sup>(35)</sup>. Encontramos uma ligeira tendência à maior incidência desse tipo histológico em pacientes com menos de 40 anos (23% versus 13,3%), porém não estatisticamente significativa. A média de idade foi de 43,4 anos para tumores epidermóides e 40,4 para adenocarcinoma ( $P=0,056$ ). Não é claro se existe uma real diferença na sobrevida entre os tipos histológicos, sendo descrito maior incidência de metástases em linfonodos (31,6% versus 14,8%) em adenocarcinoma se comparado com carcinoma escamoso com estágio e tamanho do tumor semelhantes <sup>(36, 37)</sup>. Nosso estudo demonstrou uma incidência de metástase em linfonodos semelhantes nos dois tipos histológicos, assim como para os diferentes graus de diferenciação nos dois grupos de faixa etária. Protocolos de tratamento do carcinoma escamoso cervical não dependem do grau histológico, e o grau pode não estar relacionado ao prognóstico <sup>(38, 39)</sup>.

O diâmetro do tumor correlaciona-se fortemente com o prognóstico em pacientes tratadas com cirurgia <sup>(31, 38, 40)</sup> ou radioterapia <sup>(41, 42)</sup>. Nosso estudo demonstrou uma maior incidência de metástases em linfonodos nas pacientes com tumores maiores do que 2 cm, tanto no grupo de idade menor de 40 ( $P=0,003$ ), como no grupo com idade igual ou maior de 40 anos ( $P<0,001$ ).

A importância da invasão dos espaços linfovasculares como um fator de risco independente é controverso. Ao avaliarmos sua associação com a presença de metástases em linfonodos, encontramos uma incidência de 35,8% e 31,8% quando havia invasão linfovascular nas mulheres com menos e com mais de 40 anos, respectivamente. Um estudo de revisão da literatura demonstrou que apenas 3 de 25 estudos encontraram que a invasão linfovascular era um fator de risco independente afetando a sobrevida em pacientes com câncer de colo inicial e concluíram que a significância prognóstica da invasão linfovascular era questionável <sup>(43)</sup>. Outro estudo demonstrou que pacientes com IELV em biópsia pré-operatória tem maior risco de metástases em linfonodos no momento da histerectomia radical, devendo ser considerado as implicações no tratamento <sup>(44)</sup>.

Segundo Delgado *et al.* <sup>(31)</sup>, a sobrevida é fortemente correlacionada com a profundidade de invasão do estroma em tumores escamosos estágio I: 86 a 94% para menos de 10 mm; 71 a 75% para 11 a 20 mm e 60% para 21 mm ou mais. Encontramos também uma associação significativamente

positiva entre tumores com invasão estromal maior de 10 mm e metástases em linfonodos.

O estudo representa a experiência de uma instituição com pacientes com estádios iniciais de câncer de colo de útero tratadas com cirurgia radical. São limitações do estudo a sua natureza retrospectiva, o relativo pequeno número de pacientes incluídas e a impossibilidade de reunir todas as informações patológicas pertinentes de todas as pacientes estudadas.

A maior incidência de fatores histopatológicos de pior prognóstico, representando um tumor mais agressivo no momento da apresentação em pacientes jovens, pode não ter sido encontrada nesse estudo pela existência de outros fatores que não patológicos, talvez comportamentais, virais ou imunológicos, que possam estar influenciando o pior desfecho em pacientes jovens. Observou-se, porém, uma ligeira tendência a maior incidência de metástase em linfonodos nas pacientes mais jovens.

Em conclusão, os fatores clínicos e histopatológicos em pacientes com estádios iniciais de câncer do colo uterino tratadas com cirurgia radical eram similares entre mulheres com menos e com mais de 40 anos de idade.

A associação entre o maior tamanho tumoral, a presença de invasão dos espaços linfovasculares e a invasão estromal  $\geq 10$  mm com metástases linfonodais foi demonstrada com resultados estatisticamente significativos em ambos os grupos de idade, corroborando a importância prognóstica desses fatores histopatológicos no câncer de colo uterino em estádios iniciais.

## REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Vigilância do Câncer. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. 2007 [[www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)].
2. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007;7:164.
3. Lybeert ML, Meerwaldt JH, van Putten WL. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol*. 1987 Jun;9(2):147-51.
4. Gynning I, Johnsson JE, Alm P, Trope C. Age and prognosis in stage Ib squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):18-26.
5. Elliott PM, Tattersall MH, Coppleson M, Russell P, Wong F, Coates AS, et al. Changing character of cervical cancer in young women. *BMJ*. 1989 Feb 4;298(6669):288-90.
6. Dattoli MJ, Gretz HF, 3rd, Beller U, Lerch IA, Demopoulos RI, Beckman EM, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Jul;17(1):41-7.
7. Maddux HR, Varia MA, Spann CO, Fowler WC, Rosenman JG. Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Sep;19(3):701-6.
8. Clark MA, Naahas W, Markert RJ, Dodson MG. Cervical cancer: women aged 35 and younger compared to women aged 36 and older. *Am J Clin Oncol*. 1991 Aug;14(4):352-6.
9. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol*. 1992 Feb;44(2):123-30.
10. Robertson D, Fedorkow DM, Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation G. Age is prognostic variable in cervical squamous cell carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993;14(4):283-91.
11. Carmichael JA, Clarke DH, Moher D, Ohlke ID, Karchmar EJ. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Feb;154(2):264-9.
12. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 6;296(6619):386-91.
13. Spanos WJ, Jr., King A, Keeney E, Wagner R, Slater JM. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1989 Oct;35(1):66-8.

14. Junor EJ, Symonds RP, Watson ER, Lamont DW. Survival of younger cervical carcinoma patients treated by radical radiotherapy in the west of Scotland 1964-1984. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 May;96(5):522-8.
15. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. 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.
16. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999 May;73(2):177-83.
17. Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T, Fujii T, Kawamura M, Mochizuki T, et al. Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2004 Dec;9(6):503-9.
18. Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
19. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Jan;10(1):42-52.
20. Smales E, Perry CM, Ashby MA, Baker JW. The influence of age on prognosis in carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Aug;94(8):784-7.
21. Russell JM, Blair V, Hunter RD. Cervical carcinoma: prognosis in younger patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Aug 1;295(6593):300-3.
22. Stellato G, Tikkala L, Kajanoja P. Invasive cervical carcinoma in patients aged 35 or younger. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1992;13(6):490-3.
23. Mann WJ, Jr., Levy D, Hatch KD, Shingleton HM, Soong SJ. Prognostic significance of age in stage I carcinoma of the cervix. *South Med J*. 1980 Sep;73(9):1186-8.
24. Futoran RJ, Nolan JF. Stage I carcinoma of the uterine cervix in patients under 40 years of age. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Jul 15;125(6):790-7.
25. Bolli JA, Maners A. Age as a prognostic factor in cancer of the cervix: the UAMS experience. *J Ark Med Soc*. 1992 Jul;89(2):79-83.
26. Pricop M, Bild E, Bordeianu C, Butnaru M, Caranfil R, Bucsa T. [Cancer of the cervix uteri in young people]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1992 Jan-Jun;96(1-2):11-8.
27. Ward BG, Shepherd JH, Monaghan JM. Occult advanced cervical cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 May 4;290(6478):1301-2.
28. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Jul;10(4):305-12.

29. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999 Dec;75(3):328-33.
30. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995 Jul;5(4):250-6.
31. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990 Sep;38(3):352-7.
32. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1998 Mar;68(3):220-5.
33. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1948-55.
34. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2196-202.
35. Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002 Oct;21(4):314-26.
36. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995 Oct;59(1):38-44.
37. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Aug;26(5):464-7.
38. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999 Aug;74(2):245-51.
39. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1992 Apr 1;69(7):1750-8.
40. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1991 Nov;43(2):108-12.

41. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Apr 30;29(1):9-16.
42. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2796-806.
43. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):525-9.
44. Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Jr., Ramirez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):12-5.



## ANEXO I – INSTRUMENTO DE PESQUISA

BANCO DE DADOS

Nº \_\_\_\_ / \_\_\_\_

1) Indentificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

End: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

2) Data da Cirurgia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3) D.N.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 4) Idade (na cirurgia): \_\_\_\_ anos

5) Diagnóstico: (1) Biópsia (2) Cone - Se cone – Tamanho do tumor: \_\_\_\_ cm.

6) Histologia (biópsia ou cone):

(1) Escamoso	(2) Adenocarcinoma	(3) Adenoescamoso
(4) Glassy Cells	(5) Tu neuroendócrinos	(6) Outros tu epiteliais _____

7) Estádio clínico: (1) IA1 (2) IA2 (3) IB1 (4) IB2 (5) IIA

8) Tamanho do tumor (Clínico):

(1) Colposcópico (2) &lt; 2 cm (3) ≥ 2 cm - &lt; 4 cm (4) ≥ 4 cm

9) Tipo de cirurgia:	(1) W. Meigs	(2) Laparoscóp/vaginal	(3) Convertida p/W.M.
	(4) Traquelect. Radical	(5) Abortada	(6) HAT

10) Histologia (peça):

(1) Escamoso	(2) Adenocarcinoma	(3) Adenoescamoso
(4) Glassy Cells	(5) Tu neuroendócrinos	(6) Outros tu epiteliais _____
(7) Tu ausente		

11) Tamanho do tumor (patológico): \_\_\_\_ cm. # Se tumor ausente - 00.

12) Grau histológico: (1) um (2) dois (3) três (4) indeterminado

13) Invasão linfovascular: (1) sim (2) não

14) Invasão estromal: \_\_\_\_ mm

15) Invasão de paramétrios: (1) sim (2) não

16) Invasão de margens: (1) sim (2) não

17) Nº de gânglios: \_\_\_\_

18) Metástases em gânglios: (1) sim (2) não

19) Ooforectomia: (1) sim (2) não