

BMJ Best Practice

Câncer cervical

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	36
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	44
Nível de evidência	45
Referências	47
Imagens	55
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ Malignidade relacionada ao vírus do papiloma humano (HPV), evitável com vacinação contra HPV, rastreamento e tratamento de displasia de alto grau.
- ◇ O rastreamento do câncer cervical pela citologia cervical (exame de Papanicolau) pode detectar doença pré-invasiva. O teste do HPV também pode ser usado para rastreamento, mas não é recomendado em mulheres com idade inferior a 30 anos.
- ◇ A doença localmente avançada pode se manifestar com sangramento, corrimento, dor ou uropatia obstrutiva.
- ◇ O estadiamento usando os critérios da International Federation of Gynecology and Obstetrics é baseado apenas na avaliação clínica. Quando disponíveis, as modalidades avançadas de exame de imagem (RNM, PET, PET/TC, TC) são usadas para avaliar a extensão local da doença e rastrear metástases, o que pode orientar o planejamento do tratamento.
- ◇ Para a doença microinvasiva recomenda-se o tratamento com conização.
- ◇ Para a doença invasiva em estágio inicial, a cirurgia é recomendada.
- ◇ Para a doença localmente avançada, a quimiorradioterapia é significativamente superior à radioterapia isoladamente.

Definição

O câncer cervical é uma neoplasia maligna da mucosa cervical uterina relacionada com o papilomavírus humano.

Epidemiologia

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, o câncer cervical é a quarta neoplasia maligna mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma estimativa de 530,000 novos casos e 270,000 mortes em 2012.[3] Na Europa, estima-se que ocorreram 58,400 novos casos de câncer cervical em 2012.[4] As taxas de mortalidade mais altas da Europa relacionadas ao câncer cervical são registradas na Romênia (14.2 casos por 100,000 mulheres) e as mais baixas em Malta (1.2 por 100,000 mulheres).[5] Estima-se que, em 2018, haverá 13,240 novos casos de câncer cervical e 4170 mortes nos EUA.[6]

O papilomavírus humano é o fator etiológico mais importante. A incidência do câncer cervical está relacionada com o início precoce da atividade sexual, vários parceiros sexuais, tabagismo, nível socioeconômico baixo, desnutrição, uso de contraceptivos orais e imunossupressão. Entre 2008 e 2012, nos EUA, a incidência aumentou de 3 em 100,000 mulheres com idade entre 20 a 29 anos para um pico de 14 em 100,000 mulheres com idade entre 40 e 49 anos, e declinou gradualmente a partir de então.[7] O rastreamento eficaz com o esfregaço de Papanicolau nos países desenvolvidos reduziu a incidência e a mortalidade em 75% nos últimos 50 anos.

Sessenta por cento dos diagnósticos no mundo desenvolvido ocorrem em mulheres que nunca realizaram rastreamento ou que não foram examinadas nos 5 anos anteriores ao diagnóstico. A incidência é cerca de 35% maior em pacientes negros do que em pacientes brancos nos EUA e a taxa de mortalidade é quase duas vezes maior.[6]

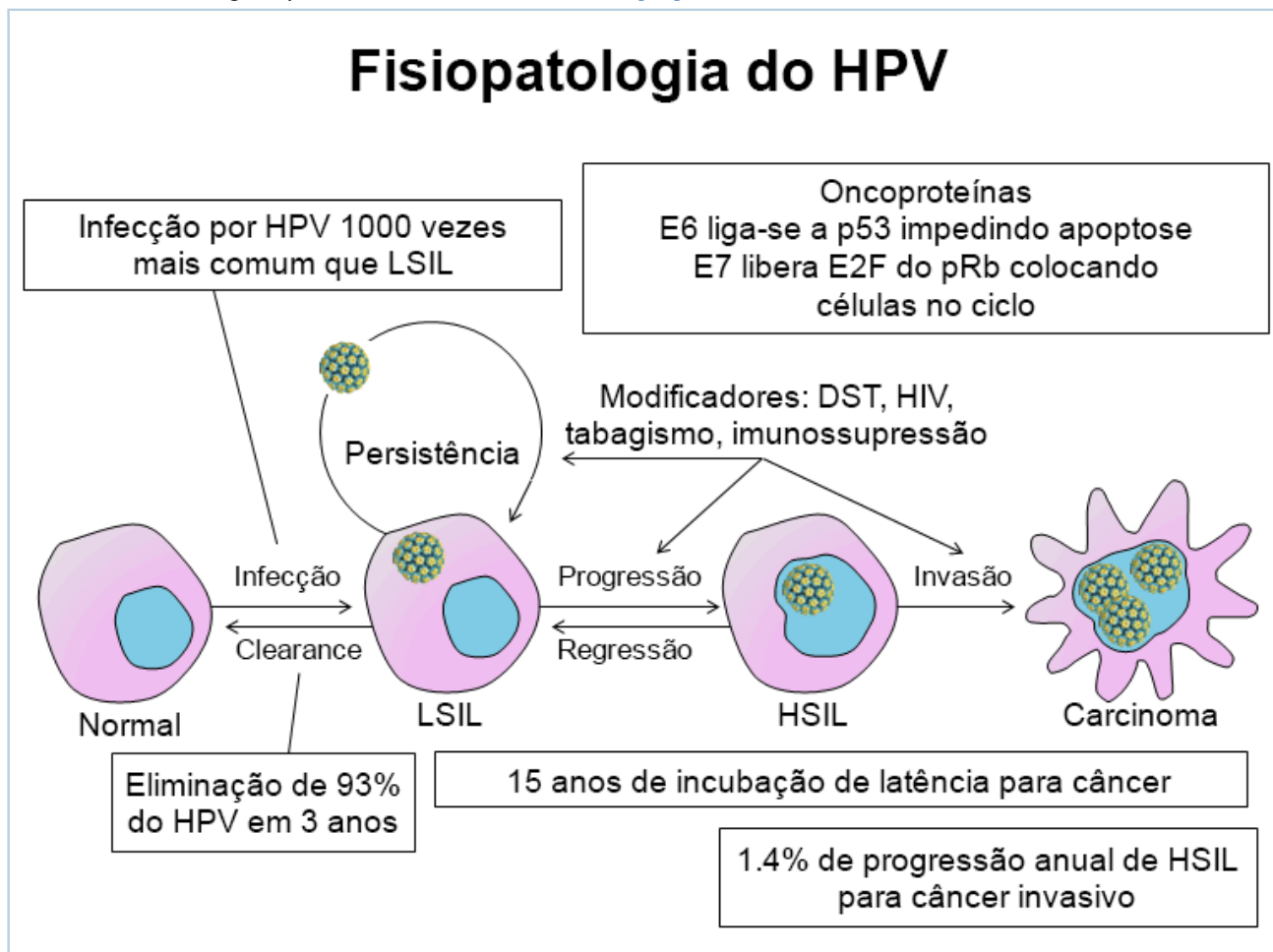
Etiologia

O papilomavírus humano (HPV) é o fator etiológico mais importante, sendo que a maioria dos tumores (99.7%) contém DNA do HPV.[8] O HPV 16 e 18 são os 2 tipos de alto risco mais comuns detectados em mais de 70% das neoplasias malignas. Outros tipos de alto risco incluem 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.[9] [10] A maior incidência da infecção ocorre no final da adolescência até os primeiros anos da terceira década de vida, mas em 80% das pacientes, a infecção se resolve em 12 a 18 meses, com uma duração mediana da infecção de aproximadamente 8 meses. Assim que a infecção se resolve, o risco de câncer cervical volta à linha basal. O câncer cervical pode ocorrer na ausência de infecção por HPV demonstrável, mas é extremamente raro, e o teste de HPV parece ser mais sensível e superior ao rastreamento padrão por esfregaço de Papanicolau.[11]

Fisiopatologia

Nos EUA, a infecção por papilomavírus humano (HPV) é aproximadamente 1000 vezes mais comum que a doença pré-invasiva (neoplasia intraepitelial cervical [NIC]). Em 93% das pacientes o vírus HPV é eliminado pelo sistema imunológico até 3 anos após a infecção. O período de incubação, desde a infecção latente até à manifestação do câncer, é normalmente de 15 anos. As oncoproteínas E6 (que se liga a p53) e E7 (que interage com a proteína retinoblastoma Rb), em conjunto com fatores associados ainda não definidos, geram a NIC como uma proliferação monoclonal (pela perda da regulação do ciclo celular E2F)

para o câncer invasivo. A maior metanálise registrou uma taxa anual de progressão de lesão intraepitelial escamosa de alto grau para câncer invasivo de 1.4%.^[12]



As duas principais oncoproteínas do HPV de alto risco são as E6 e E7, que são integradas no genoma do hospedeiro. A proteína supressora de tumor p53 é inativada pela E6; a E7 compete com o retinoblastoma (pRb) liberando o fator de transcrição E2F, que promove a progressão da célula infectada no ciclo celular, conferindo imortalização [HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau]

Criado pelo BMJ Knowledge Centre com base nas informações de Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, et al. Williams Gynecology, 2nd edition. McGraw-Hill Education. 2012; usado com permissão

Classificação

Subtipos histopatológicos^[1] ^[2]

Não alteram o estadiamento, mas alteram o prognóstico e podem alterar o tratamento:

- Escamosos (80%)
- Adenocarcinomas (15%)
- Adenoescamosos (3% a 5%)
- Raro: células transicionais, neuroendócrino, pequenas células, adenoide cístico, mesonéfrico, adenoma maligno, linfoma, sarcoma.

Prevenção primária

O papilomavírus humano (HPV) é disseminado pelo contato pele a pele; portanto, a prática sexual segura e a contracepção eficaz podem auxiliar na prevenção primária.[20] No entanto, a questão é complexa.[21] [22] Evidências de uma revisão sistemática sugeriram que o uso de um dispositivo intrauterino reduz o risco de câncer cervical, mas esses achados devem ser interpretados com cautela, já que foram feitos estudos antes de uma vacina contra HPV ter sido disponibilizada, os quais incluíram mulheres que não passaram pelo rastreamento regular de câncer cervical.[23]

A vacinação contra HPV pode prevenir infecções por HPV e doenças associadas a esse vírus.[24] [25] [26] [27] [28] A maioria dos cânceres associados ao HPV é causada pelos tipos 16 ou 18 do vírus (aproximadamente 70%), ambos visados pelas vacinas contra HPV.[9] [29]

Três vacinas contra HPV estão atualmente disponíveis no mundo:

- Bivalente (protege contra HPV tipos 16 e 18)
- Quadrivalente (protege contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18)
- 9-valente (protege contra HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).

No Reino Unido, a vacina quadrivalente é oferecida como rotina a meninas de 12 a 13 anos de idade em duas doses fracionadas (com um intervalo de 6 a 24 meses).[30] A partir de 2016, a única vacina contra HPV disponível nos EUA é a 9-valente que protege contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. [CDC: [human papillomavirus - clinician factsheets and guidance](#)]

Nos EUA, a idade recomendada para vacinação é 11 a 12 anos para todos os adolescentes, mas a vacinação pode ser iniciada aos 9 anos de idade. [CDC: [immunization schedule for children and adolescents](#)] [CDC: [immunization schedules for adults](#)] O cronograma de vacinação recomendado consiste em duas injeções intramusculares aos 0 e 6 a 12 meses, quando a vacinação for iniciada antes dos 15 anos de idade, ou três injeções intramusculares aos 0, 1 a 2 e 6 meses, quando a vacinação for iniciada após os 15 anos de idade.

A vacinação contra HPV também é recomendada para os seguintes grupos de pessoas nos EUA: [CDC: [human papillomavirus - clinician factsheets and guidance](#)]

- Mulheres de 13 a 26 anos de idade e homens de 13 a 21 anos de idade, se não tiverem sido adequadamente vacinados quando mais jovens
- As pessoas com 22 a 26 anos de idade que são gays/bissexuais (incluindo homens que fazem sexo com homens), transgêneros ou com certas doenças imunocomprometedoras, se não tiverem sido adequadamente vacinadas quando mais jovens.

A prevenção primária nos grupos socioeconômicos baixos seria útil principalmente devido ao aumento de seu risco, mas a defesa dessa população geralmente negligenciada com pouco acesso aos serviços de saúde tem sido desafiadora.[31]

Rastreamento

Diretrizes

Recomendações para o rastreamento do câncer cervical da National Academy of Medicine dos EUA (anteriormente denominada Institute of Medicine), da United States Preventive Services Task Force, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), da American Cancer Society e da American Society of Clinical Pathology foram todas alinhadas. As recomendações incluem o rastreamento de mulheres com idade entre 21 a 65 anos mediante um exame de Papanicolau a cada 3 anos. Para mulheres entre 30 e 65 anos de idade, recomenda-se o teste conjunto de Papanicolau e de papilomavírus

humano (HPV) a cada 5 anos, como alternativa ao exame de Papanicolau isoladamente a cada 3 anos. O teste conjunto de HPV não é recomendado em mulheres com menos de 30 anos.

O exame de Papanicolau deve ser repetido em 2 a 4 meses se os achados iniciais forem insatisfatórios. Se o teste conjunto resultar em um exame de Papanicolau negativo e um teste de HPV positivo, ambos os testes devem ser repetidos em 12 meses.[44] Se os dois testes forem negativos naquele momento, elas poderão voltar a fazer o rastreamento de rotina. Se o teste de HPV continuar positivo, as mulheres deverão ser encaminhadas para colposcopia. As mulheres com um exame de Papanicolau anormal devem ser avaliadas de forma adequada, independentemente do teste do HPV. É importante ressaltar que as mulheres devem continuar a submeter-se a rastreamento citológico mesmo se tiverem sido imunizadas contra HPV.[47]

O rastreamento primário de HPV de alto risco pode ser considerado como uma alternativa aos métodos de rastreamento de câncer cervical com base em citologia dada a sua eficácia equivalente ou superior.[48] No entanto, não deve ser iniciado antes dos 25 anos de idade.[48] Um teste de HPV de alto risco negativo proporciona maior tranquilização quanto ao baixo risco de displasia de alto grau (neoplasia intraepitelial cervical [NIC] III) em comparação a um exame de Papanicolau negativo. Um novo rastreamento após obtenção de perfil negativo para HPV de alto risco não deve ocorrer antes de 3 anos.

O American College of Physicians (ACP) publicou as seguintes recomendações para rastreamento de câncer cervical em mulheres de risco médio (ou seja, sem história de lesão pré-cancerosa [NIC grau 2 ou uma lesão mais grave] ou câncer cervical; sem imunocomprometimento; e sem exposição in-utero ao dietilestilbestrol):[49]

- Mulheres de risco médio com idade inferior a 21 anos não devem ser rastreadas. O rastreamento de mulheres com risco médio deve ser iniciado aos 21 anos com citologia uma vez a cada 3 anos (e não com mais frequência).
- O teste de HPV não deve ser realizado em mulheres de risco médio com menos de 30 anos.
- O teste conjunto de citologia e HPV pode ser realizado a cada 5 anos em mulheres de risco médio com 30 anos ou mais, se houver preferência por um rastreamento menos frequente.
- O rastreamento deve ser interrompido em mulheres com risco médio acima de 65 anos caso apresentem três testes citológicos negativos consecutivos ou dois testes citológicos mais HPV negativos no espaço de 10 anos, tendo sido o teste mais recente realizado há menos de 5 anos
- As mulheres de risco médio de qualquer idade não devem ser rastreadas para câncer cervical caso tenham feito histerectomia com remoção do colo uterino.

O ACP também não recomenda a execução de exames físicos de rastreamento pélvico em não gestantes assintomáticas adultas.[50] [51] O exame de rastreamento de câncer cervical deve ser limitado à inspeção visual do colo uterino e swabs cervicais para câncer e papilomavírus humano (HPV); não deve incluir um exame pélvico completo.

A ASCCP identificou os seguintes cenários nos quais o rastreamento é desnecessário:[52]

- A citologia vaginal e o rastreamento de HPV não devem ser executados em mulheres que fizeram histerectomia que incluiu remoção do colo uterino, a menos que a histerectomia tenha sido por displasia cervical de alto grau ou câncer.
- Os exames de Papanicolau ou o rastreamento de HPV não devem ser conduzidos em mulheres imunocompetentes com menos de 21 anos de idade.
- Os testes de rastreamento não devem ser solicitados para tipos de HPV com baixo risco.
- Exames de Papanicolau ou rastreamento de HPV não devem ser realizados todos os anos em mulheres imunocompetentes e que tenham apresentado anteriormente resultados negativos na triagem. A ASCCP recomenda que um intervalo de rastreamento de 3 anos pode ser mais adequado.

O teste de HPV identifica a maioria, mas não todos, os subtipos de alto risco do HPV. Quatro testes de HPV foram aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para uso em teste conjunto com o

exame de Papanicolau. No entanto, o teste de HPV tem desvantagens, como o aumento do número de encaminhamentos desnecessários e o uso de intervenções posteriores (por exemplo, colposcopia e biópsia) com benefícios incertos em longo prazo.[33] Além disso, o teste de HPV não demonstrou benefício em relação à mortalidade. Estudos longitudinais prospectivos são aguardados para avaliar completamente as estratégias modernas de rastreamento.

Mulheres com idades entre 24 anos e meio e 64 anos são elegíveis para o rastreamento cervical no Reino Unido.[53] O primeiro convite para rastreamento deve ser enviado aos 24 anos e meio de idade, de forma a garantir que as mulheres passem pela primeira vez no rastreamento quando estiverem fazendo 25 anos. Após uma solicitação inicial aos 24 anos e meio de idade, o rastreamento ocorrerá uma vez a cada 3 anos até os 49 anos de idade.[53] A frequência do rastreamento é reduzida para uma vez a cada 5 anos entre as idades de 50 e 64 anos.

Possíveis resultados do Papanicolau (sistema Bethesda)

O sistema de Bethesda de 1988,[37] atualizado em 2001[34] e 2014,[35] forneceu a terminologia para relatar os resultados da citologia cervical.

- Normal (negativo para lesão intraepitelial ou malignidade)
- Alteração das células epiteliais
 - Carcinoma de células escamosas
 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
 - Células escamosas atípicas; não se pode descartar a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H)
 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); consistente com infecção por HPV e possível achado histológico de NIC-1
 - HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau); a citologia de HSIL sugere displasia moderada, carcinoma in situ ou NIC-II e -III à biópsia
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Célula glandular
 - Células glandulares atípicas (CGA); podem ser endocervicais, endometriais ou células glandulares
 - CGA, favorecem neoplasia
 - Adenocarcinoma in situ (ACIS) endocervical
 - Adenocarcinoma.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 62 anos com pouco acesso a serviços de saúde apresenta cansaço, perda de peso e dor pélvica, com uma massa exofítica ao exame pélvico e insuficiência renal.

Caso clínico #2

Uma mulher de 46 anos apresenta-se para fazer um exame ginecológico de rotina. Apresenta uma história de relações sexuais sem proteção com vários parceiros e é fumante. O esfregaço de Papanicolau é anormal.

Outras apresentações

É muito comum o câncer cervical ocorrer sem sintomas e ser identificado no rastreamento com o esfregaço de Papanicolau. Outra apresentação comum é a presença de sangramento, corrimento, dor ou uropatia obstrutiva.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença em estágio inicial é, com frequência, assintomática. As lesões pré-invasivas são geralmente encontradas somente depois do exame de rastreamento de câncer cervical (esfregaço de Papanicolau ou citologia em meio líquido).[32] O teste de papilomavírus humano (HPV), isoladamente ou em combinação com citologia cervical, parece ser mais sensível e superior ao rastreamento por esfregaço de Papanicolau padrão.[11] [33] No entanto, o teste de HPV aumenta o número de resultados positivos, encaminhamentos desnecessários, e o uso de intervenções a jusante, como colposcopia e biópsia, com benefício de longo prazo incerto.[33]

A abordagem diagnóstica em pacientes assintomáticos depende dos achados de um esfregaço de Papanicolau de rotina, conforme descrito a seguir.

Possíveis resultados do esfregaço de Papanicolau

Sistema Bethesda[34] [35]

- Normal (negativo para lesão intraepitelial ou malignidade)
- Alteração das células epiteliais
 - Carcinoma de células escamosas
 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
 - Células escamosas atípicas; não se pode descartar a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H)
 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); consistente com infecção por HPV e possível achado histológico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)-1

- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); a citologia de HSIL sugere displasia moderada, carcinoma in situ ou NIC-II e -III à biópsia
- Carcinoma de células escamosas.
- Célula glandular
 - Células glandulares atípicas (CGA); podem ser endocervicais, endometriais ou células glandulares
 - CGA, favorecem neoplasia
 - Adenocarcinoma in situ (ACIS) endocervical
 - Adenocarcinoma.

Esfregaços de Papanicolau anormais

Alterações das células epiteliais no esfregaço de Papanicolau:[35]

- ASC-US
- ASC-H
- CGA.

ASC-US é, sem dúvida, a anormalidade mais comum, representando dois terços dos esfregaços de Papanicolau anormais.

- ASC-US deve levar à realização do teste de HPV reflexo
- ASC-US, positivo para HPV deve ser encaminhado para colposcopia
- ASC-US, negativo para HPV pode ser acompanhado durante 1 ano.

CGA deve levar à seguinte conduta:

- Colposcopia
- Curetagem endocervical
- Amostragem endometrial

As pacientes com 40 anos ou mais com células endometriais no esfregaço de Papanicolau precisarão fazer uma biópsia do endométrio se CGA persistir e a paciente estiver sob risco de câncer de endométrio. A presença de CGA também está associada a um risco alto e persistente de câncer cervical por até 15 anos, particularmente adenocarcinoma cervical.[36]

Os seguintes resultados de esfregaço de Papanicolau são sugestivos de displasia ou neoplasia subjacente e devem ser investigados conforme abaixo:[37]

- LSIL: o risco de neoplasia subjacente é baixo, e a avaliação adicional baseia-se na idade e no status do HPV
- HSIL: o risco de câncer cervical invasivo é substancial, e recomenda-se a avaliação com colposcopia
- Carcinoma de células escamosas: realizar biópsia para confirmar doença invasiva
- ACIS: realizar biópsia para confirmar doença não invasiva
- Adenocarcinoma: realizar biópsia para confirmar doença invasiva.

Manifestação sintomática

A doença localmente avançada pode se manifestar com sintomas como dor na pelve, dispareunia, sangramento pós-coito, corrimento vaginal mucoso ou purulento, sangramento vaginal anormal, dor pélvica ou nas costas e menorragia ou sangramento vaginal anormal. Uma massa cervical ou um sangramento cervical pode ser revelado no exame vaginal ou especular.

Na doença sintomática, todas as pacientes devem fazer colposcopia e biópsia na investigação inicial. Exames adicionais para definir o estágio da doença e identificar complicações são realizados, quando indicados.

Colposcopia e biópsia

Indicadas para displasia ou malignidade no esfregaço de Papanicolau ou sintomas que sugerem doença mais avançada. A colposcopia pode mostrar vascularidade anormal, branqueamento com ácido acético, dispareunia ou lesões exofíticas visíveis. A biópsia estabelece o diagnóstico e confirma a doença invasiva antes do tratamento.

Nos EUA, diretrizes recomendam que mulheres de 21 a 65 anos devem fazer o exame de Papanicolau a cada 3 anos.[38] [US Preventive Services Task Force: cervical cancer screening] O intervalo de rastreamento pode ser aumentado a cada 5 anos nas mulheres entre 30 e 65 anos de idade que fazem conjuntamente o exame de Papanicolau e o teste de HPV. O teste conjunto de HPV não deve ser realizado em mulheres com menos de 30 anos. O intervalo de rastreamento foi elaborado para minimizar os danos causados pelo tratamento de anormalidades cervicais transitórias associadas à infecção por HPV; análises de decisão sugerem que o número de pacientes que precisam ser submetidos à colposcopia será reduzido pela metade.[39]

Estadiamento

Os critérios da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) são utilizados para estadiamento depois que o diagnóstico de câncer invasivo tiver sido confirmado na biópsia. O estadiamento FIGO só permite a avaliação clínica. Isto preserva a utilização do sistema de estadiamento no mundo inteiro, já que os pacientes nos países de baixa renda frequentemente não têm acesso a modalidades de imagem avançadas (por exemplo, ressonância nuclear magnética [RNM] pélvica, tomografia por emissão de pósitrons [PTE]/tomografia computadorizada [TC]) ou serviços cirúrgicos.

Dentro do sistema FIGO, o estadiamento se baseia nos achados do exame físico, colposcopia e resultados da biópsia. Os seguintes estudos também são permitidos se houver sinais ou sintomas sugerindo disseminação local ou metastática (por exemplo, obstrução renal, invasão colorretal ou da bexiga): radiografia torácica, pielograma intravenoso, ultrassonografia renal, proctoscopia, cistoscopia, enema de bário e exame sob anestesia.[40]

Testes subsequentes para prognóstico e orientação de tratamento

Teste subsequentes a serem realizados para prognóstico e orientação do tratamento incluem hemograma completo, testes laboratoriais de função renal e hepática e radiografia torácica (se não tiverem sido feitos durante o estadiamento). Esses testes podem rastrear anemia decorrente de sangramento, insuficiência renal decorrente de obstrução ureteral e envolvimento hepático ou pulmonar, respectivamente.

Quando disponível, o uso de modalidades de imagem avançadas (por exemplo, RNM pélvica, PET, PET/TC e TC) é incentivado pelo FIGO para avaliar a propagação local/metastática e ajudar no planejamento do tratamento. No entanto, os achados desses estudos de imagem podem não ser incorporados ao estágio FIGO. RNM, PET e PET/TC são particularmente úteis na orientação do tratamento cirúrgico ou de radiação, bem como no monitoramento da resposta ao tratamento em pacientes com doença volumosa local ou metastática.[40] A TC pode ser considerada um substituto quando essas modalidades de imagem não estiverem disponíveis.

Teste de antígeno sérico

O antígeno do carcinoma de células escamosas (Ag CCE), o antígeno polipeptídico tecidual, o antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno oncofetal (CA)-125 e CYFRA21-2 podem estar correlacionados ao volume e à atividade da doença, mas não existem dados sobre sensibilidade e especificidade, de modo que eles raramente são usados para orientar o tratamento e não são recomendados para uso como marcadores tumorais.

Fatores de risco

Fortes

infecção por papilomavírus humano (HPV)

- O HPV 16 e 18 são os 2 tipos de alto risco mais comuns. Outros tipos de alto risco incluem 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.[9] [10] Os polimorfismos do hospedeiro e o estado de saúde geral (desnutrição, tabagismo, vírus da imunodeficiência humana [HIV], imunossupressão crônica) interagem com esse fator de risco.[13]

faixa etária

- Entre 2008 e 2012, nos EUA, a incidência aumentou de 3 em 100,000 mulheres com idade entre 20 a 29 anos para um pico de 14 em 100,000 mulheres com idade entre 40 e 49 anos, e declinou gradualmente a partir de então.[7]

vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A incidência continua aumentando apesar da terapia antirretroviral altamente ativa.[14]

início precoce da atividade sexual (menos de 18 anos)

- Acredita-se que aumenta o risco de ISTs, incluindo a infecção por HPV.

múltiplos parceiros sexuais

- Acredita-se que aumenta o risco de ISTs, incluindo a infecção por HPV.

tabagismo

- O tabagismo é considerado como um fator de risco independente e está associado a um aumento significativo do risco de carcinoma de células escamosas (risco relativo = 1.50), mas não de adenocarcinoma.[15] [16] [17]

imunossupressão

- O risco de câncer cervical é maior nas pacientes que são imunossuprimidas.

Fracos

todas as outras ISTs

- O HPV é a única infecção com associação específica ao câncer cervical; no entanto, a história de qualquer IST está associada a um aumento do risco de câncer cervical.

uso de pílula contraceptiva oral

- Associado ao aumento do risco de adenocarcinoma, mas também de câncer cervical como um todo.[15]

elevada paridade

- Mecanismo pouco claro, possivelmente relacionado à associação de uma maior probabilidade de infecção por HPV por exposição sexual aumentada.[15]

parceiro masculino incircunciso

- Descrito como um fator de risco fraco na literatura; os detalhes do mecanismo são pouco claros.[15]

subnutrição de micronutrientes

- Não se sabe se a suplementação oferece algum benefício.[18]

folato sérico baixo

- Não se sabe se a suplementação oferece algum benefício.[18]

níveis baixos das vitaminas C e E

- Não se sabe se a suplementação oferece algum benefício.[19]

abuso de álcool

- Acredita-se que aumenta o risco de exposição às IST.

condição socioeconômica baixa

- Risco multifatorial envolvido nessa associação; pode incluir o início precoce da atividade sexual, aumento do risco de IST, aumento do risco de elevada paridade e aumento do risco de desnutrição.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os aspectos principais incluem idade entre os 45 e 49 anos, infecção por papilomavírus humano (HPV), vários parceiros sexuais, início precoce da atividade sexual (menos de 18 anos) e imunossupressão.

abnormal vaginal bleeding (comum)

- Sugere doença mais avançada.

sangramento pós-coito (comum)

- Sugere doença mais avançada.

dor pélvica, dispareunia (incomum)

- Sugere doença mais avançada.

massa cervical (incomum)

- No exame vaginal.

sangramento cervical (incomum)

- No exame vaginal ou inspeção com espéculo.

Outros fatores de diagnóstico**corrimento vaginal mucoso ou purulento (comum)**

- Sugere doença mais avançada.

obstrução renal, vesical ou intestinal (incomum)

- Sugere doença mais avançada.

dor óssea (incomum)

- Pode sugerir metástases ósseas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
exame vaginal ou especular <ul style="list-style-type: none"> • A massa pode ser diretamente visualizada ou sangramento cervical pode ser observado. 	pode revelar massa ou sangramento.
colposcopia <ul style="list-style-type: none"> • Critérios de diagnóstico principais: vascularidade anormal, alteração para branco após aplicação de ácido acético ou lesões exofíticas evidentes. 	o resultado pode ser anormal
biópsia <ul style="list-style-type: none"> • Confirma o diagnóstico histologicamente e identifica o subtipo. 	o resultado pode ser anormal
teste de papilomavírus humano (HPV) <ul style="list-style-type: none"> • O teste do HPV é indicado com um esfregaço de Papanicolau atípico (ASC-US – células escamosas atípicas de significado indeterminado). As pacientes com ASC-US que são positivas para HPV devem ser encaminhadas para colposcopia. • As pacientes com ASC-US que são negativas para HPV são acompanhadas durante 1 ano. • A displasia genuína não garante o teste, pois ela é frequentemente positiva para HPV. 	podem ser positivos ou negativos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina (Hb) <120 g/L (12 g/dL) suspeita de sangramento significativo. 	pode apresentar anemia
teste da função renal <ul style="list-style-type: none"> A creatinina elevada pode sugerir envolvimento ou obstrução do sistema renal. 	pode estar elevada
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> A fosfatase alcalina elevada pode sugerir envolvimento do fígado ou dos ossos. 	pode estar elevada
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Lesões arredondadas ou com cavitação, que sugerem possíveis lesões metastáticas, podem apoiar o estadiamento. Solicitar em pacientes com doença invasiva ou metastática.[40] 	pode revelar uma massa
pielograma intravenoso <ul style="list-style-type: none"> Para investigar uma possível obstrução do sistema renal; pode apoiar o estadiamento. 	o resultado pode ser anormal
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> Para investigar uma possível obstrução do sistema renal; pode apoiar o estadiamento. Solicitar em pacientes com doença invasiva ou metastática.[40] 	o resultado pode ser anormal
enema de bário <ul style="list-style-type: none"> Para investigar uma possível compressão da massa no intestino; pode apoiar o estadiamento. 	o resultado pode ser anormal
proctoscopia <ul style="list-style-type: none"> Para investigar uma possível compressão da massa no intestino; pode apoiar o estadiamento. 	pode revelar uma massa
cistoscopia <ul style="list-style-type: none"> Para investigar uma possível compressão da massa na bexiga; pode apoiar o estadiamento. 	pode revelar uma massa
ressonância nuclear magnética (RNM) da pelve <ul style="list-style-type: none"> Quando disponível, usado para avaliar a propagação local/metastática e auxiliar o planejamento do tratamento. No entanto, os achados podem não estar incorporados no estágio da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).[40] [41] Método ideal para avaliar os tecidos adjacentes ao colo uterino (paramétrios e ligamentos).[42] Para envolvimento nodal: sensibilidade de 56%, especificidade de 91%.[42] Para envolvimento parametrial: sensibilidade 97%, especificidade 100%, significativamente mais alto que ao exame físico.[42] 	o resultado pode ser anormal

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons (PET) do corpo inteiro <ul style="list-style-type: none"> Quando disponível, usado para avaliar a propagação local/metastática e auxiliar o planeamento do tratamento. No entanto, os achados podem não estar incorporados no estágio FIGO.[40] [41] Detecção de recorrência: sensibilidade 8%, especificidade 100%, significativamente mais alto que ao exame físico.[43] [Fig-3] 	pode revelar aumento da atividade metabólica nas áreas de envolvimento
tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) do corpo inteiro <ul style="list-style-type: none"> Quando disponível, usado para avaliar a propagação local/metastática e auxiliar o planeamento do tratamento. No entanto, os achados podem não estar incorporados no estágio FIGO.[40] [41] Detecção de envolvimento nodal: sensibilidade de 75%, especificidade de 96%.[44] Detecção de metástases: sensibilidade de 100%, especificidade de 94%.[44] 	pode revelar envolvimento nodal e metástases
TC do tórax/abdome/pelve com contraste intravenoso (IV)/oral <ul style="list-style-type: none"> Uma modalidade de geração de imagens substituta para avaliar a propagação local/metastática e auxiliar no planeamento do tratamento se RNM e PET/TC não estiverem disponíveis. 	pode revelar uma massa

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
infecção por papilomavírus humano (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> Sem massa; sem sangramento anormal; geralmente sem sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV é indicado com um esfregaço de Papanicolau atípico (ASC-US – células escamosas atípicas de significado indeterminado). O termo coilócito se refere à aparência característica das células infectadas por HPV e é patognomônico da presença de HPV. A coilocitose geralmente é recorrente, mas a displasia genuína precisa de investigação adicional e acompanhamento.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pélvica	<ul style="list-style-type: none"> A clamídia e a gonorreia são associadas a febre, dor e corrimento vaginal, mas podem ser assintomáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> O esfregaço de Papanicolau pode ser indeterminado devido a alterações inflamatórias. O teste de clamídia e gonorreia, o esfregaço vaginal, a cultura e o teste de hidróxido de potássio (KOH) podem identificar a infecção.
Cisto Nabothian	<ul style="list-style-type: none"> Dispareunia e massa cística ao exame. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico diferencial no exame clínico.
Hiperplasia glandular	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser um achado no esfregaço de Papanicolau em uma paciente assintomática. Algumas pacientes podem ter sintomas de sangramento uterino volumoso, prolongado, frequente e curto ou irregular. 	<ul style="list-style-type: none"> Células glandulares atípicas no esfregaço de Papanicolau; a biópsia diagnóstica irá diferenciá-las de câncer cervical.
Restos mesonéfricos	<ul style="list-style-type: none"> Dispareunia e massa cística ao exame. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia diagnóstica irá diferenciá-lo de câncer cervical.
Endometriose	<ul style="list-style-type: none"> Dor pélvica, dismenorreia, infertilidade, dispareunia, sangramento anormal e fadiga. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia diagnóstica irá diferenciá-lo de câncer cervical.
Pólipo cervical	<ul style="list-style-type: none"> Sangramento anormal, massa no exame. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia diagnóstica irá diferenciá-lo de câncer cervical.
Mioma cervical	<ul style="list-style-type: none"> Menorragia, massa dolorosa, corrimento anormal e prolapso do mioma. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia diagnóstica irá diferenciá-lo de câncer cervical.

Critérios de diagnóstico

Achados da colposcopia

Os principais critérios diagnósticos incluem:

- Vascularidade anormal
- Alteração branca com ácido acético
- Lesões exofíticas visíveis.

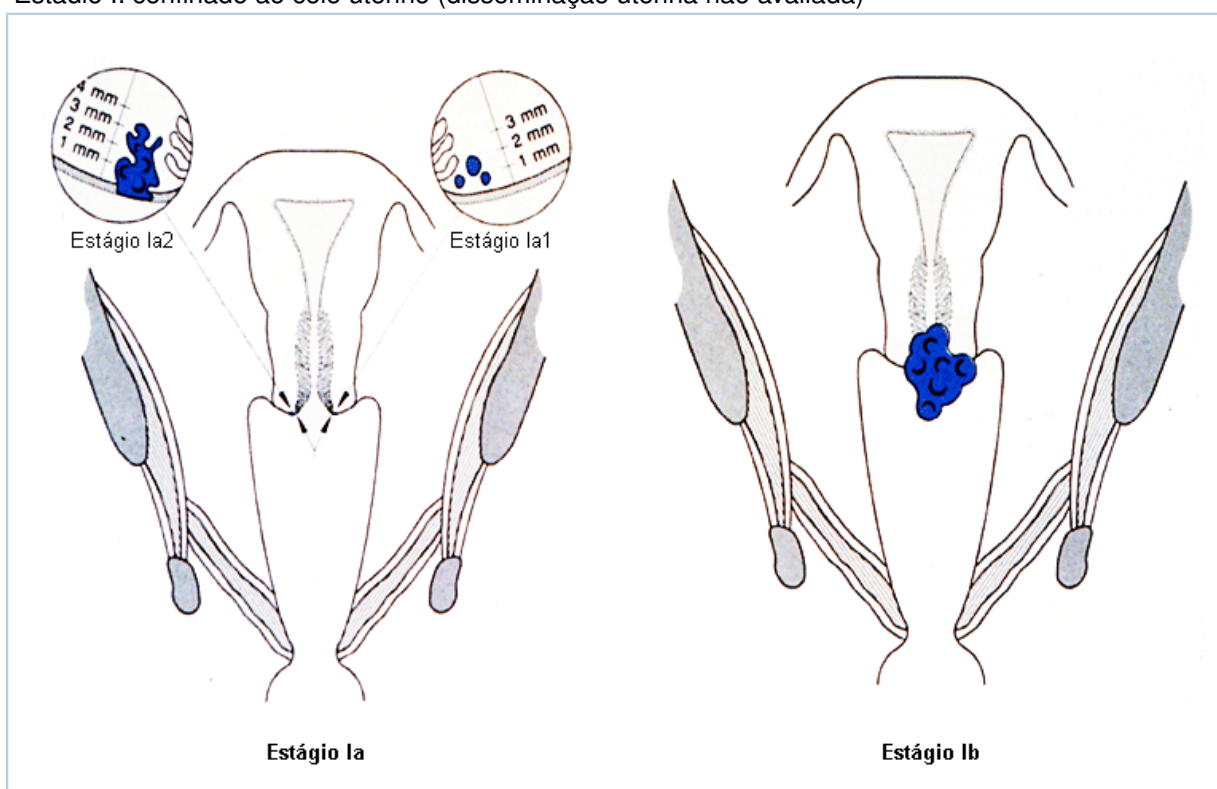
Doença pré-invasiva

A terminologia mais antiga (displasia leve, moderada ou grave) foi substituída por neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para classificação histológica baseada em biópsia.

- NIC I: lesão de baixo grau com alteração celular levemente atípica no terço inferior do epitélio
- NIC II: lesão de alto grau com alterações celulares moderadamente atípicas confinadas a dois terços basais do epitélio
- NIC III: alterações celulares gravemente atípicas que englobam mais de dois terços da espessura epitelial e incluem lesões de espessura total (displasia grave ou carcinoma in situ, CIS)

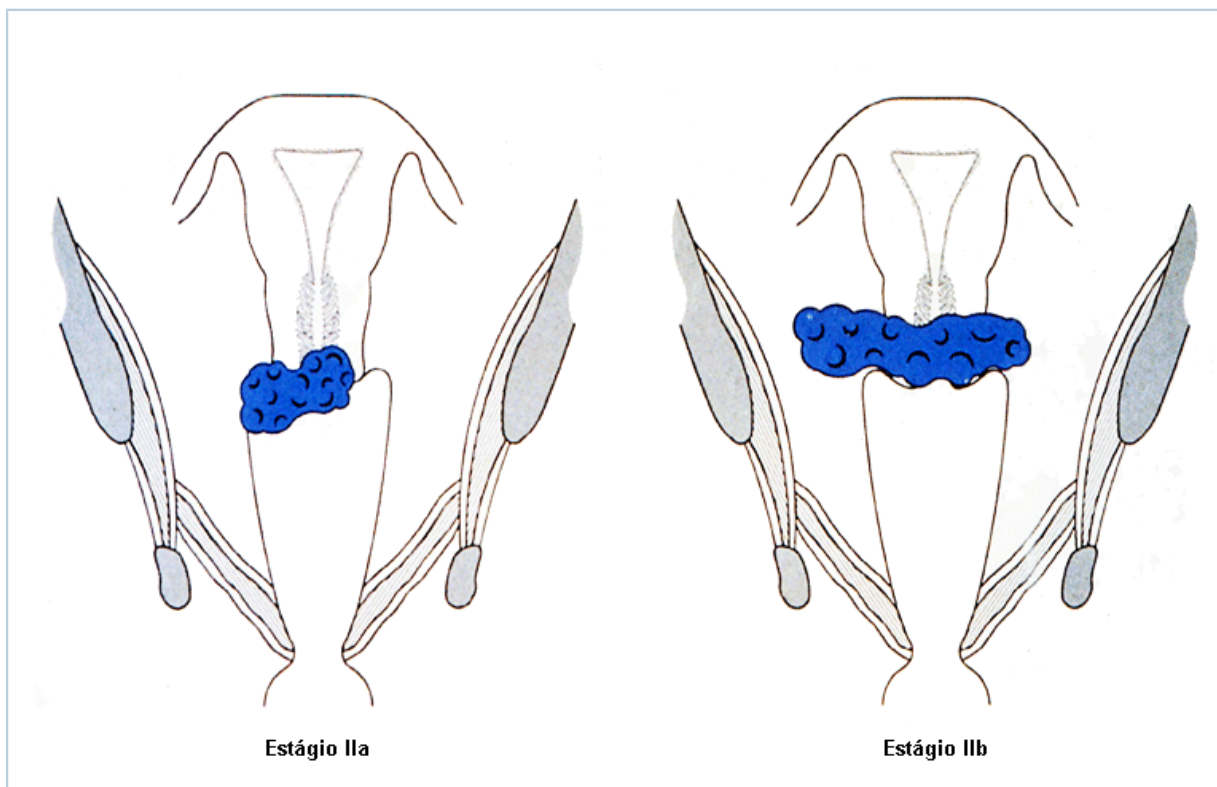
Estadiamento de câncer cervical segundo a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)[45] [46]

- Estádio I: confinado ao colo uterino (disseminação uterina não avaliada)



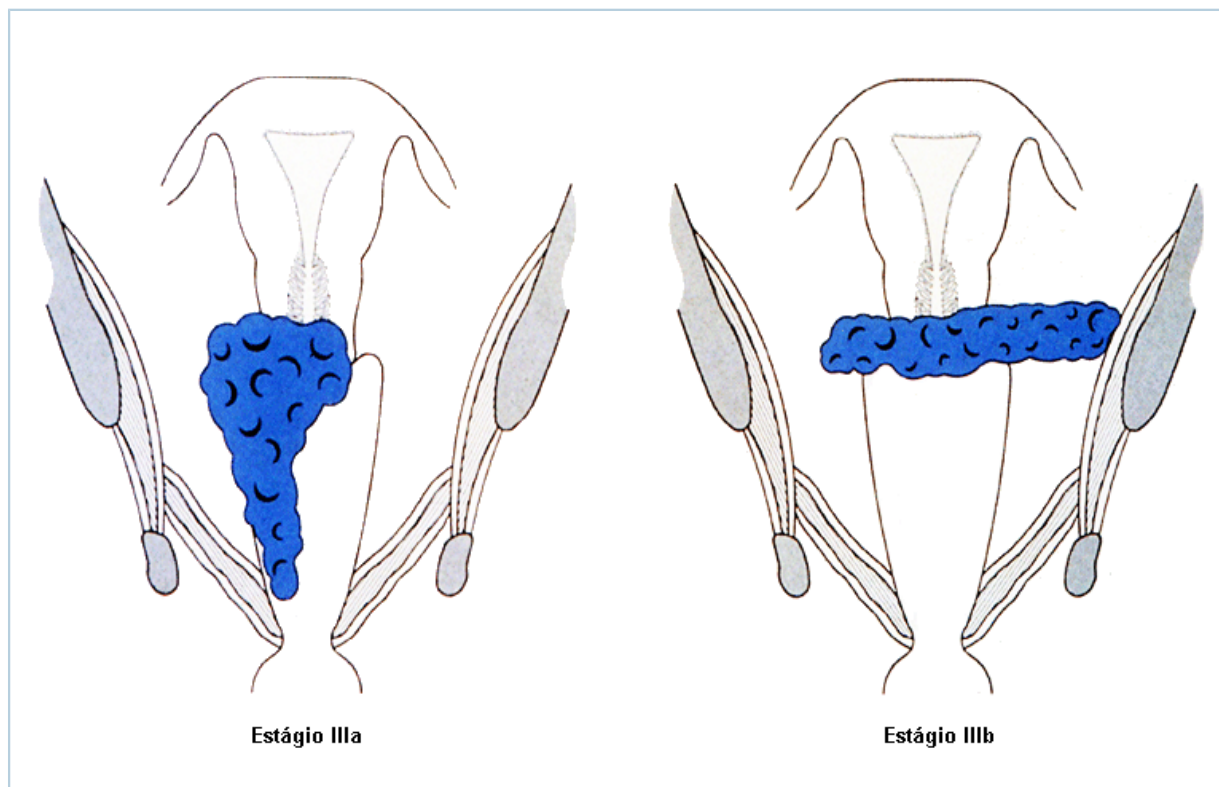
Câncer cervical em estágio I
Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

- Estádio IA: carcinoma invasivo diagnosticado por biópsia
 - Estádio IA1: profundidade da invasão estromal ≤ 3 mm e extensão lateral ≤ 7 mm
 - Estádio IA2: profundidade da invasão >3 e <5 mm com extensão lateral ≤ 7 mm.
- Estádio IB: lesão visível confinada ao colo uterino
 - Estádio IB1: ≤ 4 cm
 - Estádio IB2: >4 cm.
- Estádio II: o câncer invade para além do colo uterino, mas não chega à parede lateral da pelve nem ao terço distal da vagina



Câncer cervical em estágio II
Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

- Estádio IIA: envolvimento vaginal sem envolvimento parametrial óbvio
 - Estádio IIA1: envolvimento vaginal, ≤ 4 cm
 - Estádio IIA2: envolvimento vaginal, >4 cm.
- Estádio III: tumor fixado na parede lateral da pelve, envolvendo o terço inferior da vagina ou associado a insuficiência renal ou hidronefrose



Câncer cervical em estágio III
Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

- Estádio IIIA: envolve o terço inferior da vagina
- Estádio IIIB: extensão até a parede lateral da pelve, insuficiência renal ou hidronefrose
- Estádio IV: o carcinoma se estendeu além da pelve, envolvendo a bexiga ou o reto.
 - Estádio IVA: doença avançada localmente
 - Estádio IVB: metástases extrapélvicas.

Aproximadamente 30% de todos os novos casos de câncer cervical nos EUA são localmente avançados (IIB ou mais).

Estadiamento da International Union Against Cancer

Geralmente é menos usado. O estadiamento T corresponde ao estadiamento da FIGO.

- TX, NX, MX: primário, gânglios ou metástases não avaliados
- N0, M0: Nem envolvimento dos gânglios ou metástases
- N1, M1: Com envolvimento dos gânglios ou metástases
- Tis: Carcinoma in situ.

Abordagem passo a passo do tratamento

As lesões pré-invasivas podem regredir espontaneamente, mas o carcinoma não tratado do colo uterino sempre é fatal. O tratamento do câncer cervical invasivo é feito de acordo com o estágio. Os planos de tratamento baseiam-se nas diretrizes práticas, na experiência local e nos recursos disponíveis, bem como na discussão individual entre a paciente e o médico. Em circunstâncias específicas, talvez seja apropriado ajustar os planos de tratamento caso exista o desejo de preservar o potencial de procriação ou a capacidade funcional. A American Society of Clinical Oncology publicou recomendações globais quanto ao manejo e aos cuidados paliativos de mulheres com diagnóstico de câncer cervical invasivo.[54] Essa diretriz dá recomendações estratificadas por recursos, variando de básicos ou limitados a avançados ou máximos.

O adenocarcinoma está historicamente associado a um pior prognóstico, quando comparado estágio a estágio ao carcinoma de células escamosas, embora os desfechos de sobrevida pareçam ser equivalentes quando os pacientes recebem quimiorradioterapia à base de cisplatina. Por esse motivo, o adenocarcinoma é tratado usando o mesmo paradigma de tratamento, com base no estágio, usado para outros tipos de cânceres.

Estádio IA1: doença microinvasiva

A conização é o método preferido de excisão diagnóstica, mas o procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça pode ser aceitável desde que margens apropriadas, orientação adequada e amostra sem fragmento possam ser obtidas.[55] Com base na preferência do operador, os métodos de conização incluem diatermia de alça, a frio com faca ou excisão a laser. Uma revisão sistemática e uma metanálise revelaram que mulheres com neoplasia intraepitelial cervical apresentam risco basal mais elevado de nascimento pré-termo, e que o tratamento por excisão e ablação aumenta ainda mais esse risco.[56] Além disso, a frequência e a gravidade das sequelas adversas foram maiores com o aumento da profundidade do cone e são maiores para excisão que para ablação.

A linfadenectomia não é necessária para a doença no estágio IA1 na ausência de invasão linfovascular, pois o risco de metástases linfonodais é muito baixo (1%). Para pacientes com a doença no estágio IA1, recomenda-se a dissecação dos linfonodos pélvicos em associação com a biópsia em cone. Os cuidados subsequentes dependerão do envolvimento marginal, e a biópsia em cone poderá ser repetida para margens positivas. Se as margens forem persistentemente positivas, deve-se concluir a histerectomia ou quimiorradiação. Com margens negativas, o acompanhamento cuidadoso é adequado.

Estádio IA2-IIA: doença em estágio inicial

A histerectomia radical com linfadenectomia é preferível à quimiorradiação para pacientes com tumores não volumosos medindo ≤ 4 cm sem envolvimento parametrial (estádio IA2, IB1 e IIA1). Para pacientes com tumores maiores que 4 cm (estádio IB2 e IIA2), a quimiorradiação é preferível à histerectomia radical com linfadenectomia dada a alta probabilidade de que a quimiorradiação pós-operatória será necessária para achados patológicos adversos. Foi demonstrado que a radioterapia adjuvante após histerectomia radical aumenta o risco de morbidade do tratamento sem melhorar a sobrevida livre da doença ou global.[57]

Cenários clínicos adicionais nos quais a cirurgia radical pode ser preferível à quimiorradiação:

- Mulheres na pré-menopausa nas quais a função ovariana pode ser preservada
- Uma massa pélvica não diagnosticada

- Alto risco de toxicidade intestinal com radioterapia (mulheres muito magras ou adesões existentes por causa de doença inflamatória pélvica, endometriose, doença inflamatória intestinal)
- Evitar o risco de malignidade secundária
- Dificuldade em cumprir o cronograma de radioterapia.

A idade não parece ser uma contraindicação significativa para a histerectomia radical. A obesidade mórbida é uma contraindicação relativa para a cirurgia. O risco operatório talvez precise ser considerado junto com os riscos da terapia de segunda linha (quimiorradiação). A quimiorradiação é considerada equivalente à histerectomia para as pacientes com contraindicações à cirurgia.

O tipo de histerectomia radical realizada varia de acordo com o estágio da doença, a intenção (por exemplo, curativa) e a preferência da paciente. A histerectomia radical abdominal aberta é a abordagem cirúrgica padrão.^[55] A HAT radical de Piver classe III com remoção do tecido parametrial e do terço superior da vagina é necessária na maioria dos casos (81% de sobrevida global a 5 anos).^[57] A HAT de Piver classe II (HAT radical modificada) é menos mórbida devido à menor lesão de nervos autonômicos; pode ser associada a uma sobrevida global a 5 anos semelhante à da HAT de Piver classe III, mas geralmente é reservada para lesões muito pequenas (77% de sobrevida).^[57] A histerectomia radical minimamente invasiva (isto é, laparoscópica ou robótica) é uma abordagem cirúrgica alternativa. No entanto, as mulheres (com câncer cervical IA1, IA2 ou IB1) submetidas à cirurgia minimamente invasiva têm taxas menores de sobrevida livre de doença e sobrevida global em comparação com a histerectomia radical abdominal por via aberta.^[58] ^[59] Os médicos devem avaliar os riscos e benefícios potenciais de cada abordagem cirúrgica para cada paciente que necessite de histerectomia radical e aconselhá-las de acordo.^[60]

Depois que as pacientes são submetidas à histerectomia radical, é fundamental avaliar a patologia para orientar as decisões sobre a terapia adjuvante. Se a patologia cirúrgica revelar um pequeno tumor, invasão mínima do estroma e nenhuma invasão do espaço linfovascular (IELV), nenhuma outra terapia será necessária e as pacientes deverão ser monitoradas quanto à recorrência. Se a patologia cirúrgica revelar linfonodos positivos, envolvimento dos paramétrios ou margens positivas, a quimiorradiação pós-operatória será necessária dado o benefício de sobrevida associado em relação a doença de alto risco.^[63] As pacientes com dois ou mais fatores de risco intermediário na patologia (que incluem IELV, invasão estromal profunda e/ou tumores maiores) são candidatas adequadas para a radioterapia pós-operatória, a qual mostrou reduzir o risco de recorrência em 46%.^[64] O benefício da radiação após a cirurgia mostrou ser mais evidente para pacientes com histologia de adenocarcinoma. O papel da quimioterapia concomitante para as pacientes com a doença de risco intermediário está sendo estudado atualmente, embora ela seja comumente utilizada nesse contexto.

Se as pacientes tiverem a doença nos estádios de IA2 a IB1 e a paciente desejar preservar a fertilidade, a traquelectomia radical com linfadenectomia poderá ser considerada em lugar da histerectomia radical para tumores com menos de 2 cm. Esse procedimento parece estar associado a um risco maior, porém aceitável, de recorrência nos relatos retrospectivos.^[65] O tamanho do tumor é, isoladamente, o critério mais importante ao se considerar a cirurgia com preservação da fertilidade, mas outros critérios, como grau, envolvimento do canal endocervical, invasão do espaço linfovascular e critérios de ressonância nuclear magnética (RNM), são cada vez mais considerados. Após a traquelectomia, a perda da gestação no segundo trimestre e o trabalho de parto prematuro são comuns em virtude da fraqueza cervical; uma revisão de 210 mulheres registrou que 17% tiveram filhos nascidos vivos posteriormente.^[66] Se a patologia cirúrgica revelar que as margens da traquelectomia são positivas, deverá ser realizada histerectomia ou quimiorradiação.

Estádio IIB-IVA: doença avançada localmente

Quimiorradioterapia é a terapia de primeira linha para pacientes com doença volumosa em estágio inicial e localmente avançada.¹^[A]^{Evidence} Um alerta do National Cancer Institute (NCI) em 1999 identificou uma grande vantagem de sobrevida para a administração concomitante de quimioterapia com radioterapia. A radioterapia isoladamente não é mais indicada para nenhum paciente com doença de alto risco ou avançada. O anúncio clínico do NCI se baseou em 5 ensaios clínicos de administração simultânea de quimioterapia e radioterapia para câncer cervical patrocinados pelo NCI.^[63] ^[67] ^[68] ^[69]

- Uma revisão sistemática sobre a sobrevida confirmou o benefício absoluto da quimiorradiação para sobrevida global e sobrevida livre de progressão como 16% (intervalo de confiança [IC] de 95% entre 13 e 19) e 12% (IC de 95% entre 8 e 16), respectivamente, com o dobro de toxicidade gastrointestinal aguda em comparação à radioterapia isoladamente.^[70] Espera-se que a toxicidade tardia seja equivalente à quimiorradioterapia concomitante.
- Os benefícios da quimiorradioterapia em comparação com a radioterapia isoladamente também foram confirmados em uma metanálise Cochrane, que incluiu 24 ensaios clínicos nos quais mulheres com a doença nos estádios IB a IVA, segundo a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), foram designadas aleatoriamente para terapia primária com quimiorradioterapia concomitante versus radioterapia isoladamente com ou sem cirurgia, e com ou sem quimioterapia adjuvante adicional.^[71] ²^[C]^{Evidence} Além disso, a quimiorradioterapia à base de cisplatina melhora a sobrevida livre de progressão no longo prazo (estado sem recorrência da doença) e a sobrevida global sem aumento observado na toxicidade tardia.^[72]
- Geralmente, metade dos espécimes cirúrgicos de tumores volumosos contém carcinoma residual após quimiorradiação. A histerectomia extrafascial adjuvante está sendo investigada como potencial terapia, mas não é o padrão de tratamento, pois aumenta a morbidade e não está claro se ela melhora a sobrevida livre de progressão ou a sobrevida global.^[73]
^[Fig-7]
- A cisplatina semanal durante a radioterapia foi estudada de maneira mais abrangente no estágio avançado que na doença em estágio inicial. Até novos estudos serem realizados, dose semanal de cisplatina + radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidades excessivas. A cisplatina não foi comparada diretamente com cisplatina + fluoruracila, embora muitos médicos extrapolem o benefício equivalente do estudo do Gynecologic Oncology Group (GOG) 120.^[72] Muitos médicos suspeitam que um esquema de quimioterapia com 2 medicamentos pode reduzir a mortalidade em comparação com a cisplatina isoladamente, com base em um estudo clínico que mostra a melhora da sobrevida com cisplatina + fluoruracila + radiação versus radiação isoladamente.^[74] Além disso, um estudo internacional de fase III relatou uma vantagem de sobrevida global de 3 anos para administração concomitante de gencitabina, cisplatina e radiação seguida por gencitabina adjuvante associada a cisplatina, em comparação com cisplatina concomitante e radiação isoladamente em pacientes com os estádios IIB a IVA da doença. No entanto, como a combinação foi muito tóxica em pacientes dos EUA em um ensaio clínico de fase I, isso não se tornou um padrão de tratamento.^[75]
- A braquiterapia é um componente integral do tratamento definitivo de câncer cervical localmente avançado e mostrou diminuir as taxas de recorrência e melhorar a sobrevida em comparação à radioterapia por feixe externo isoladamente.^[76] ^[77] ^[78] ^[79]

Estádio IVB: doença metastática

Quimioterapia combinada é o tratamento de primeira linha para doença metastática. As opções incluem:[55]

- Cisplatina ou topotecano com paclitaxel e bevacizumabe
- Cisplatina e paclitaxel
- Carboplatina e paclitaxel com ou sem bevacizumabe
- Cisplatina e topotecano
- Topotecano e paclitaxel
- Cisplatina e gencitabina.

Em pacientes com metástases à distância isoladas passíveis de tratamento local, podem ser consideradas as seguintes opções de terapia: ressecção cirúrgica com ou sem radioterapia por feixe externo (RFE); terapias ablativas locais com ou sem RFE; RFE com ou sem quimioterapia.[55] Quimioterapia adjuvante também pode ser considerada.

Se a quimioterapia combinada falhar ou não for tolerada, a discussão individualizada entre o oncologista, a paciente e a família sobre as metas pessoais de tratamento, a qualidade de vida e a capacidade funcional inicial observadas orientará a decisão sobre a continuidade da terapia. As opções subsequentes incluem quimioterapia com agente único ou inscrição em um ensaio clínico ou cuidados de suporte. Embora a toxicidade aumente quando a quimioterapia com agente único é usada, esse aumento da toxicidade parece não afetar a qualidade de vida.[80] [81] O agente único mais ativo é a cisplatina. Se a cisplatina for contraindicada ou não tolerada, os agentes mais utilizados são: paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, pemetrexede, bevacizumabe ou vinorelbina. As taxas de resposta (redução do tamanho do tumor em mais de 50%) para as opções de monoterapia relatadas variam de 15% a 23%.[82]

Os cuidados de suporte sem nova quimioterapia são uma opção de tratamento alternativa razoável a ser considerada. Os melhores cuidados de suporte envolvem questões físicas, psicológicas, sociais e espirituais. Os desafios clínicos comuns incluem dor, náusea e vômitos, linfedema, obstrução (geniturinária e gastrointestinal) e fístulas.

Pacientes gestantes

Um esfregaço de Papanicolau positivo ou a manifestação aguda de câncer cervical durante a gestação não é comum, mas é importante que os médicos tenham conhecimento disso porque questões emocionais estão envolvidas. Se a paciente desejar prosseguir com a gestação, ela deverá ser submetida a cuidados multidisciplinares e fazer o parto depois das 35 semanas. A cirurgia costuma ser evitada e a radiação é absolutamente contraindicada. A quimioterapia durante o segundo ou terceiro trimestre parece ser segura, mas existem poucos dados sobre o risco de complicações tardias.[83]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

(resumo)

Agudo		(resumo)
estádio IA1 em paciente não gestante: doença microinvasiva		
	1a	excisão local ± dissecação dos linfonodos pélvicos
	adjunto	histerectomia ou quimiorradiação
estádios IA2-IB1 em paciente não gestante: doença em estágio inicial		
■ >2 cm ou não deseja preservar a fertilidade: candidato a cirurgia	1a	histerectomia radical + linfadenectomia
	adjunto	quimiorradiação pós-operatória
■ >2 cm ou não deseja preservar a fertilidade: não candidato a cirurgia	1a	quimiorradiação
■ <2 cm e deseja preservar a fertilidade	1a	traquelectomia radical + linfadenectomia
estádios IB2-IIA em paciente não gestante: doença em estágio inicial		
	1a	histerectomia radical + linfadenectomia
	adjunto	quimiorradiação pós-operatória
	1a	quimiorradiação
estádios IIB-IVA em paciente não gestante: doença avançada localmente		
	1a	quimiorradiação
estádio IVB em paciente não gestante: doença metastática		
	1a	quimioterapia combinada
	adjunto	cirurgia ou terapias ablativas locais +/- radiação; ou radiação +/- quimioterapia
	2a	quimioterapia com agente único ou cuidados de suporte
gestante: qualquer estágio		
	1a	tratamento multidisciplinar + parto com 35 semanas

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

**estádio IA1 em paciente não gestante:
doença microinvasiva**

1a

excisão local ± dissecação dos linfonodos pélvicos

» A conização é o método preferido de excisão diagnóstica, mas o procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça pode ser aceitável desde que as margens sejam apropriadas, a orientação adequada e possam ser obtidas amostras não fragmentadas.[55] Uma revisão sistemática e uma metanálise revelaram que mulheres com neoplasia intraepitelial cervical apresentam risco basal mais elevado de nascimento pré-termo, e que o tratamento por excisão e ablação aumenta ainda mais esse risco.[56] Além disso, a frequência e a gravidade das sequelas adversas foram maiores com o aumento da profundidade do cone e são maiores para excisão que para ablação.

» Com base na preferência do operador, os métodos de conização incluem diatermia de alça, a frio com faca ou excisão a laser.

» A linfadenectomia não é necessária para a doença no estágio IA1 na ausência de invasão linfovascular, pois o risco de metástases linfonodais é muito baixo (1%). Para pacientes com a doença no estágio IA1, recomenda-se a dissecação dos linfonodos pélvicos em associação com a biópsia.

» A biópsia pode ser repetida para margens positivas. Se as margens forem persistentemente positivas, deve-se concluir a histerectomia ou quimiorradiação.

adjunto

histerectomia ou quimiorradiação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **radiação**

Agudo

» A histerectomia ou quimiorradiação será necessária se a patologia revelar margens positivas após a excisão local.

» A histerectomia é preferível à quimiorradiação se a função ovariana puder ser preservada ou houver alta probabilidade de complicações resultantes da radioterapia.

» A quimiorradiação é preferível à histerectomia se houver contraindicações para a cirurgia.

» A maioria dos estudos documentou a melhora da sobrevida livre de progressão com cisplatina ± fluoruracila com radiação, em comparação com radiação ± hidroxiureia. Até novos estudos serem realizados, cisplatina + radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidade excessiva.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

estádios IA2-IB1 em paciente não gestante: doença em estágio inicial

- >2 cm ou não deseja preservar a fertilidade: candidato a cirurgia

1a histerectomia radical + linfadenectomia

» Histerectomia radical abdominal aberta é a abordagem cirúrgica padrão.[55]

» A HAT radical de Piver classe III com remoção do tecido parametrial e do terço superior da vagina é necessária na maioria dos casos (81% de sobrevida global a 5 anos).[57] A HAT de Piver classe II (HAT radical modificada) é menos mórbida devido à menor lesão de nervos autonômicos; pode ser associada a uma sobrevida global a 5 anos semelhante à da HAT de Piver classe III, mas geralmente é reservada para lesões muito pequenas (77% de sobrevida).[57]

» A histerectomia radical minimamente invasiva (isto é, laparoscópica ou robótica) é uma abordagem cirúrgica alternativa. No entanto, as mulheres (com câncer cervical IA1, IA2 ou IB1) submetidas à cirurgia minimamente invasiva têm taxas menores de sobrevida livre de doença e sobrevida global em comparação com a histerectomia radical abdominal por via aberta.[58] [59]

Agudo

adjunto

» Os médicos devem avaliar os riscos e benefícios potenciais de cada abordagem cirúrgica para cada paciente que necessite de histerectomia radical e aconselhá-las de acordo.^[60]

quimiorradiação pós-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **radiação**

» A quimiorradiação será obrigatória se a patologia cirúrgica mostrar linfonodos positivos, envolvimento dos paramétrios ou margens positivas.

» A quimiorradiação pós-operatória é considerada para pacientes com 2 ou mais fatores de risco intermediário na patologia (invasão do espaço linfovascular, invasão estromal profunda, tumores maiores).

» A maioria dos estudos documentou a melhora da sobrevida livre de progressão com cisplatina ± fluoruracila com radiação, em comparação com radiação ± hidroxiureia.^{3[A]Evidence 4[A]Evidence} Até novos estudos serem realizados, cisplatina + radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidade excessiva.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

- >2 cm ou não deseja preservar a fertilidade: não candidato a cirurgia

1a

quimiorradiação**Opções primárias**

» **cisplatina**

-e-

» **radiação**

» Se um paciente tiver contraindicações à cirurgia radical, a quimiorradiação é considerada um tratamento equivalente.

» A maioria dos estudos documentou a melhora da sobrevida livre de progressão com cisplatina ± fluoruracila com radiação, em comparação com radiação ± hidroxiureia.^{3[A]Evidence} Até novos estudos serem realizados, cisplatina

Agudo

- <2 cm e deseja preservar a fertilidade

1a

+ radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidade excessiva.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

traquelectomia radical + linfadenectomia

» A traquelectomia radical com linfadenectomia é uma opção quando se deseja preservar a fertilidade.

» No estágio IA2-IB1, o tamanho do tumor <2 cm é o requisito de qualificação mais importante.

» Parece estar associado a um risco maior, porém aceitável de recorrência em relatórios retrospectivos, em comparação com o tratamento normal de histerectomia radical.[86]

» Se as margens forem positivas, a conclusão de histerectomia ou quimiorradiação deverá ser realizada.

estádios IB2-IIA em paciente não gestante: doença em estágio inicial

1a

histerectomia radical + linfadenectomia

» A histerectomia radical com linfadenectomia é preferível à quimiorradiação para pacientes com tumores não volumosos medindo ≤4 cm sem envolvimento parametrial (estádio IA2, IB1 e IIA1).

» Histerectomia radical abdominal aberta é a abordagem cirúrgica padrão.[55]

» A HAT radical de Piver classe III com remoção do tecido parametrial e do terço superior da vagina é necessária na maioria dos casos (81% de sobrevida global a 5 anos).[57] A HAT de Piver classe II (HAT radical modificada) é menos mórbida devido à menor lesão de nervos autonômicos; pode ser associada a uma sobrevida global a 5 anos semelhante à da HAT de Piver classe III, mas geralmente é reservada para lesões muito pequenas (77% de sobrevida).[57]

» A histerectomia radical minimamente invasiva (isto é, laparoscópica ou robótica) é uma abordagem cirúrgica alternativa. No entanto, as mulheres (com câncer cervical IA1, IA2 ou IB1) submetidas à cirurgia minimamente

Agudo

invasiva têm taxas menores de sobrevida livre de doença e sobrevida global em comparação com a histerectomia radical abdominal por via aberta.^{[58] [59]}

» Os médicos devem avaliar os riscos e benefícios potenciais de cada abordagem cirúrgica para cada paciente que necessite de histerectomia radical e aconselhá-las de acordo.^[60]

adjunto **quimiorradiação pós-operatória**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **radiação**

» A quimiorradiação será obrigatória se a patologia cirúrgica mostrar linfonodos positivos, envolvimento dos paramétrios ou margens positivas.

» A quimiorradiação pós-operatória é considerada para pacientes com 2 ou mais fatores de risco intermediário na patologia (invasão do espaço linfovascular, invasão estromal profunda, tumores maiores).

» A maioria dos estudos documentou a melhora da sobrevida livre de progressão com cisplatina ± fluoruracila com radiação, em comparação com radiação ± hidroxiureia. Até novos estudos serem realizados, cisplatina + radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidade excessiva.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

1a **quimiorradiação**

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **radiação**

» Para pacientes com tumores >4 cm (estádio IB2 e IIA2), a quimiorradiação é preferível à histerectomia radical com linfadenectomia dada a alta probabilidade de que a quimiorradiação

Agudo

pós-operatória será necessária para achados patológicos adversos. Foi demonstrado que a radioterapia adjuvante após histerectomia radical aumenta o risco de morbidade do tratamento sem melhorar a sobrevida livre da doença ou global.[57]

estádios IIB-IVA em paciente não gestante: doença avançada localmente

1a

quimiorradiação

Opções primárias

» [cisplatina](#)

-e-

» [radiação](#)

» A maioria dos estudos documentou a melhora da sobrevida livre de progressão com cisplatina ± fluoruracila com radiação, em comparação com radiação ± hidroxiureia.³[A]Evidence Até novos estudos serem realizados, dose semanal de cisplatina + radiação será o padrão de tratamento quando a quimiorradiação for necessária, pois os esquemas de quimioterapia com vários medicamentos podem conferir toxicidade excessiva. Radiação é administrada como radiação por feixe externo e braquiterapia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

estádio IVB em paciente não gestante: doença metastática

1a

quimioterapia combinada

Opções primárias

» [bevacizumabe](#)

-e-

» [cisplatina](#)

-e-

» [paclitaxel](#)

OU

» [cisplatina](#)

-e-

» [paclitaxel](#)

OU

» [bevacizumabe](#)

-e-

» [topotecana](#)

Agudo

-e-

» paclitaxel

OU

» carboplatina

-e-

» paclitaxel

OU

» carboplatina

-e-

» paclitaxel

-e-

» bevacizumabe

OU

» cisplatina

-e-

» topotecana

OU

» topotecana

-e-

» paclitaxel

OU

» cisplatina

-e-

» gencitabina

» Quimioterapia combinada é o tratamento de primeira linha para doença metastática.[55]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

adjunto **cirurgia ou terapias ablativas locais +/- radiação; ou radiação +/- quimioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em pacientes com metástases à distância isoladas passíveis de tratamento local, podem ser consideradas as seguintes opções de terapia: ressecção cirúrgica com ou sem radioterapia por feixe externo (EBRT); terapias ablativas locais com ou sem EBRT; EBRT com ou sem quimioterapia. Pode ser considerado o uso de quimioterapia adjuvante.[55]

Agudo

2a quimioterapia com agente único ou cuidados de suporte

Opções primárias

» cisplatina

OU

» carboplatina

OU

» paclitaxel

Opções secundárias

» bevacizumabe

OU

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

OU

» docetaxel

OU

» fluorouracil

OU

» gencitabina

OU

» ifosfamida

OU

» irinotecano

OU

» mitomicina

OU

» pemetrexede

OU

Agudo

» topotecana

OU

» vinorelbina

» Se a quimioterapia combinada falhar ou não for tolerada, a discussão individualizada entre o oncologista, a paciente e a família sobre as metas pessoais de tratamento, a qualidade de vida e a capacidade funcional observadas na avaliação inicial orientarão a decisão sobre a continuidade da terapia.

» As opções subsequentes incluem quimioterapia com agente único ou inscrição em um ensaio clínico ou cuidados de suporte.

» Embora a toxicidade aumente quando a quimioterapia com agente único é usada, esse aumento da toxicidade parece não afetar a qualidade de vida.^{[80] [81]}

» O agente único mais ativo é a cisplatina. Se a cisplatina for contraindicada ou não tolerada, os agentes mais utilizados são: paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, pemetrexede, bevacizumabe ou vinorelbina. As taxas de resposta (redução do tamanho do tumor >50%) para as opções em monoterapia relatadas variam de 15% a 23%.^[82]

» Os melhores cuidados de suporte envolvem questões físicas, psicológicas, sociais e espirituais. Os desafios clínicos comuns incluem: dor, náusea e vômitos, linfedema, obstrução (geniturinária e gastrointestinal) e fístulas.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

gestante: qualquer estágio

1a tratamento multidisciplinar + parto com 35 semanas

» Um esfregaço de Papanicolau positivo ou a manifestação aguda de câncer cervical durante a gestação não é comum, mas é importante que os médicos tenham conhecimento disso porque questões emocionais estão envolvidas. Se a paciente desejar prosseguir com a gestação, ela deverá ser submetida a cuidados multidisciplinares e fazer o parto depois das 35 semanas. A cirurgia costuma ser evitada e a radiação é absolutamente contraindicada. A

Agudo

quimioterapia durante o segundo ou terceiro trimestre parece ser segura, mas existem poucos dados sobre o risco de complicações tardias.^[83]

Novidades

Novos agentes contra as mutações de PIK3CA

Uma nova terapia em potencial inclui inibidores de pequenas moléculas cujo alvo são as mutações do PIK3CA presentes em até 36% dos tumores avançados ou recorrentes.[87]

Erlotinibe e cetuximabe

Erlotinibe e cetuximabe são agentes biológicos que agem como receptores do inibidor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico.[88] Os dados pré-clínicos e preliminares são promissores.

Cediranibe combinado com carboplatina e paclitaxel

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de Fase II, descobriu-se que o cediranibe tem eficácia significativa quando adicionado à carboplatina e ao paclitaxel no tratamento de câncer cervical metastático ou recorrente.[89] O estudo relatou um aumento nos efeitos tóxicos, principalmente diarreia, hipertensão e neutropenia febril.

Imunoterapia

Resultados preliminares de um estudo de fase II sugerem que a terapia adotiva de células T incluindo linfócitos infiltrantes de tumores (TIL) selecionados para reatividade a oncogene E6 e E7 do papilomavírus humano (HPV-TIL) pode induzir a regressão, completa e durável, do câncer cervical metastático.[90] Outro agente promissor é a imunoterapia à base de *Listeria monocytogenes* viva atenuada (ADXS11-001 [axamilogene]), a qual gera células T CD8+ que têm como alvo células transformadas por HPV-E7, suprimindo, ao mesmo tempo, a imunotolerância a essas lesões.[91] Em um estudo de fase II do ADXS11-001, os pacientes com câncer cervical persistente ou recorrente alcançaram uma taxa de resposta global de 11% com uma sobrevida de 18 meses de 28%.[92] Um segundo estudo de fase II de ADXS11-001 relatou uma taxa de sobrevida de 39% em 12 meses em uma população altamente pré-tratada, e estudos de fase III estão em desenvolvimento.[93] Inibidores de checkpoints imunológicos, como os anticorpos monoclonais nivolumabe e ipilimumabe, estão sendo testados atualmente em ensaios clínicos em fase inicial. Nivolumabe e ipilimumabe regulam negativamente a ativação da célula T da proteína de morte celular programada 1 e receptores de proteína 4 associados a linfócitos T citotóxicos, respectivamente, para fortalecer a resposta imune antitumoral. Uma vacina de DNA sintético terapêutica, VGX-3100, cujo alvo são as proteínas do HPV 16 e HPV 18 E1 e E7, mostrou eficácia contra displasia de alto grau (neoplasia intraepitelial cervical 2/3) em um ensaio clínico de fase IIb randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.[94]

Terapia gênica

As abordagens de terapia gênica como ZYC101A estão mostrando bons resultados nos ensaios clínicos para doença pré-invasiva.

Quimioterapia neoadjuvante e adjuvante

O uso pré-operatório de quimioterapia para diminuir o estágio dos tumores (abaixo de 4 cm) continua sendo controverso, com alguns estudos relatando vantagens de sobrevida não confirmadas em outros.[95] 5[A]Evidence O Gynecological Oncology Group (GOG) abordou a questão da quimioterapia neoadjuvante no estudo GOG 141 e mostrou que o uso de quimioterapia não apresenta nenhuma vantagem no que respeita à sobrevida livre de progressão. A metanálise sugere que a quimioterapia neoadjuvante intensiva está associada a algum impacto na sobrevida. No entanto, desafios metodológicos para a análise e a falta de codificação clínica impediram que ela se transformasse em uma abordagem padrão. A quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada experimental.[96] Um estudo da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 55994) está comparando a quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia com a quimiorradiação, mas os resultados não foram ainda divulgados. A instituição de quimioterapia neoadjuvante está se tornando menos comum, embora possa ter um papel em ambientes com recursos básicos ou

limitados quando disponível, seguida por histerectomia. A quimioterapia adjuvante está sendo investigada em ensaios clínicos internacionais em pacientes com doença em estágio avançado ou de alto risco.

Radioterapia isoladamente

A radioterapia isoladamente não é o padrão de tratamento de nenhum câncer cervical localmente avançado ou em estágio inicial de alto risco. Novas pesquisas são necessárias para determinar quais mulheres, se houver, são adequadamente tratadas com radioterapia isolada em comparação com a quimiorradioterapia.

Técnicas cirúrgicas com preservação nervosa

Possivelmente uma das vantagens da cirurgia robótica. O objetivo seria diminuir complicações, como a instabilidade da bexiga.

Recomendações

Monitoramento

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network dos EUA recomendam a observação da recorrência local com revisão clínica a cada 3 a 6 meses, exame físico e citologia cervical/vaginal nos primeiros 2 anos e, depois, a cada 6 a 12 meses por 3 a 5 anos, e em seguida, anualmente.^[55] Uma radiografia torácica anual é recomendada por 5 anos. Exames vaginais regulares podem identificar recorrência pélvica localizada que pode ser acessada para intervenção curativa. Uma vigilância agressiva para doença metastática não se justifica, pois não existe nenhum impacto comprovado sobre a sobrevida, mas existe um custo emocional e financeiro considerável.

Instruções ao paciente

As pacientes devem ser incentivadas a informar sintomas significativos (dor, sangramento, inchaço) cedo. Se aplicável, a educação e o aconselhamento da paciente (de preferência envolvendo ambos os parceiros) são componentes muito importantes do manejo da disfunção sexual.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sangramento	curto prazo	baixa
Deve ser tratado com tamponamento vaginal, com ou sem o uso de solução de Monsel tópico, adrenalina (epinefrina), acetona ou ácido aminocaproico. A histerectomia radical poderá ser realizada, se necessário, e se a lesão for passível de cirurgia. Um breve ciclo de radioterapia também pode ser eficaz e deve ser integrado ao plano de tratamento global. O uso de embolização arterial é menos aceitável.		
instabilidade da bexiga depois da histerectomia radical de Piver tipo III	longo prazo	alta
Uma complicação cirúrgica que geralmente é uma combinação de instabilidade e denervação. A cirurgia com preservação nervosa está atualmente sendo investigada para reduzir essa complicação e pode ser uma das vantagens da cirurgia robótica.		
complicação da radiação: estenose, atrofia e fibrose vaginal	longo prazo	alta
Consequências tardias da radiação. A manutenção da patência vaginal com dilatares vaginais durante a radioterapia é importante não só para preservar a função sexual, mas também para permitir exames pélvicos adequados de acompanhamento. ^[98]		
disfunção sexual de longo prazo	longo prazo	média
Ocorre em aproximadamente um quarto das pacientes. ^[97] A conscientização e o aconselhamento da paciente (de preferência envolvendo os dois parceiros) são componentes muito importantes do tratamento da disfunção sexual. As abordagens farmacológicas incluem estrogênios tópicos e testosterona transcutânea. Encaminhamento a um fisioterapeuta especializado em condições relacionadas ao assoalho pélvico também pode ser benéfico.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicação da radiação: instabilidade da bexiga	longo prazo	média
Consequências tardias da radiação.[98]		
complicação da radiação: linfedema	longo prazo	média
Consequências tardias da radiação.[98] Recomenda-se o breve encaminhamento a uma clínica especializada em linfedema.		
edema de membros inferiores após linfadenectomia	variável	média
Uma complicação cirúrgica que pode causar uma incapacidade considerável.		
complicação das técnicas de excisão e ablação: nascimento pré-termo	variável	média
O tratamento local do colo uterino com técnicas de excisão e ablação para tratamento pré-câncer cervical e de câncer invasivo precoce aumenta o risco de nascimento pré-termo na gestação subsequente.[56]		
complicação da radiação: fístula do intestino ou da bexiga	variável	baixa
Consequências tardias da radiação.[98]		

Prognóstico

A maior parte da recorrência ocorre em 2 anos. O tumor pode se disseminar localmente; para os linfonodos (pélvicos ou para-aórticos 11%, supraclavicular 7%); por via hematogênica (pulmões 21%, ossos 16%, fígado, glândulas adrenais e cérebro); ou de modo transcelômico para o ovário ou intestino (mais comum nos adenocarcinomas, muito embora muito raro, <2%). A sobrevida a 5 anos depende do estágio do tumor:

- Estádio IA1: 100%
- Estádio IB2-IIB: 50% a 70%
- Estádio III: 30% a 50%
- Estádio IV: 5% a 15%.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Cervical cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2018

Adjunctive colposcopy technologies for assessing suspected cervical abnormalities: the DYSIS colposcope with DYSISmap and the ZedScan I

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016

Publicado por: Royal College of Physicians; Royal College of Radiologists

Última publicação em:
2016

Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings

Publicado por: Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care; British Association for Sexual Health and HIV

Última publicação em:
2012

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening

Publicado por: International Agency for Research on Cancer

Última publicação em:
2015

Management of cervical cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Control of pain in adults with cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

América do Norte

NCCN clinical practice guideline in oncology: cervical cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

ACOG practice bulletin: cervical cancer screening and prevention

Publicado por: American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2016

América do Norte

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: HPV-associated cancers and precancers

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

ACR appropriateness criteria: pretreatment planning of invasive cancer of the cervix

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

Screening pelvic examination in adult women

Publicado por: American College of Physicians

Última publicação em:
2014

Screening for cervical cancer

Publicado por: United States Preventive Services Task Force

Última publicação em:
2012

American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer

Publicado por: American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology

Última publicação em:
2012

2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors

Publicado por: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Última publicação em:
2012

Clinical preventive services for women: closing the gaps

Publicado por: National Academies of Medicine (formerly the Institute of Medicine)

Última publicação em:
2011

Oceania

Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen-detected abnormalities

Publicado por: National Health and Medical Research Council, Australia

Última publicação em:
2005

Diretrizes de tratamento

Europa

Cervical cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings

Publicado por: Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care; British Association for Sexual Health and HIV

Última publicação em:
2012

Management of cervical cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Control of pain in adults with cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Management and care of women with invasive cervical cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2016

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: HPV-associated cancers and precancers

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

ACR–ABS practice parameter for the performance of radionuclide-based high-dose-rate brachytherapy

Publicado por: American College of Radiology; American Brachytherapy Society

Última publicação em:
2015

América do Norte

ACR–ABS practice parameter for the performance of low-dose-rate brachytherapy

Publicado por: American College of Radiology; American Brachytherapy Society

Última publicação em:
2015

Systemic therapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2014

Use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2009

American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors

Publicado por: American Cancer Society

Última publicação em:
2007

Nutrition and physical activity during and after cancer treatment

Publicado por: American Cancer Society

Última publicação em:
2006

Asia

Recommended immunization schedule for children aged 0 through 18 years - India 2016

Publicado por: Indian Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [CDC: human papillomavirus - clinician factsheets and guidance](#) (*external link*)
2. [CDC: immunization schedule for children and adolescents](#) (*external link*)
3. [CDC: immunization schedules for adults](#) (*external link*)
4. [US Preventive Services Task Force: cervical cancer screening](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Melhora na sobrevida: há evidências de alta qualidade de que a quimiorradioterapia antes ou depois da histerectomia é mais eficaz que a radioterapia isoladamente no aumento da sobrevida global e sem progressão nas mulheres com carcinoma cervical volumoso em estágio inicial.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Melhora na sobrevida: não existem evidências que demonstrem que a radioterapia isoladamente é mais eficaz que a cirurgia no aumento da sobrevida nas mulheres com câncer cervical em estágio IB-IIA.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Melhora na sobrevida: há evidências de alta qualidade de que a radioterapia em combinação com cisplatina isoladamente ou cisplatina, fluoruracila e hidroxiureia melhorem a sobrevida em comparação com a hidroxiureia isoladamente. O Gynecological Oncology Group (GOG) 85 comparou a radioterapia junto com cisplatina e fluoruracila versus radiação com hidroxiureia em 386 pacientes, estádios IIB, III e IVA. Foi observada uma vantagem de sobrevida absoluta de 10% para cisplatina e fluoruracila (67% versus 57%) aos 3 anos.[84] O GOG 120 comparou a radioterapia com cisplatina versus cisplatina, fluoruracila e hidroxiureia versus hidroxiureia isoladamente em 526 pacientes, estádios IIB, III e IVA. Nos dois grupos que receberam radiação e cisplatina, a taxa de sobrevida de 3 anos foi de 65% em comparação com 47% para mulheres que receberam radiação e hidroxiureia.[85]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Melhora na sobrevida: há evidências de alta qualidade de que a radioterapia em combinação com cisplatina isoladamente ou cisplatina, fluoruracila e hidroxiureia melhorem a sobrevida em comparação com a hidroxiureia isoladamente. O GOG 120[85] comparou a radioterapia com cisplatina versus cisplatina, fluoruracila e hidroxiureia versus hidroxiureia isoladamente em 526 pacientes, estádios IIB, III e IVA. Nos dois grupos que receberam radiação e cisplatina, a taxa de sobrevida aos 3 anos foi de 65% em comparação com 47% em mulheres que receberam radiação e hidroxiureia.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Melhora na sobrevida: há evidências de alta qualidade de que a quimioterapia neoadjuvante (antes da cirurgia, radioterapia ou ambos) é mais eficaz que a radioterapia isoladamente no aumento da sobrevida global e livre de doença e na prevenção da recorrência em mulheres com tumores volumosos.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. [Resumo](#)
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70(2):209-62. [Resumo](#)
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4. [Resumo](#)
- 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 Apr;18(8):1606-13. [Resumo](#)
- 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 May;73(2):177-83. [Resumo](#)
- 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 Apr 15;340(15):1137-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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 May;17(5):1339-48. [Resumo](#)
- Janku F, Wheler JJ, Westin SN, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harboring PIK3CA mutations. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):777-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1383-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Moore DH. Cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1152-61. [Resumo](#)
2. Wells M, Ostor AG, Crum CP, et al. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilli P, eds. *Tumors of the breast and genital organs*. Lyons: World Health Organization, IARC Press; 2003.
3. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: fact sheet. June 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

4. Cancer Research UK. Cervical cancer statistics. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Research. 2015 December; 1: 22-31. [Texto completo](#)
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Jul 8;65(26):661-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9. [Resumo](#)
9. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst. 2006 Mar 1;98(5):303-15. [Resumo](#)
11. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1579-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):425-34. [Resumo](#)
13. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. Lancet Oncol. 2002 Jan;3(1):11-6. [Resumo](#)
14. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. J Natl Cancer Inst. 2007 Jun 20;99(12):962-72. [Resumo](#)
15. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):20-8. [Resumo](#)
16. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007 Feb 15;120(4):885-91. [Resumo](#)
17. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer. 2006 Mar 15;118(6):1481-95. [Resumo](#)

18. Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control*. 1996 Jan;7(1):113-26. [Resumo](#)
19. Yeo AS, Schiff MA, Montoya G, et al. Serum micronutrients and cervical dysplasia in Southwestern American Indian women. *Nutr Cancer*. 2000;38(2):141-50. [Resumo](#)
20. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Barrier methods of contraception and the risk of cervical neoplasia. *Contraception*. 1989 Nov;40(5):519-30. [Resumo](#)
21. Erbeling EJ, Zenilman JM. Toward better control of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*. 2005 Feb 17;352(7):720-1. [Resumo](#)
22. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1764-72. [Resumo](#)
23. Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, et al. Intrauterine device use and cervical cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017 Dec;130(6):1226-36. [Resumo](#)
24. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Centers for Disease Control and Prevention. Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV vaccine. November 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
26. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. [Resumo](#)
27. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1645-51. [Resumo](#)
28. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65. [Resumo](#)
29. Braaten KP, Laufer MR. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Winter;1(1):2-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Public Health England. Human papillomavirus (HPV): the green book, chapter 18a. June 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Jandorf L, Fatone A, Borker PV, et al. Creating alliances to improve cancer prevention and detection among urban medically underserved minority groups: the East Harlem Partnership for Cancer Awareness. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8 suppl):2043-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)

32. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. JAMA. 2009 Oct 28;302(16):1757-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;(8):CD008587. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114-9. [Resumo](#)
35. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015 May;123(5):271-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Wang J, Andrae B, Sundström K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. BMJ. 2016 Feb 11;352:i276. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA. 1989 Aug 18;262(7):931-4. [Resumo](#)
38. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cancer screening and prevention. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011. [Texto completo](#)
40. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct;131(suppl 2):S88-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Aug;70(2):209-62. [Resumo](#)
42. Choi HJ, Ju W, Myung SK, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. Cancer Sci. 2010 Jun;101(6):1471-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. Gynecol Oncol. 2004 Jul;94(1):212-6. [Resumo](#)
44. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 2007 Jul;106(1):29-34. [Resumo](#)
45. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):107-8. [Resumo](#)
46. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4. [Resumo](#)

47. Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 19;156(12):880-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):178-82. [Resumo](#)
49. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, et al. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 16;162(12):851-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014 Jul 1;161(1):67-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Bloomfield HE, Olson A, Greer N, et al. Screening pelvic examinations in asymptomatic, average-risk adult women: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014 Jul 1;161(1):46-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Choosing Wisely; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Five things physicians and patients should question. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
53. Public Health England. NHS cervical screening programme: colposcopy and programme management. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
54. Chuang LT, Temin S, Camacho R, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2016 May 25;2(5):311-40. [Texto completo](#)
55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer [internet publication]. [Texto completo](#)
56. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Jul 28;354:i3633. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. 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 Jan;80(1):3-12. [Resumo](#)
58. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018 Oct 31;379(20):1895-1904. [Resumo](#)
59. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018 Oct 31;379(20):1905-14. [Resumo](#)
60. Fader AN. Surgery in cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018 Oct 31;379(20):1955-7. [Resumo](#)
61. Wang YZ, Deng L, Xu HC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2015 Nov 24;15:928. [Texto completo](#) [Resumo](#)

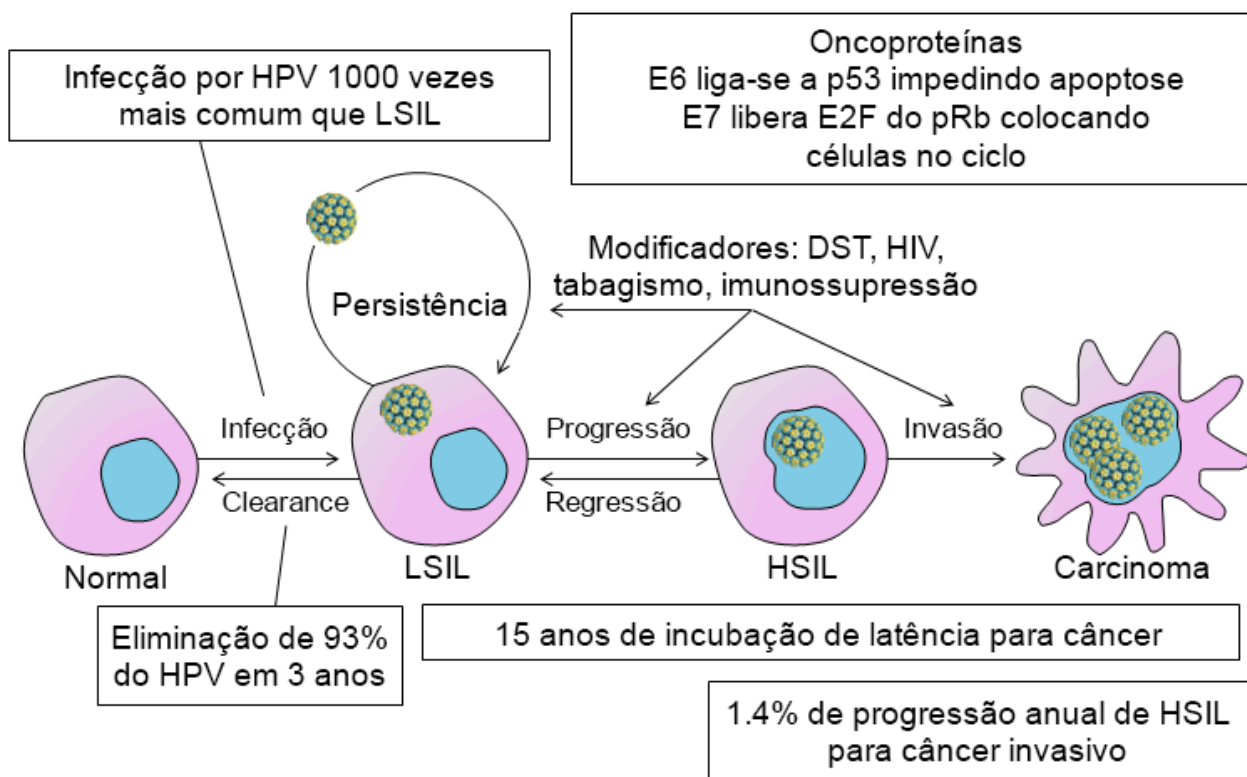
62. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun 6;138(2):457-71. [Resumo](#)
63. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606-13. [Resumo](#)
64. 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 May;73(2):177-83. [Resumo](#)
65. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2):350-7. [Resumo](#)
66. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004 May;93(2):469-73. [Resumo](#)
67. 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 Apr 15;340(15):1137-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1154-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5802-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):781-6. [Resumo](#)
71. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD002225. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2804-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):523-9. [Resumo](#)

74. 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 Mar 1;22(5):872-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1678-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Lanciano RM, Won M, Coia LR, et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Apr;20(4):667-76. [Resumo](#)
77. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies: results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer*. 1983 Mar 1;51(5):959-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Coia L, Won M, Lanciano R, et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: results of the second national practice survey. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2451-6. [Resumo](#)
79. Montana GS, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A. in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan;20(1):87-93. [Resumo](#)
80. Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest*. 2004;22(3):368-73. [Resumo](#)
81. Cadron I, Van Gorp T, Amant F, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1 suppl 1):S113-8. [Resumo](#)
82. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 2003 Sep-Oct;9(5):425-32. [Resumo](#)
83. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb;121(2 Pt 1):337-43. [Resumo](#)
84. 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 May;17(5):1339-48. [Resumo](#)
85. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1144-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Plante M, Lau S, Brydon L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):367-70. [Resumo](#)

87. Janku F, Wheler JJ, Westin SN, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harboring PIK3CA mutations. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):777-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Dai Q, Ling YH, Lia M, et al. Enhanced sensitivity to the HER1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib hydrochloride in chemotherapy-resistant tumor cell lines. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 15;11(4):1572-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Symonds RP, Gourley C, Davidson S, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1515-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Stevanović S, Draper LM, Langan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1543-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Wallecha A, French C, Petit R, et al. Lm-LLO-based immunotherapies and HPV-associated disease. *J Oncol*. 2012;2012:542851. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Basu P, Mehta AO, Jain MM, et al. ADXS11-001 immunotherapy targeting HPV-E7: final results from a phase 2 study in Indian women with recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:5(suppl);5610.
93. Huh WK, Dizon DS, Powell MA, et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer: results from stage I of the phase II GOG/NRG0265 study. *J Clin Oncol*. 2016;34: S5516. [Texto completo](#)
94. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2078-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(17):2470-86. [Resumo](#)
96. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;(12):CD007406. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1383-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Penson RT, Wenzel LB, Vergote I, et al. Quality of life considerations in gynecologic cancer: FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95(suppl 1):S247-57. [Resumo](#)

Imagens

Fisiopatologia do HPV



IMAGES

Figura 1: As duas principais oncoproteínas do HPV de alto risco são as E6 e E7, que são integradas no genoma do hospedeiro. A proteína supressora de tumor p53 é inativada pela E6; a E7 compete com o retinoblastoma (pRb) liberando o fator de transcrição E2F, que promove a progressão da célula infectada no ciclo celular, conferindo imortalização [HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau]

Criado pelo BMJ Knowledge Centre com base nas informações de Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, et al. Williams Gynecology, 2nd edition. McGraw-Hill Education. 2012; usado com permissão

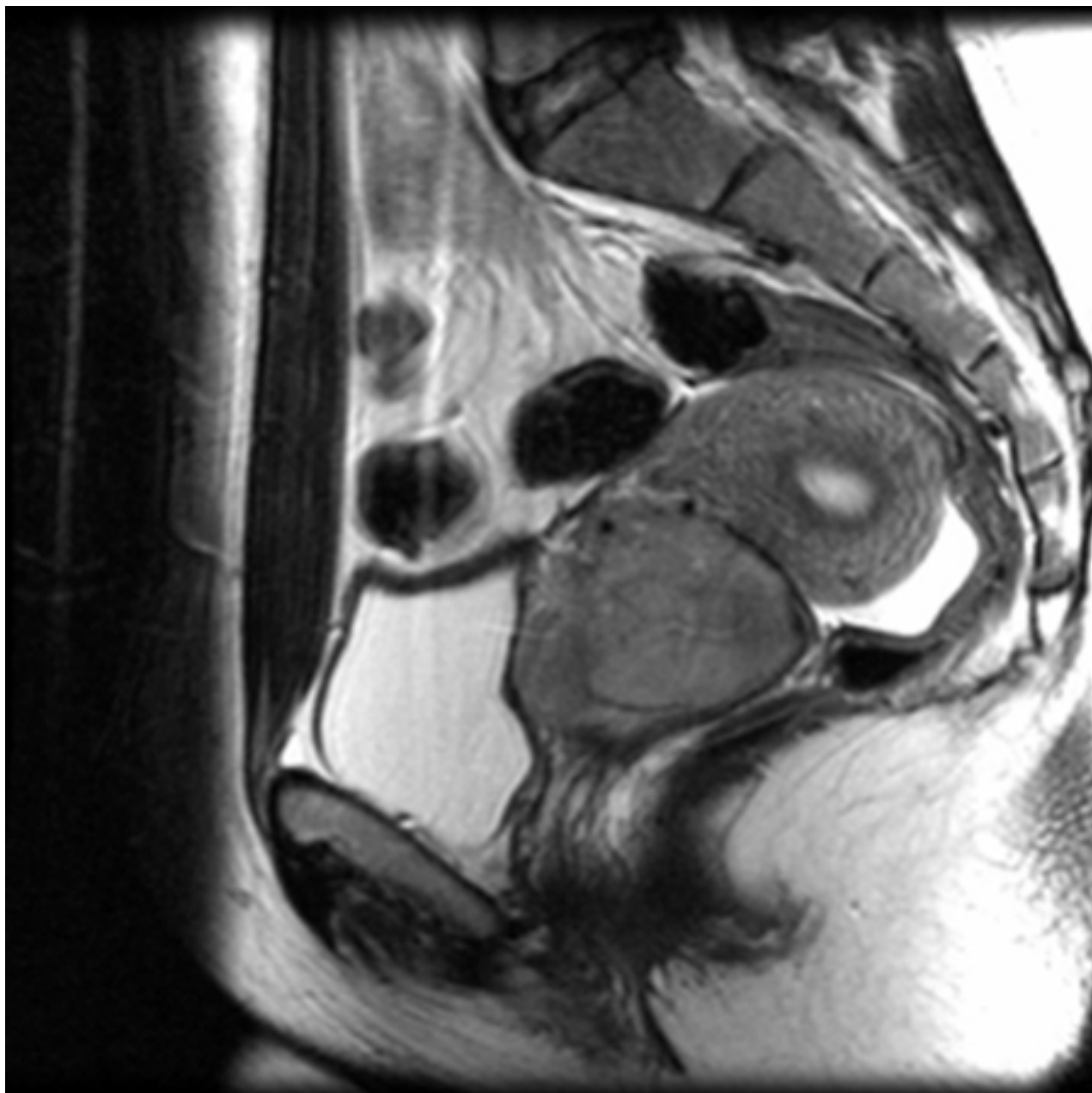


Figura 2: Ressonância nuclear magnética (RNM) para planejamento de tratamento

Do acervo de Neil S. Horowitz, MD

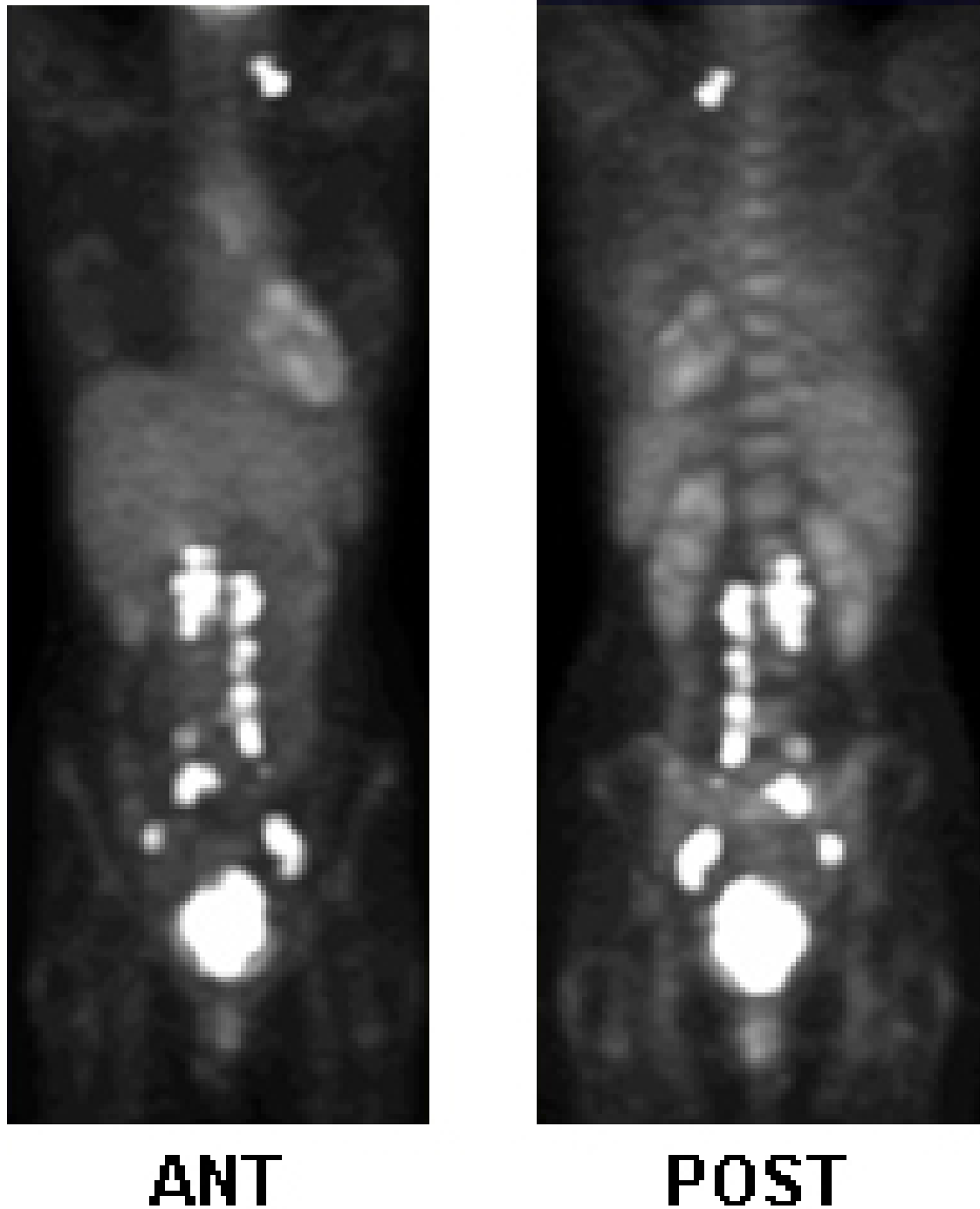


Figura 3: Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglucose para planejamento de tratamento, atividade metastática

Do acervo de Neil S. Horowitz, MD

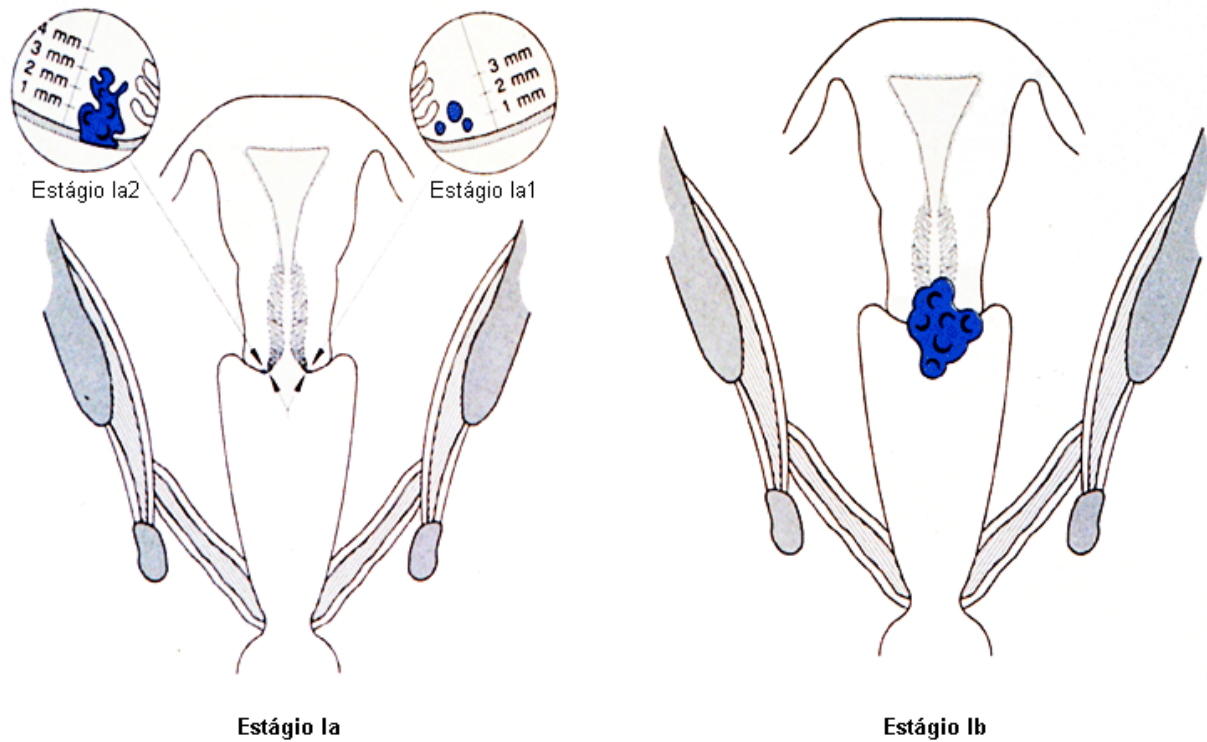


Figura 4: Câncer cervical em estágio I

Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

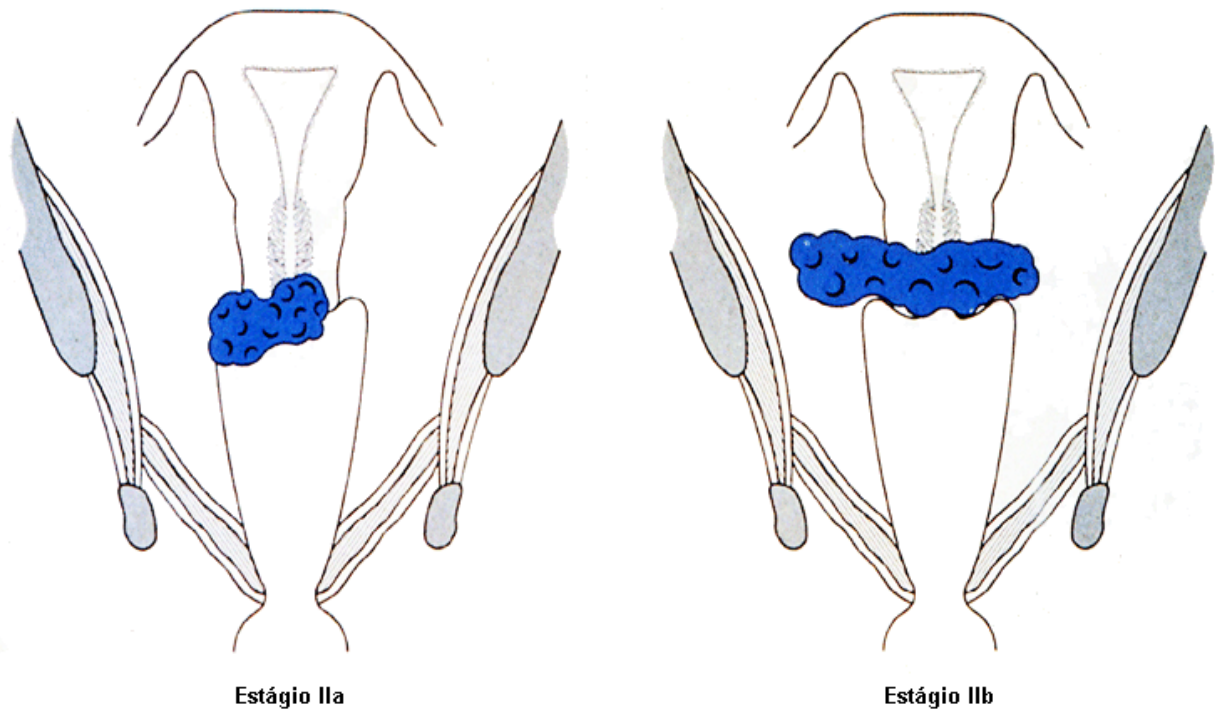


Figura 5: Câncer cervical em estágio II

Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

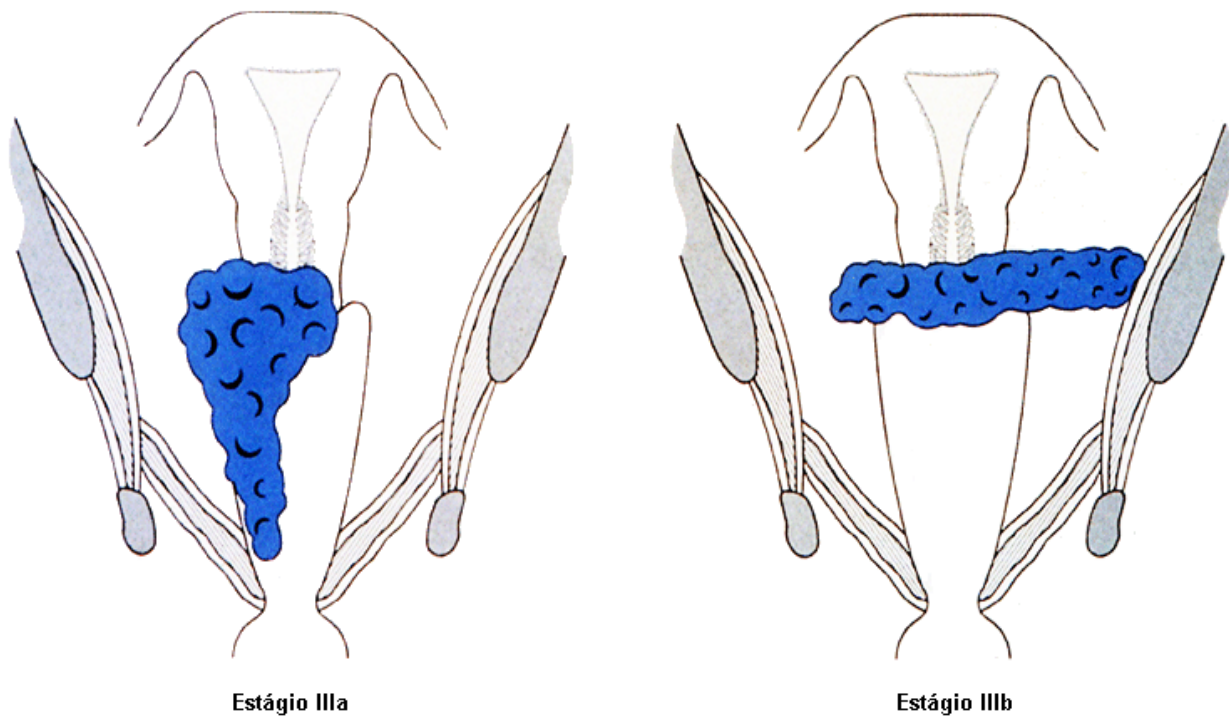


Figura 6: Câncer cervical em estágio III

Do acervo de Richard T. Penson, MD, MRCP

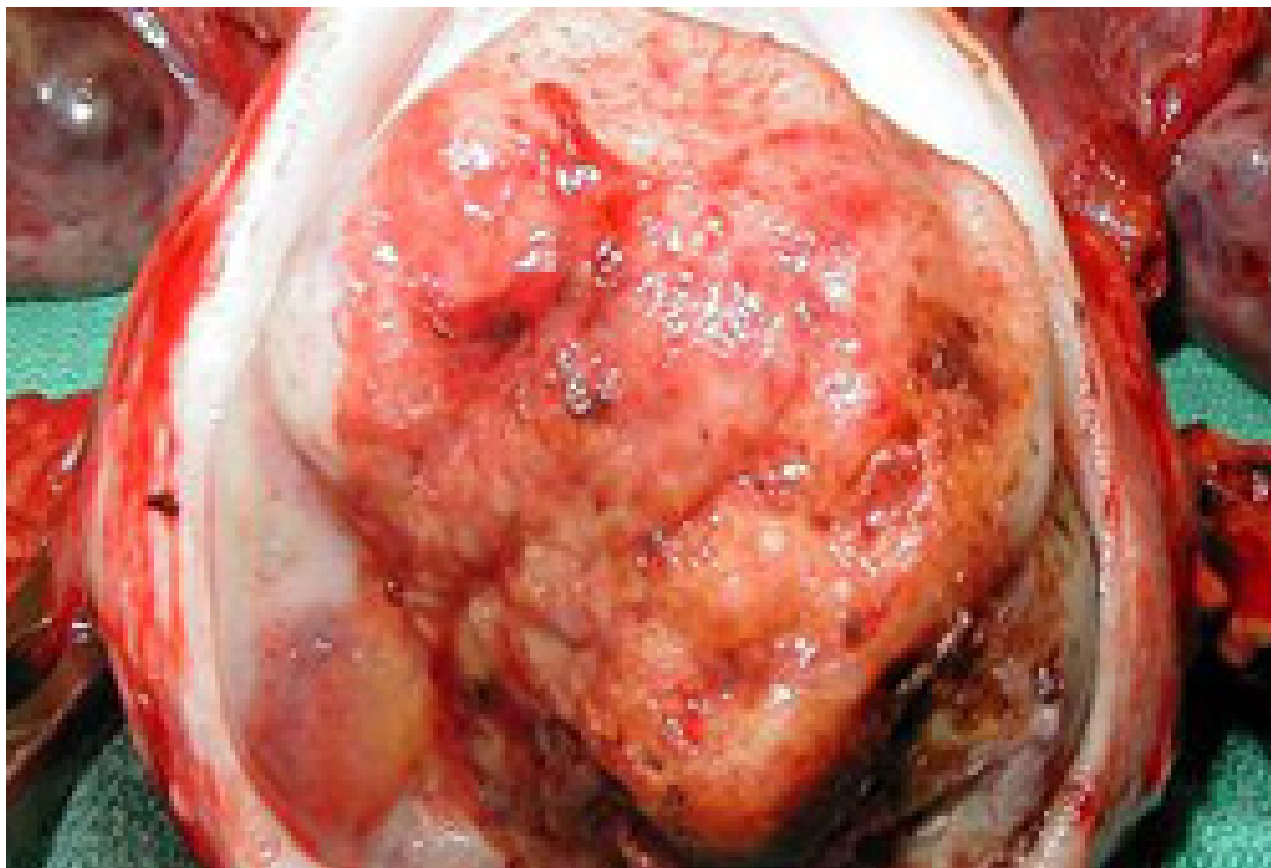


Figura 7: Espécime cirúrgico, câncer cervical

Do acervo de Tom Herzog, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Richard T. Penson, MD, MRCP

Clinical Director

Medical Gynecologic Oncology, Division of Hematology Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RTP is a paid participant in scientific advisory boards for Genentech/Roche. RTP is an author of a number of references cited in this topic.

Larissa J. Lee, MD

Assistant Professor

Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: LJL declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Richard T. Penson and Dr Larissa J. Lee would like to gratefully acknowledge Dr Neil S. Horowitz and Dr Anthony H. Russell, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: NSH and AHR declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Linda Yang, MD

Fellow

Minimally Invasive Gynecologic Surgery, Magee Women's Hospital, University of Pittsburgh Medical Center, PA

DIVULGAÇÕES: LY declares that she has no competing interests.

Deirdre Lyons, MB, BCh, BAO, MRCOG

Consultant in Obstetrics & Gynaecology

Lead Clinician in Colposcopy, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: DL declares that she has no competing interests.