

**MICROMETASTASE NOS LINFONODOS
PÉLVICOS NO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO:
DIAGNÓSTICO E RISCO DE RECORRÊNCIA**

JOSÉ HUMBERTO TAVARES GUERREIRO FREGNANI

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção de Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**ORIENTADORA: Prof^ª. Dra. Maria do Rosário
Dias de Oliveira Latorre**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Augusto
Soares**

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A. C. Camargo**

Fregnani, José Humberto Tavares Guerreiro

**Micrometástase nos linfonodos pélvicos no carcinoma do colo do
útero: diagnóstico e risco de recorrência.** / José Humberto Tavares Guerreiro

Fregnani – São Paulo, 2005.

183p.

Tese(Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: oncologia.

Orientadora: Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre

Descritores: 1. NEOPLASIAS DO COLO UTERINO. 2. METÁSTASE
LINFÁTICA. 3. RECIDIVA. 4. SOBREVIVÊNCIA. 5. HISTERECTOMIA. 6.
RADIOTERAPIA.

*A minha doce Cris,
por seu carinho, amor e companheirismo.*

*Esta tese faz parte de projeto de pesquisa financiado pela
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP),
processo n° 2001/11939-9.*

AGRADECIMENTOS

À Prof^{ra}. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pelo carinho com que me acolheu desde o primeiro dia que nos conhecemos. Pelos sábios ensinamentos, não só os acadêmicos, mas também os de vida. Agradeço por ter mostrado a mim o caminho da correta metodologia, da ética nas pesquisas e do entusiasmo acadêmico.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, por rever as incontáveis lâminas histopatológicas e imuno-histoquímicas, até mesmo nos finais de semana. Por ter confiado em mim e entendido o meu ideal acadêmico.

A minha querida esposa Cristiane Menezes Sirna Fregnani, pela paciência e companheirismo durante o mestrado e o doutorado, principalmente nos meus momentos de mau-humor.

A minha mãe, Edith, e a meu pai, Norival, pelos exemplos de vida e pela educação fornecida.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. José Eluf Neto, Prof. Dra. Liliana Aparecida Lucci de Ângelo e Dra. Simone Treiger Sredni, pelas sugestões e críticas preciosas ao longo da elaboração desta tese.

Ao biólogo José Ivanildo Neves, por ter realizado todas as reações imuno-histoquímicas, sempre com gentileza e boa vontade.

Ao Dr. Pablo Roberto Novik, a quem devo o meu ingresso na pós-graduação e pela idéia inicial desta tese. Pela amizade e incentivo.

À Prof^{ra}. Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro, pela amizade e pelos valiosos ensinamentos estatísticos.

Ao Prof. Dr. José Rafael Macéa, a quem serei eternamente grato por ter acreditado e apostado em mim desde os tempos em que eu era acadêmico de medicina. Por permitir que me tornasse professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, minha casa. Agradeço pelas críticas e sugestões preciosas feitas durante o mestrado e o doutorado.

Aos(às) amigos(as) do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Prof^{ra}. Dra. Adriana Leal Alves, Prof^{ra}. Dra. Celina Siqueira Barbosa Pereira, Prof^{ra}. Dra. Bianca Maria Liquidato, Prof^{ra}. Dra. Mirna Duarte Barros, Prof^{ra}. Dra. Maria Inêz Marcondes Macéa, Prof. Dr. Antônio Cardoso Pinto e Prof. Dr. João Carillo, por todo apoio e companheirismo durante a pós-graduação.

À Sra. Suely Francisco, pela revisão das referências bibliográficas e pelos detalhes de diagramação. Pelo inestimável auxílio à procura dos artigos científicos.

Aos funcionários da biblioteca, Sra. Rosinéia Aguiar Carneiro, Sra. Maria Adriana Martins Bassols e Sra. Francyne Pólen Gomes de Lima, pelo atendimento sempre prestativo e carinhoso.

Às Sra. Ana Maria Rodrigues, Sra. Márcia Miwa Hiratani e Sra. Luciana Costa Pitombeira, pela indispensável ajuda durante a pós-graduação.

Aos funcionários do SAME, pela eficiência e prontidão com que me atenderam, sempre com muita paciência.

À Fundação Antônio Prudente, por permitir o meu aprimoramento profissional e acadêmico.

A todas as pacientes que contribuíram com este estudo, os meus sinceros agradecimentos.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

(Cora Coralina)

RESUMO

Fregnani JHTG. **Micrometástase nos linfonodos pélvicos no carcinoma do colo do útero: diagnóstico e risco de recorrência.** São Paulo; 2005. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

OBJETIVOS: Em pacientes com carcinoma do colo do útero nos estádios IB e IIA (FIGO): 1) Determinar a frequência de micrometástase nos linfonodos pélvicos; 2) Verificar as variáveis associadas às metástases nos linfonodos (ML) pélvicos; 3) Propor um escore para estimar o risco de ML, em especial a micrometástase; 4) Verificar as variáveis associadas à sobrevida livre de doença (SLD); 5) Comparar a SLD das pacientes que realizaram ou não a radioterapia adjuvante conforme as variáveis associadas à recorrência. **PACIENTES E MÉTODOS:** Estudaram-se 289 pacientes admitidas no Departamento de Ginecologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo com carcinoma invasor do colo do útero no período de 1980 a 1999, nos estádios IB e IIA, sem tratamento prévio e que foram submetidas à cirurgia radical. A coleta de dados foi realizada nos prontuários, sendo registrados dados sociodemográficos, clínico-reprodutivos, histopatológicos e terapêuticos. Os cortes histológicos dos tumores foram revistos de forma sistematizada e os linfonodos analisados por imuno-histoquímica (IHQ) com anticorpo AE1/AE3 em corte histológico único. Classificaram-se as pacientes conforme o status linfonodal em DMO (ausência de doença metastática linfonodal), DMI (doença micrometastática linfonodal) e DMA (doença macrometastática linfonodal). A associação entre a ML e as diversas variáveis foi avaliada pelo teste de qui-quadrado. Para a confecção do escore, atribuíram-se pontos às variáveis conforme os coeficientes de regressão obtidos da análise múltipla. As taxas de SLD em 5 anos das diversas variáveis foram calculadas pelo estimador produto limite de Kaplan-Meier, sendo as curvas de sobrevida comparadas pelo teste de *log rank*. Selecionaram-se as variáveis com nível descritivo do teste de até 0,150 para o modelo de riscos proporcionais de Cox. O benefício da radioterapia pós-operatória foi avaliado pela interação entre o status da radioterapia (sim e não) e as variáveis

associadas à recorrência. Em cada categoria calculou-se a SLD e o risco de recorrência foi estimado pelo *hazard ratio* (HR) obtido do modelo de riscos proporcionais de Cox. **RESULTADOS:** Onze pacientes (3,8%) foram classificadas como DMI, 37 (12,8%) como (DMA) e 241 (83,4%) como DMO. As seguintes variáveis associaram-se à ML: taxa de hemoglobina <10,0 g% (OR=3,6; IC95%:1,2–10,7), profundidade de invasão do tumor (terço médio: OR=3,3; IC95%:1,1–10,7; terzo profundo: OR=5,0; IC95%:1,7–17,3), processo inflamatório leve no colo do útero (OR=2,4; IC95%:1,1–5,2) e carcinoma epidermóide queratinizante (OR=3,3; IC95%:1,4–7,6). As frequências de ML segundo os grupos de risco estabelecidos pelo escore foram: 0,0% (muito baixo risco=0 ponto), 6,7% (baixo risco=1 ou 2 pontos), 13,5% (risco intermediário=3 pontos) e 35,1% (alto risco=4 pontos ou mais). Nas pacientes sem ML ao método da hematoxilina-eosina, mas consideradas de alto risco pelo escore, em aproximadamente 10,0% dos casos detectou-se DMI. As variáveis associadas à recorrência foram DMI (HR=3,3; IC95%:1,1–9,9), DMA (HR=5,5; IC95%:1,9–16,4), profundidade de invasão do tumor no terzo profundo do colo do útero (HR=2,0; IC95%:1,1–4,1) e processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero (HR=2,5; IC95%:1,1–5,5). A radioterapia pós-operatória mostrou-se como fator protetor à recorrência (HR=0,3; IC95%:0,1–0,8). As pacientes que tinham ao menos um dos fatores de risco para recorrência mostraram HR de 3,1 (IC95%=0,7–13,5) e 5,4 (IC95%=1,3–23,1), respectivamente quando a radioterapia adjuvante foi realizada ou não. **CONCLUSÕES:** A frequência de doença micrometastática nos linfonodos foi baixa, mas determinou risco aumentado de recorrência. A radioterapia mostrou-se como fator protetor à recorrência. As pacientes que apresentaram pelo menos um dos fatores de risco para recorrência e que não foram submetidas à radioterapia pós-operatória mostraram redução da taxa de SLD.

SUMMARY

Fregnani JHTG. [Micrometastase in the pelvic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix: diagnosis and recurrence risk]. São Paulo; 2005. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

OBJECTIVES: In patients with carcinoma of the uterine cervix in stages IB and IIA (FIGO): 1) To determine the frequency of micrometastase in the pelvic lymph nodes; 2) To verify what variables are associated with metastasis in the pelvic lymph nodes (LNM); 3) To propose a score for estimating the risk of LNM, especially micrometastase; 4) To verify what variables are associated with disease-free survival (DFS); 5) To compare the DFS between patients who underwent adjuvant radiotherapy and those who did not, according to the variables associated with recurrence. **PATIENTS AND METHODS:** This was a study on 289 patients who were admitted to the Gynecology Department of the Treatment and Research Center Hospital do Câncer A. C. Camargo with invasive carcinoma of the uterine cervix in stages IB and IIA, between 1980 and 1999. They had not received previous treatment and they underwent radical surgical treatment. Data was collected from the patient records, including sociodemographic, clinical-reproductive, histopathological and therapeutic data. The histological sections from the tumors were systematically reviewed and the lymph nodes were analyzed via immunohistochemistry (IHQ) using anti-antigen AE1/AE3 antibodies on a single histological section. The patients were classified according to their lymph node status as DMO (absence of metastatic disease in the lymph nodes), DMI (presence of micrometastatic disease in the lymph nodes) and DMA (presence of macrometastatic disease in the lymph nodes). The associations between LNM and the different variables were evaluated by means of the chi-squared test. To draw up the score, points were attributed to the variables in accordance with the regression coefficients obtained from multiple analysis. The five-year DFS rates relating to the different variables were calculated by means of the Kaplan-Meier product limit estimator, and the survival curves were compared by means of the log rank test. The variables with a descriptive test level of up to 0.150 were selected for the Cox proportional hazards model. The benefit of postoperative

radiotherapy was evaluated by means of the interaction between the radiotherapy status (yes or no) and the variables associated with recurrence. For each category, the DFS was calculated and the recurrence risk was estimated via the hazard ratio (HR) obtained from the Cox proportional hazards model. **RESULTS:** Eleven patients (3.8%) were classified as DMI, 37 (12.8%) as DMA and 241 (83.4%) as DMO. The following variables were associated with LNM: hemoglobin rate <10.0 g% (OR = 3.6; 95%CI: 1.2–10.7); depth of tumor invasion (middle third: OR = 3.3; 95%CI: 1.1–10.7; deep third: OR = 5.0; 95%CI: 1.7–17.3); slight inflammatory process in the uterine cervix (OR = 2.4; 95%CI: 1.1–5.2); and keratinizing epidermoid carcinoma (OR = 3.3; 95%CI: 1.4–7.6). The LNM frequencies according to the risk groups established by the score were: 0.0% (very low risk = 0 point); 6.7% (low risk = 1 or 2 points); 13.5% (intermediate risk = 3 points); and 35.1% (high risk = 4 points or more). Among the patients without LNM according to the hematoxylin-eosin method but considered to be high-risk according to the score, DMI was detected in approximately 10.0% of the cases. The variables associated with recurrence were DMI (HR = 3.3; 95%CI: 1.1–9.9); DMA (HR = 5.5; 95%CI: 1.9–16.4); tumor invasion down to the deep third of the uterine cervix (HR = 2.0; 95%CI: 1.1–4.1); and absent or slight inflammatory process in the uterine cervix (HR = 2.5; 95%CI: 1.1–5.5). Postoperative radiotherapy was shown to be a protective factor against recurrence (HR = 0.3; 95%CI: 0.1–0.8). The patients who had at least one of the risk factors for recurrence presented HR of 3.1 (95%CI: 0.7–13.5) or 5.4 (95%CI: 1.3–23.1), respectively, when adjuvant radiotherapy was administered or not administered. **CONCLUSIONS:** The frequency of micrometastatic disease in the lymph nodes was low, but caused increased risk of recurrence. Radiotherapy was shown to be a protective factor against recurrence. The patients who presented at least one of the risk factors for recurrence and who did not undergo postoperative radiotherapy showed decreased DFS rate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Porcentagem de pacientes com metástases em linfonodos pélvicos e peri-aórticos no carcinoma do colo do útero segundo o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.	23
Figura 2 -	Curva de sobrevida livre de doença da população estudada.	59
Figura 3 -	Visualização em microscópio óptico de foco de micrometástase em linfonodo pélvico de paciente com carcinoma do colo do útero.	61
Figura 4 -	Visualização ao microscópio óptico de células tumorais isoladas em linfonodos pélvicos de duas pacientes com carcinoma do colo do útero.	62
Figura 5 -	Visualização ao microscópio óptico de inclusão epitelial benigna em linfonodo pélvico de paciente com carcinoma do colo do útero.	63
Figura 6 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo a doença linfonodal.	104
Figura 7 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo a profundidade de invasão do tumor no colo do útero.	105
Figura 8 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo a intensidade do processo inflamatório no colo do útero.	106

Figura 9 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo o número de fatores de risco para recorrência.	107
Figura 10 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo a profundidade de invasão do tumor no colo do útero e a realização ou não da radioterapia adjuvante.	110
Figura 11 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo a intensidade do processo inflamatório no colo do útero e a realização ou não da radioterapia adjuvante.	112
Figura 12 -	Curvas de sobrevida livre de doença segundo status linfonodal e a realização ou não da radioterapia adjuvante.	115
Figura 13 -	Proposta de tratamento para o câncer do colo do útero (estádio IB e IIA).	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis relacionadas ao tratamento e a década em que foi realizado (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	57
Tabela 2 -	Número e porcentagem de casos com expressão da citoqueratina nos linfonodos pélvicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	60
Tabela 3 -	Número e porcentagem de casos segundo a classificação da doença linfonodal pela imuno-histoquímica (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	65
Tabela 4 -	Número e porcentagem de diagnósticos de doença micrometastática linfonodal (DMI) e doença macrometastática linfonodal (DMA) realizados pelos métodos de hematoxilina-eosina (HE) e imuno-histoquímica (IHQ) (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	65
Tabela 5 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis sociodemográficas (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	67
Tabela 6 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas à anamnese, ao exame físico e ao estadiamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	68

Tabela 7 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas aos antecedentes ginecológicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	69
Tabela 8 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas aos parâmetros do hemograma pré-operatório (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	70
Tabela 9 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas às características gerais dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	71
Tabela 10 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas às características de invasão dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	72
Tabela 11 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas à invasão de estruturas adjacentes (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	73
Tabela 12 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas à reação estromal (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	74

Tabela 13 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis relacionadas ao tratamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	75
Tabela 14 -	Ordem de entrada na regressão logística múltipla das variáveis selecionadas na análise univariada associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.	77
Tabela 15A-	Descrição das etapas da regressão logística múltipla para a identificação das variáveis associadas às metástases nos linfonodos pélvicos (1ª parte).	78
Tabela 15B-	Descrição das etapas da regressão logística múltipla para a identificação das variáveis associadas às metástases nos linfonodos pélvicos (2ª parte).	79
Tabela 16 -	Modelo final da regressão logística múltipla das variáveis independentes associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.	80
Tabela 17 -	Número e porcentagem de pacientes dos grupos sem metástase linfonodal (DMO), doença micrometastática linfonodal (DMI) e doença macrometastática linfonodal (DMA) conforme a pontuação obtida no escore.	84
Tabela 18 -	Número e porcentagem de pacientes sem metástase linfonodal (DMO), doença micrometastática linfonodal (DMI) e doença macrometastática linfonodal (DMA) conforme os grupos de risco para metástases linfonodais estabelecidos a partir da pontuação do escore.	85

Tabela 19 -	Número e porcentagem de pacientes sem metástase linfonodal (DMO), doença micrometastática linfonodal (DMI) e doença macrometastática linfonodal (DMA) conforme os grupos de risco para metástases linfonodais estabelecidos a partir da pontuação do escore (somente nos casos considerados sem metástase no exame histopatológico dos linfonodos pelo método convencional de hematoxilina-eosina).	87
Tabela 20 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis sociodemográficas (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	89
Tabela 21 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas à anamnese, ao exame físico e ao estadiamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	90
Tabela 22 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas aos antecedentes ginecológicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	91
Tabela 23 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas aos parâmetros do hemograma pré-operatório (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	92
Tabela 24 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas às características gerais dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	93

Tabela 25 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas às características de invasão dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	94
Tabela 26 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas à invasão de estruturas adjacentes (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	95
Tabela 27 -	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas à reação estromal (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	96
Tabela 28	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis relacionadas ao tratamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).	97
Tabela 29 -	Ordem de entrada no modelo de riscos proporcionais de Cox das variáveis associadas à recorrência selecionadas na análise univariada.	100
Tabela 30 -	Descrição das etapas do modelo de riscos proporcionais de Cox para a identificação das variáveis associadas à recorrência da doença.	101
Tabela 31 -	Variáveis independentes associadas à recorrência identificadas pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.	102

Tabela 32 -	Variáveis independentes associadas à recorrência identificadas pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustadas pela radioterapia pós-operatória e pelo tipo de histerectomia radical.	103
Tabela 33 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (<i>hazard ratio</i>) segundo os fatores de risco e a realização ou não de radioterapia adjuvante.	108
Tabela 34 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (<i>hazard ratio</i>) segundo a profundidade de invasão e a realização ou não de radioterapia adjuvante.	109
Tabela 35 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (<i>hazard ratio</i>) segundo a intensidade do processo inflamatório e a realização ou não de radioterapia adjuvante.	111
Tabela 36 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (<i>hazard ratio</i>) segundo o status linfonodal e a realização ou não de radioterapia adjuvante.	114
Tabela 37 -	Número e porcentagem de pacientes com metástase nos linfonodos pélvicos submetidos à radioterapia pós-operatória conforme os grupos DMI (doença micrometastática linfonodal) e DMA (doença macrometastática linfonodal).	116

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Critérios estabelecidos pela União Internacional Contra o Câncer para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.	33
Quadro 2 -	Critérios utilizados para diferenciação entre inclusões epiteliais e metástases nos linfonodos pélvicos.	45
Quadro 3 -	Variáveis independentes utilizadas para avaliar a associação com a doença metastática nos linfonodos e com a recorrência da doença.	48
Quadro 4 -	Valor do coeficiente de regressão das variáveis independentes associadas às metástases nos linfonodos pélvicos identificadas pela regressão logística múltipla e respectivos pontos atribuídos para a confecção do escore.	83
Quadro 5 -	Critérios propostos para se indicar a revisão e o estudo imuno-histoquímico dos linfonodos pélvicos em busca de doença micrometastática linfonodal.	145

LISTA DE ABREVIATURAS

CA-125	<i>Cancer antigen 125</i>
CAIX	<i>Carbonic anhydrase IX</i>
CCU	Carcinoma do colo do útero
CTI	Célula tumoral isolada
CYFRA 21-1	<i>Cytokeratin fragment 21-1</i>
DMA	Doença macrometastática linfonodal
DMI	Doença micrometastática linfonodal
DMO	Ausência de doença metastática linfonodal
DNA	Ácido desoxirribonucléico (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
DP	Desvio padrão
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EPML	Escore preditivo de metástase linfonodal
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GLUT1	<i>Glucose transporter 1</i>
HE	Hematoxilina-eosina
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i>
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
HPV	Papilomavírus humano (<i>human papillomavirus</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAP	<i>Immunosuppressive acidic protein</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IHQ	Imuno-histoquímica
IMC	Índice de massa corpórea
MA	Macrometástase
MCP-1	<i>Macrophage chemotactic protein-1</i>
MDF	<i>Macrophage deactivating factor</i>
MI	Micrometástase

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PD-ECGF	<i>Platelet-derived endothelial cell growth factor</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i>
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatística
SCC-Ag	<i>Squamous cell carcinoma antigen</i>
SER	<i>Suppressive E-receptor</i>
SLD	Sobrevida livre de doença
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UICC	União Internacional Contra o Câncer
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	2
1.1	Epidemiologia do carcinoma do colo do útero	2
1.2	Estadiamento do carcinoma do colo do útero	4
1.3	Tratamento do carcinoma do colo do útero	6
1.4	Fatores de risco associados à recorrência do carcinoma do colo do útero	8
1.4.1	Idade	8
1.4.2	Cor da pele	8
1.4.3	Estadiamento clínico	9
1.4.4	Parâmetros hematológicos	10
1.4.5	Índice de massa corpórea	11
1.4.6	Tamanho do tumor	12
1.4.7	Profundidade de invasão	12
1.4.8	Invasão dos ligamentos cervicais laterais e da vagina	14
1.4.9	Tipo histológico	14
1.4.10	Diferenciação celular	15
1.4.11	Papilomavírus humano	17
1.4.12	Reação inflamatória	17
1.4.13	Invasão capilar linfática e sanguínea	19
1.4.14	Densidade microvascular	20
1.4.15	Hipoxia tumoral	21
1.4.16	Metástases linfonodais	22
1.5	Fatores associados à presença de metástases linfonodais pélvicas no carcinoma do colo do útero	26
1.6	Micrometástases e metástases linfonodais ocultas	30
2	OBJETIVOS	39
2.1	Objetivo geral	39
2.2	Objetivos específicos	39

3	PACIENTES E MÉTODOS	41
3.1	População do estudo	41
3.2	Metodologia	41
3.3	Definições das variáveis do estudo	47
3.4	Análise estatística	49
3.5	Aspectos éticos	51
4	RESULTADOS	53
4.1	Descrição da população	53
4.1.1	Descrição das características sociodemográficas	53
4.1.2	Descrição das características clínicas e reprodutivas	53
4.1.3	Descrição das características histopatológicas	54
4.1.4	Descrição do tratamento	55
4.1.5	Seguimento	58
4.2	Avaliação dos linfonodos pélvicos pela imuno-histoquímica	60
4.2.1	Expressão da citoqueratina nos linfonodos pélvicos	60
4.2.2	Modificações dos resultados pela imuno-histoquímica	64
4.2.3	Classificação do tipo de doença linfonodal pela imuno-histoquímica	64
4.3	Variáveis associadas à presença de doença metastática nos linfonodos pélvicos	66
4.3.1	Análise univariada	66
4.3.2	Regressão logística múltipla	76
4.4	Escore Preditivo de Metástase Linfonodal	81
4.4.1	Descrição do escore e definição dos grupos de risco	81
4.4.2	Aplicação do escore para detecção de doença micrometastática linfonodal em pacientes sem metástases ao exame histopatológico convencional dos linfonodos	86
4.5	Variáveis associadas à sobrevida livre de doença	88
4.5.1	Análise univariada	88
4.5.2	Análise pelo modelo de riscos proporcionais de Cox	98

4.6	Sobrevida livre de doença segundo a radioterapia adjuvante e os fatores de risco para recorrência	108
4.6.1	Profundidade de invasão e radioterapia adjuvante	109
4.6.2	Intensidade do processo inflamatório e radioterapia adjuvante	111
4.6.3	Status linfonodal e radioterapia adjuvante	113
5	DISCUSSÃO	118
6	CONCLUSÕES	151
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	154

ANEXOS

Anexo 1 Estadiamento do câncer do colo do útero (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia).

Anexo 2 Ficha padronizada para coleta de dados nos prontuários.

Anexo 3 Ficha padronizada para revisão histopatológica.

Anexo 4 Protocolo da Comissão de Ética em Pesquisa.

Anexo 5 Publicação do artigo.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

Nos países desenvolvidos, o carcinoma do colo do útero (CCU) representa 4,2% de todos os tumores em mulheres e ao sexto tipo mais freqüente de câncer na população. Nos países em desenvolvimento é o primeiro ou o segundo tipo de câncer mais comum no sexo feminino, correspondendo a 15,0% dos tumores (PARKIN et al. 2001; PARKIN 2001). O Instituto Nacional do Câncer previu para o ano de 2005 o aparecimento de aproximadamente 21.000 novos casos de CCU no Brasil, com um risco estimado de 22 casos para cada 100.000 mulheres (Ministério da Saúde 2004).

A maioria dos casos ocorre nos países em desenvolvimento, com taxas de incidência maiores na América Latina, Caribe, África sub-saariana e sul e sudeste da Ásia (PARKIN et al. 2001). Segundo a última edição (volume 8) do *Cancer incidence in five continents* (PARKIN et al. 2002), as incidências mais elevadas no mundo foram registradas em Harare, em Zimbabwe (África), com coeficiente padronizado de 55,0*, seguida por Kyadondo, em Uganda (África), com 41,7* e Goiânia, no Brasil, com 38,2*. Além de Goiânia, esta edição também trouxe o coeficiente padronizado de Campinas (14,1*). A edição anterior a esta (PARKIN et al. 1997) continha os coeficientes padronizados de Belém, Porto Alegre e Goiânia, sendo respectivamente de 64,8*, 22,1* e 37,1*. Embora as últimas edições da publicação não tenham incluído São Paulo nos resultados, dados recentes de Registro de Base Populacional apontam para coeficiente padronizado de 21,0* para a cidade

* por 100.000 mulheres

(MIRRA et al. 2001). Na China, na Ásia ocidental e nos países desenvolvidos, os coeficientes padronizados são inferiores a 14,0 por 100.000 mulheres (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001; PARKIN et al. 2001).

Em virtude dos programas de rastreamento de lesões precursoras e do CCU através do exame colpocitológico, a incidência e a mortalidade da doença sofreram redução nos últimos 40 anos na Europa ocidental, Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, China e Japão (PARKIN et al. 2001). Apesar desta observação, notou-se tendência de aumento da incidência do CCU em mulheres jovens (abaixo de 55 anos) em diversos países como Inglaterra, Austrália, Nova Zelândia, Bélgica, Suécia, Eslovênia, Eslováquia, Espanha e diversos países da Europa oriental. Acredita-se que esta tendência esteja relacionada à mudança de hábitos sexuais e aumento da transmissão do papilomavírus humano (HPV, *human papillomavirus*) em mulheres mais novas (PARKIN et al. 2001).

Nos países em desenvolvimento há poucas informações acerca das tendências de incidência e mortalidade do CCU. Em recente estudo, ARROSSI et al. (2003) verificaram tendência de redução dos coeficientes padronizados de mortalidade entre 1960 e 1994 em Porto Rico, Venezuela, Uruguai e Colômbia. Em outros países, como Costa Rica e Cuba, os autores não observaram mudança significativa da mortalidade no período, enquanto México e Argentina mostraram tendência de aumento. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (2000), a mortalidade por CCU mantém-se estável desde 1985. No município de São Paulo, dados demonstraram discreta redução da mortalidade por CCU no período compreendido entre 1980 e 1999 (FONSECA et al. 2004).

Em relação aos fatores de risco no aparecimento do CCU, atualmente se considera o papilomavírus humano (HPV) como o principal agente associado à doença, sendo classificado pelo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como carcinógeno do grupo I (IARC 1995). Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 e 59 são considerados de alto risco para o desenvolvimento do CCU (MUÑOZ 2000). O risco de CCU em decorrência da infecção pelo HPV foi analisado em diversos estudos caso-controle, com *odds ratio* variando de 18 a 200 (MUÑOZ 2000).

Outros fatores de risco associados à doença são: o início da atividade sexual precoce, número elevado de parceiros sexuais, multiparidade (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001; MUÑOZ et al. 2002), uso de contraceptivos orais (MORENO et al. 2002; MOODLEY et al. 2003), tabagismo (PARKIN et al. 2002), deficiências nutricionais de beta-caroteno, de vitamina C e de folato e exposição materna ao dietilestilbestrol, estando este último relacionado ao adenocarcinoma de células claras (BRINTON e HOOVER 2000).

1.2 ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

O sistema de estadiamento mais utilizado para o CCU é o proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e pode ser visto no Anexo 1. O estadiamento é essencialmente clínico, empregando-se o estudo histopatológico somente nos casos onde os tumores são microscópicos (BENEDET et al. 2003).

Segundo a última revisão do estadiamento de 1994, o tumor microscópico de até 7 mm de extensão e com profundidade de invasão do colo do útero de até 3 mm é classificado como IA1. Se a profundidade de invasão for maior do que 3 mm, mas não superior a 5 mm, o tumor pertence ao estágio IA2. Quando o tumor for microscópico, mas tiver profundidade de invasão superior a 5 mm ou extensão maior do que 7 mm, é estadiado como IB.

Os tumores macroscópicos são todos estadiados clinicamente, levando-se em consideração apenas o exame físico e os exames subsidiários. No estágio IB (macroscópico) o tumor é infiltrativo e está limitado ao colo do útero (IB1 se o tumor tiver até 4 cm e IB2 quando maior). Se no exame especular vaginal notar-se acometimento do terço superior ou médio da vagina, estadia-se o tumor como IIA, mas se houver infiltração de pelo menos um dos ligamentos cervicais laterais (paramétrios), como IIB. No estágio III, o tumor acomete até o terço inferior da vagina (IIIA) ou estende-se até a parede pélvica lateral (IIIB). Se houver infiltração da parede do reto ou da bexiga os tumores são estadiados como IVA e se houver metástases à distância, IVB (BENEDET et al. 2003)

Interessante é o fato das metástases nos linfonodos pélvicos não serem levadas em consideração no sistema de estadiamento da FIGO. O exame histopatológico dos linfonodos não modifica o estadiamento clínico inicial da paciente (BENEDET et al. 2003).

O sistema de estadiamento TNM preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (mundialmente conhecida por UICC, *Union International Contre le Cancer*) e pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) é menos freqüentemente utilizado para estadiar o CCU e assemelha-se muito ao proposto pela

FIGO (GREENE et al. 2002). Entretanto, além de permitir o estadiamento pós-operatório (estadiamento anatomopatológico), o sistema TNM determina que as pacientes com metástases nos linfonodos pélvicos sejam estadiadas como IIIB.

1.3 TRATAMENTO DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

O tratamento do CCU é ditado pelo estadiamento clínico. Na maioria dos centros de tratamento de câncer ginecológico, adota-se como padrão o estadiamento proposto pela FIGO.

Tanto a radioterapia quanto a cirurgia podem ser utilizadas para o tratamento do CCU. No entanto, nos estádios mais avançados (IIB até IVB), a radioterapia apresenta melhores resultados que a cirurgia (CHI et al. 1999).

No estágio IA, a cirurgia é o tratamento de escolha. Pacientes com tumores no estágio IA1 são igualmente tratadas por conização (traquelectomia) ou histerectomia simples. No estágio IA2, em virtude da possibilidade de metástases linfonodais, preconiza-se a histerectomia radical classe II de Piver-Rutledge e a ressecção dos linfonodos pélvicos ilíacos e obturatórios (linfonodectomia) (PIVER et al. 1974; CHI et al. 1999).

Os estádios IB e IIA podem ser tratados por histerectomia radical classe III de Piver-Rutledge (PIVER et al. 1974) associada à linfonodectomia pélvica ou através da radioterapia (teleterapia pélvica associada à braquiterapia vaginal) (WILKINSON e MALIK 1998). Embora o tratamento cirúrgico e a radioterapia produzam taxas de sobrevida semelhantes, a cirurgia é considerada como o tratamento de escolha para pacientes jovens e híginas (JANICEK e AVERETTE 2001). Alguns autores

defendem a ressecção não apenas dos linfonodos pélvicos, mas também dos peri-aórticos em virtude da possibilidade de metástases nos mesmos (Committee on Practice Bulletins-Gynecology 2002).

Apesar da morbidade actínica ser consideravelmente aumentada quando a radioterapia é realizada após a cirurgia radical (Committee on Practice Bulletins-Gynecology 2002), ela é normalmente empregada nas pacientes com fatores de risco para recorrência, como presença de metástases nos linfonodos, acometimento do ligamento cervical lateral, comprometimento de margens cirúrgicas, invasão profunda do colo do útero, entre outros (OKADA et al. 1998). Contudo, não há dados consistentes que mostrem que a radioterapia adjuvante aumente a sobrevida livre de doença (SLD) das pacientes com CCU em estádios iniciais (EINHORN et al. 2003).

Nos estádios IIB a IV, a radioterapia exclusiva é o tratamento de escolha (teleterapia pélvica e braquiterapia vaginal) (WILKINSON e MALIK 1998) e, pelo menos, cinco estudos prospectivos mostraram superioridade da associação da radioterapia à quimioterapia comparada à radioterapia isolada (WHITNEY et al. 1999; ROSE et al. 1999; MORRIS et al. 1999; KEYS et al. 1999; PETERS et al. 2000). A partir destes resultados o *National Cancer Institute* (NCI) emitiu um comunicado à comunidade médica acerca da relevância do fato (EINHORN et al. 2003). Quando as condições clínicas permitem, atualmente a quimiorradioterapia é preferida à radioterapia isolada. O quimioterápico de escolha é a cisplatina administrada concomitantemente ao período de radioterapia durante 6 semanas (40 mg/m²/semana) (GRIGSBY e HERZOG 2001).

Em tumores do estágio IVA, sem infiltração do ligamento cervical lateral , alguns centros de tratamento oncológico preconizam como tratamento inicial a exenteração pélvica (histerectomia radical associada à cistectomia e/ou retossigmoidectomia) (STEHMAN et al. 2000).

1.4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

1.4.1 Faixa etária

Não há consenso na literatura com respeito ao risco de recorrência do CCU segundo a idade. Enquanto alguns estudos mostraram maior taxa de recorrência em pacientes mais jovens (ELLIOTT et al. 1989; SAINT-PAUL et al. 1993; ROBERTSON et al. 1993; ELLIOTT 1995; MUNDT et al. 1998; FREGNANI 2002), outros obtiveram resultados diversos (ALVAREZ et al. 1989; SEVIN et al. 1996; ELLIOTT et al. 2000). Há ainda autores que não notaram qualquer diferença no risco de recorrência entre pacientes de diferentes faixas etárias (SPANOS et al. 1989; BJORGE et al. 1993; YANG et al. 1997). Entretanto, os estudos não são perfeitamente comparáveis, uma vez que os tratamentos e as populações analisadas são bastante heterogêneos.

1.4.2 Cor da pele

A cor da pele como fator de risco para a recorrência do CCU é assunto bastante controverso. Embora alguns pesquisadores tenham demonstrado maior risco de recorrência em pacientes negras portadoras de CCU em relação às caucasianas

(HAN et al. 1999; HAVRILESKY et al. 2004), não é possível concluir que este fator realmente interfira diretamente na recorrência, havendo muitos fatores de confusão associados.

Segundo dados do NCI, as pacientes negras recebem com menor frequência o tratamento adequado para o CCU (SHAVERS e BROWN 2002). Os fatores apontados pelo NCI para a variação no tratamento são a diferença de prevalência de comorbidades (que determinariam taxas diferentes de interrupção do tratamento), a recusa do tratamento e a falta de indicação pelo médico para o tratamento adequado.

A condição socioeconômica também parece contribuir na diferença das taxas de recorrência entre os grupos. O estudo realizado por MUNDT et al. (1998) com pacientes portadoras de CCU demonstrou diferença significativa do poder aquisitivo segundo a cor da pele, sendo maior nas mulheres caucasianas. Os autores sugeriram que a variação de poder aquisitivo determinaria diferentes condições de acesso ao sistema de saúde para programas de prevenção e tratamento. Por este motivo, as pacientes negras seriam admitidas mais tardiamente nos serviços médicos, portadoras de tumores avançados. Daí a importância dos estudos considerarem as variáveis socioeconômicas e cor da pele na análise múltipla.

1.4.3 Estadiamento clínico

O estadiamento clínico mostra-se importante fator associado à recorrência do CCU. BENEDET et al. (2003) publicaram o estudo multicêntrico mundial *Annual Report on The Results of Treatment on Gynecological Cancers* (FIGO) contendo 13.982 casos de CCU em todos os estádios clínicos, cujos dados foram provenientes de 80 instituições. Neste estudo, a SLD pode ser avaliada em 6.830 pacientes,

notando-se que ela foi tanto menor quanto mais avançado o estadiamento clínico. Independentemente da forma de tratamento, as pacientes no estágio IA mostraram as maiores taxas de SLD em 5 anos, variando de 94,4% (IA2) a 96,0% (IA1). As taxas foram progressivamente menores com o aumento do estadiamento, variando de 77,9% a 86,5% no estágio IB (respectivamente IB2 e IB1), 64,4% a 69,2% no estágio II (IIB e IIA), 47,1 a 47,5 no estágio III (IIIB e IIIA) e 24,8 a 27,7% no estágio IV (IVB e IVA).

1.4.4 Parâmetros hematológicos

Alguns parâmetros hematológicos foram analisados em pacientes com CCU como possíveis fatores de risco para recorrência, sendo a taxa de hemoglobina o mais estudado. Para diversos pesquisadores, a dosagem da taxa de hemoglobina sanguínea antes da radioterapia mostrou-se como fator preditor de recorrência na análise múltipla, tendo-se observado menor SLD nas pacientes com anemia (PEDERSEN et al. 1995; TAKESHI et al. 1998; KAPP et al. 1998; MARTIN-LOECHES et al. 2003; YALMAN et al. 2003). Outros verificaram pior evolução nos casos em que a anemia foi observada durante o período de realização da radioterapia (GIRINSKI et al. 1989; GROGAN et al. 1999; THOMAS 2001; OBERMAIR et al. 2001; OBERMAIR et al. 2003; DUNST et al. 2003; WINTER et al. 2004). A maioria dos trabalhos a respeito do assunto considera anemia a taxa de hemoglobina abaixo de valores que oscilam entre 10,0 e 13,0 g%. Deve-se ressaltar que a imensa maioria dos estudos acerca do valor prognóstico da anemia no CCU foi realizada com pacientes portadoras de tumores localmente avançados e tratados por radioterapia. A anemia determina

hipoxia tecidual e tumoral, o que é sabidamente fator de insucesso da radioterapia (HAENSGEN et al. 2001).

A trombocitose (ou plaquetose) já foi objeto de estudo no CCU e alguns autores verificaram maior chance de falha do tratamento quando ela estava presente. (RODRIGUEZ et al. 1994; HERNANDEZ et al. 2000). Contudo, outros pesquisadores não mostraram qualquer relação da trombocitose na evolução da doença (LOPES et al. 1994; DE JONGE et al. 1999).

Alterações na contagem de leucócitos já foram associadas a maior risco de recorrência do CCU, como a neutrofilia (KAPP et al. 1983), linfopenia, eosinofilia e basofilia (FREGNANI 2002).

1.4.5 Índice de massa corpórea

O índice de massa corpórea (IMC) reflete o aspecto nutricional e é o quociente entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²). Os estudos a respeito do IMC como fator prognóstico em CCU são muito escassos.

FINAN et al. (1998) avaliaram 376 pacientes submetidas à histerectomia radical em virtude de CCU e verificaram que a taxa de recorrência foi diferente conforme o IMC. Naquelas com IMC baixo (inferior ou igual a 20) a taxa de recorrência foi significativamente maior do que a dos demais grupos. As respectivas taxas foram: 44,0% (IMC até 20,0), 14,0% (IMC entre 20,1 e 30,0) e 7,0% (IMC acima de 30,0).

1.4.6 Tamanho do tumor

O tamanho do tumor também está associado à recorrência do CCU. Quanto maior o tamanho do tumor, maior a probabilidade de recorrência (ALVAREZ et al. 1989; ROMAN et al. 1998; KRISTENSEN et al. 1999; MARTIN-LOECHES et al. 2002). GAUTHIER et al. (1985) encontraram taxas de recorrência de 7,0%, 26,0% e 57,0% respectivamente para tumores com menos de 2 cm, entre 2 e 3 cm e maiores do que 3 cm de diâmetro. DELGADO et al. (1990), em estudo do *Gynecologic Oncology Group* com 732 pacientes portadoras de CCU no estágio IB e submetidas a tratamento cirúrgico, observaram risco de recorrência progressivamente maior conforme o aumento do tamanho do tumor. Para pacientes com tumores ocultos, a taxa de SLD em 5 anos foi 94,6%. Aquelas com tumores de até 3 cm apresentaram taxa de 85,5% e nos casos onde os tumores eram maiores do que 3 cm, 68,4%.

O tamanho do tumor também já foi avaliado como fator de risco para recorrência não apenas por sua dimensão, mas também por sua área, volume ou quociente entre o tamanho do tumor e do colo do útero (MARTIN-LOECHES et al. 2002).

1.4.7 Profundidade de invasão

A profundidade de invasão do tumor no estroma do colo do útero mostra estreita relação com a recorrência do CCU. Em estudo do *Gynecologic Oncology Group*, a SLD mostrou-se associada à profundidade de invasão estromal quando esta foi mensurada tanto em milímetros quanto em terços de invasão. As taxas de SLD em 3 anos foram progressivamente menores com o aumento da profundidade de invasão: menos de 5 mm (86,0%), 6-10 mm (75,2%), 16-20 mm (71,5%), mais de

20 mm (59,5%). Quando estratificada em terços, a profundidade mostrou as seguintes taxas: terço superficial (94,1%), terço médio (84,5%) e terço profundo (73,6%) (DELGADO et al. 1990). KAMURA et al. (1992) também obtiveram resultados semelhantes quando a profundidade de invasão foi estratificada em milímetros ou em terços.

KRISTENSEN et al. (1999) analisaram 125 pacientes submetidas à cirurgia radical para tratamento de CCU no estágio IB e observaram redução progressiva da SLD em 5 anos conforme a profundidade de invasão. As taxas encontradas pelos autores foram: até 10 mm (94,8%), 11 a 15 mm (73,3%), 16 a 20 mm (57,1%) e mais do que 20 mm (33,3%).

Em análise de 891 casos de CCU nos estádios IB e II tratados por cirurgia, LAI et al. (1999a) verificaram que a profundidade de invasão representou fator de risco para recorrência. As pacientes com tumores que invadiam o terço profundo do colo do útero apresentaram SLD significativamente menor.

SAMLAL et al. (1997) demonstraram que a profundidade de invasão do tumor é fator de risco na recorrência mesmo em pacientes sem metástases linfonodais. Os autores avaliaram 271 pacientes nos estádios IB e IIA, sem metástases linfonodais, e observaram que o risco de recorrência nos casos em que o tumor acometeu o terço profundo foi cerca de 4,5 vezes maior em relação aos tumores que infiltravam o terço superficial ou médio.

1.4.8 Invasão dos ligamentos cervicais laterais e da vagina

O acometimento dos ligamentos cervicais laterais (paramétrios) ou da vagina é considerado como fator de risco para recorrência. No estudo multicêntrico da FIGO, as pacientes com invasão tumoral da vagina pelo CCU e sem acometimento dos ligamentos cervicais laterais ou de outros órgãos, são estadiadas como IIA (invasão do terço superior da vagina) ou IIIA (invasão até o terço inferior), cujas taxas de SLD em 5 anos são, respectivamente, 69,2% e 47,1%. Quando há acometimento de pelo menos um dos ligamentos cervicais laterais e desde que não haja invasão de bexiga ou reto e não haja metástases à distância, as mulheres são classificadas como IIB ou IIIB, dependendo da extensão da doença. Nestes casos, as respectivas taxas de SLD em 5 anos são 64,4% e 47,5%, respectivamente (BENEDET et al. 2003).

Apesar das invasões da vagina e/ou do ligamento cervical lateral serem consideradas como parâmetro no estadiamento da FIGO, em diversos estudos elas não se associaram com a recorrência do CCU (KAMURA et al. 1992; LIN et al. 1996; SAMLAL et al. 1997; LAI et al. 1999a; TAKEDA et al. 2002b).

1.4.9 Tipo histológico

Há muito se debate acerca do risco de recorrência segundo o tipo histológico tumoral. Alguns estudos apontaram para um risco maior de recorrência do adenocarcinoma e do carcinoma adenoescamoso em relação ao carcinoma epidermóide do colo do útero (ZREIK et al. 1996; SAMLAL et al. 1997; LAI et al. 1999b; HUANG et al. 2003).

Entretanto, outros pesquisadores não observaram qualquer diferença entre o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma (SHINGLETON et al. 1995; LOOK et al. 1996; AYHAN et al. 2004b). Na série mais expressiva, SHINGLETON et al. (1995) avaliaram os dados de registros de câncer de 703 hospitais norte-americanos, totalizando 11.157 casos de CCU em todos os estádios. Independentemente do tratamento empregado, os autores não observaram diferença das taxas de recorrência entre os tipos histológicos nos estádios I e II (6.825 casos). LOOK et al. (1996), em estudo do *Gynecologic Oncology Group*, avaliaram prospectivamente 813 pacientes portadoras de CCU no estágio IB submetidas a tratamento cirúrgico radical e não observaram diferença nas taxas de SLD entre os dois tipos histológicos. AYHAN et al. (2004b) avaliaram 521 pacientes no estágio IB tratadas inicialmente por cirurgia radical e também não observaram diferença na SLD entre os 2 tipos.

Entretanto, alguns estudos mostraram maior taxa de recorrência no adenocarcinoma do colo do útero em estágio inicial tratado através de radioterapia. Acredita-se que isto se deva a menor radiosensibilidade do adenocarcinoma em comparação ao carcinoma epidermóide (EIFEL et al. 1995; SHINGLETON et al. 1995; OKA et al. 1996; CHEN et al. 1999; GRISARU et al. 2001).

Em relação ao carcinoma adenoescamoso, a maioria dos estudos demonstra risco de recorrência aumentado quando comparado ao carcinoma epidermóide e ao adenocarcinoma (SINGH e ARIF 2004).

1.4.10 Diferenciação celular

O grau histológico é uma das variáveis histopatológicas relacionadas ao CCU que tem maior problema em sua definição. Isto se deve, principalmente, à falta de

padronização dos critérios utilizados para se definir o grau de diferenciação celular (ZAINO et al. 1992). Outro aspecto é que os tumores são heterogêneos e, enquanto alguns patologistas baseiam a sua classificação no padrão histológico predominante, outros a definem pela área de menor diferenciação.

A despeito desta controvérsia, acredita-se de uma forma geral, que o CCU pouco diferenciado apresente maior taxa de recorrência. HORN et al. (2001), ao estudarem pacientes com CCU em estágio inicial verificaram taxa de recorrência significativamente maior nos casos em que os tumores eram pouco diferenciados (grau 3) em relação aos bem diferenciados (27,5% versus 15,1%).

O grau nuclear (polimorfismo nuclear), como indicador da diferenciação celular, também já foi avaliado como fator prognóstico no CCU. STOCKLER et al. (1996), avaliando pacientes com CCU nos estádios IB e IIA sem metástases nos linfonodos, encontraram o grau nuclear como variável independente associada à recorrência. As pacientes cujos tumores tiveram o grau nuclear classificado em 2 ou 3, apresentaram risco de recorrência 6 vezes maior. No entanto, GRAFLUND et al. (2002), em análise múltipla, não identificaram o grau nuclear como variável associada à recorrência em 172 pacientes portadoras de CCU em estágio I e II tratadas por cirurgia.

O grau de queratinização das células foi previamente considerado como fator de risco associado à recorrência, estando incluído como parâmetro em alguns escores prognósticos (STENDAHL et al. 1979; PAGNINI et al. 1980; KRISTENSEN et al. 1999). No entanto, em recente estudo, o grau de queratinização foi avaliado em análise múltipla, não sendo identificado como fator preditor de recorrência (GRAFLUND et al. 2002). Outros estudos também não conseguiram demonstrar

qualquer relação do grau de queratinização com a evolução desfavorável da neoplasia (CRISSMAN et al. 1987; ZAINO et al. 1992; CHAO et al. 1999; ZAGHLOUL et al. 2000; GASINSKA et al. 2002).

1.4.11 Papilomavírus humano

Os dados a respeito de certos tipos de HPV no risco de recorrência do CCU são conflitantes na literatura. Enquanto alguns pesquisadores observaram maior taxa de recorrência em pacientes cujos tumores apresentavam o ácido desoxirribonucléico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) do HPV 16 ou 18 (ROSE et al. 1995; PILCH et al. 2001; GRAFLUND et al. 2004), outros não obtiveram os mesmos resultados (KRISTENSEN et al. 1996; VILADIU et al. 1997; YANG et al. 1997). Segundo alguns autores, esta discrepância se deve às diferentes metodologias empregadas para a detecção do HPV no tumor (PILCH et al. 2001).

1.4.12 Reação inflamatória

A intensidade do processo inflamatório no colo do útero já foi associada à recorrência do CCU em diversos sistemas de estratificação de risco por pontuação (STENDAHL et al. 1979; 1981; PAGNINI et al. 1980; WILLEN E EKLUND 1985; KRISTENSEN et al. 1999; GRAFLUND et al. 2002). Em todos os escores em que a intensidade do processo inflamatório é levada em consideração, a ausência de reação inflamatória ou a reação de intensidade leve estão implicadas em maior risco de recorrência.

Em estudo com 158 casos de CCU nos estádios IA a IIB, as pacientes com reação inflamatória intensa apresentaram menor taxa de recorrência,

independentemente do tipo histológico (REINTHALLER et al. 1991). KAINZ et al. (1994) identificaram a reação inflamatória como fator de risco para recorrência na análise múltipla. A reação inflamatória ausente ou moderada implicou em redução da SLD. Em estudo com 73 casos de CCU no estágio IB, BETHWAITE et al. (1996) notaram significativa associação entre a baixa densidade de linfócitos T no colo do útero e a recorrência da doença. HORN et al. (2002), ao avaliarem pacientes com CCU em estágio inicial e tratadas por cirurgia, verificaram que a ausência de reação inflamatória peritumoral estava associada a maior recorrência. Outros estudos mostraram menor risco de recorrência em pacientes com acentuada reação inflamatória no colo do útero (VAN NAGELL et al. 1978; CHAO et al. 1999; YAMAZAWA et al. 2003).

Há, porém, autores que não conseguiram demonstrar qualquer diferença do risco de recorrência segundo a reação inflamatória no colo do útero (GAUTHIER et al. 1985; BERMAN et al. 1990; ZAINO et al. 1992). Outros ainda encontraram resultado oposto aos apresentados acima. Estudando fatores prognósticos em 196 casos de CCU no estágio IB e IIA sem metástases nos linfonodos, SAMLAL et al. (1997) verificaram risco de recorrência cerca de 2,5 vezes maior nos casos em que havia intenso processo inflamatório no colo do útero.

Diversos estudos sugerem que a intensa infiltração do colo do útero por eosinófilos implica em menor risco de recorrência do CCU (LOWE et al. 1981; KAPP e LIVOLSI 1983; DALAL et al. 1992; BETHWAITE et al. 1993). A infiltração eosinofílica como fator protetor à recorrência já foi descrita em outros tumores, como no carcinoma colo-retal (NIELSEN et al. 1999; FERNANDEZ-

ACENERO et al. 2000) e carcinomas de cabeça e pescoço (GOLDSMITH et al. 1992).

Outros autores obtiveram resultados opostos, observando risco de recorrência aumentado naquelas pacientes portadoras de CCU com intenso infiltrado eosinofílico (BERMAN et al. 1990; VAN DRIEL et al. 1996).

1.4.13 Invasão capilar linfática e sanguínea

A invasão capilar linfática e sanguínea é um importante fator prognóstico nos estádios I e II, estando relacionada à recorrência local (SINGH e ARIF 2004). BOYCE et al. (1984) verificaram maior frequência de invasão dos capilares conforme há aumento da profundidade de invasão do tumor no colo do útero.

Nos casos sem metástases nos linfonodos, já se registrou a invasão capilar como fator de risco para recorrência. AYHAN et al. (2004a) observaram aumento do risco de recorrência em 2 vezes em pacientes do estágio IB, sem metástases linfonodais, mas com invasão capilar. A variável também já foi descrita como fator preditor de recorrência em modelos múltiplos que levaram em consideração as metástases em linfonodos pélvicos (SEVIN et al. 1996; LIN et al. 1996; TAKEDA et al. 2002b). Contudo, há estudos em que, na análise múltipla, a presença de metástases nos linfonodos pélvicos foi mais importante que a invasão capilar na evolução do CCU, descartando a mesma do modelo (KAMURA et al. 1992; LAI et al. 1993; YUAN et al. 1998; AOKI et al. 2000; TRATTNER et al. 2001).

Esta diferença de resultados encontrados na literatura provavelmente está relacionada à diferença de observação entre os patologistas, uma vez que a retração do estroma peritumoral que ocorre nos cortes histológicos pode dificultar a

identificação da invasão capilar nas lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE). Além deste aspecto, nem sempre é possível distinguir o capilar linfático do sangüíneo (SINGH e ARIF 2004).

1.4.14 Densidade microvascular

A angiogênese compreende a formação de novos vasos sangüíneos a partir da rede capilar pré-existente e representa um importante mecanismo para o crescimento tumoral e para a ocorrência de metástases (BROWN et al. 2000). O grau de angiogênese tumoral pode ser quantificado pelo número de microvasos observados em uma unidade de área, o que é conhecido na literatura por densidade microvascular. Para a detecção dos microvasos, utiliza-se a imuno-histoquímica (IHQ) como método auxiliar, sendo pesquisados antígenos expressos em células endoteliais, como o antígeno relacionado ao fator VIII, o antígeno CD31 e o antígeno CD34 (DELLAS et al. 1997; BIRNER et al. 2001).

Os estudos a respeito da densidade microvascular no CCU têm resultados conflitantes. Enquanto alguns mostram maior recorrência entre as pacientes cujos tumores tinham alta densidade microvascular (DELLAS et al. 1997; WERNER-WASIK et al. 1995; COMERCI et al. 1998; SYKES et al. 2003), outros encontraram resultados opostos (BIRNER et al. 2001).

O conceito de linfangiogênese é mais recente e compreende a formação de novos capilares linfáticos a partir dos pré-existentes (VAN TRAPPEN e PEPPER 2001). Entretanto, os mecanismos envolvidos nesta neoformação ainda não são bem conhecidos (SCHOPPMANN et al. 2002). Diferentemente dos marcadores utilizados para estimar a DMV, que avaliam não apenas os capilares linfáticos, mas também os

sangüíneos, a descoberta de novos antígenos associados à linfangiogênese (*VEGF-C* e *VEGF-D*; *VEGF: vascular endothelial growth factor*) permitiu avaliar a densidade de microvasos de natureza linfática nos tumores (VAN TRAPPEN e PEPPER 2001). Embora os dados a respeito da densidade vascular linfática no CCU ainda sejam preliminares, quando aumentada, há indícios de maior risco de metástases nos linfonodos regionais e de recorrência (VAN TRAPPEN e PEPPER 2001).

1.4.15 Hipoxia tumoral

A hipoxia tumoral pode ser conseqüente ao crescimento desproporcional do tumor em relação à rede capilar ou pelo excessivo consumo de oxigênio pelas células neoplásicas em proliferação (MOELLER et al. 2004). Sabe-se atualmente que a hipoxia tumoral é um forte elemento indutor de angiogênese (DUNST et al. 2003; MOELLER et al. 2004). Os estudos a respeito da hipoxia como possível fator de risco para recorrência do CCU foram realizados, em sua grande maioria, com tumores tratados por radioterapia.

DUNST et al. (2003) avaliaram 87 casos de CCU nos estádios IIB a IVA, todos submetidos à radioterapia. Avaliando o ambiente tumoral com eletrodo de Eppendorf, os pesquisadores verificaram aumento significativo da densidade microvascular e risco de recorrência nos tumores com hipoxia (pressão parcial de oxigênio inferior a 5 mmHg). FYLES et al. (2002) ao estudarem 106 casos de CCU tratados por radioterapia, observaram significativa redução da SLD de pacientes cujos tumores apresentavam hipoxia à análise pelo eletrodo de Eppendorf. A variável também foi identificada como fator de risco independente para recorrência na análise

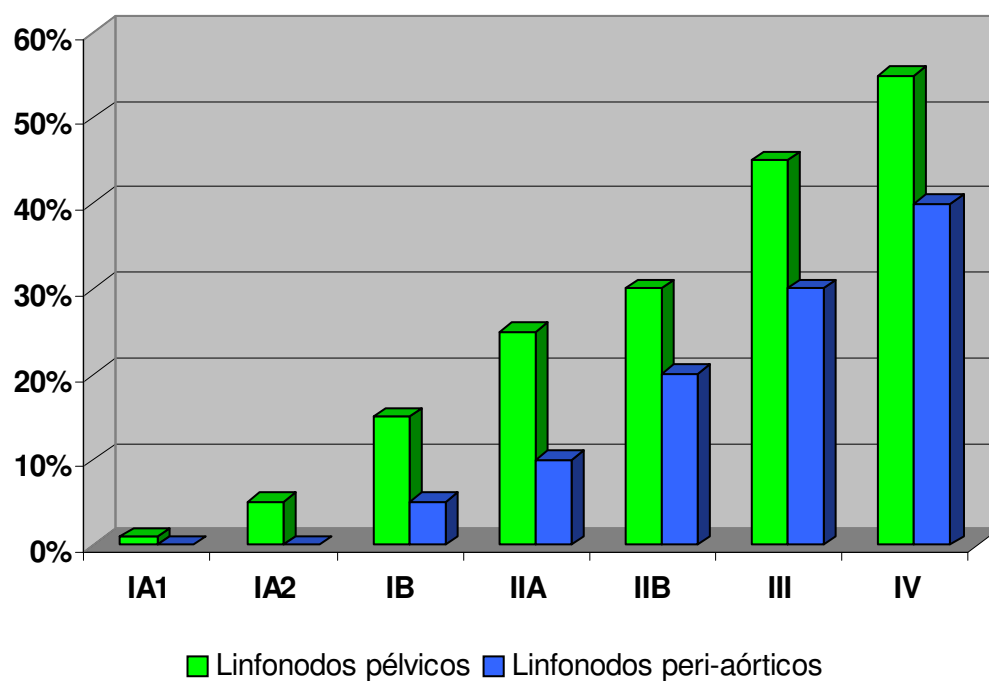
múltipla. Outros autores também observaram resultados semelhantes (HOCKEL et al. 1998; KNOCKE et al. 1999).

Entretanto, não é claro se o risco de recorrência associado à hipoxia tumoral é conseqüente ao fenômeno de radiorresistência observada em tumores pouco oxigenados (HAENSGEN et al. 2001) ou pelo aumento de expressão de marcadores associados à hipoxia como o HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 alpha*), GLUT1 (glucose transporter 1), VEGF, PD-ECGF (*platelet-derived endothelial cell growth factor*), CAIX (*carbonic anhydrase IX*) e lactato (WALENTA et al. 2000; WEST et al. 2001; VORDERMARK e BROWN 2003; ACS et al. 2003).

1.4.16 Metástases linfonodais

A presença de metástases em linfonodos pélvicos e peri-aórticos é o fator histopatológico mais importante no CCU para as sobrevidas global, câncer-específica e livre de doença (GRAFLUND et al. 2002; SINGH e ARIF 2004). Paradoxalmente, no estadiamento preconizado pela FIGO o status linfonodal não é levado em consideração (BENEDET et al. 2003).

A frequência de metástases em linfonodos pélvicos e peri-aórticos varia conforme o estágio clínico, sendo mais frequentes nos estádios avançados (Figura 1). As frequências aproximadas de metástases nos linfonodos pélvicos segundo o estadiamento são: IA1 (1,0%), IA2 (5,0%), IB (15,0%), IIA (25,0%), IIB (30,0%), III (45,0%) e IV (55,0%). Em relação aos linfonodos peri-aórticos, as frequências aproximadas são: IA (0,0%), IB (5,0%), IIA (10,0%), IIB (20,0%), III (30,0%) e IV (40,0%) (SINGH e ARIF 2004).



Fonte: SINGH e ARIF (2004).

Figura 1 - Porcentagem de pacientes com metástases em linfonodos pélvicos e peri-aórticos no carcinoma do colo do útero segundo o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

BENEDETTI-PANICI et al. (1996) avaliaram o padrão de disseminação linfática no CCU nos estádios IB a IV e verificaram que os grupos de linfonodos mais freqüentemente acometidos são os obturatórios, ilíacos externos e ilíacos comuns. Quando um destes grupos está acometido, cerca de 50,0% das pacientes têm metástases em outros grupamentos, como parametriaux, sacrais e peri-aórticos.

No estudo multicêntrico da FIGO, a presença de metástases nos linfonodos pélvicos implicou em risco aumentado de recorrência. Quando estava presente, o risco de recorrência foi 2,7 vezes maior em relação àquelas sem metástases nos linfonodos. As taxas de SLD em 5 anos para as pacientes com e sem metástases linfonodais foram respectivamente 88,0% e 59,7%. (BENEDET et al. 2003).

Não é apenas a simples ausência ou presença de metástases nos linfonodos que tem implicação na recorrência. Já se demonstrou que o grupo linfonodal comprometido pelas metástases é importante fator preditor de recorrência no CCU, observando-se menor SLD nas pacientes com metástases nos linfonodos, principalmente peri-aórticos. O estudo de MORICE et al. (1999) avaliou 421 pacientes nos estádios IB a IIB e verificou menor SLD nos casos de CCU com metástases nos linfonodos peri-aórticos. As taxas de SLD em 3 anos foram: 89,0% para o grupo sem metástase linfonodal, 62,0% para o grupo com metástases nos linfonodos pélvicos e 34,0% para o grupo com metástases nos linfonodos peri-aórticos.

O número de linfonodos acometidos também é descrito como fator de risco para a recorrência do CCU, notando-se SLD progressivamente menor com o aumento do número de linfonodos metastáticos. SEVIN et al. (1996) observaram redução estatisticamente significativa da SLD em pacientes com CCU (estádios I e

II) e metástases nos linfonodos pélvicos. Na casuística destes autores, as pacientes sem metástases linfonodais tiveram taxa de SLD em 5 anos de 77,0%, aquelas com 1 ou 2 linfonodos metastáticos, 55,0% e as que tiveram 3 ou mais linfonodos acometidos, 39,0%. KRISTENSEN et al. (1999) verificaram redução da SLD nos casos de CCU (estádio IB) com múltiplos linfonodos metastáticos. As pacientes com até 1 linfonodo acometido tiveram taxa de SLD em 5 anos de 90,0%. Quando havia 2 linfonodos com metástases a taxa foi 66,7% e com mais de 2 linfonodos metastáticos, 44,4%. Resultados semelhantes também foram observados em outros estudos (ALVAREZ et al. 1989; LAI et al. 1993; TSAI et al. 1999; ISHIKAWA et al. 1999; AOKI et al. 2000; FREGNANI 2002).

A bilateralidade de acometimento de linfonodos pélvicos foi implicada na recorrência do CCU por LIN et al. (1996). Os autores observaram que entre as pacientes que desenvolveram recorrência, 42,2% delas apresentavam metástases nos linfonodos pélvicos bilateralmente, enquanto naquelas em que não houve recorrência, a bilateralidade de acometimento foi encontrada em um número significativamente menor de pacientes (20,6%). Outros autores também observaram pior controle da doença nos casos de CCU com metástases linfonodais bilateralmente (TANAKA et al. 1984; LIN et al. 1996; MORICE et al. 1999).

INOUE et al. (1984) publicaram estudo avaliando o tamanho do maior linfonodo pélvico metastático como fator de risco para a recorrência do CCU. A casuística foi composta por 152 pacientes nos estádios IB a IIB, todas com metástases linfonodais e submetidas à histerectomia radical e radioterapia pós-operatória. Os autores observaram que o diâmetro do maior linfonodo metastático relacionou-se com o período em que ocorreu a recorrência. Entre as pacientes cuja

recorrência ocorreu com menos de 1 ano de seguimento, 89,0% apresentavam o maior linfonodo com diâmetro igual ou superior a 2 cm. Aquelas que desenvolveram recorrência entre 1 e 3 anos de seguimento, 72,0% delas tinham o maior linfonodo com diâmetro entre 1 e 2 cm. E quando a recorrência ocorreu em um período superior a 3 anos de seguimento, 60,0% apresentavam o maior linfonodo com menos de 1,0 cm de diâmetro.

Alguns poucos pesquisadores descreveram a presença de micrometástases em linfonodos de pacientes com CCU. No entanto, a implicação das mesmas no risco de recorrência é ainda incerto (CZEGLEDY et al. 1995; VAN TRAPPEN et al. 2001; LENTZ et al. 2004; JURETZKA et al. 2004).

1.5 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE METÁSTASES LINFONODAIS PÉLVICAS NO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

A invasão capilar está fortemente associada à presença de metástases nos linfonodos regionais no CCU (SINGH e ARIF 2004). Segundo NGUYEN e AVERETTE (1999), a invasão dos capilares aumenta a chance de metástases nos linfonodos em 4 a 5 vezes em pacientes do estágio IB. A densidade microvascular linfática avaliada pela pesquisa de antígenos VEGF-C e VEGF-D no tumor, também parece associar-se com as metástases linfonodais. Embora os dados a respeito de densidade microvascular linfática no CCU ainda sejam preliminares, quando aumentada, parece haver maior risco de metástases nos linfonodos regionais (VAN TRAPPEN e PEPPER 2001).

A profundidade de invasão do tumor no estroma cervical como fator preditor de metástases nos linfonodos foi extensivamente avaliada por INOUE (1984) em estudo com 628 pacientes portadoras de CCU (estádio IB a IIB). Este autor estratificou a profundidade de invasão a cada 5 mm e verificou que a frequência de metástases nos linfonodos pélvicos foi tanto maior quanto mais profundo o tumor. As frequências encontradas segundo a profundidade de invasão foram: 0 a 4,9 mm (1,0%), 5,0 a 9,9 mm (12,4%), 10,0 a 14,9 mm (26,0%), 15 a 19,9 mm (32,3%), 20 a 24,9 mm (36,2%), 25 a 29,9 mm (37,9%) e 30 mm ou mais (61,5%). A profundidade de invasão também foi associada às metástases linfonodais em outros estudos (DELGADO et al. 1990; LAI et al. 1993; SHIMADA et al. 2004; BALEGA et al. 2004).

O tamanho do tumor também interfere na frequência de metástases nos linfonodos regionais no CCU. CHUNG et al. (1981) verificaram metástases linfonodais em 59,0% dos tumores com diâmetro superior a 4 cm, taxa significativamente maior do que a encontrada para aqueles com até 4 cm (20,0%). Estudando pacientes com CCU em estádios IB e II, LAI et al. (1993) notaram aumento progressivo da frequência de metástases nos linfonodos pélvicos conforme o tamanho do tumor. Nas pacientes cujos tumores eram menores do que 2 cm, metástases linfonodais foram encontradas em 15,1% das vezes. Quando o tumor media entre 2 e 4 cm, a porcentagem de linfonodos comprometidos por metástases foi 27,3% e quando superior a 4 cm, 44,2%. KAWAGOE et al. (1999), ao avaliarem 128 pacientes nos estádios IB e II, observaram metástases linfonodais mais frequentemente em tumores cuja área era superior a 3 cm² (14,0% versus 40,0%).

O acometimento do corpo do útero pelo CCU foi identificado em análise múltipla por NARAYAN et al. (2003), como fator de risco independente para metástases linfonodais em pacientes com CCU (em todos os estádios). No grupo de pacientes sem acometimento do corpo do útero, a frequência de metástases linfonodais observada foi 11,0%, significativamente menor do que a das pacientes com acometimento (75,0%). Neste estudo, o tamanho do tumor foi levado em consideração na análise e não foi identificado como fator preditor de metástases linfonodais.

Há nítida associação entre o acometimento dos ligamentos cervicais laterais e a presença de metástases nos linfonodos pélvicos. LAI et al. (1993) verificaram que a frequência de metástases nos linfonodos regionais em 370 pacientes com CCU (estádios IB e II) foi 25,7% quando o ligamento cervical lateral não estava comprometido e 43,6% quando estava. COVENS et al. (2002) avaliaram 842 pacientes com CCU (estádios IA e IB1) e observaram metástases linfonodais em 44,0% das pacientes em que havia acometimento do ligamento cervical lateral, ao passo que nas mulheres sem este tipo de comprometimento foi 5,0%.

Não há consenso se o tipo histológico compreende fator de risco para metástases linfonodais no CCU. Alguns autores afirmam que o tipo histológico não interfere na frequência de linfonodos metastáticos nos estádios iniciais do CCU (LOOK et al. 1996; LAI et al. 1999b; NAKANISHI et al. 2000). Outros, no entanto, descrevem que o adenocarcinoma tem potencial metastático maior que o carcinoma epidermóide (EIFEL et al. 1995; IRIE et al. 2000). Há, ainda, quem discorde desses achados, descrevendo menor porcentagem de linfonodos metastáticos no

adenocarcinoma em relação ao carcinoma epidermóide e ao carcinoma adenoescamoso (HARRISON et al. 1993; SHINGLETON et al. 1995).

A intensidade da resposta inflamatória no colo do útero foi associada por alguns autores às metástases nos linfonodos pélvicos. REINTHALLER et al. (1991) em estudo com 158 casos de CCU nos estádios IA a IIB, observaram que as pacientes com reação inflamatória intensa tiveram menor frequência de metástases nos linfonodos pélvicos. BETHWAITE et al. (1996) notaram significativa associação entre a baixa densidade de linfócitos T no colo do útero e a presença de metástases nos linfonodos e recorrência da doença.

Mais recentemente, alguns trabalhos demonstraram que a identificação do DNA do HPV 16 ou 18 no tumor primário determina significativo aumento da frequência de invasão capilar linfática e de metástases nos linfonodos regionais no CCU (GARZETTI et al. 1998; 2004; PILCH et al. 2001; IM et al. 2003).

A trombocitose (ou plaquetose) foi avaliada por HERNANDEZ et al. (2000) em estudo do *Gynecologic Oncology Group* com 291 casos de CCU localmente avançado (estádios IIB a IVA), sendo identificada como fator associado não somente às metástases nos linfonodos regionais no CCU, mas também com outros fatores de risco na recorrência, como tumores volumosos, acometimento de ambos ligamentos cervicais laterais e fixação tumoral à parede pélvica.

A elevação de certos marcadores tumorais no sangue parece estar associada às metástases nos linfonodos regionais no CCU. YUAN et al. (2002), avaliando 779 pacientes com CCU nos estádios IB e IIA, verificaram que os casos em que a dosagem pré-operatória do SCC-Ag (*squamous cell carcinoma antigen*) estava aumentada, houve maior frequência de metástases nos linfonodos. Outro marcador

tumoral, o CYFRA 21-1 (*cytokeratin fragment 21-1*), foi avaliado por GAARENSTROOM et al. (1995), também mostrando associação significativa com metástases linfonodais. BENDER et al. (2003) estudando os fatores prognósticos relacionados ao adenocarcinoma do colo do útero, identificaram a elevação pré-operatória do CA-125 (*cancer antigen 125*) como preditor de metástases nos linfonodos pélvicos e peri-aórticos. TAKEDA et al. (2002a) verificaram associação entre metástases linfonodais do CCU com taxas sanguíneas elevadas de CA-125 e SCC-Ag.

1.6 MICROMETÁSTASES E METÁSTASES LINFONODAIS OCULTAS

SAPHIR e AMROMIN (1948) empregaram o termo metástases “obscuras” (*obscure metastases*) para expressar aquelas metástases linfonodais não diagnosticadas pelo método histológico convencional, no qual o linfonodo é avaliado através de um único corte central e corado pelo HE. Os autores avaliaram os linfonodos axilares de pacientes com câncer de mama através da HE por técnica seriada (múltiplos cortes) e conseguiram detectar metástases em 33,0% dos linfonodos considerados negativos pelo método convencional. PICKREN (1961) posteriormente confirmou diagnóstico mais acurado de metástases ocultas em linfonodos ao utilizar a técnica seriada e HE. Em 97 casos de câncer de mama sem metástases linfonodais pelo método tradicional, o pesquisador identificou metástases ocultas em 21 (22,0%). Atualmente considera-se que, no câncer de mama, a técnica de cortes seriados seja capaz de detectar 30,0% a mais de metástases nos linfonodos

do que a técnica tradicional e que a utilização de IHQ aumente o rendimento diagnóstico em mais 14,0 a 17,0% (DOWLATSHAHI et al. 1997).

O termo micrometástases foi empregado pela primeira vez por HUVOS et al. (1971) em pacientes com câncer de mama metastático para os linfonodos axilares. Os autores definiram arbitrariamente como micrometástases aquelas com diâmetro de até 2 mm e macrometástases, com diâmetro maior de 2 mm. Observaram evolução clínica mais favorável naquelas pacientes com micrometástases quando comparadas aquelas com macrometástases.

Desde então, muito se publicou acerca de micrometástases linfonodais, não apenas no câncer de mama, mas também em outras neoplasias (NATSUGOE et al. 1998; INCARBONE e BONAVIDA 1999; MUELLER et al. 2000, MAEHARA et al. 1996; CAI et al. 2000; HARRISON et al. 2000, (BALCH et al. 1992; BLAHETA et al. 2001). Contudo, observa-se freqüentemente confusão de termos empregados na literatura. Diversos pesquisadores utilizam os termos micrometástases e metástases ocultas como sinônimos e, na verdade, não representam a mesma coisa. As metástases ocultas são aquelas que não foram identificadas pelo método histológico convencional enquanto o conceito de micrometástases diz respeito ao tamanho do foco de células metastáticas. É óbvio que o diagnóstico será tanto mais difícil quanto menor a metástase. Não se pode, entretanto, considerar que uma metástase oculta seja uma micrometástase e vice-versa (WITTEKIND 2000).

Para tentar minorar a confusão de termos, a UICC divulgou comunicado oficial definindo o conceito de micrometástases (HERMANEK et al. 1999). A micrometástase compreende o foco de células neoplásicas com até 2 mm de diâmetro e com sinais de atividade tumoral (proliferação celular, reação estromal e invasão da

parede de vasos ou seios linfáticos) em um órgão. Conforme alerta o comunicado, o diagnóstico de micrometástase é possível apenas por exame histológico, uma vez que envolve a mensuração do foco metastático. Além de trazer objetivamente o conceito de micrometástase, a UICC também introduziu um outro, que é o de célula tumoral isolada (CTI). Esta compreende a presença de célula neoplásica única, ou um pequeno conjunto delas, sem sinais de atividade tumoral (ausência de proliferação celular, de reação estromal ou de invasão da parede de vasos sanguíneos e seios linfáticos) em um órgão (HERMANEK et al. 1999). O Quadro 1 mostra os critérios estabelecidos pela UICC para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.

Quadro 1 - Critérios estabelecidos pela União Internacional Contra o Câncer para o diagnóstico diferencial entre micrometástases e células tumorais isoladas.

<i>CRITÉRIO</i>	<i>CÉLULAS TUMORAIS ISOLADAS</i>	<i>MICROMETÁSTASES</i>
<i>Tamanho</i>	<i>Células isoladas ou pequenos agrupamentos (clusters)</i>	<i>≤ 2 mm (maior diâmetro)</i>
<i>Contato com a parede de vasos ou seios linfáticos</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Extravasamento (*1)</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Reação estromal (*2)</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Proliferação</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>

(*1) Invasão e penetração de vasos ou seios linfáticos

(*2) Extravascular ou extra-sinusoidal

Fonte: HERMANEK et al. (1999).

Ainda que com definições variadas, inúmeras publicações já descreveram as micrometástases linfonodais como fator de mau prognóstico em diversas neoplasias, como no melanoma (BALCH et al. 1992; MOEHRLE et al. 2004), câncer de mama (Anonymous 1990; YEATMAN e COX 1999), câncer de pulmão (COELLO et al. 2004), câncer de esôfago (MATSUMOTO et al. 2000; DOKI et al. 2002), câncer de estômago (YASUDA et al. 2002; LEE et al. 2002), câncer na transição esôfago-gástrica (MUELLER et al. 2000) e câncer de endométrio (YABUSHITA et al. 2001; GONZALEZ et al. 2003).

No CCU existem poucos trabalhos publicados a respeito do assunto. Alguns pesquisadores, buscando melhorar o diagnóstico de metástases linfonodais no CCU, utilizaram métodos biomoleculares e imuno-histoquímicos para avaliar os linfonodos histologicamente negativos. Nestes métodos, procura-se a presença do material genético do HPV no linfonodo ou a expressão de proteínas características de células epiteliais (citoqueratinas).

Alguns autores consideram a detecção do HPV em linfonodos histologicamente normais como micrometástases (LANCASTER et al. 1986; MVULA et al. 1994; CZEGLÉDY et al. 1995; IKENBERG et al. 1996). CZEGLÉDY et al. (1995) pesquisaram a presença do RNA mensageiro dos genes E6/E7 do HPV em 67 linfonodos histologicamente normais de pacientes submetidas à histerectomia radical por CCU. Através da técnica de RT-PCR (*reverse-transcriptase polimerase chain reaction*), encontraram o vírus em 26 linfonodos (38,8%). Os pesquisadores também utilizaram a IHQ, encontrando expressão de citoqueratina em 65,0% dos linfonodos em que o vírus foi identificado. Outros estudos também detectaram a presença do HPV em linfonodos histologicamente

negativos (NAWA et al. 1993; BAAY et al. 1997; SAPY et al. 1997; LUKASZUK et al. 2004), a maioria sugerindo prognóstico desfavorável.

VAN TRAPPEN et al. (2001) avaliaram por método biomolecular (*RT-PCR*) a expressão da citoqueratina 19 nos linfonodos de pacientes com CCU nos estádios IA2 a IB2. Dos 150 linfonodos negativos pelo método de avaliação histopatológica convencional, 44,0% deles apresentaram positividade para a citoqueratina 19. Esta expressão, considerada pelos autores como micrometástase, também mostrou associação estatisticamente significativa com tumores pouco diferenciados, tumores do estágio IB2 e tumores com invasão dos capilares. A recorrência da doença aconteceu em 2 casos cujos linfonodos foram histologicamente negativos, mas que expressaram a citoqueratina 19.

LENTZ et al. (2004) estudaram a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e peri-aórticos por IHQ em 132 pacientes com CCU nos estádios IA2 a IB2, todas com os linfonodos histologicamente negativos. Os linfonodos foram estudados por cortes seriados e avaliados com os anticorpos AE1 e CAM5.2. Com este método, os autores detectaram células tumorais em linfonodos de 19 casos (15,0%), as quais consideraram como micrometástases. Na análise univariada, as variáveis associadas às metástases foram o número de linfonodos ressecados (igual ou superior a 20), número de gestações igual ou superior a 4 e o local de linfonodectomia. Na análise múltipla, apenas o número de linfonodos ressecados na cirurgia mostrou-se independentemente associado ao diagnóstico de micrometástases.

JURETZKA et al. (2004) avaliaram a frequência de micrometástases nos linfonodos histologicamente negativos de 42 pacientes com CCU (estádios IA2 a IB2). Os linfonodos foram avaliados em 2 cortes seriados de 5 µm de espessura cada

utilizando anticorpos AE1 e CAM 5.2. Metástases linfonodais foram encontradas em 4 casos (8,2%). Os autores subjetivamente relataram que a doença estava associada a outros fatores de mau prognóstico, como invasão capilar (3 casos) e tumor maior do que 4 cm (2 casos). No período de seguimento foram registradas 5 recorrências, das quais 2 em pacientes com positividade na IHQ.

Recentemente MARCHIOLE et al. (2005) avaliaram em estudo caso-controle o risco de recorrência do CCU nos estádios IA1 a IIB e a presença de micrometástases nos linfonodos pélvicos. Cada grupo foi composto por 26 pacientes, em um houve recorrência e no outro não. As pacientes foram pareadas por idade, tipo histológico, estágio patológico e máximo diâmetro tumoral. Cada linfonodo foi avaliado em 3 cortes seriados a intervalos de 200 µm, um corte foi corado com HE e os dois outros com o anticorpo AE1/AE3. Os focos de metástases foram mensurados e somente aqueles com até 2 mm foram considerados como micrometástases. Micrometástases linfonodais foram encontradas em 42,0% dos casos e no grupo controle em 4,0%. Em análise bivariada (invasão capilar versus micrometástases linfonodais), somente as micrometástases constituíram fator de risco independente para a recorrência. Este estudo mostrou um risco de recorrência 2,4 vezes maior quando havia micrometástases nos linfonodos.

Há de se considerar que o encontro de células epiteliais em linfonodos, seja por IHQ ou por método biomolecular, não implica necessariamente em diagnóstico de metástases, sendo importante a avaliação morfológica. As inclusões epiteliais benignas representam focos ectópicos de epitélio embrionário dos ductos de Müller (paramesonéfricos) que podem ser encontrados nos linfonodos, peritônio pélvico, omento maior, ligamentos uterinos, tubas e ovários (REICH et al. 2000). A

freqüência exata com que estas inclusões são encontradas nos linfonodos pélvicos e peri-aórticos é incerta, variando de 1,0 a 40,0% na literatura (COHN et al. 1998). A importância de se conhecer as inclusões epiteliais benignas reside no fato de se poder confundi-las facilmente com focos metastáticos. Entre os estudos que até então se propuseram avaliar as micrometástases linfonodais no CCU, somente o de MARCHIOLE et al. (2005) preocupou-se com a questão, diferenciando o que era realmente metástase e o que era inclusão epitelial benigna nos linfonodos. Os estudos de VAN TRAPPEN et al. (2001), LENTZ et al. (2004) e JURETZKA et al. (2004) desprezaram a possibilidade das inclusões epiteliais interferirem nos seus resultados.

Em relação ao risco de recorrência do CCU segundo a presença de micrometástases nos linfonodos pélvicos, somente o estudo caso-controle de MARCHIOLE et al. (2005) procurou estimá-lo. No entanto, este risco foi estimado considerando-se na análise somente duas variáveis (análise bivariada), a invasão capilar e a presença de micrometástases nos linfonodos. Até o momento não se tem conhecimento de estudo que tenha avaliado, em análise múltipla, o risco de recorrência conseqüente à doença micrometastática linfonodal.

Desta forma, há um considerável hiato na literatura a respeito das micrometástases linfonodais no CCU, não se conhecendo exatamente a freqüência das mesmas bem como sua implicação na recorrência da doença.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a doença micrometastática nos linfonodos pélvicos no carcinoma do colo do útero em estádios iniciais (IB e IIA - FIGO) como possível fator de risco para recorrência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a frequência de micrometástase nos linfonodos pélvicos e a frequência de diagnóstico da mesma pelo método convencional de hematoxilina-eosina e por imuno-histoquímica;
2. Verificar as variáveis (sociodemográficas, clínico-reprodutivas, histopatológicas e terapêuticas) associadas à presença de metástase nos linfonodos pélvicos (doença micro ou macrometastática linfonodal);
3. Propor um escore capaz de estimar o risco de metástases nos linfonodos pélvicos, especialmente a doença micrometastática;
4. Verificar as variáveis (sociodemográficas, clínico-reprodutivas, histopatológicas e terapêuticas) associadas à sobrevida livre de doença;
5. Comparar a sobrevida livre de doença das pacientes que foram submetidas à radioterapia adjuvante e daquelas que não foram, conforme as variáveis associadas à recorrência.

PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

As pacientes incluídas no estudo foram aquelas admitidas no Departamento de Ginecologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo com diagnóstico de carcinoma invasor do colo do útero no período de 1980 a 1999 e submetidas a tratamento cirúrgico radical.

Os critérios estabelecidos para a inclusão das pacientes no estudo foram:

- 1) Comprovação histológica de carcinoma invasor;
- 2) Estadiamento clínico IB e IIA segundo os critérios estabelecidos pela FIGO;
- 3) Ausência de qualquer tratamento prévio à cirurgia, salvo conização para o diagnóstico;
- 4) Realização de tratamento cirúrgico por histerectomia radical classes II ou III de Piver-Rutledge (PIVER et al. 1974) e linfonodectomia pélvica;
- 5) Disponibilidade dos blocos de parafina dos linfonodos para o estudo imuno-histoquímico.

3.2 METODOLOGIA

Os registros das pacientes foram identificados a partir dos bancos de dados disponíveis no Departamento de Ginecologia e no Serviço de Arquivos Médicos e Estatística (SAME) do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C.

Camargo. Utilizando-se as palavras-chaves histerectomia radical e cirurgia de Wertheim-Meigs (histerectomia radical classe III de Piver-Rutledge), foram selecionadas inicialmente 466 pacientes. Após a revisão dos prontuários, foram excluídos 177 casos: 15 pacientes já tinham tratamento prévio à admissão, em 10 casos as pacientes haviam sido submetidas a tratamento cirúrgico inadequado, 112 apresentavam estadiamento clínico diferente ao do interesse do estudo e em 27 casos o laudo anatomopatológico não revelou carcinoma invasor na peça operatória. Em 13 casos os blocos de parafina dos linfonodos não foram localizados para a IHQ. Após as exclusões, a população analisada foi composta por 289 pacientes.

Os prontuários foram consultados e as informações coletadas em um formulário específico contendo dados sociodemográficos, clínico-reprodutivos, histopatológicos, terapêuticos e de seguimento (Anexo 2). Solicitou-se ao SAME que pedisse notícias e reconvocasse para consulta as pacientes cujas anotações nos prontuários estivessem desatualizadas por mais de 2 anos. Esta busca ativa foi realizada por carta ou telefone.

Os cortes histológicos dos tumores corados por HE foram revistos em 247 casos. Em 42 casos não foi possível realizar a revisão em virtude da qualidade ruim das lâminas ou pela não localização das mesmas no arquivo do Departamento de Patologia. Esta revisão histopatológica foi feita por um único patologista conforme ficha padronizada (Anexo 3), através da observação das lâminas contendo os cortes histológicos dos tumores e coradas por HE em microscópio óptico Labophot-2 (Nikon®), sendo avaliadas as seguintes variáveis: tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, embolização em capilares (linfáticos e/ou sanguíneos), invasão perineural, profundidade de invasão do tumor no estroma

cervical (avaliada por microscopia), padrão de invasão, intensidade e tipo do processo inflamatório, presença de eosinófilos no processo inflamatório, necrose tumoral e desmoplasia. As informações a respeito do tamanho do tumor e invasão do ligamento cervical lateral, da vagina e do corpo do útero foram conseguidas a partir dos dados registrados nos prontuários médicos.

Os blocos de parafina contendo os linfonodos das pacientes foram obtidos no arquivo do Departamento de Patologia do hospital e submetidos a cortes com espessura de 3 μ m (1 corte por linfonodo), sendo depositados em lâminas previamente tratadas com 3-aminopropil-trimetoxissilano (Sigma®). As lâminas foram levadas à estufa a 60°C por um período de 24 horas. As secções foram submetidas à reação imuno-histoquímica cumprindo-se o seguinte protocolo:

1. Desparafinização em 3 banhos de xilol à temperatura ambiente por 5 minutos cada;
2. Passagem em etanol a 100%, 95%, 80% e 70% por 30 segundos;
3. Lavagem em água corrente por 5 minutos;
4. Recuperação antigênica utilizando microondas em tampão citrato com pH igual a 6,0;
5. Resfriamento das lâminas por 20 minutos à temperatura ambiente;
6. Lavagem em água corrente por 5 minutos;
7. Bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio a 3%, 3 banhos de 5 minutos cada;
8. Lavagem em tampão PBS (*phosphate buffered saline*);

9. Incubação com anticorpo primário diluído em PBS contendo albumina sérica bovina a 1% (Sigma®) e azida sódica a 1%, com título pré-estabelecido, em câmara úmida a 4°C, por um período mínimo de 12 horas;
10. Lavagem em tampão PBS;
11. Incubação com anticorpo secundário biotilado (Kit StreptABComplex/HRP Duet - DAKO®) em câmara úmida por 30 minutos à temperatura ambiente;
12. Lavagem em tampão PBS;
13. Revelação das lâminas com 60mg de diaminobenzidina (Sigma®) diluído em 100ml de PBS, acrescido de 1ml de dimetilsulfóxido e 1ml de água oxigenada 10 volumes à temperatura ambiente por 5 minutos;
14. Lavagem em água corrente por 5 minutos;
15. Contra-coloração com hematoxilina de Harris (Merck®);
16. Imersão em solução de hidróxido de amônio a 0,5%;
17. Lavagem em água corrente por 5 minutos;
18. Desidratação das lâminas em etanol a 70%, 80%, 95% e 100%;
19. Passagem em xilol (3 banhos);
20. Montagem final da lâmina.

O anticorpo primário utilizado foi o AE1/AE3 (Dako®), o qual reconhece queratinas de alto e baixo peso molecular. Praticamente todos os carcinomas são positivos para AE1/AE3, exceções feitas aos carcinomas do fígado e do córtex da

glândula adrenal (MELLO e ALVES 1999). As reações foram acompanhadas sempre de controle positivo em tecido sabidamente reagente para o anticorpo testado.

O diagnóstico diferencial entre células tumorais isoladas e micrometástases foi realizado através dos critérios empregados por HERMANEK et al. (1999) (Quadro 1). Para o diagnóstico entre micro e macrometástases empregou-se o ponto de corte de 2 mm: as metástases de até 2 mm foram consideradas como micrometástases e aquelas com mais de 2 mm, macrometástases. Os critérios morfológicos para diferenciação entre inclusões epiteliais benignas e metástases foram aqueles propostos por REICH et al. (2000) (Quadro 2).

Quadro 2 - Critérios utilizados para diferenciação entre inclusões epiteliais e metástases nos linfonodos pélvicos.

<i>CRITÉRIO</i>	<i>INCLUSÃO EPITELIAL BENIGNA</i>	<i>METÁSTASE</i>
<i>Aparência microscópica</i>	<i>Microcística</i>	<i>Glandulopapilífera</i>
<i>Epitélio</i>	<i>Cuboidal ou colunar</i>	<i>Estratificado ou pseudopapilífero</i>
<i>Células ciliadas</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>
<i>Atividade mitótica</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Membrana basal</i>	<i>Distinta</i>	<i>Difusa</i>
<i>Células atípicas</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Corpos psamomatosos</i>	<i>Comum</i>	<i>Incomum</i>
<i>Reação estromal</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>

Fonte: REICH et al. (2000).

Para a avaliação IHQ dos linfonodos foram confeccionadas 1.440 lâminas. Destas, foram excluídas 56 em virtude do corte não apresentar estrutura com histoarquitetura compatível com a de um linfonodo. Realizou-se a leitura das lâminas em microscópio óptico Labophot-2 (Nikon®) com ocular de 10 aumentos e objetiva de 10 aumentos por um único examinador. Os focos metastáticos foram mensurados em micrômetros no microscópio óptico Axioscope 40 (Carl Zeiss do Brasil®), com ocular micrometrada de 10 aumentos e objetiva de 10 aumentos.

Cada linfonodo foi classificado segundo o foco metastático em uma das seguintes opções:

- 1) Linfonodo sem metástases (MO);
- 2) Linfonodo com células tumorais isoladas (CTI);
- 3) Linfonodo com micrometástases (MI);
- 4) Linfonodo com macrometástases (MA).

Quando se observou mais de um tipo de achado no linfonodo, o órgão foi classificado com base no foco metastático de maior dimensão.

Após o estudo dos linfonodos por IHQ, as pacientes foram classificadas conforme o *status* de doença linfonodal em 3 grupos, assim definidos:

1) DMO (Ausência de doença metastática linfonodal):

Em nenhum linfonodo foi encontrado foco metastático (MO).

2) DMI (Doença micrometastática linfonodal):

Presença de um ou mais linfonodos metastáticos com CTI e/ou MI.

3) DMA (Doença macrometastática linfonodal):

Presença de um ou mais linfonodos metastáticos com MA, independentemente da presença de CTI e/ou MI em outros linfonodos.

3.3 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis dependentes do estudo foram:

1. **Doença metastática linfonodal:** presença (DMA ou DMI) ou ausência (DMO) de metástases nos linfonodos pélvicos.
2. **Tempo para a recorrência:** intervalo transcorrido, em meses, entre a data da cirurgia e a data do diagnóstico da recorrência. Para aquelas pacientes em que não houve recorrência da doença optou-se por não se truncar o tempo de seguimento e a data final foi a da última visita ao hospital ou da última informação obtida pelo SAME. Considerou-se recorrência o retorno da doença, loco-regionalmente ou à distância, em paciente cujo acompanhamento pós-terapêutico não mostrava tumor em atividade. Deu-se por concluído o tratamento quando a terapêutica cirúrgica foi encerrada ou após o término da radioterapia, quando realizada adjuvância. O diagnóstico da recorrência foi feito por comprovação histopatológica ou por sinais clínicos indiscutíveis de doença (exemplo: metástases pulmonares, bloco linfonodal retroperitoneal, detecção ao exame físico de massa pélvica comprovadamente não observada em exames prévios).

As variáveis independentes utilizadas na avaliação dos fatores de risco para a presença de metástases nos linfonodos e da SLD foram divididas em quatro categorias: sociodemográficas, clínico-reprodutivas, histopatológicas e terapêuticas (Quadro 3).

Quadro 3 - Variáveis independentes utilizadas para avaliar a associação com a doença metastática nos linfonodos e com a recorrência da doença.

TIPO DE VARIÁVEIS		DESCRIÇÃO
SOCIO-DEMOGRÁFICAS	<i>Aspectos sociodemográficos</i>	<i>Idade, cor da pele, estado civil, escolaridade</i>
	<i>Estilo de vida</i>	<i>Etilismo, tabagismo</i>
CLÍNICAS E REPRODUTIVAS	<i>Anamnese, exame físico e estadiamento</i>	<i>Estádio clínico, sintomas, sangramento, duração dos sintomas, desnutrição, sobrepeso</i>
	<i>Antecedentes ginecológicos</i>	<i>Antecedentes menstruais (menarca, menopausa), antecedentes sexuais (idade à primeira relação, número de parceiros sexuais), antecedentes obstétricos (gestações e abortos prévios), gestação durante a doença, uso de contraceptivo oral.</i>
	<i>Parâmetros do hemograma pré-operatório</i>	<i>Hemoglobina, leucocitose, leucopenia, linfopenia, plaquetose</i>
HISTO-PATOLÓGICAS	<i>Características gerais dos tumores</i>	<i>Tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, tamanho do tumor</i>
	<i>Características de invasão do tumor</i>	<i>Profundidade de invasão, embolização capilar, tipo de doença metastática linfonodal (*), invasão perineural, padrão de invasão</i>
	<i>Invasão de estruturas adjacentes</i>	<i>Invasão dos ligamentos cervicais laterais, da vagina, do corpo do útero, do miométrio e do endométrio</i>
	<i>Reação estromal</i>	<i>Intensidade do processo inflamatório, predominância celular do processo inflamatório, presença de eosinófilos no processo inflamatório, necrose tumoral, desmoplasia</i>
TERAPÊUTICAS	<i>Relacionadas ao tratamento</i>	<i>Década do tratamento, tipo de histerectomia radical, número de linfonodos ressecados, tempo de espera para a cirurgia, margens cirúrgicas(*), radioterapia pós-operatória(*), tipo de radioterapia pós-operatória(*)</i>

(*) Variáveis independentes consideradas somente na análise da sobrevida livre de doença.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados informatizado e analisadas através do programa *Statistical Package for Social Science – SPSS®* (versão 10.0).

As descrições da população e dos resultados obtidos a partir da IHQ foram realizadas por meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão-dp, mediana e porcentagens). A comparação das médias de idade entre os grupos com e sem perda de seguimento foi realizada pelo teste t de Student. Compararam-se as frequências de perda de seguimento segundo a escolaridade através do teste de associação pelo qui-quadrado.

A associação entre as metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis sociodemográficas, clínico-reprodutivas, histopatológicas e terapêuticas foi avaliada ou pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, dependendo dos valores esperados nas tabelas de contingência. O teste de qui-quadrado foi utilizado quando a tabela de contingência continha frequências esperadas abaixo de 5 em até 20,0% das caselas e nenhuma frequência esperada abaixo de 2. Quando estas condições foram violadas, empregou-se o teste exato de Fisher (DAWSON-SAUNDERS e TRAPP 2004a). Nesta etapa, algumas variáveis quantitativas ou outras qualitativas com mais de 2 categorias foram testadas com diversos pontos de corte. As variáveis com nível descritivo de até 0,150 foram selecionadas para o modelo de regressão logística múltipla. Na análise múltipla, empregou-se a estratégia de modelagem do tipo *stepwise forward selection* e estipulou-se o nível de significância em 5,0%. A

estimativa de risco para a presença de metástases nos linfonodos pélvicos foi o *odds ratio* (OR) obtido da regressão logística múltipla.

A confecção do escore para avaliar a chance de metástases nos linfonodos pélvicos foi feita a partir dos valores dos coeficientes de regressão (β) estimados para cada uma das variáveis independentes da regressão logística múltipla. Quando o fator de risco estava ausente, atribuiu-se valor zero e quando presente, 1, 2 ou 3 dependendo-se do valor do β . Para tanto, determinou-se a amplitude de variação do β através da diferença entre o maior e o menor ($\Delta\beta = \beta \text{ máximo} - \beta \text{ mínimo}$). Esta amplitude foi dividida em 3 partes iguais, estando o primeiro valor de corte em $\beta \text{ mínimo} + (\Delta\beta / 3)$ e o segundo em $\beta \text{ mínimo} + 2 (\Delta\beta / 3)$. Atribuiu-se 1 ponto às variáveis com valor de β no primeiro terço da amplitude, 2 pontos no segundo terço e 3 pontos no último terço. Os valores atribuídos foram somados, chegando-se ao Escore Preditivo de Metástase Linfonodal (EPML).

As taxas de SLD em 5 anos das variáveis sociodemográficas, clínico-reprodutivas, histopatológicas e terapêuticas foram calculadas através do estimador produto limite de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER 1958), sendo as curvas de sobrevida comparadas pelo teste de *log rank* (DAWSON-SAUNDERS e TRAPP 2004b). Aquelas variáveis com nível descritivo de até 0,150 foram selecionadas para a análise múltipla, a qual foi realizada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (COX 1972). Na análise múltipla, a estimativa de risco para recorrência foi o *hazard ratio* (HR). A técnica de modelagem foi do tipo *stepwise forward selection* e o nível de significância considerado foi 5,0%. A proporcionalidade dos riscos foi avaliada pelos gráficos de $\ln(-\ln[S(t)])$.

O benefício da radioterapia pós-operatória nas pacientes portadoras de fatores de risco para recorrência foi avaliado pela interação entre o status da radioterapia pós-operatória (sim e não) e as variáveis independentes associadas à recorrência. Em cada categoria calculou-se a SLD e o risco de recorrência foi estimado pelo HR obtido do modelo de riscos proporcionais de Cox. A comparação da frequência de radioterapia pós-operatória entre as pacientes com DMI e DMA foi feita pelo teste exato de Fisher.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento pós-informado. Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, parecer nº 354/01 (Anexo 4). Os pesquisadores se comprometeram a manter sigilo sobre a identidade das pacientes.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

4.1.1 Descrição das características sociodemográficas

A casuística foi composta por 289 mulheres, com a idade variando de 18 a 72 anos (média=44,4 anos; dp=10,0 anos; mediana=44,0 anos), em sua maioria brancas (75,8%) ou pardas (16,6%), casadas (76,2%) e com baixo grau de instrução escolar (17,6% eram analfabetas e 71,3% apresentavam instrução até o ensino fundamental).

4.1.2 Descrição das características clínicas e reprodutivas

A maioria das pacientes foi classificada clinicamente como IB (90,7%) e as demais (9,3%) como IIA.

À admissão, 85,7% das pacientes apresentavam alguma queixa clínica, sendo a mais comum o sangramento (71,0% das pacientes), seguida por leucorréia (37,8%), dor (24,8%), odor vaginal desagradável (17,1%) e prurido vulvar (3,1%). O tempo de sintomatologia variou de 0,3 a 180 meses, com média de 8,9 meses (dp=15,3 meses; mediana=5 meses).

Aproximadamente três quartos das pacientes encontravam-se na menacme (73,5%), sendo grande parte multigesta (96,7%). O número médio de gestações foi 5,3 (dp=3,7; mediana=4), com máximo de 23 gestações. Metade das pacientes relatou ter abortado previamente (50,8%).

4.1.3 Descrição das características histopatológicas

O tamanho dos tumores variou de 0,7 a 9,0 cm, com média de 3,1 cm (dp=1,5 mediana=3,0 cm). O tipo histológico mais comum foi o carcinoma epidermóide não-queratinizante (65,6%), seguido pelo carcinoma epidermóide queratinizante (17,4%), adenocarcinoma (14,2%), carcinoma adenoescamoso (2,0%) e carcinoma indiferenciado (0,8%).

Em sua maioria, os tumores mostraram-se moderadamente (50,2%) ou pouco diferenciados (31,2%). O índice mitótico médio foi 23,5 (dp=21,7; mediana=18,0), oscilando entre 0 e 221 mitoses em 10 campos de grande aumento.

Em média, a profundidade de invasão do tumor no estroma do colo do útero foi 9,1 mm (dp=3,2 mm; mediana=9,0 mm), variando desde 2 até 18 mm. Aproximadamente três quartos dos tumores (74,7%) acometiam profundamente o colo do útero (terço médio ou profundo). Observou-se embolização capilar (linfática e/ou sangüínea) em quase metade dos casos (50,8%). O ligamento cervical lateral estava acometido pelo tumor em 7 pacientes (2,4%). A invasão perineural foi constatada em 2,1% das vezes.

O tipo de infiltrado inflamatório secundário ao tumor mais comum foi o linfomonocitário (95,1%), seguido pelo eosinofílico (3,6%) e o neutrofílico (1,2%). Eosinófilos e mastócitos foram observados em meio ao infiltrado mononuclear em um quarto das vezes (23,5%). A intensidade do processo inflamatório foi leve em mais da metade dos casos (57,5%). Necrose e desmoplasia foram registradas respectivamente em 64,4% e 61,5% das pacientes.

Observaram-se metástases nos linfonodos pélvicos pelo método convencional (HE) em 40 casos (13,8%). Nestas pacientes, o número de linfonodos acometidos variou de 1 a 20, com média de 2,5 (dp=3,3; mediana=1,5).

4.1.4 Descrição do tratamento

O padrão de histerectomia radical utilizado com maior frequência foi o de classe III (97,9%) e as demais histerectomias foram classe II. O número médio de linfonodos ressecados por cirurgia foi 19,4 (dp=8,6; mediana=19,0), variando de 1 a 60. Observou-se comprometimento de margens cirúrgicas em 3,8% das pacientes (11 casos).

A radioterapia pós-operatória foi realizada em 118 pacientes (40,8%). Destas, em 39 a indicação do tratamento complementar foi por metástases nos linfonodos pélvicos identificada pelo método convencional de HE. Nos demais casos, embora os linfonodos não tivessem metástases ao método de HE, observou-se pelo menos um dos seguintes eventos: lesões tumorais maiores do que 4 cm, tumores moderadamente ou pouco diferenciados, presença de invasão profunda no estroma cervical, embolização capilar (linfática ou sangüíneas), margens cirúrgicas comprometidas ou exíguas e acometimento dos ligamentos cervicais laterais (NOVAES e CRUZ 2002).

Em 89 casos utilizou-se a teleterapia associada à braquiterapia vaginal, em 20 a braquiterapia vaginal isolada e em 9 a teleterapia isolada. Em 2 casos a radioterapia adjuvante foi associada à quimioterapia (cisplatina 40 mg/m²), ambos no ano de 1999. A dose de teleterapia adjuvante empregada variou de 540 a 6040 cGy, com mediana de 4500 cGy (média=4612 cGy; dp=831 cGy).

O tratamento empregado variou ao longo das décadas (Tabela 1). Embora a histerectomia radical classe II tenha sido pouco freqüente (2,1% dos procedimentos), ela foi realizada somente na década de 90. A radioterapia pós-operatória foi realizada mais freqüentemente na década de 90 do que na de 80 (55,2% versus 23,1%; $p<0,001$).

A técnica da braquiterapia adjuvante utilizada variou conforme o período estudado. Até 1991 empregou-se a técnica de LDR (*low dose rate*), com a dose variando de 3250 a 8530 cGy (mediana=5000 cGy; média=5217 cGy; dp=771 cGy). A partir de 1992, passou-se a utilizar a técnica de HDR (*high dose rate*), cuja dose variou de 1500 a 7370 cGy (mediana=2400 cGy; média=2431 cGy; dp=733 cGy).

O número de linfonodos ressecados por cirurgia, o status das margens cirúrgicas e o tempo de espera até a cirurgia não variaram conforme a década do tratamento (Tabela 1).

Tabela 1 – Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis relacionadas ao tratamento e a década em que foi realizado (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	Década de 80		Década de 90		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Tipo de histerectomia radical	Classe II	0	(0,0)	6	(3,6)	0,041 ^(b)
	Classe III	122	(100,0)	161	(96,4)	
Número de linfonodos ressecados	Menos de 20	68	(55,7)	85	(51,2)	0,446 ^(a)
	20 ou mais	54	(44,3)	81	(48,8)	
Tempo de espera para a cirurgia	Até 14 dias	17	(13,9)	25	(15,0)	0,805 ^(a)
	Mais de 14 dias	105	(86,1)	142	(85,0)	
Radioterapia pós-operatória	Não	93	(76,9)	73	(44,8)	<0,001 ^(a)
	Sim	28	(23,1)	90	(55,2)	
Margens cirúrgicas	Livres	120	(98,4)	158	(94,6)	0,365 ^(b)
	Comprometidas	2	(1,6)	9	(5,4)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

4.1.5 Seguimento

As pacientes foram acompanhadas em média por 103,7 meses, variando de 7 dias até 259,5 meses (dp=63,2 meses; mediana=102,7 meses). Foram perdidas de seguimento 63 pacientes (21,8%), cujo tempo médio de acompanhamento foi 47,8 meses (dp=44,2 meses; mediana=38,6 meses), variando de 15 dias até 208,9 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade das pacientes que foram ou não perdidas de seguimento (respectivamente, 44,2 versus 44,4 anos; $p=0,848$). Não se observou associação entre a escolaridade e a frequência com que ocorreram estas perdas, registrando-se taxas de 23,7% e 13,8%, respectivamente para as pacientes com instrução até o nível fundamental e para aquelas com ensino médio ou superior ($p=0,229$).

No período do estudo foram registradas 43 recorrências (14,9%), assim distribuídas: 22 em topografia pélvica, 12 à distância, 7 simultaneamente pélvica e à distância e 2 em local ignorado. O tempo médio para recorrência foi 29,3 meses (dp=24,9 meses; mediana=21,9 meses), variando de 2,4 a 99,0 meses.

Ocorreram 27 óbitos atribuídos ao câncer do colo do útero (9,3%), dos quais 24 relacionados diretamente à recorrência da doença (55,8% dos casos de recorrência) e 3 por complicações decorrentes ao tratamento empregado (1 caso por sepse pós-operatória e 2 casos por complicações actínicas). O tempo médio transcorrido entre o recorrência e óbito foi 16 meses (dp=25,1 meses; mediana=6,6 meses).

Outras 13 pacientes morreram por causas não relacionadas ao câncer do colo do útero (4 óbitos por um segundo tumor primário, 1 por acidente automobilístico e 8 por causas não neoplásicas).

A taxa de SLD em 5 anos do grupo estudado foi 86,3% (Figura 2). A recorrência da doença determinou aumento do risco de óbito em 27,4 vezes (IC95%: 12,0 – 62,7).

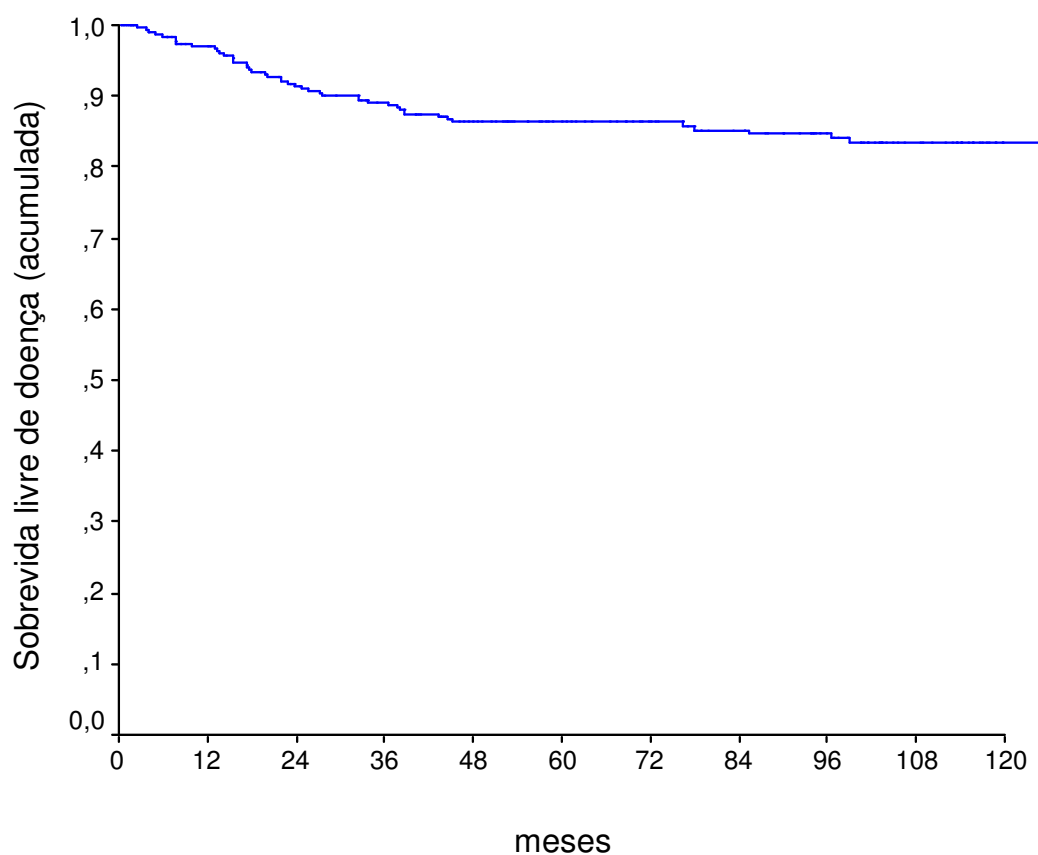


Figura 2 - Curva de sobrevida livre de doença da população estudada.

4.2 AVALIAÇÃO DOS LINFONODOS PÉLVICOS PELA IMUNO-HISTOQUÍMICA

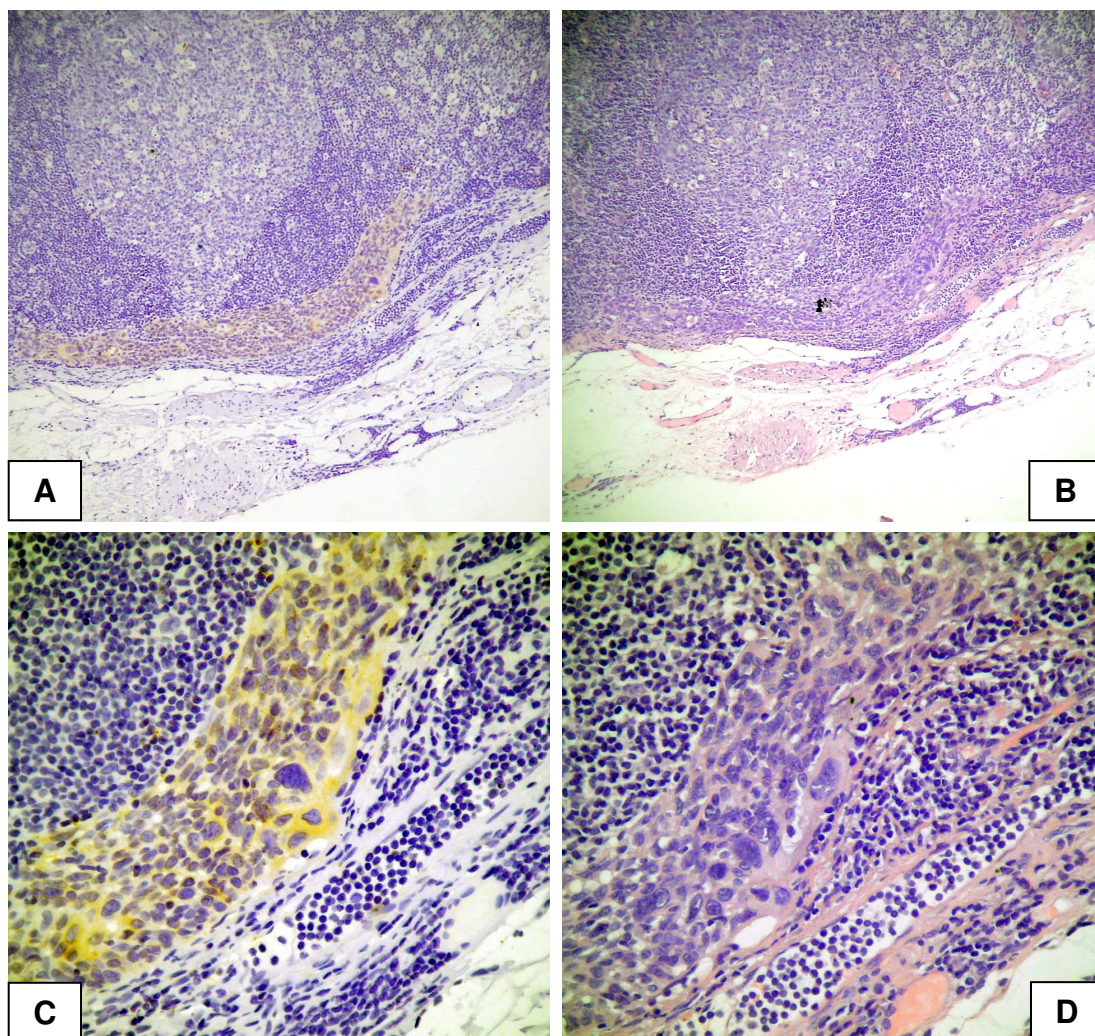
4.2.1 Expressão da citoqueratina nos linfonodos pélvicos

A IHQ revelou expressão da citoqueratina nos linfonodos pélvicos em 65 casos (22,5%) cuja distribuição está demonstrada na Tabela 2. As Figuras 3, 4 e 5 mostram fotomicrografias de micrometástase, de células tumorais isoladas e de inclusão epitelial benigna em linfonodos pélvicos de pacientes deste estudo.

Tabela 2 – Número e porcentagem de casos com expressão da citoqueratina nos linfonodos pélvicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

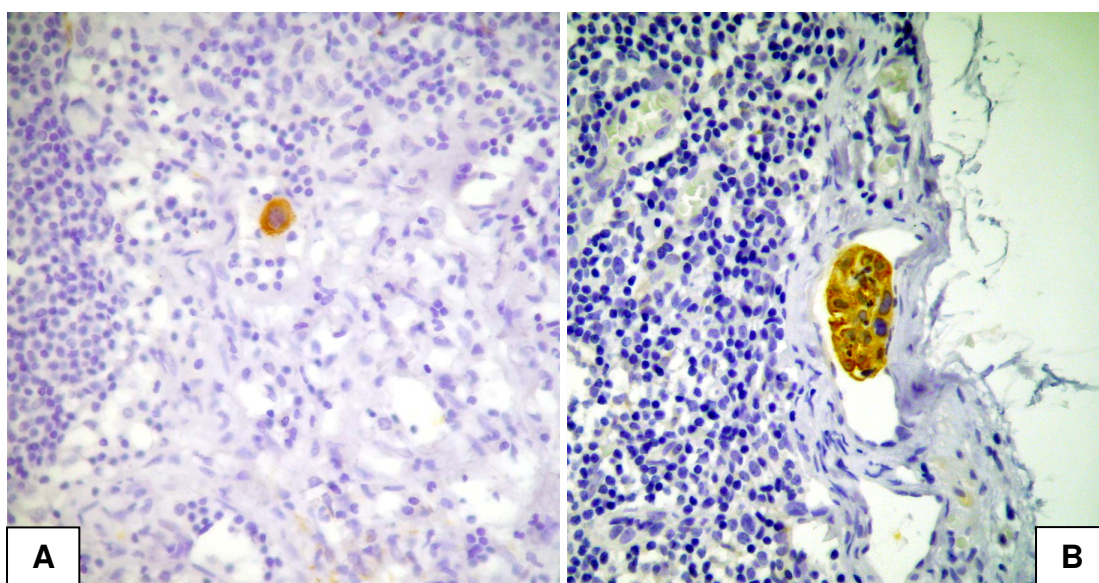
<i>EXPRESSÃO DA CITOQUERATINA NOS LINFONODOS PÉLVICOS</i>	<i>NÚMERO DE CASOS (*)</i>	<i>% DE EXPRESSÃO</i>
<i>Inclusões epiteliais benignas</i>	<i>18</i>	<i>6,2</i>
<i>Células tumorais isoladas (CTI)</i>	<i>8</i>	<i>2,8</i>
<i>Micrometástases (MI)</i>	<i>17</i>	<i>5,9</i>
<i>Macrometástases (MA)</i>	<i>37</i>	<i>12,8</i>

(*) 14 pacientes apresentaram mais de um tipo de expressão.



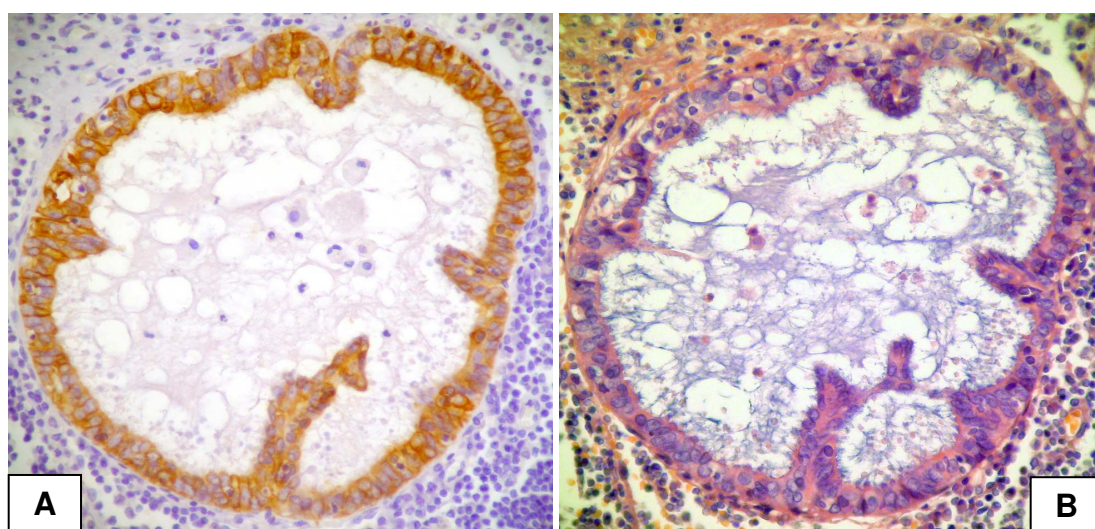
Legenda: A) Avaliação por imuno-histoquímica (AE1/AE3), magnificação original = 100 vezes. B) Avaliação por hematoxilina-eosina, magnificação original = 100 vezes. C) Avaliação por imuno-histoquímica (AE1/AE3), magnificação original = 400 vezes. D) Avaliação por hematoxilina-eosina, magnificação original = 400 vezes.

Figura 3 – Visualização em microscópio óptico de foco de micrometástase em linfonodo pélvico de paciente com carcinoma do colo do útero.



Legenda: **A)** Célula tumoral única identificada por imuno-histoquímica (AE1/AE3), magnificação original = 400 vezes. **B)** *Cluster* de células tumorais isoladas observadas por imuno-histoquímica (AE1/AE3), magnificação original = 400 vezes.

Figura 4 - Visualização ao microscópio óptico de células tumorais isoladas em linfonodos pélvicos de duas pacientes com carcinoma do colo do útero.



Legenda: A) Avaliação por imuno-histoquímica (AE1/AE3), magnificação original = 400 vezes.
B) Avaliação por hematoxilina-eosina, magnificação original = 400 vezes.

Figura 5 - Visualização ao microscópio óptico de inclusão epitelial benigna em linfonodo pélvico de paciente com carcinoma do colo do útero.

4.2.2 Modificações dos resultados pela imuno-histoquímica

A IHQ modificou os resultados previamente obtidos pelo método de HE em 17 pacientes (5,9%). Destes, em 8 houve conversão de linfonodo negativo para positivo (5 casos de CTI, 2 casos de MI e 1 caso de MA)

Em outras 9 pacientes, as metástases linfonodais já haviam sido observadas pelo método de HE e a IHQ apenas contribuiu no acréscimo do número de linfonodos metastáticos (acrécimo de CTI em 1 caso, MI em 5, CTI+MI em 1, MA em 2).

4.2.3 Classificação do tipo de doença linfonodal pela imuno-histoquímica

Onze pacientes (3,8%) foram classificadas como portadoras de doença micrometastática (DMI) e 37 (12,8%) como doença macrometastática (DMA). As demais pacientes foram consideradas como DMO (ausência de metástases linfonodais) (Tabela 3).

Dos casos com DMA, 36 foram identificados pelo método convencional de HE e 1 por IHC. Neste último caso, na revisão cuidadosa da lâmina de HE o foco metastático pôde ser identificado. Das pacientes com DMI, 4 foram identificadas por HE e 7 por IHC (5 casos de CTI, 1 de MI e 1 de CTI+MI). Nestes 7 últimos casos, na revisão minuciosa das lâminas de HE os focos metastáticos foram encontrados em 2 (nos casos em que havia MI) (Tabela 4).

Tabela 3 – Número e porcentagem de casos segundo a classificação da doença linfonodal pela imuno-histoquímica (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>DOENÇA LINFONODAL</i>	<i>NÚMERO DE CASOS</i>	<i>%</i>
<i>Ausência de metástase linfonodal (DMO)</i>	<i>241</i>	<i>83,4</i>
<i>Doença micrometastática (DMI)</i>	<i>11</i>	<i>3,8</i>
<i>Doença macrometastática (DMA)</i>	<i>37</i>	<i>12,8</i>

Tabela 4 – Número e porcentagem de diagnósticos de DMI e DMA realizados pelos métodos de hematoxilina-eosina (HE) e imuno-histoquímica (IHQ) (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>DOENÇA LINFONODAL</i>	<i>HE</i>		<i>IHQ</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<i>DMI</i>	<i>4</i>	<i>(36,4)</i>	<i>7</i>	<i>(63,6)^{*1}</i>	<i>11</i>	<i>(100,0)</i>
<i>DMA</i>	<i>36</i>	<i>(97,3)</i>	<i>1</i>	<i>(2,7)^{*2}</i>	<i>37</i>	<i>(100,0)</i>

DMI: Doença linfonodal micrometastática
DMA: Doença linfonodal macrometastática

HE: Hematoxilina-eosina
IHQ: Imuno-histoquímica

*(*1) Os focos metastáticos foram identificados na revisão cuidadosa das lâminas de HE em 2 casos.*

*(*2) O foco metastático pôde ser identificado na revisão cuidadosa da lâmina de HE.*

4.3 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE DOENÇA METASTÁTICA NOS LINFONODOS PÉLVICOS

4.3.1 Análise univariada

Nenhuma variável sociodemográfica mostrou associação estatisticamente significativa com a presença de metástases nos linfonodos pélvicos. Pelo seu nível de significância, a idade até 50 anos ($p=0,069$) foi selecionada para a regressão logística (Tabela 5).

Entre as variáveis clínicas e reprodutivas, a taxa de hemoglobina pré-operatória inferior a 10,0 g% esteve associada às metástases linfonodais ($p=0,005$). Também foi selecionada para a análise múltipla a duração dos sintomas inferior a 6 meses ($p=0,088$) (Tabelas 6, 7 e 8).

Das variáveis histopatológicas, mostram associação com as metástases nos linfonodos o tipo histológico epidermóide versus adenocarcinoma ($p=0,014$), epidermóide versus não-epidermóide ($p=0,047$) e carcinoma epidermóide queratinizante versus outros ($p=0,019$), profundidade de invasão do tumor categorizada em terços ($p=0,011$), presença de embolização capilar ($p=0,014$), presença de desmoplasia ($p=0,018$) ou desmoplasia moderada/intensa ($p=0,023$) e presença de necrose tumoral ($p=0,020$). Também foram selecionadas para a análise múltipla as seguintes variáveis: processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero ($p=0,055$), índice mitótico ($p=0,080$), tamanho do tumor ($p=0,081$), profundidade de invasão do tumor categorizada em milímetros ($p=0,088$) e padrão de invasão do tumor ($p=0,148$) (Tabelas 9, 10, 11 e 12).

Nenhuma variável relacionada ao tratamento foi selecionada para a regressão logística (Tabela 13).

Tabela 5 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis sociodemográficas (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Idade	Até 35 anos	47	(81,0)	11	(19,0)	0,590 ^(a)
	Mais de 35 anos	194	(84,0)	37	(16,0)	
	Até 40 anos	93	(82,3)	20	(17,7)	0,690 ^(a)
	Mais de 40 anos	148	(84,1)	28	(15,9)	
	Até 45 anos	132	(82,5)	28	(17,5)	0,650 ^(a)
	Mais de 45 anos	109	(84,5)	20	(15,5)	
	Até 50 anos	170	(81,0)	40	(19,0)	0,069 ^(a)
	Mais de 50 anos	71	(89,9)	8	(10,1)	
Cor da pele	Branca	179	(81,7)	40	(18,3)	0,181 ^(a)
	Não branca	62	(88,6)	8	(11,4)	
Estado civil	Casada	168	(83,2)	34	(16,8)	0,908 ^(a)
	Não casada	52	(82,5)	11	(17,5)	
Escolaridade (ensino)	Até fundamental (#)	196	(84,5)	36	(15,5)	0,285 ^(b)
	Médio / universitário	22	(75,9)	7	(24,1)	
Etilismo	Não	201	(84,1)	38	(15,9)	0,594 ^(b)
	Sim (atual / passado)	6	(100,0)	0	(0,0)	
Tabagismo	Não	131	(82,4)	28	(17,6)	0,307 ^(a)
	Sim (atual / passado)	82	(87,2)	12	(12,8)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(#) Inclui pacientes analfabetas.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 6 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas à anamnese, ao exame físico e ao estadiamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Estádio clínico (FIGO)	IB	217	(82,8)	45	(17,2)	0,589 ^(b)
	IIA	24	(88,9)	3	(11,1)	
Sintomas	Não	35	(85,4)	6	(14,6)	0,691 ^(a)
	Sim	203	(82,9)	42	(17,1)	
Sangramento	Não	71	(85,5)	12	(14,5)	0,501 ^(a)
	Sim	167	(82,3)	36	(17,7)	
Duração dos sintomas	Até 6 meses	123	(80,9)	29	(19,1)	0,088 ^(a)
	Mais de 6 meses	63	(90,0)	7	(10,0)	
Desnutrição	Não	183	(81,7)	41	(18,3)	0,694 ^(b)
	Sim (IMC <18,5)	10	(90,9)	1	(9,1)	
Sobrepeso	Não	113	(81,9)	25	(18,1)	0,907 ^(a)
	Sim (IMC > 25,0)	80	(82,5)	17	(17,5)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

IMC: Índice de massa corpórea

Tabela 7 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas aos antecedentes ginecológicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Menarca	Até 13 anos	126	(84,6)	23	(15,4)	0,991 ^(a)
	Mais de 13 anos	88	(84,6)	16	(15,4)	
Menopausa	Não	173	(82,0)	38	(18,0)	0,352 ^(a)
	Sim	65	(86,7)	10	(13,3)	
Idade à primeira relação sexual	Até 18 anos	123	(84,2)	23	(15,8)	0,765 ^(a)
	Mais de 18 anos	67	(82,7)	14	(17,3)	
Nº de parceiros sexuais	Até 2	128	(83,1)	26	(16,9)	0,862 ^(a)
	Mais de 2	27	(84,4)	5	(15,6)	
Nº de gestações prévias	Até 1	23	(82,1)	5	(17,9)	0,795 ^(b)
	Mais de 1	215	(83,3)	43	(16,7)	
	Até 2	57	(85,1)	10	(14,9)	0,642 ^(a)
	Mais de 2	181	(82,6)	38	(17,4)	
	Até 4	121	(86,4)	19	(13,6)	0,155 ^(a)
	Mais de 4	117	(80,1)	29	(19,9)	
Abortos prévios	Não	113	(83,1)	23	(16,9)	0,895 ^(a)
	Sim	123	(83,7)	24	(16,3)	
Gestação durante a doença	Não	234	(83,3)	47	(16,7)	1,000 ^(b)
	Sim	7	(87,5)	1	(12,5)	
Uso de contraceptivo oral	Não	65	(87,8)	9	(12,2)	0,165 ^(a)
	Sim (atual / passado)	75	(79,8)	19	(20,2)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 8 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis clínicas relacionadas aos parâmetros do hemograma pré-operatório (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Hemoglobina	< 10,0 g%	11	(57,9)	8	(42,1)	0,005 ^(b)
	10,0 g% ou mais	226	(85,6)	38	(14,4)	
Leucocitose	Não (até 10.000) ^(*1)	200	(83,0)	41	(17,0)	0,287 ^(a)
	Sim (> 10.000) ^(*1)	35	(89,7)	4	(10,3)	
Leucopenia	Não (> 3.500) ^(*1)	3	(75,0)	1	(25,0)	0,506 ^(b)
	Sim (< 3.500) ^(*1)	232	(84,1)	44	(15,9)	
Linfopenia	Não (1.000 ou mais) ^(*2)	8	(88,9)	1	(11,1)	1,000 ^(b)
	Sim (< 1.000) ^(*2)	225	(84,3)	42	(15,7)	
Plaquetose	Não (até 400.000) ^(*3)	207	(84,1)	39	(15,9)	0,272 ^(b)
	Sim (> 400.000) ^(*3)	19	(76,0)	6	(24,0)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(*1) Número de leucócitos por mm³ de sangue.

(*2) Número de linfócitos por mm³ de sangue.

(*3) Número de plaquetas por mm³ de sangue.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 9 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas às características gerais dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Tipo histológico	<i>Epidermóide queratinizante</i>	30	(69,8)	13	(30,2)	0,019 ^(a)
	<i>Outros tipos</i>	173	(84,8)	31	(15,2)	
	<i>Epidermóide</i>	164	(80,0)	41	(20,0)	0,014 ^(a)
	<i>Adenocarcinoma</i>	34	(97,1)	1	(2,9)	
	<i>Epidermóide</i>	164	(80,0)	41	(20,0)	0,047 ^(a)
	<i>Não-epidermóide</i>	39	(92,9)	3	(7,1)	
Grau histológico	1	39	(88,6)	5	(11,4)	0,229 ^(a)
	2	97	(78,2)	27	(21,8)	
	3 ou 4	67	(84,8)	12	(15,2)	
Grau nuclear	1	47	(87,0)	7	(13,0)	0,474 ^(a)
	2	125	(81,7)	28	(18,3)	
	3	31	(77,5)	9	(22,5)	
Índice mitótico	<i>Até 10 cga</i>	55	(91,7)	5	(8,3)	0,080 ^(a)
	<i>11 a 20 cga</i>	59	(79,7)	15	(20,3)	
	<i>Mais de 20 cga</i>	87	(78,4)	24	(21,6)	
Tamanho do tumor	<i>Até 2 cm</i>	47	(81,0)	11	(19,0)	0,081 ^(a)
	<i>2,1 a 4,0 cm</i>	87	(88,8)	11	(11,1)	
	<i>Mais do que 4 cm</i>	24	(72,2)	9	(27,3)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 10 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas às características de invasão dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Profundidade de invasão do tumor	Terço superficial	58	93,5	4	6,5	0,011 ^(a)
	Terço médio	79	81,4	18	18,5	
	Terço profundo	64	74,4	22	25,6	
	Até 5 mm	26	(96,3)	1	(3,7)	0,088 ^(a)
	5 a 10 mm	111	(84,9)	23	(15,1)	
	Mais de 10 mm	59	(81,8)	17	(18,2)	
Embolização capilar	Não	110	(88,0)	15	(12,0)	0,014 ^(a)
	Sim	92	(76,0)	29	(24,0)	
Invasão perineural	Não	176	(81,5)	40	(18,5)	0,487 ^(a)
	Sim	26	(86,7)	4	(13,3)	
Padrão de invasão	Pequenos blocos	79	(76,7)	24	(23,3)	0,148 ^(a)
	Grandes blocos	80	(85,1)	14	(14,9)	
	Pushing	44	(88,0)	6	(12,0)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 11 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas à invasão de estruturas adjacentes (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Invasão do ligamento cervical lateral	Não	94	(82,5)	20	(17,5)	0,610 ^(b)
	Sim	5	(71,4)	2	(28,6)	
Invasão da vagina	Não	194	(82,9)	40	(17,1)	0,436 ^(b)
	Sim	26	(89,7)	3	(10,3)	
Invasão do corpo do útero	Não	184	(83,6)	36	(16,4)	0,493 ^(a)
	Sim	30	(88,2)	4	(11,8)	
Invasão do miométrio	Não	190	(83,7)	37	(16,3)	1,000 ^(b)
	Sim	10	(83,3)	2	(16,7)	
Invasão do endométrio	Não	188	(83,2)	38	(16,8)	0,223 ^(b)
	Sim	12	(100,0)	0	(0,0)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 12 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis histopatológicas relacionadas à reação estromal (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	111	(78,2)	31	(21,8)	0,055 ^(a)
	Moderado ou intenso	92	(87,6)	13	(12,4)	
	Até moderado	158	(81,0)	37	(19,0)	0,356 ^(a)
	Intenso	45	(86,5)	7	(13,5)	
Predominância celular do processo inflamatório	Mononuclear	194	(82,6)	41	(17,4)	0,453 ^(b)
	Polimorfonuclear	9	(75,0)	3	(25,0)	
	Neutrofílico	2	(66,7)	1	(33,3)	0,446 ^(b)
	Não-neutrofílico	201	(82,4)	43	(17,6)	
	Eosinofílico	7	(77,8)	2	(22,2)	0,664 ^(b)
	Não-eosinofílico	196	(82,4)	42	(17,6)	
Eosinófilos no proc. inflamatório	Não	155	(82,0)	34	(18,0)	0,896 ^(a)
	Sim	48	(82,8)	10	(17,2)	
Necrose tumoral	Não	79	(89,8)	9	(10,2)	0,020 ^(a)
	Sim	124	(78,0)	35	(22,0)	
	Ausente / Leve	159	(83,7)	31	(16,3)	0,261 ^(a)
	Moderada / Intensa	44	(77,2)	13	(22,8)	
	Ausente / Leve / Mod.	199	(82,6)	42	(17,4)	0,290 ^(b)
	Intensa	4	(66,7)	2	(33,3)	
Desmoplasia	Não	85	(89,5)	10	(10,5)	0,018 ^(a)
	Sim	118	(77,6)	34	(22,4)	
	Ausente / Leve	154	(85,6)	26	(14,4)	0,023 ^(a)
	Moderada / Intensa	49	(73,1)	18	(26,9)	
	Ausente / Leve / Mod.	197	(82,4)	42	(17,6)	0,635 ^(b)
	Intensa	6	(75,0)	2	(25,0)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 13 – Número e porcentagem de pacientes segundo a presença de metástases nos linfonodos pélvicos e as variáveis relacionadas ao tratamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	LINFONODO (-) (DMO)		LINFONODO (+) (DMI + DMA)		p
		n (*)	(%)	n (*)	(%)	
Década do tratamento	Década de 80	137	(86,2)	22	(13,8)	0,161 ^(a)
	Década de 90	104	(80,0)	26	(20,0)	
Tipo de histerectomia radical	Classe II	5	(83,3)	1	(16,7)	1,000 ^(b)
	Classe III	236	(83,4)	47	(16,6)	
Nº de linfonodos ressecados	Menos de 20	129	(84,3)	24	(15,7)	0,635 ^(a)
	20 ou mais	111	(82,2)	24	(17,8)	
Tempo de espera para a cirurgia	Até 14 dias	37	(88,1)	5	(11,9)	0,376 ^(a)
	Mais de 14 dias	204	(82,6)	43	(17,4)	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(a) Teste de associação pelo qui-quadrado

(b) Teste exato de Fisher

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

4.3.2 Regressão logística múltipla

As variáveis selecionadas para a regressão logística múltipla bem como a ordem de entrada das mesmas no modelo estão na Tabela 14. As Tabelas 15-A e 15-B descrevem as etapas realizadas na regressão logística para a identificação das variáveis associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.

No modelo final, as seguintes variáveis independentes mostraram-se associadas à presença de metástases nos linfonodos pélvicos: taxa de hemoglobina pré-operatória inferior a 10,0 g% (OR=3,6; IC95%:1,2–10,7), profundidade de invasão do tumor no colo do útero no terço médio (OR=3,3; IC95%:1,1–10,7) ou no profundo (OR=5,0; IC95%:1,7–17,3), processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero (OR=2,4; IC95%:1,1–5,2) e tipo histológico compatível com carcinoma epidermóide queratinizante (OR=3,3; IC95%:1,4–7,6) (Tabela 16).

Tabela 14 – Ordem de entrada na regressão logística múltipla das variáveis selecionadas na análise univariada associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.

TIPO DE VARIÁVEL	VARIÁVEL	p	OR (bruta)	ORDEM DE ENTRADA NO MODELO
Variáveis socio-demográficas	<i>Idade (até 50 anos)</i>	<i>0,069</i>	<i>2,1</i>	<i>11°</i>
Variáveis clínicas e reprodutivas	<i>Duração dos sintomas (< 6 meses)</i>	<i>0,088</i>	<i>2,1</i>	<i>15°</i>
	<i>Hemoglobina (< 10,0 g%)</i>	<i>0,005</i>	<i>4,3</i>	<i>1°</i>
Variáveis histopatológicas	<i>Profundidade de invasão (médio; profundo)</i>	<i>0,011</i>	<i>3,3; 5,0</i>	<i>2°</i>
	<i>Embolização capilar</i>	<i>0,014</i>	<i>2,3</i>	<i>3°</i>
	<i>Tipo histológico (adenocarcinoma vs epidermóide)</i>	<i>0,014</i>	<i>8,5</i>	<i>4°</i>
	<i>Desmoplasia (sim)</i>	<i>0,018</i>	<i>2,5</i>	<i>5°</i>
	<i>Tipo histológico (epidermóide queratinizante)</i>	<i>0,019</i>	<i>2,4</i>	<i>6°</i>
	<i>Necrose tumoral (sim)</i>	<i>0,020</i>	<i>2,5</i>	<i>7°</i>
	<i>Desmoplasia (moderada ou intensa)</i>	<i>0,023</i>	<i>2,2</i>	<i>8°</i>
	<i>Tipo histológico (não-epidermóide vs epidermóide)</i>	<i>0,047</i>	<i>3,2</i>	<i>9°</i>
	<i>Intensidade do processo inflamatório (leve)</i>	<i>0,055</i>	<i>2,0</i>	<i>10°</i>
	<i>Índice mitótico (11-20; > 20 cga)</i>	<i>0,080</i>	<i>2,8; 3,0</i>	<i>12°</i>
	<i>Tamanho do tumor (2,1-4,0; > 4,0 cm)</i>	<i>0,081</i>	<i>0,5; 1,6</i>	<i>13°</i>
	<i>Profundidade de invasão (5,1-10; > 10 mm)</i>	<i>0,088</i>	<i>5,3; 7,4</i>	<i>14°</i>
	<i>Padrão de invasão (peq. blocos; grandes blocos)</i>	<i>0,148</i>	<i>2,2; 1,3</i>	<i>16°</i>
Variáveis relacionadas ao tratamento	<i>(Nenhuma variável)</i>	<i>--</i>	<i>--</i>	<i>--</i>

OR: Odds ratio

Tabela 15-A – Descrição das etapas da regressão logística múltipla para a identificação das variáveis associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.

ETAPA	VARIÁVEIS	CATEGORIA	OR	IC95% (OR)	MODELAGEM
1	Hemoglobina	< 10,0 g%	4,3	1,6 – 11,4	-
2	Profundidade de invasão	Terço profundo	4,5	1,1 – 8,6	Mantida
		Terço médio	3,1	1,0 – 9,7	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,0	1,5 – 14,1	
3	Embolização capilar	Presente	1,4	0,6 – 3,0	Não mantida
	Profundidade de invasão	Terço profundo	3,7	1,1 – 13,0	
		Terço médio	2,8	0,9 – 9,1	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,0	1,1 – 8,6	
4	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	5,8	0,7 – 4,2	Não mantida
	Profundidade de invasão	Terço profundo	3,4	1,1 – 10,8	
		Terço médio	2,2	0,7 – 7,3	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,0	1,1 – 8,7	
5	Desmoplasia	Sim	1,7	0,8 – 4,0	Não mantida
	Profundidade de invasão	Terço profundo	3,6	1,1 – 11,7	
		Terço médio	2,6	0,8 – 8,3	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,3	1,1 – 9,4	
6	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	2,9	1,3 – 6,6	Mantida
	Profundidade de invasão	Terço profundo	5,0	1,6 – 15,7	
		Terço médio	3,1	1,0 – 9,8	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,3	1,1 – 9,7	
7	Necrose tumoral	Sim	1,5	0,6 – 3,6	Não mantida
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	2,7	1,2 – 6,3	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	4,2	1,2 – 13,8	
		Terço médio	2,7	0,8 – 8,8	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,4	1,2 – 9,9	
8	Desmoplasia	Moderada / intensa	1,2	0,6 – 2,6	Não mantida
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	2,8	1,2 – 6,5	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	4,6	1,4 – 15,0	
		Terço médio	2,9	0,9 – 9,5	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,2	1,1 – 9,5	
9	Tipo histológico	Carcinoma epidermóide	1,7	0,5 – 6,2	Não mantida
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	2,7	1,2 – 6,2	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	4,6	1,4 – 14,7	
		Terço médio	2,8	0,9 – 9,2	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,2	1,1 – 9,4	
10	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,4	1,1 – 5,2	Mantida
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	3,3	1,4 – 7,6	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	5,4	1,7 – 17,3	
		Terço médio	3,3	1,1 – 10,7	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,6	1,2 – 10,7	

OR: Odds ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

(continua na Tabela 15-B...)

Tabela 15-B (continuação) – Descrição das etapas da regressão logística múltipla para a identificação das variáveis associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.

ETAPA	VARIÁVEIS	CATEGORIA	OR	IC95% (OR)	MODELAGEM
11	Idade	Até 50 anos	1,8	0,7 – 4,5	Não mantida
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,5	1,2 – 5,5	
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	3,6	1,5 – 8,6	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	5,3	1,7 – 17,1	
		Terço médio	3,4	1,0 – 10,9	
	Hemoglobina	< 10,0 g%	3,1	1,0 – 9,5	
12	Índice mitótico	11 a 20 cga	2,7	0,8 – 8,4	Não mantida
		Mais de 20 cga	2,4	0,8 – 7,4	
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,4	1,1 – 5,1	
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	3,5	1,5 – 8,4	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	5,2	1,6 – 17,1	
		Terço médio	3,0	0,9 – 9,9	
13		Hemoglobina	3,5	1,2 – 10,5	Não mantida
	Tamanho do tumor	2,1 a 4,0 cm	0,2	0,1 – 0,7	
		Mais de 4,0 cm	1,3	0,4 – 3,9	
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,8	1,1 – 7,3	
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	2,6	0,8 – 8,1	
	Profundidade de invasão	Terço profundo	4,7	1,2 – 18,9	
14		Terço médio	2,4	0,6 – 10,0	Não mantida
		Hemoglobina	5,9	1,5 – 23,3	
	Profundidade de invasão	5,1 a 10,0 mm	2,6	0,3 – 26,1	
		> 10,0 mm	3,0	0,3 – 36,3	
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,2	1,0 – 4,7	
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	3,3	1,4 – 7,8	
15		Profundidade de invasão	3,1	0,7 – 13,7	Não mantida
		Terço médio	2,3	0,6 – 8,7	
		Hemoglobina	3,3	1,0 – 10,2	
	Duração dos sintomas	Menos de 6 meses	1,2	0,5 – 3,2	
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,3	1,0 – 5,6	
	Tipo histológico	Epidermóide queratin.	3,5	1,4 – 9,0	
16		Profundidade de invasão	4,1	1,2 – 14,1	Não mantida
		Terço médio	2,8	0,8 – 9,5	
		Hemoglobina	7,0	2,0 – 24,6	
	Padrão de invasão	Pequenos blocos	1,0	0,3 – 3,2	
		Grandes blocos	0,6	0,2 – 2,1	
	Intensidade do processo inflamatório	Ausente ou leve	2,4	1,1 – 5,2	
17		Tipo histológico	3,5	1,5 – 8,3	Não mantida
	Profundidade de invasão	Terço profundo	5,6	1,6 – 20,1	
		Terço médio	3,4	1,0 – 11,5	
		Hemoglobina	3,7	1,2 – 11,0	

OR: Odds ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

Tabela 16 – Modelo final da regressão logística múltipla das variáveis independentes associadas às metástases nos linfonodos pélvicos.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>OR (bruta)</i>	<i>OR (ajustada)</i>	<i>IC95% (OR ajustada)</i>
<i>Taxa de hemoglobina sanguínea pré-operatória</i>	<i>10,0 g% ou mais</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Inferior a 10,0 g%</i>	<i>4,3</i>	<i>3,6</i>	<i>1,2 – 10,7</i>
<i>Profundidade de invasão do tumor no colo do útero</i>	<i>Terço superficial</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Terço médio</i>	<i>3,3</i>	<i>3,3</i>	<i>1,1 – 10,7</i>
	<i>Terço profundo</i>	<i>5,0</i>	<i>5,4</i>	<i>1,7 – 17,3</i>
<i>Intensidade do processo inflamatório no colo do útero</i>	<i>Moderado ou intenso</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Ausente ou leve</i>	<i>2,0</i>	<i>2,4</i>	<i>1,1 – 5,2</i>
<i>Tipo histológico</i>	<i>Outros tipos</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Epidermóide queratinizante</i>	<i>2,4</i>	<i>3,3</i>	<i>1,4 – 7,6</i>

OR: Odds ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

4.4 ESCORE PREDITIVO DE METÁSTASE LINFONODAL

4.4.1 Descrição do escore e definição dos grupos de risco

O EPML (Escore Preditivo de Metástase Linfonodal) constituiu a soma de pontos atribuídos a cada uma das quatro variáveis identificadas como fatores de risco independentes para metástases nos linfonodos pélvicos. Quando a taxa de hemoglobina sanguínea estava abaixo de 10,0 g%, a variável recebeu 2 pontos. Atribuíram-se 2 pontos aos casos em que a profundidade de invasão do tumor atingia o terço médio do colo do útero e 3 pontos quando acometia o terço profundo. A reação inflamatória no colo do útero recebeu 1 ponto quando estava ausente ou foi de intensidade leve. Atribuíram-se 2 pontos quando o tumor apresentava histologia compatível com carcinoma epidermóide queratinizante (Quadro 4).

O EPML pôde ser calculado em 239 pacientes (82,7% da casuística). Em 50 casos (44 casos de DMO, 1 de DMI e 5 de DMA) não foi possível o cálculo por faltar informação de pelo menos uma das quatro variáveis.

O escore variou de 0 a 7 pontos. A Tabela 17 resume a distribuição de pacientes dos grupos DMO, DMI e DMA segundo a pontuação alcançada no EPML. Foram consideradas de muito baixo risco para metástases nos linfonodos pélvicos aquelas pacientes com pontuação igual a zero no escore; baixo risco, 1 ou 2 pontos; risco intermediário, 3 pontos e alto risco, 4 pontos ou mais (Tabela 18). No grupo de muito baixo risco não se observou nenhum caso de metástases linfonodais. Nas pacientes com baixo risco observaram-se 5 casos de metástases em linfonodos pélvicos (6,7%), todos no grupo DMA. Nos casos de risco intermediário, verificaram-se metástases linfonodais em 10 casos (13,5%), dos quais 4 no grupo

DMI e 6 no DMA. No grupo de alto risco em 27 casos (35,1%) observou-se metastatização linfonodal, 6 no grupo DMI e 21 no DMA.

Considerando-se como critério para o diagnóstico de metástases nos linfonodos pélvicos o EPML de alto risco, o escore obteve sensibilidade de 64,3%, especificidade de 74,6%, valor preditivo positivo (VPP) de 35,1% e valor preditivo negativo (VPN) de 90,7%. Estendendo-se o critério diagnóstico para o EPML de risco intermediário, houve aumento da sensibilidade e VPN e redução da especificidade e VPP (sensibilidade: 88,1%; especificidade: 42,1%; VPP: 24,5%; VPN: 96,6%).

Quadro 4 – Valor do coeficiente de regressão das variáveis independentes associadas às metástases nos linfonodos pélvicos identificadas pela regressão logística múltipla e respectivos pontos atribuídos para a confecção do escore.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	β	<i>PONTOS ATRIBUÍDOS</i>
<i>Taxa de hemoglobina sanguínea pré-operatória</i>	<i>10,0 g% ou mais</i>	-	0
	<i>Inferior a 10,0 g%</i>	1,28	2
<i>Profundidade de invasão do tumor no colo do útero</i>	<i>Terço superficial</i>	-	0
	<i>Terço médio</i>	1,20	2
	<i>Terço profundo</i>	1,70	3
<i>Intensidade do processo inflamatório no colo do útero</i>	<i>Moderado ou intenso</i>	-	0
	<i>Ausente ou leve</i>	0,89	1
<i>Tipo histológico</i>	<i>Outros tipos</i>	-	0
	<i>Epidermóide queratinizante</i>	1,18	2

β : Coeficiente da regressão logística múltipla

Intervalo do coeficiente de regressão = 0,81 (diferença entre o β de maior e o de menor valor)

1º terço do intervalo (1 ponto) : de 0,89 a 1,15
 2º terço do intervalo (2 pontos) : de 1,16 a 1,42
 3º terço do intervalo (3 pontos) : de 1,43 a 1,70

Tabela 17 – Número e porcentagem de pacientes dos grupos DMO, DMI e DMA conforme a pontuação obtida no escore.

PONTUAÇÃO NO ESCORE	DMO	DMI	DMA	TOTAL
	N (%)	n (%)	n (%)	
0	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)
1	32 (94,1)	0 (0,0)	2 (5,9)	34 (100,0)
2	38 (92,7)	0 (0,0)	3 (7,3)	41 (100,0)
3	64 (86,5)	4 (5,4)	6 (8,1)	74 (100,0)
4	31 (68,9)	3 (6,7)	11 (24,4)	45 (100,0)
5	12 (60,0)	1 (5,0)	7 (35,0)	20 (100,0)
6	6 (54,5)	2 (18,2)	3 (27,3)	11 (100,0)
7	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
TOTAL	197 (82,4)	10 (4,2)	32 (13,4)	239 (100,0)

DMO: Sem doença linfonodal metastática

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

Tabela 18 – Número e porcentagem de pacientes com DMO, DMI e DMA conforme os grupos de risco para metástases linfonodais estabelecidos a partir da pontuação do escore.

GRUPO DE RISCO	DMO	DMI	DMA	TOTAL
	N (%)	n (%)	n (%)	
MUITO BAIXO (0 ponto)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)
BAIXO (1 ou 2 pontos)	70 (93,3)	0 (0,0)	5 (6,7)	75 (100,0)
INTERMEDIÁRIO (3 pontos)	64 (86,5)	4 (5,4)	6 (8,1)	74 (100,0)
ALTO (4 ou mais pontos)	50 (64,9)	6 (7,8)	21 (27,3)	77 (100,0)
TOTAL	197 (82,4)	10 (4,2)	32 (13,4)	239 (100,0)

4.4.2 Aplicação do escore para detecção de doença micrometastática linfonodal em pacientes sem metástases ao exame histopatológico convencional dos linfonodos

O EPML pôde ser calculado em 205 pacientes originalmente classificadas como sem metástases linfonodais ao método convencional de HE, sendo consideradas de muito baixo risco, 13; baixo risco, 71; intermediário, 65 e alto risco, 56. Observaram-se metástases linfonodais em 8 pacientes, das quais 7 eram DMI (87,5%). Dos casos de DMI, 1 ocorreu no grupo de risco intermediário e 6 no de alto risco. O único caso de DMA ocorreu no grupo de pacientes de baixo risco. No grupo de muito baixo risco não houve metástases linfonodais (Tabela 19).

A probabilidade de haver DMI nos linfonodos pélvicos foi nula para as pacientes consideradas de muito baixo risco ou baixo risco pelo EPML (até 2 pontos), 1,5% nas pacientes de risco intermediário (3 pontos) e de 10,7% naquelas de alto risco (4 pontos ou mais) (Tabela 19).

Tabela 19 – Número e porcentagem de pacientes com DMO, DMI e DMA conforme os grupos de risco para metástases linfonodais estabelecidos a partir da pontuação do escore (somente nos casos considerados sem metástase no exame histopatológico dos linfonodos pelo método convencional de hematoxilina-eosina).

GRUPO DE RISCO	DMO	DMI	DMA	TOTAL
	N (%)	n (%)	n (%)	
MUITO BAIXO (0 ponto)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)
BAIXO (1 ou 2 pontos)	70 (98,6)	0 (0,0)	1 (1,4)	71 (100,0)
INTERMEDIÁRIO (3 pontos)	64 (98,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	65 (100,0)
ALTO (4 ou mais pontos)	50 (89,3)	6 (10,7)	0 (0,0)	56 (100,0)
TOTAL	197 (96,1)	7 (3,4)	1 (0,5)	205 (100,0)

4.5 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

4.5.1 Análise univariada

Nenhuma das variáveis sociodemográficas mostrou associação com a recorrência e nenhuma delas foi selecionada para a análise múltipla (Tabela 20).

Entre as variáveis clínicas e reprodutivas, apenas o número de gestações prévias superior a 4 ($p=0,020$) esteve associado à recorrência. Também foi selecionada para a análise múltipla a variável sobrepeso ($p=0,085$). Embora o número de gestações com ponto de corte em 1 tenha apresentado nível descritivo do teste inferior a 0,150, ela não foi selecionada para a análise múltipla por já se ter selecionado a mesma variável, mas com ponto de corte em 4 (Tabelas 21, 22 e 23).

Observou-se associação da recorrência com as seguintes variáveis histopatológicas: metástase linfonodal ($p<0,001$), profundidade de invasão do tumor estratificada em terços ($p=0,008$), intensidade do processo inflamatório ($p=0,009$) e intensidade da necrose tumoral ($p=0,031$). A profundidade de invasão do tumor estratificada em milímetros também foi selecionada para a análise múltipla ($p=0,142$). (Tabelas 24, 25, 26 e 27).

Das variáveis relacionadas ao tratamento, nenhuma se mostrou associada à recorrência ou foi selecionada para a análise múltipla (Tabela 28).

Tabela 20 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis sociodemográficas (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>n (*)</i>	<i>SLD (% 5 anos)</i>	<i>p</i>
<i>Idade</i>	<i>Até 35 anos</i>	<i>58</i>	<i>82,5</i>	<i>0,565</i>
	<i>Mais de 35 anos</i>	<i>229</i>	<i>87,2</i>	
	<i>Até 40 anos</i>	<i>113</i>	<i>88,2</i>	<i>0,311</i>
	<i>Mais de 40 anos</i>	<i>174</i>	<i>85,1</i>	
	<i>Até 45 anos</i>	<i>159</i>	<i>87,5</i>	<i>0,238</i>
	<i>Mais de 45 anos</i>	<i>128</i>	<i>84,8</i>	
	<i>Até 50 anos</i>	<i>208</i>	<i>87,7</i>	<i>0,221</i>
	<i>Mais de 50 anos</i>	<i>79</i>	<i>83,1</i>	
<i>Cor da pele</i>	<i>Branca</i>	<i>217</i>	<i>87,3</i>	<i>0,429</i>
	<i>Não branca</i>	<i>70</i>	<i>83,2</i>	
<i>Estado civil</i>	<i>Casada</i>	<i>200</i>	<i>86,8</i>	<i>0,917</i>
	<i>Não casada</i>	<i>63</i>	<i>87,9</i>	
<i>Escolaridade (ensino)</i>	<i>Até fundamental (#)</i>	<i>230</i>	<i>86,2</i>	<i>0,929</i>
	<i>Médio / universitário</i>	<i>29</i>	<i>85,5</i>	
<i>Etilismo</i>	<i>Não</i>	<i>237</i>	<i>85,8</i>	<i>0,319</i>
	<i>Sim (atual / passado)</i>	<i>6</i>	<i>100,0</i>	
<i>Tabagismo</i>	<i>Não</i>	<i>157</i>	<i>84,9</i>	<i>0,218</i>
	<i>Sim (atual / passado)</i>	<i>94</i>	<i>88,4</i>	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(#) Inclui pacientes analfabetas.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 21 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas à anamnese, ao exame físico e ao estadiamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>n (*)</i>	<i>SLD (% 5 anos)</i>	<i>p</i>
<i>Estádio clínico (FIGO)</i>	<i>IB</i>	260	85,7	0,255
	<i>IIA</i>	27	92,0	
<i>Sintomas</i>	<i>Não</i>	41	87,7	0,987
	<i>Sim</i>	243	86,0	
<i>Sangramento</i>	<i>Não</i>	82	84,8	0,710
	<i>Sim</i>	202	86,9	
<i>Duração dos sintomas</i>	<i>Até 6 meses</i>	151	87,3	0,860
	<i>Mais de 6 meses</i>	69	86,2	
<i>Desnutrição</i>	<i>Não</i>	223	85,7	0,674
	<i>Sim (IMC <18,5)</i>	10	75,0	
<i>Sobrepeso</i>	<i>Não</i>	137	87,7	0,085
	<i>Sim (IMC > 25)</i>	96	82,4	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

IMC: Índice de massa corpórea

Tabela 22 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas aos antecedentes ginecológicos (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n (*)	SLD (% 5 anos)	p
Menarca	<i>Até 13 anos</i>	149	84,1	0,421
	<i>Mais de 13 anos</i>	102	86,5	
Menopausa	<i>Não</i>	209	86,7	0,247
	<i>Sim</i>	75	84,7	
Idade à primeira relação sexual	<i>Até 18 anos</i>	144	86,5	0,311
	<i>Mais de 18 anos</i>	81	82,8	
Nº de parceiros sexuais	<i>Até 2</i>	153	85,5	0,826
	<i>Mais de 2</i>	32	85,5	
Nº de gestações prévias	<i>Até 1</i>	28	95,7	0,096
	<i>Mais de 1</i>	256	85,2	
	<i>Até 2</i>	67	88,6	0,246
	<i>Mais de 2</i>	217	85,5	
	<i>Até 4</i>	140	90,1	0,020
	<i>Mais de 4</i>	144	82,4	
Abortos prévios	<i>Não</i>	135	86,8	0,534
	<i>Sim</i>	146	85,4	
Gestação durante a doença	<i>Não</i>	279	86,7	0,389
	<i>Sim</i>	8	72,9	
Uso de contraceptivo oral	<i>Não</i>	72	88,2	0,184
	<i>Sim (atual ou passado)</i>	94	80,7	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 23 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis clínicas relacionadas aos parâmetros do hemograma pré-operatório (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>n (*)</i>	<i>SLD (% 5 anos)</i>	<i>p</i>
<i>Hemoglobina</i>	<i>< 10,0 g%</i>	<i>18</i>	<i>87,8</i>	<i>0,779</i>
	<i>10,0 g% ou mais</i>	<i>263</i>	<i>86,3</i>	
<i>Leucocitose</i>	<i>Não (até 10.000) (*1)</i>	<i>239</i>	<i>85,7</i>	<i>0,561</i>
	<i>Sim (> 10.000) (*1)</i>	<i>39</i>	<i>88,7</i>	
<i>Leucopenia</i>	<i>Não (> 3.500) (*1)</i>	<i>4</i>	<i>100,0</i>	<i>0,525</i>
	<i>Sim (< 3.500) (*1)</i>	<i>274</i>	<i>86,1</i>	
<i>Linfopenia</i>	<i>Não (1.000 ou mais) (*2)</i>	<i>265</i>	<i>86,8</i>	<i>0,525</i>
	<i>Sim (< 1.000) (*2)</i>	<i>9</i>	<i>77,8</i>	
<i>Plaquetose</i>	<i>Não (até 400.000) (*3)</i>	<i>244</i>	<i>86,6</i>	<i>0,849</i>
	<i>Sim (> 400.000) (*3)</i>	<i>25</i>	<i>86,3</i>	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

(*1) Número de leucócitos por mm^3 de sangue.

(*2) Número de linfócitos por mm^3 de sangue.

(*3) Número de plaquetas por mm^3 de sangue.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 24 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas às características gerais dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n (*)	SLD (% 5 anos)	p
Tipo histológico	<i>CEC queratinizante</i>	43	80,4	0,234
	<i>Outros tipos</i>	203	87,4	
	<i>Epidermóide</i>	204	85,9	0,502
	<i>Adenocarcinoma</i>	35	87,9	
	<i>Epidermóide</i>	204	85,9	0,532
	<i>Não-epidermóide</i>	42	87,3	
Grau histológico	<i>1</i>	44	92,4	0,161
	<i>2</i>	124	82,6	
	<i>3 ou 4</i>	78	83,9	
Grau nuclear	<i>1</i>	54	85,3	0,364
	<i>2</i>	152	87,9	
	<i>3</i>	40	80,1	
Índice mitótico	<i>Até 10 cga</i>	60	87,1	0,174
	<i>11 a 20 cga</i>	74	79,9	
	<i>Mais de 20 cga</i>	110	89,7	
Tamanho do tumor	<i>Até 2 cm</i>	58	78,6	0,238
	<i>2,1 a 4,0 cm</i>	96	88,8	
	<i>Mais do que 4,0 cm</i>	33	86,5	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 25 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas às características de invasão dos tumores (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n (*)	SLD (% 5 anos)	p
Profundidade de invasão no colo do útero	<i>Terço superficial</i>	62	85,3	0,688
	<i>Terço médio e profundo</i>	182	86,2	
	<i>Terço superficial e médio</i>	159	89,2	0,008
	<i>Terço profundo</i>	85	80,3	
	<i>Até 5,0 mm</i>	27	91,3	0,142
	<i>5,1 a 10,0 mm</i>	134	87,4	
	<i>Mais de 10,0 mm</i>	75	81,9	
Metástase nos linfonodos pélvicos	<i>DMO</i>	240	88,8	< 0,001
	<i>DMI</i>	11	50,0	
	<i>DMA</i>	36	80,4	
Embolização capilar	<i>Não</i>	125	87,3	0,271
	<i>Sim</i>	120	84,7	
Invasão perineural	<i>Não</i>	215	86,6	0,190
	<i>Sim</i>	30	82,5	
Padrão de invasão	<i>Pequenos blocos</i>	102	84,1	0,349
	<i>Grandes blocos</i>	94	86,0	
	<i>Pushing</i>	50	90,6	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

DMO: Ausência de doença metastática nos linfonodos

DMI: Doença micrometastática nos linfonodos

DMA: Doença macrometastática nos linfonodos

Tabela 26 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas à invasão de estruturas adjacentes (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>n (*)</i>	<i>SLD (% 5 anos)</i>	<i>p</i>
<i>Invasão do ligamento cervical lateral</i>	<i>Não</i>	112	83,8	0,234
	<i>Sim</i>	7	100,0	
<i>Invasão da vagina</i>	<i>Não</i>	232	84,7	0,355
	<i>Sim</i>	29	93,0	
<i>Invasão do corpo do útero</i>	<i>Não</i>	218	84,9	0,493
	<i>Sim</i>	34	87,1	
<i>Invasão do miométrio</i>	<i>Não</i>	225	84,9	0,921
	<i>Sim</i>	12	80,8	
<i>Invasão do endométrio</i>	<i>Não</i>	224	85,2	0,474
	<i>Sim</i>	12	91,7	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 27 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis histopatológicas relacionadas à reação estromal (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n (*)	SLD (% 5 anos)	p
Intensidade do processo inflamatório	<i>Ausente ou leve</i>	141	81,4	0,009
	<i>Moderado ou intenso</i>	105	92,6	
	<i>Até moderado</i>	194	85,2	0,413
	<i>Intenso</i>	52	89,5	
Predominância celular do processo inflamatório	<i>Linfomononuclear</i>	234	85,8	0,224
	<i>Neutrofílico</i>	3	66,7	
	<i>Eosinofílico</i>	9	100,0	
Eosinófilos no processo inflamatório	<i>Não</i>	188	86,0	0,662
	<i>Sim</i>	58	86,7	
Necrose tumoral	<i>Não</i>	88	85,3	0,663
	<i>Sim</i>	158	86,6	
	<i>Ausente / Leve</i>	190	85,8	0,804
	<i>Moderada / Intensa</i>	56	87,0	
	<i>Ausente / Leve / Moderado</i>	240	86,7	0,031
	<i>Intensa</i>	6	53,3	
Desmoplasia	<i>Não</i>	94	87,2	0,489
	<i>Sim</i>	152	85,4	
	<i>Ausente / Leve</i>	179	84,7	0,853
	<i>Moderada / Intensa</i>	67	89,3	
	<i>Ausente / Leve / Moderado</i>	238	86,1	0,747
	<i>Intensa</i>	8	87,5	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

Tabela 28 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo as variáveis relacionadas ao tratamento (Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1980-1999).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n (*)	SLD (% 5 anos)	p
Década do tratamento	<i>Década de 80</i>	157	81,9	0,163
	<i>Década de 90</i>	130	91,1	
Tipo de histerectomia radical	<i>Classe II</i>	6	83,3	0,847
	<i>Classe III</i>	281	86,4	
Número de linfonodos ressecados	<i>Menos de 20</i>	152	89,1	0,187
	<i>20 ou mais</i>	134	83,0	
Tempo de espera para a cirurgia	<i>Até 14 dias</i>	42	87,2	0,691
	<i>Mais de 14 dias</i>	245	86,1	
Margens cirúrgicas	<i>Livres</i>	247	85,7	0,799
	<i>Comprometidas</i>	11	90,9	
Radioterapia pós-operatória	<i>Não</i>	165	83,2	0,311
	<i>Sim</i>	118	90,2	
Tipo de radioterapia pós-operatória	<i>Sem radioterapia</i>	165	83,2	0,285
	<i>Teleterapia</i>	20	87,5	
	<i>Braquiterapia</i>	9	100,0	
	<i>Teleterapia + braquiterapia</i>	89	88,2	

(*) Casos com valores ignorados foram excluídos da análise.

SLD: Sobrevida livre de doença

4.5.2 Análise pelo modelo de riscos proporcionais de Cox

As variáveis selecionadas para o modelo de riscos proporcionais de Cox bem como a ordem de entrada das mesmas no modelo estão na Tabela 29. A Tabela 30 descreve as etapas realizadas na análise múltipla para a identificação das variáveis associadas à recorrência.

As seguintes variáveis foram identificadas como independentes para a recorrência: DMI (HR=3,8; IC95%:1,3–11,4), DMA (HR=2,3; IC95%:1,1–5,0), profundidade de invasão do tumor no terço profundo do colo do útero (HR=2,1; IC95%:1,1–4,1) e processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero (HR=2,4; IC95%:1,1–5,3) (Tabela 31).

Quando estas variáveis foram ajustadas pela radioterapia pós-operatória e pela classe de histerectomia radical, elas não perderam a significância estatística (Tabela 32) e a radioterapia pós-operatória mostrou-se como fator de proteção à recorrência. A classe de histerectomia radical não mostrou associação com o desfecho. Neste modelo ajustado, os valores de HR foram: DMI (HR=3,3; IC95%:1,1–9,9), DMA (HR=5,5; IC95%:1,9–16,4), profundidade de invasão do tumor no terço profundo do colo do útero (HR=2,0; IC95%:1,1–4,1), processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero (HR=2,5; IC95%:1,1–5,5), radioterapia pós-operatória (HR=0,3; IC95%:0,1–0,8) e histerectomia radical classe II (HR=3,3; IC95%:0,4–28,0).

As taxas de SLD em 5 anos segundo a doença linfonodal foram: 88,8% (DMO), 80,4% (DMA) e 50,0% (DMI) ($p<0,001$). Em relação à profundidade de invasão no colo do útero, as taxas foram: 89,2% (invasão até o terço médio) e 80,4% (invasão do terço profundo) ($p=0,009$). A intensidade do processo inflamatório

mostrou as seguintes taxas de SLD: 92,6% (intensidade moderada ou intensa) e 81,4% (ausente ou leve) ($p=0,009$). As Figuras 6, 7 e 8 mostram as curvas de SLD das variáveis histopatológicas associadas à recorrência e identificadas no modelo múltiplo.

Considerando como fatores de risco para recorrência a presença de metástases nos linfonodos (DMI ou DMA), os tumores com invasão do terço profundo do colo do útero e o processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero, as pacientes que não apresentaram nenhuma delas ($n=59$) mostraram taxa de SLD em 5 anos de 95,9%. As taxas foram progressivamente menores conforme o aumento do número de fatores de risco: 1 fator (87,2%; $n=116$), 2 fatores (81,4%; $n=51$) e 3 fatores (60,0%; $n=15$) ($p<0,001$) (Figura 9).

Tabela 29 – Ordem de entrada no modelo de riscos proporcionais de Cox das variáveis associadas à recorrência selecionadas na análise univariada.

TIPO DE VARIÁVEL	VARIÁVEL	p	HR (bruta)	ORDEM DE ENTRADA NO MODELO
Variáveis socio-demográficas	(Nenhuma variável)	--	--	--
Variáveis clínicas e reprodutivas	Número de gestação (> 4)	0,020	2,1	4°
	Sobrepeso (IMC > 25)	0,085	1,8	6°
Variáveis histopatológicas	Metástase linfonodal (DMI; DMA)	< 0,001	6,0; 2,7	1°
	Profundidade de invasão (terço profundo)	0,008	2,4	2°
	Intensidade do processo inflamatório (leve)	0,009	2,7	3°
	Necrose tumoral (intensa)	0,031	4,3	5°
	Profundidade de invasão (5,1-10 mm; >10 mm)	0,142	1,7; 3,0	7°
Variáveis relacionadas ao tratamento	(Nenhuma variável)	--	--	--

HR : Hazard ratio

Tabela 30 – Descrição das etapas do modelo de riscos proporcionais de Cox para a identificação das variáveis associadas à recorrência da doença.

<i>ETAPA</i>	<i>VARIÁVEIS</i>	<i>CATEGORIA DE RISCO</i>	<i>HR</i>	<i>IC95% (HR)</i>	<i>MODELAGEM</i>
<i>1</i>	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>6,0</i>	<i>2,3 – 15,7</i>	<i>-</i>
		<i>DMA</i>	<i>2,7</i>	<i>1,3 – 5,6</i>	
<i>2</i>	<i>Profundidade de invasão</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,1</i>	<i>1,1 – 4,1</i>	<i>Mantida</i>
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>5,0</i>	<i>1,7 – 14,6</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,6</i>	<i>1,2 – 5,5</i>	
<i>3</i>	<i>Intensidade do processo inflamatório</i>	<i>Ausente / Leve</i>	<i>2,4</i>	<i>1,1 – 5,3</i>	<i>Mantida</i>
	<i>Profundidade de invasão</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,1</i>	<i>1,1 – 4,1</i>	
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>3,8</i>	<i>1,3 – 11,4</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,3</i>	<i>1,1 – 5,0</i>	
<i>4</i>	<i>Número de gestações</i>	<i>> 4</i>	<i>1,6</i>	<i>0,8 – 3,1</i>	<i>Não mantida</i>
	<i>Intensidade do processo inflamatório</i>	<i>Ausente / Leve</i>	<i>2,4</i>	<i>1,1 – 5,4</i>	
	<i>Profundidade de invasão</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,1</i>	<i>1,1 – 4,1</i>	
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>3,1</i>	<i>1,0 – 9,6</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,3</i>	<i>1,0 – 4,9</i>	
<i>5</i>	<i>Necrose tumoral</i>	<i>Intensa</i>	<i>1,7</i>	<i>0,4 – 7,7</i>	<i>Não mantida</i>
	<i>Intensidade do processo inflamatório</i>	<i>Ausente / Leve</i>	<i>2,4</i>	<i>1,1 – 5,3</i>	
	<i>Profundidade de invasão</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,0</i>	<i>1,0 – 4,0</i>	
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>3,5</i>	<i>1,1 – 10,9</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,3</i>	<i>1,1 – 5,0</i>	
<i>6</i>	<i>Sobrepeso</i>	<i>IMC > 25</i>	<i>1,8</i>	<i>0,9 – 3,8</i>	<i>Não mantida</i>
	<i>Intensidade do processo inflamatório</i>	<i>Ausente / Leve</i>	<i>2,5</i>	<i>1,0 – 5,8</i>	
	<i>Profundidade de invasão</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,2</i>	<i>1,0 – 4,5</i>	
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>3,8</i>	<i>1,1 – 13,2</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,1</i>	<i>0,9 – 4,7</i>	
<i>7</i>	<i>Profundidade de invasão (em mm)</i>	<i>5,1 a 10,0 mm</i>	<i>1,5</i>	<i>0,3 – 6,9</i>	<i>Não mantida</i>
		<i>> 10,0 mm</i>	<i>1,7</i>	<i>0,3 – 9,7</i>	
	<i>Intensidade do processo inflamatório</i>	<i>Ausente / Leve</i>	<i>2,5</i>	<i>1,1 – 5,6</i>	
	<i>Profundidade de invasão (terço)</i>	<i>Terço profundo</i>	<i>2,0</i>	<i>0,7 – 5,3</i>	
	<i>Metástase em linfonodos</i>	<i>DMI</i>	<i>5,3</i>	<i>1,8 – 16,0</i>	
		<i>DMA</i>	<i>2,2</i>	<i>1,0 – 4,9</i>	

HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

Tabela 31 – Variáveis independentes associadas à recorrência identificadas pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>CATEGORIA</i>	<i>HR (bruta)</i>	<i>HR (ajustada)</i>	<i>IC95% (HR ajustada)</i>
<i>Metástase em linfonodos pélvicos</i>	<i>Sem doença linfonodal (DMO)</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Doença micrometastática (DMI)</i>	<i>6,0</i>	<i>3,8</i>	<i>1,3 – 11,4</i>
	<i>Doença macrometastática (DMA)</i>	<i>2,7</i>	<i>2,3</i>	<i>1,1 – 5,0</i>
<i>Profundidade de invasão do tumor no colo do útero</i>	<i>Terço superficial ou médio</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Terço profundo</i>	<i>2,4</i>	<i>2,1</i>	<i>1,1 – 4,1</i>
<i>Intensidade do processo inflamatório no colo do útero</i>	<i>Moderado ou intenso</i>	<i>1,0</i>	<i>1,0</i>	<i>Ref.</i>
	<i>Ausente ou leve</i>	<i>2,7</i>	<i>2,4</i>	<i>1,1 – 5,3</i>

HR : Hazard ratio

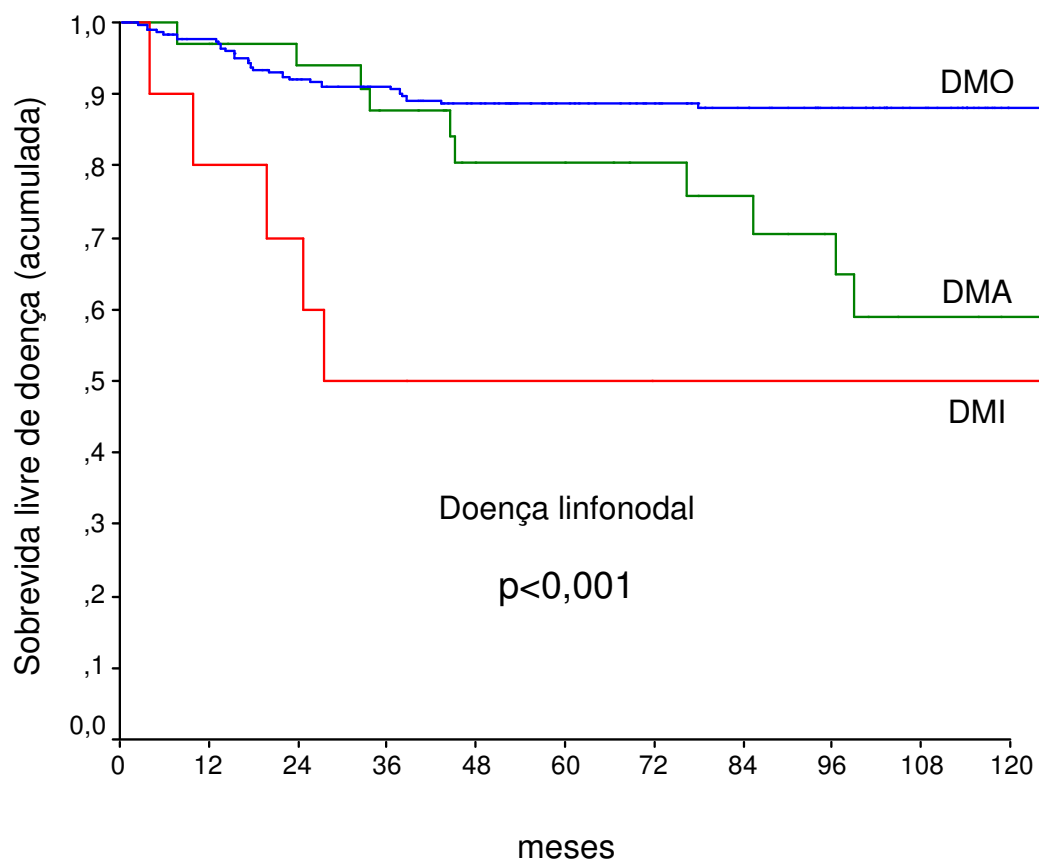
IC95% : Intervalo de confiança de 95%

Tabela 32 – Variáveis independentes associadas à recorrência identificadas pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustadas pela radioterapia pós-operatória e pela classe de histerectomia radical.

VARIÁVEL	CATEGORIA	HR (bruta)	HR (ajustada)	IC95% (HR ajustada)
Metástase em linfonodos pélvicos	<i>Sem doença linfonodal (DMO)</i>	1,0	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Doença micrometastática (DMI)</i>	6,0	3,3	1,1 – 9,9
	<i>Doença macrometastática (DMA)</i>	2,7	5,5	1,9 – 16,4
Profundidade de invasão do tumor no colo do útero	<i>Terço superficial ou médio</i>	1,0	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Terço profundo</i>	2,4	2,0	1,1 – 4,0
Intensidade do processo inflamatório no colo do útero	<i>Moderado ou intenso</i>	1,0	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Ausente ou leve</i>	2,7	2,5	1,1 – 5,5
Radioterapia pós-operatória	<i>Não</i>	1,0	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Sim</i>	0,7	0,3	0,1 – 0,8
Tipo de histerectomia radical	<i>Classe III</i>	1,0	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Classe II</i>	1,2	3,3	0,4 – 28,0

HR : Hazard ratio

IC95% : Intervalo de confiança de 95%



DMO: Sem doença linfonodal metastática
DMI: Doença micrometastática linfonodal
DMA: Doença macrometastática linfonodal

Figura 6 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo a doença linfonodal.

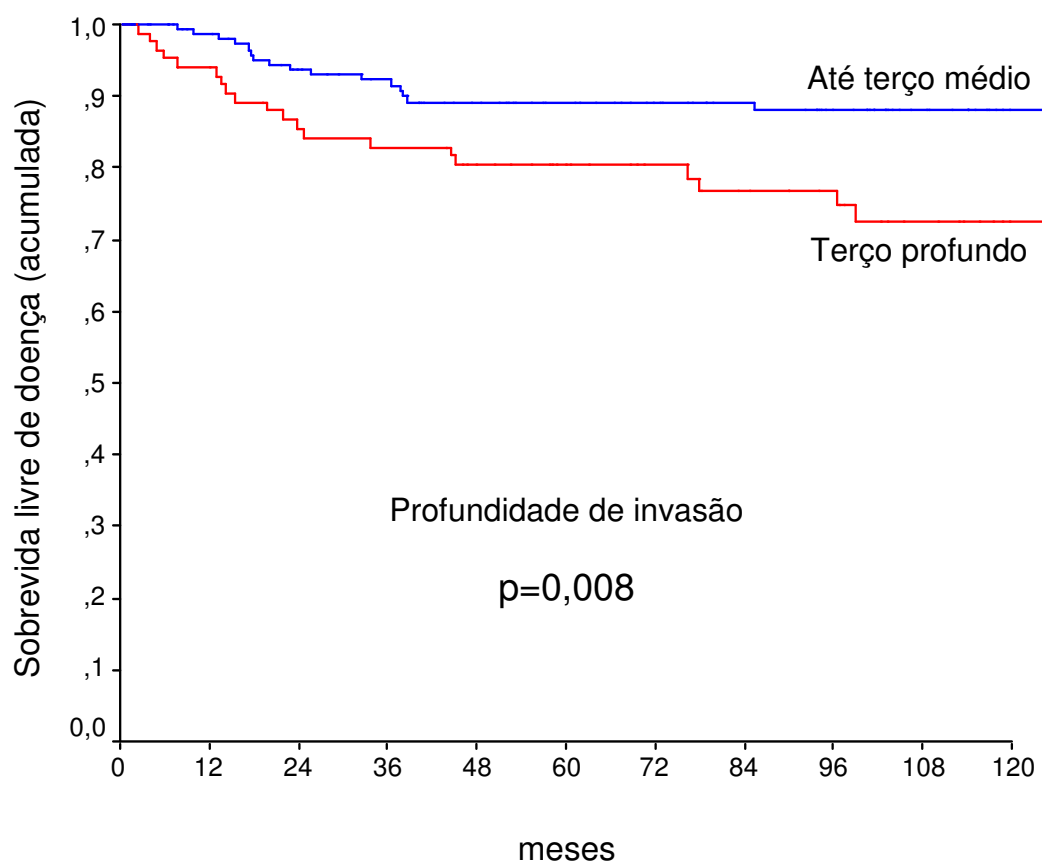


Figura 7 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo a profundidade de invasão do tumor no colo do útero.

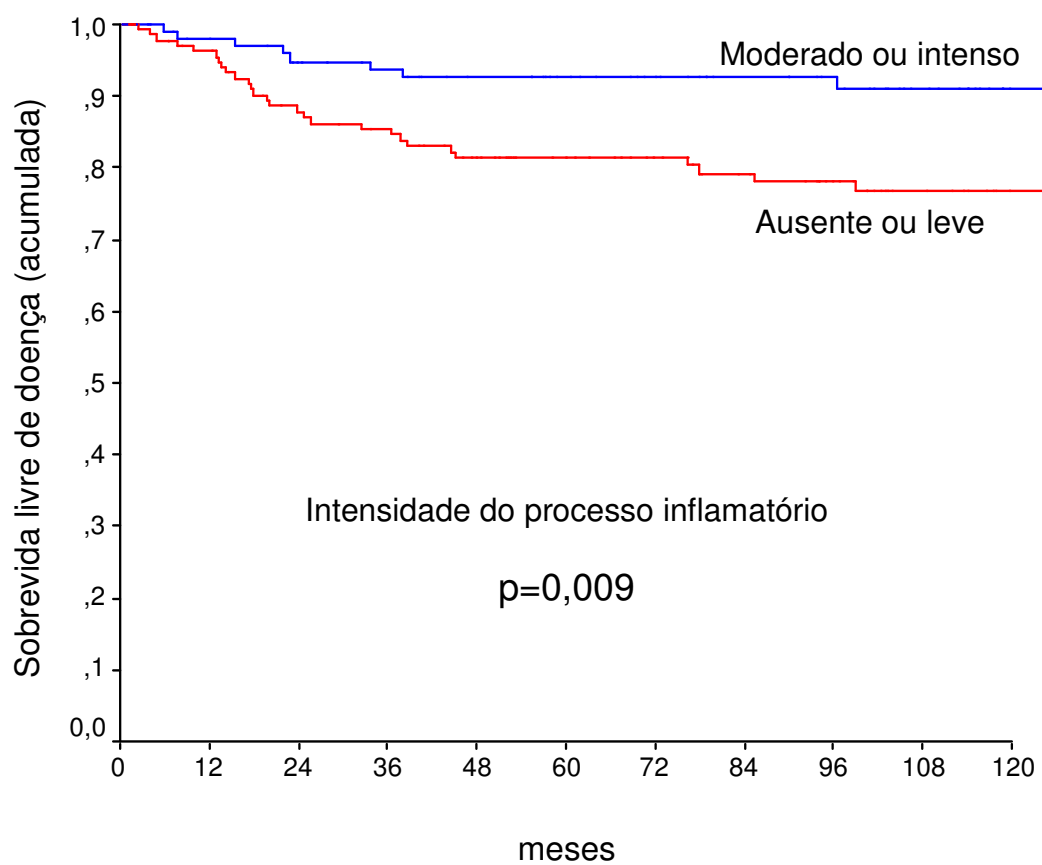


Figura 8 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo a intensidade do processo inflamatório no colo do útero.

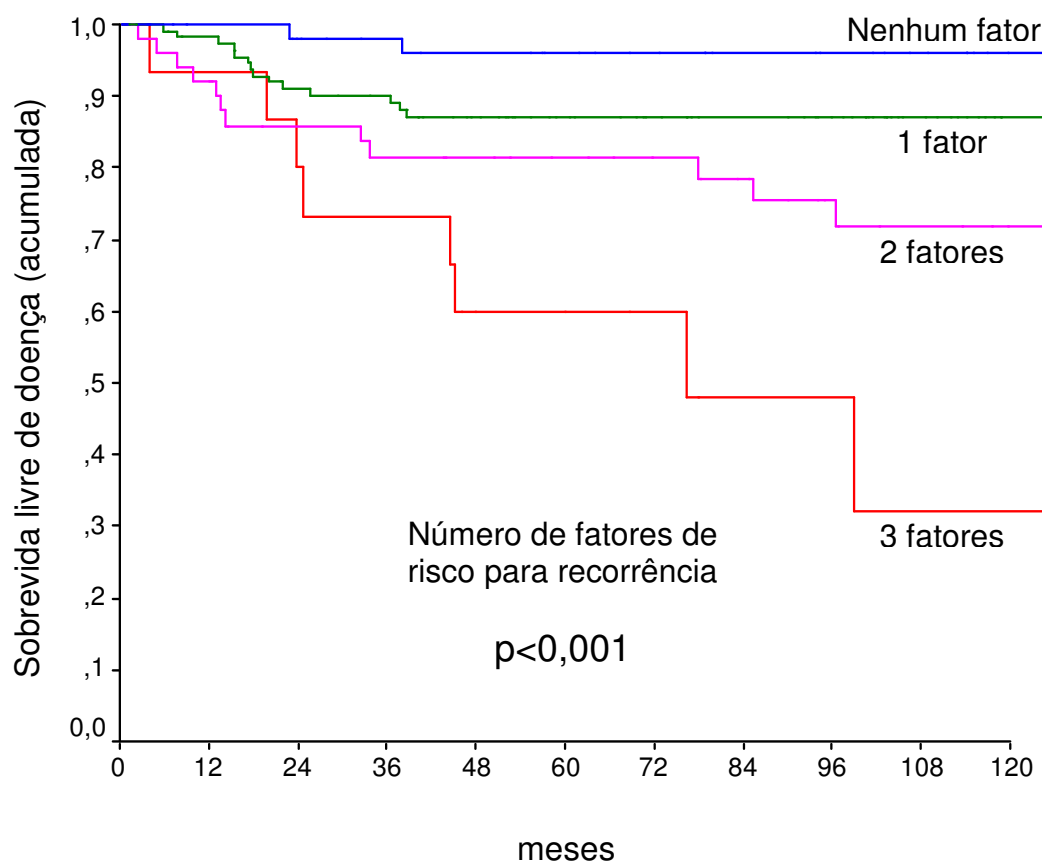


Figura 9 – Curvas de sobrevida livre de doença segundo o número de fatores de risco para recorrência.

4.6 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO A RADIOTERAPIA ADJUVANTE E OS FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA

Como a radioterapia adjuvante foi identificada como fator de proteção à recorrência na análise múltipla, decidiu-se realizar a interação desta variável com as demais para estimar o risco de recorrência. Pacientes sem nenhum fator de risco para recorrência e que não foram submetidas à radioterapia pós-operatória apresentaram taxa de SLD em 5 anos de 94,3%. As pacientes que tinham pelo menos um dos fatores de risco mostraram taxas de 88,7% e 76,3%, respectivamente quando a radioterapia adjuvante foi realizada ou não. Os respectivos riscos de recorrência (HR) para os dois últimos grupos foram: 3,1 (IC95%=0,7–13,5) e 5,4 (IC95%=1,3–23,1) (Tabela 33).

Tabela 33 – Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (*hazard ratio*) segundo os fatores de risco e a realização ou não de radioterapia adjuvante.

FATOR DE RISCO PARA RECORRÊNCIA^(*1)	RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA	n	% SLD (5 anos)	HR	IC95% (HR)
Nenhum	<i>Não</i>	45	94,3	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Sim</i>	14	100,0	(*2)	(*2)
Presente	<i>Não</i>	88	76,3	5,4	1,3 – 23,1
	<i>Sim</i>	94	88,7	3,1	0,7 – 13,5

(*1) Doença linfonodal micro ou macrometastática, tumores com invasão do terço profundo do colo do útero e processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero.

(*2) Como não houve recorrência neste grupo de pacientes, não foi possível calcular o HR e o seu IC95%.

SLD: Sobrevida livre de doença

HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

4.6.1 Profundidade de invasão e radioterapia adjuvante

As pacientes cujos tumores invadiram até os dois terços superficiais do colo do útero tiveram taxas de SLD em 5 anos de 91,8% e 86,9%, respectivamente quando a radiação pós-operatória foi ou não realizada,. A invasão profunda determinou taxas de 87,7% (HR=0,4; IC95%=0,6–3,9) e 72,1% (HR=2,8; IC95%=1,2–6,5) respectivamente quando se realizou ou não a adjuvância. (Tabela 34 e Figura 10).

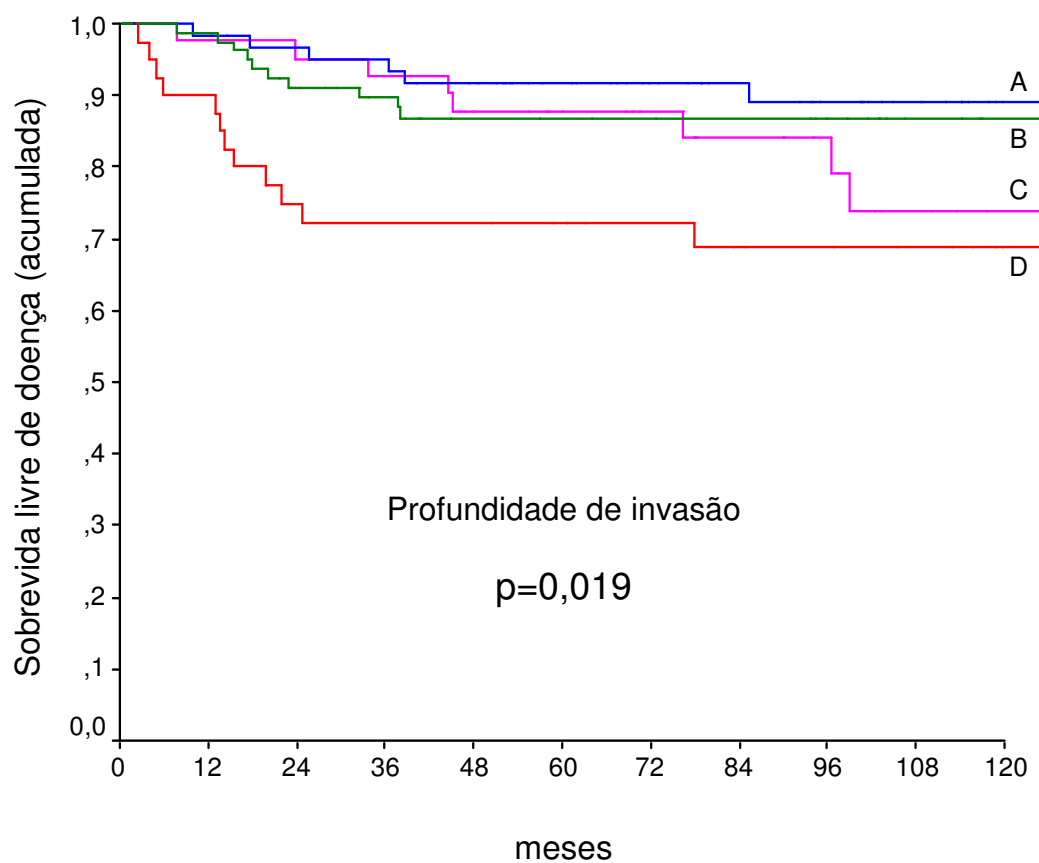
Tabela 34 – Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (*hazard ratio*) segundo a profundidade de invasão e a realização ou não de radioterapia adjuvante.

<i>GRUPO</i>	<i>RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA</i>	<i>n</i>	<i>% SLD (5 anos)</i>	<i>HR</i>	<i>IC95% (HR)</i>
<i>Invasão até terço médio</i>	<i>Não</i>	92	86,9	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Sim</i>	65	91,8	0,8	0,3 – 2,1
<i>Invasão do terço profundo</i>	<i>Não</i>	41	72,1	2,8	1,2 – 6,5
	<i>Sim</i>	42	87,7	0,4	0,6 – 3,9

SLD: Sobrevida livre de doença

HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%



A: Invasão até o terço médio, com radioterapia adjuvante

B: Invasão até o terço médio, sem radioterapia adjuvante

C: Invasão do terço profundo, com radioterapia adjuvante

D: Invasão do terço profundo, sem radioterapia adjuvante

Figura 10 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo a profundidade de invasão do tumor no colo do útero e a realização ou não da radioterapia adjuvante.

4.6.2 Intensidade do processo inflamatório e radioterapia adjuvante

Para os casos em que o processo inflamatório no colo do útero era ausente ou leve, a taxa de SLD em 5 anos foi 75,2% (HR=3,3; IC95%=1,2–8,8) quando não se utilizou adjuvância após a cirurgia e 87,1% (HR=2,0; IC95%=0,7–5,7) quando utilizada. Quando o processo inflamatório era moderado ou intenso as taxas foram 95,1% e 90,8%, respectivamente quando a radioterapia adjuvante foi ou não empregada (Tabela 35 e Figura 11).

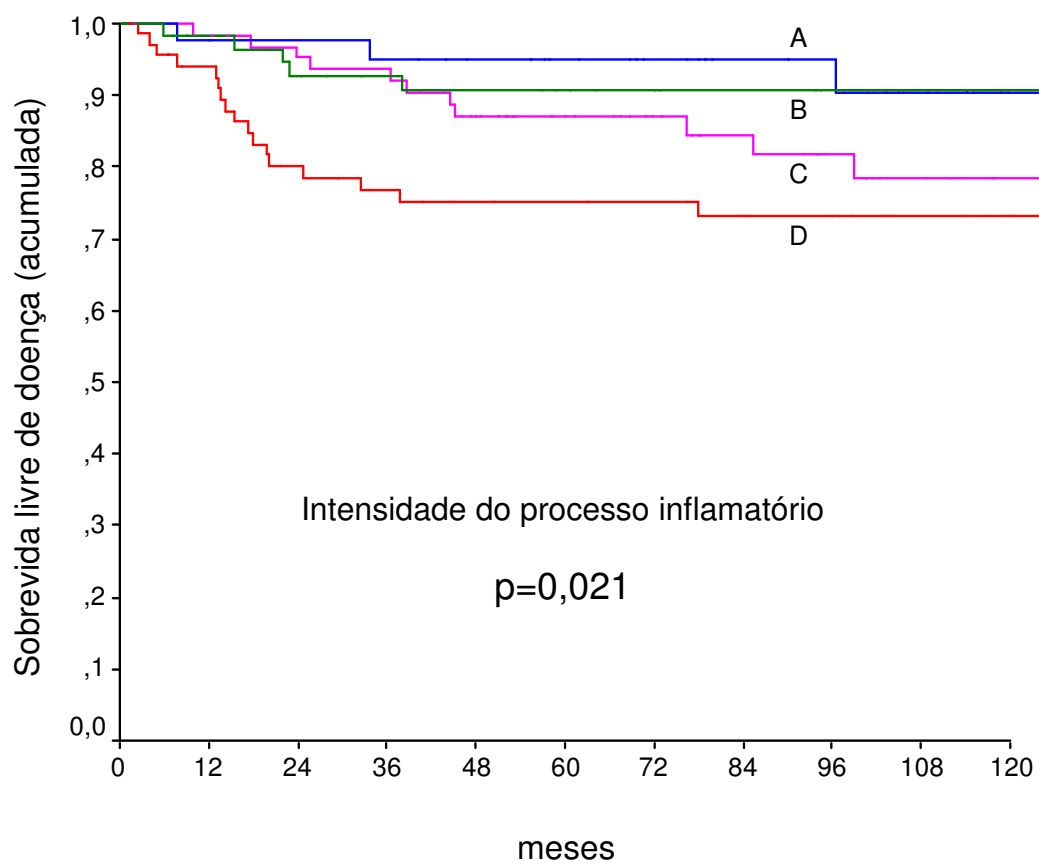
Tabela 35 – Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (*hazard ratio*) segundo a intensidade do processo inflamatório e a realização ou não de radioterapia adjuvante.

GRUPO	RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA	n	% SLD (5 anos)	HR	IC95% (HR)
Processo inflamatório moderado ou intenso	<i>Não</i>	64	90,8	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Sim</i>	41	95,1	0,8	0,2 – 3,4
Processo inflamatório ausente ou leve	<i>Não</i>	71	75,2	3,3	1,2 – 8,8
	<i>Sim</i>	66	87,1	2,0	0,7 – 5,7

SLD: Sobrevida livre de doença

HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%



A: Processo inflamatório moderado ou intenso, com radioterapia adjuvante

B: Processo inflamatório moderado ou intenso, sem radioterapia adjuvante

C: Processo inflamatório ausente ou leve, com radioterapia adjuvante

D: Processo inflamatório ausente ou leve, sem radioterapia adjuvante

Figura 11 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo a intensidade do processo inflamatório no colo do útero e a realização ou não da radioterapia adjuvante.

4.6.3. Status linfonodal e radioterapia adjuvante

Entre as pacientes do grupo DMO, as que não foram submetidas à radioterapia pós-operatória mostraram taxa de SLD em 5 anos de 85,2% e as que foram, 94,9%. No grupo com metástases linfonodais (DMI ou DMA), a taxa de SLD entre as que fizeram radioterapia pós-operatória foi 79,5%, enquanto a das que não fizeram, 42,9% ($p < 0,0001$). Este último grupo foi constituído por 7 casos de DMI e 1 caso de DMA., enquanto o penúltimo por 35 casos de DMA e 4 de DMI. O risco de recorrência nas pacientes com metástases linfonodais e que não foram submetidas à radioterapia adjuvante foi 5,1 vezes maior ($HR=5,1$; $IC95\%$: 1,8–15,0) (Tabela 36 e Figura 12).

As pacientes do grupo DMA foram submetidas mais frequentemente à radioterapia pós-operatória do que as pacientes do grupo DMI. Dos 11 casos de DMI, a radioterapia foi empregada em 4 pacientes (36,4%), ao passo que as pacientes com DMA, em sua grande maioria (97,2%), foram submetidas à radiação ($p < 0,001$). Das 7 pacientes com DMI nos linfonodos e que não foram submetidas à radiação, em 6 houve falha de detecção das metástases pelo método de HE, sendo diagnosticadas somente pela IHQ (Tabela 37).

Tabela 36 – Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos e risco de recorrência (*hazard ratio*) segundo o status linfonodal e a realização ou não de radioterapia adjuvante.

GRUPO	RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA	COMPOSIÇÃO DO GRUPO	% SLD (5 anos)	HR	IC95% (HR)
Sem metástase linfonodal	<i>Não</i>	<i>DMO=157</i>	85,2	1,0	<i>Ref.</i>
	<i>Sim</i>	<i>DMO=79</i>	94,9	0,3	0,1 – 0,9
Com metástase linfonodal	<i>Não</i>	<i>DMI=7 / DMA=1</i>	42,9	5,1	1,8 – 15,0
	<i>Sim</i>	<i>DMI=4 / DMA=35</i>	79,5	2,1	1,0 – 4,2

SLD: Sobrevida livre de doença

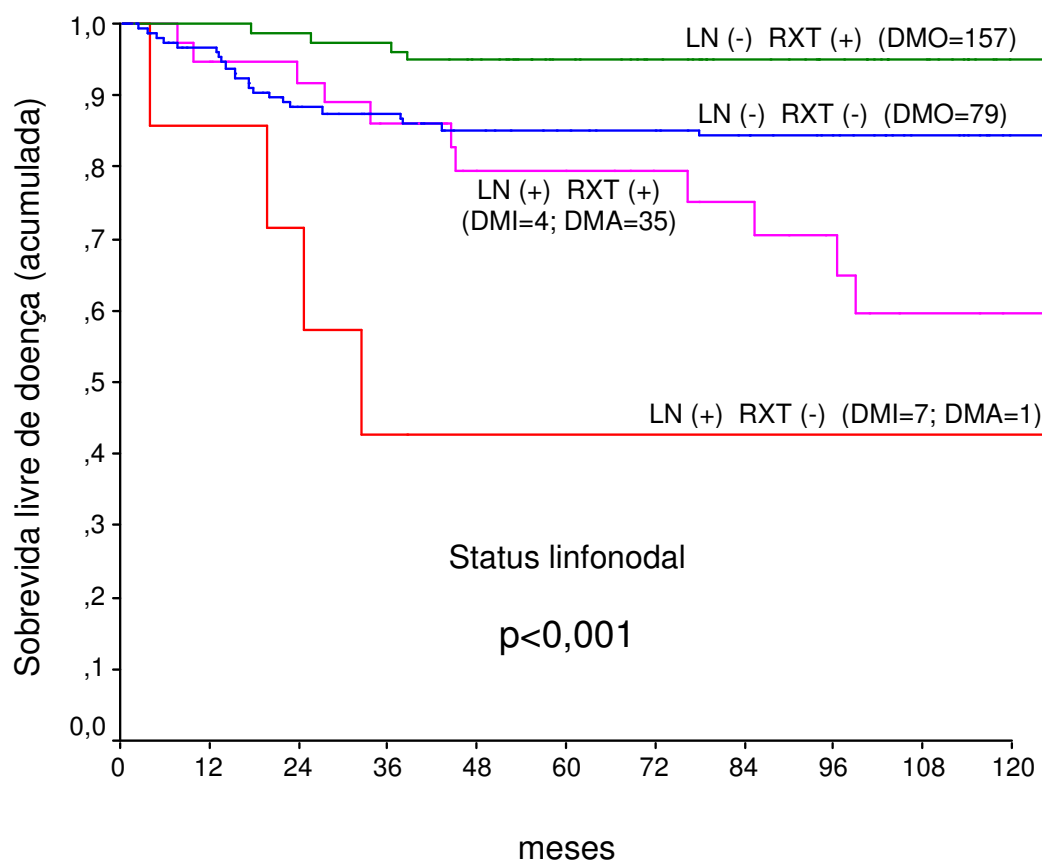
HR: Hazard ratio

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

DMO: Ausência de doença metastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal



LN (-): Ausência de metástases em linfonodos pélvicos

LN (+): Presença de metástases em linfonodos pélvicos

RXT (-): Sem radioterapia adjuvante

RXT (+): Com radioterapia adjuvante

DMO: Ausência de doença linfonodal

DMA: Doença macrometastática linfonodal

DMI: Doença micrometastática linfonodal

Figura 12 - Curvas de sobrevida livre de doença segundo status linfonodal e a realização ou não da radioterapia adjuvante.

Tabela 37 – Número e porcentagem de pacientes com metástase nos linfonodos pélvicos submetidos à radioterapia pós-operatória conforme os grupos DMI e DMA.

<i>DOENÇA LINFONODAL</i>	<i>RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA</i>				<i>TOTAL</i>	
	<i>NÃO</i>		<i>SIM</i>			
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<i>DMI</i>	7	(63,6)	4	(36,4)	11	(100,0)
<i>DMA</i>	1	(2,8)	35	(97,2)	36	(100,0)

DMI: Doença micrometastática linfonodal
DMA: Doença macrometastática linfonodal

($p < 0,001$)

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este é um estudo de coorte retrospectivo (ou coorte histórica) realizado com pacientes portadoras de CCU de um centro de tratamento especializado em câncer ginecológico ao longo de quase duas décadas. Estudos retrospectivos estão sujeitos a críticas porque as informações são geralmente obtidas de prontuários médicos. Embora seja rica fonte de dados, os prontuários não têm um critério uniforme de preenchimento pelos profissionais da área da saúde, gerando informações com qualidades diferentes, o que pode tornar discutível a confiabilidade do estudo (PEREIRA 1995).

No entanto, os prontuários elaborados no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo caracterizam-se por qualidade impar das informações. Têm seqüência cronológica de arquivamento de informações, onde a primeira página corresponde à folha de admissão e a última página à informação mais recente do seguimento da paciente. Há de se ressaltar que as folhas de admissão são padronizadas, notando-se boa qualidade nas informações a respeito da história clínica, dos antecedentes pessoais, bem como do estadiamento clínico inicial da doença. No interior do prontuário, há as anotações seqüenciais de ambulatório e de internações. Nos anexos, estão arquivados cronologicamente todos os laudos de exames anatomopatológicos, de imagem, de laboratório, relatórios de cirurgia, além dos controles de dose da radioterapia. Com isso, a trajetória da paciente pode ser prontamente compreendida desde o primeiro até o último dia em que esteve no hospital, com pouca perda de informação. Neste estudo foram localizados os prontuários das 466 pacientes inicialmente cadastradas.

A qualidade da informação obtida dos prontuários pôde ser melhorada através de revisão padronizada de algumas variáveis. Neste estudo, 15 variáveis histopatológicas relativas ao tumor foram revistas por um único patologista conforme ficha padronizada. Além de melhorar a qualidade de informação, o fato de apenas um único patologista ter revisto as lâminas do tumor corrigiu o viés produzido pela variação entre observadores. Outras variáveis, entretanto, não puderam ser revistas, obtendo-se as informações exclusivamente dos prontuários médicos. Este é o caso, por exemplo, do estadiamento inicial da doença e do tamanho do tumor. Uma vez realizado o tratamento, não é mais possível verificar o estadiamento inicial da paciente. Da mesma forma, o tamanho do tumor só é possível verificar na peça cirúrgica, a qual não é armazenada rotineiramente no Departamento de Patologia do Hospital do Câncer A. C. Camargo.

Para se estudar o risco de recorrência do CCU de pacientes com DMI, foi necessário realizar a pesquisa de células epiteliais nos linfonodos através do anticorpo AE1/AE3, exame este considerado como padrão-ouro para detecção de células epiteliais (MELLO e ALVES 1999). Os linfonodos estavam, em sua maioria, devidamente conservados nos blocos de parafina, assegurando boa qualidade técnica para o estudo por IHQ. Para evitar o viés provocado pela variabilidade entre observadores, as lâminas dos linfonodos coradas por IHQ foram analisadas por uma única pessoa.

Este estudo preocupou-se em objetivamente caracterizar as micrometástases através de sua mensuração, como proposto pela União Internacional Contra o Câncer (HERMANEK et al. 1999). Também se preocupou em diferenciar se a positividade da IHQ era compatível com doença metastática ou se era decorrente de inclusões

epiteliais benignas. Entre os estudos já publicados a respeito de micrometástases no CCU (VAN TRAPPEN et al. 2001; LENTZ et al. 2004; JURETZKA et al. 2004; MARCHIOLE et al. 2005) apenas o de MARCHIOLE et al. (2005) atentou a estes dois aspectos.

A presença de metástases nos linfonodos pélvicos é sabidamente fator de risco para recorrência do CCU, observando-se significativa redução da sobrevida livre de doença das pacientes que as possuem (BENEDET et al. 2003). A frequência de metástases nos linfonodos pélvicos neste estudo (16,6%) está de acordo com as taxas descritas na literatura para os estádios IB e IIA (15,0 a 25,0%; SINGH e ARIF 2004). No entanto, pouco se publicou a respeito de micrometástases em linfonodos pélvicos de pacientes com CCU e sua implicação no risco de recorrência. Os estudos a respeito de micrometástases linfonodais no CCU realizados por VAN TRAPPEN et al. (2001), JURETZKA et al. (2004) e LENTZ et al. (2004) não determinaram o risco de recorrência segundo a DMI. O estudo caso-controle de MARCHIOLE et al. (2005), embora tenha estimado o risco de recorrência conseqüente às micrometástases linfonodais, o fez somente por análise bivariada. Ao que parece, o presente estudo demonstrou, pela primeira vez, que a DMI representa fator de risco independente para a recorrência em análise múltipla.

Neste estudo, um dos objetivos foi avaliar os fatores associados às metástases nos linfonodos pélvicos de portadoras de CCU. Para compreender os resultados obtidos é preciso fazer algumas considerações a respeito dos mecanismos de progressão tumoral e metastatização.

O primeiro evento significativo no processo de metastatização das células neoplásicas é a perda da coesão intercelular. As células epiteliais são mantidas unidas

umas às outras através de glicoproteínas transmembrana denominadas caderinas, as quais estabelecem complexo funcional com proteínas citoplasmáticas conhecidas por cateninas. As conexinas, proteínas presentes em complexos juncionais celulares, também colaboram com a coesão entre as células epiteliais. A perda da expressão de caderinas, cateninas e de conexinas determina a redução da coesão celular, permitindo às células neoplásicas destacarem-se do tumor e migrarem pela matriz extracelular (BROWN et al. 2000; MELO et al. 2003; KIERSZENBAUM 2004).

Para a migração através da matriz extracelular, as células neoplásicas secretam enzimas proteolíticas capazes de degradar os seus componentes, destacando-se as metaloproteinases (colagenase, elastase, gelatinase, estromelisinases e metaloproteinases tipo membrana), os ativadores de plasminogênio e as catepsinas (BROWN et al. 2000; MELO et al. 2003). Esta degradação determina a liberação de fragmentos de fibronectina, os quais atuam em receptores de membrana das células neoplásicas (integrinas), determinando o aumento da expressão daquelas enzimas proteolíticas. Assim, as células neoplásicas promovem a degradação matricial, a qual libera fragmentos de glicoproteínas que sustentam e estimulam ainda mais a atividade proteolítica, favorecendo a invasão tumoral (MELO et al. 2003).

A migração das células neoplásicas pela matriz extracelular não parece depender apenas da síntese de enzimas proteolíticas anteriormente descritas, mas também de fatores quimiotáticos produzidos por células endoteliais de vasos linfáticos e sanguíneos (CCL21 e CXCL12). Estes fatores direcionariam as células neoplásicas até os vasos linfáticos e sanguíneos, promovendo ativamente o mecanismo metastático (HE et al. 2004).

Se por um lado existem mecanismos ativos que determinam a migração das células neoplásicas, como a degradação matricial por enzimas proteolíticas e a migração dirigida por fatores quimiotáticos, existem eventos na disseminação do tumor que são passivos. O aumento da pressão do fluido intersticial é fenômeno freqüentemente observado com o crescimento tumoral (NATHANSON 2003; MILOSEVIC et al. 2004). Isto determina maior fluxo de líquido intersticial para os vasos linfáticos peritumorais, facilitando a disseminação neoplásica por esta via. Embora não se saiba o exato mecanismo que acarrete a hipertensão intersticial, acredita-se que ela seja conseqüente ao desenvolvimento desordenado da microvascularização tumoral e à ausência de vasos linfáticos funcionantes no interior do tumor (MILOSEVIC et al. 2004). Segundo alguns autores, a necrose tumoral, conseqüente ao crescimento neoplásico desproporcional ao aporte sangüíneo local, também seria outra causa do aumento da pressão intersticial. Os vasos sangüíneos nas áreas necróticas (ou ao redor delas), rompendo-se e extravasando o seu conteúdo, aumentariam a pressão do fluido intersticial (HE et al. 2004).

As células neoplásicas conseguem obter oxigênio e nutrientes através de difusão passiva a uma distância de aproximadamente 0,5 mm. Tumores sólidos só conseguem atingir dimensões superiores a 0,5 – 1,0 mm³ (aproximadamente um milhão de células) caso haja vascularização suficiente para tal. Desta maneira, a formação de novos vasos sangüíneos no tumor é essencial para a sobrevivência das células neoplásicas, sua proliferação e disseminação (MELO et al. 2003). Este processo, conhecido por angiogênese, é regulado por uma intrincada rede de fatores promotores e inibidores da formação de neovasos. Muitos dos fatores promotores da angiogênese são produzidos pelas células neoplásicas ou pela matriz extracelular. As

células endoteliais dos vasos sanguíneos, estimuladas pela sinalização pró-angiogênica, sofrem proliferação celular, formando novos capilares a partir dos já existentes. Isto garante às células neoplásicas suprimento de nutrientes e oxigênio, fundamentais para a sobrevivência celular, crescimento tumoral e metastatização.

Entre os fatores promotores da angiogênese, destacam-se os seguintes: VEGF, FGF (*fibroblast growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), TGF (*transforming growth factor*), TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), angiotrofina, angiogenina, integrinas ($\alpha v \beta 3$), interleucina 8, entre outros (BROWN et al. 2000; TJALMA et al. 2000).

De todos os citados, o VEGF parece ser o representante mais importante dos fatores pró-angiogênicos, sendo um mitogênico específico de células endoteliais e um potente mediador da permeabilidade vascular (TJALMA et al. 2000). A hipoxia tecidual, freqüentemente encontrada nos tumores, representa o principal indutor da expressão de VEGF, regulação esta mediada pelo gene HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*) (McCOLL et al. 2004; MICHIELS 2004). Outros fatores também capazes de induzir o aumento da expressão de VEGF são os genes da família c-fos, genes da família ras (mutado), gene p53 (mutado), citocinas inflamatórias (interleucinas 1 α e 1 β , prostaglandinas E2) e a enzima ciclo-oxigenase 2, a qual está implicada na síntese de prostaglandinas inflamatórias (McCOLL et al. 2004).

É interessante notar que a matriz extracelular, ao ser degradada pelas enzimas proteolíticas sintetizadas pelas células neoplásicas, libera fragmentos matriciais que também têm atividade pró-angiogênica. Observa-se assim, um mecanismo sinérgico para a disseminação tumoral: ao mesmo tempo em que ocorre a degradação da matriz

para a migração celular, esta libera fragmentos matriciais que estimulam a formação de novos vasos. Por sua vez, a formação de novos vasos sanguíneos garante o suprimento de nutrientes e oxigênio suficientes para a proliferação celular e progressão do tumor (BROWN et al. 2000).

A angiogênese compreende, portanto, não apenas um importante mecanismo para a progressão do tumor, mas também para a sua disseminação. Quanto maior a atividade angiogênica tumoral, maior será a rede capilar sanguínea neoformada, aumentando a probabilidade das células neoplásicas ganharem a luz destes vasos e disseminarem-se pelo organismo. De fato, inúmeros estudos demonstraram que o aumento da densidade microvascular em tumores está associado a mau prognóstico (VAN TRAPPEN e PEPPER et al. 2001; GIATROMANOLAKI et al. 2004), inclusive nos tumores de colo do útero (DELLAS et al. 1997; OBERMAIR et al. 1998; COOPER et al. 1998; ZAGHLOUL et al. 2000; WEST et al. 2001).

Mais recentemente demonstrou-se que não são apenas os vasos sanguíneos que sofrem proliferação durante a progressão tumoral, mas também os linfáticos. O moderno conceito de linfangiogênese vem ganhando espaço e interesse crescente na literatura. Hoje se sabe que tumores sólidos são capazes de produzir fatores de crescimento endotelial com grande especificidade para os vasos linfáticos, como o VEGF-C e VEGF-D. Atualmente, estes dois fatores de crescimento são considerados os principais pró-linfangiogênicos, em especial o primeiro. A expressão de VEGF-C é induzida por outros fatores de crescimento (PDGF e EGF), citocinas inflamatórias (como interleucina 1 α e TNF), a enzima ciclo-oxigenase 2 e a heregulina- β 1. Diferentemente do VEGF, a expressão de VEGF-C não é estimulada pela hipoxia tumoral. O gene VEGF-D tem sua expressão aumentada pelo fator de transcrição

c-fos e também através de uma via de sinalização de contato intercelular mediada pela caderina 11. Ambos os fatores de crescimento endotelial (C e D) têm sua expressão induzida por fragmentos da matriz extracelular degradada (STACKER et al. 2002; McCOLL et al. 2004; HE et al. 2004).

Inúmeros estudos avaliaram o valor prognóstico do VEGF-C e VEGF-D em pacientes com neoplasias. A maioria deles mostrou forte associação entre a expressão aumentada destes fatores de crescimento com parâmetros que refletem o risco de recorrência de neoplasias, como a presença de metástases nos linfonodos e a invasão tecidual. O VEGF-C e VEGF-D já foram identificados como fatores de risco independentes para recorrência (STACKER et al. 2002).

O aumento na quantidade de vasos linfáticos no tumor determina maior chance das células neoplásicas atingirem a luz destes vasos e, conseqüentemente disseminarem-se para os linfonodos regionais. A associação entre alta expressão de VEGF-C e aumento da densidade microvascular linfática e a presença de metástases nos linfonodos regionais foi demonstrada em outros estudos (NATHANSON 2003). A linfangiogênese é, portanto, evento essencial para o mecanismo de metastatização para os linfonodos.

A presença de metástases nos linfonodos regionais é um fenômeno precoce para a maioria dos tumores sólidos, principalmente nos carcinomas. Embora os vasos linfáticos constituam a principal via de disseminação de células neoplásicas para os linfonodos, acredita-se que, menos freqüentemente, elas possam chegar aos linfonodos por via hematogênica através de conexões linfaticovenosas no interior dos mesmos (VAN TRAPPEN e PEPPER 2002; NATHANSON 2003; HE et al. 2004).

Não é por acaso que a disseminação linfática é a via preferencial da maioria dos tumores sólidos, pelo menos em sua fase inicial. Os vasos capilares linfáticos são constituídos por células endoteliais com escasso citoplasma, membrana basal muito delgada ou ausente e com raros complexos juncionais intercelulares. Já os capilares sangüíneos são formados por células endoteliais mais espessas (citoplasma mais abundante), membrana basal evidente e com freqüentes complexos juncionais. Além do mais, os filamentos de ancoragem presentes apenas nos capilares linfáticos os mantêm abertos quando ocorre aumento da pressão do fluido intersticial. Ao diminuir esta pressão, os filamentos reduzem o espaço intercelular, prevenindo o fluxo retrógrado da linfa. Estas diferenças fazem os capilares linfáticos mais permeáveis a macromoléculas e a células do que os sangüíneos (NATHANSON 2003).

Outro aspecto que favorece a disseminação das células neoplásicas para os vasos linfáticos é o reduzido trauma mecânico nestes vasos. Enquanto as células que atingem a luz dos capilares linfáticos são submetidas à baixa pressão do fluxo de linfa, as que chegam aos vasos sangüíneos são submetidas a pressões elevadas do fluxo (estresse hemodinâmico), o que reduz significativamente a chance de sobrevivência destas células. Estima-se que somente uma em cada dez mil células neoplásicas que atinge a circulação sangüínea consegue sobreviver e disseminar-se para algum órgão (MELO et al. 2003; McCARTER et al. 2004). Assim, em termos probabilísticos, a chance de uma célula neoplásica sobreviver é maior nos vasos linfáticos do que nos sangüíneos. Uma vez na luz dos capilares linfáticos, as células neoplásicas são levadas pelo fluxo da linfa até os linfonodos regionais, onde se estabelecem inicialmente nos seios linfáticos subcapsulares. Podem invadir o córtex

do linfonodo ou continuar o fluxo linfático intralinfonodal até os vasos eferentes e prosseguir até o próximo linfonodo da cadeia (NATHANSON 2003).

A drenagem linfática do colo do útero é realizada através de quatro vias linfáticas eferentes paracervicais. A primeira delas, mais lateral, segue para os linfonodos obturatórios e ilíacos externos. A segunda, póstero-lateral, acompanha a artéria uterina até os linfonodos ilíacos internos. Frequentemente nesta via, os vasos linfáticos eferentes são interrompidos por pequeno linfonodo junto ao ureter. A terceira via segue posteriormente pelo ligamento útero-sacro para os linfonodos sacrais e glúteos. Um quarto grupo adicional de linfáticos pode drenar posteriormente para os linfonodos perirretais (MEIGS 1954; PLENT e FRIEDMAN 1971; WILLIAMS et al. 1989).

A disseminação linfática do CCU faz-se de forma escalonada em direção cranial. Drena preferencialmente para os linfonodos paracervicais, os quais drenam para os linfonodos obturatórios e ilíacos internos e externos. Estes, por sua vez, drenam para os linfonodos ilíacos comuns e daí para os linfonodos peri-aórticos (STEHRMAN et al. 2000). No CCU, são considerados regionais os linfonodos paracervicais, parametriaes, obturatórios, ilíacos (internos, externos e comuns) e sacrais (GREENE et al. 2002). O acometimento metastático dos linfonodos peri-aórticos não é considerado como doença regional, mas sistêmica.

Há inúmeras variáveis associadas às metástases nos linfonodos regionais no CCU, destacando-se as seguintes: profundidade de invasão do tumor no estroma cervical, acometimento do ligamento cervical lateral, invasão capilar, grau histológico, tamanho do tumor, estadiamento clínico, entre outros (SINGH e ARIF 2004). No presente estudo, quatro variáveis independentes foram associadas às

metástases nos linfonodos pélvicos: a profundidade de invasão do tumor no colo do útero, a intensidade do processo inflamatório cervical, o tipo histológico e a taxa de hemoglobina pré-operatória. Das quatro, apenas a primeira é corriqueiramente citada na literatura como variável preditora de doença metastática nos linfonodos regionais no CCU.

A explicação para maior frequência de metástases linfonodais em tumores do colo do útero que invadem profundamente o estroma cervical está relacionada aos mecanismos de progressão e disseminação tumoral previamente descritos. Para que a neoplasia invada o estroma cervical, é preciso ocorrer a degradação da matriz extracelular, a qual é realizada por enzimas proteolíticas sintetizadas pelas células neoplásicas. A digestão enzimática da matriz libera fragmentos que têm atividade pró-angiogênica e pró-linfangiogênica, formando novos capilares sangüíneos e linfáticos. O aumento da densidade microvascular linfática é responsável pela disseminação das células neoplásicas para os linfonodos regionais.

Esta hipótese vai de encontro aos dados apresentados por HASHIMOTO et al. (2001). Após avaliarem 53 pacientes portadoras de CCU nos estádios IB a IIB submetidas à histerectomia radical e linfonodectomia, os pesquisadores observaram expressão de VEGF-C significativamente aumentada nas pacientes com invasão profunda do estroma cervical. Notaram também que, na análise univariada, a presença de metástases nos linfonodos estava associada ao aumento da expressão de VEGF-C, à profundidade de invasão e à invasão capilar. Na análise múltipla, somente a expressão de VEGF-C mostrou associação com a presença de metástases nos linfonodos. Ao que parece, não é propriamente a profundidade de invasão do tumor no colo do útero que determina as metástases linfonodais, mas, sim, a

linfangiogênese decorrente da degradação matricial promovida pelas células neoplásicas. A profundidade de invasão estaria refletindo indiretamente a atividade linfangiogênica do tumor.

É interessante observar que a estratificação da profundidade de invasão em terços mostrou melhor predição para as metástases linfonodais do que a estratificação em milímetros. Deve-se compreender este fato lembrando-se que os colos uterinos não são morfologicamente iguais. A invasão tumoral do estroma de alguns milímetros pode significar invasão superficial em colos volumosos. Em um colo pequeno, a mesma invasão em milímetros pode representar a invasão do terço médio ou profundo.

Neste estudo, as pacientes com anemia pré-operatória (taxa de hemoglobina inferior a 10,0 g%) também apresentaram metástases nos linfonodos pélvicos mais freqüentemente. Na literatura há diversos estudos demonstrando o valor prognóstico da anemia em pacientes portadoras de CCU e tratadas com radioterapia (FYLES et al. 2000). No entanto, não se conhece estudo prévio que tenha verificado a anemia como possível fator preditor de metástases linfonodais no CCU.

Há fortes evidências de que a anemia seja capaz de determinar baixa oxigenação tumoral (hipoxia tumoral) e, com isso, induzir a angiogênese através do aumento da expressão de fatores de crescimento endotelial, como o VEGF (MOLLS et al. 1998; DUNST et al. 1999; 2002; 2003). O aumento da densidade microvascular no tumor facilitaria a disseminação tumoral pelos vasos sangüíneos. É preciso recordar que, embora menos freqüentemente, as células neoplásicas podem chegar aos linfonodos pela via hematogênica através de anastomoses dos sistemas linfático e sangüíneo (VAN TRAPPEN e PEPPER 2002; NATHANSON 2003; HE et al. 2004).

Apesar de se acreditar que a expressão do principal fator pró-lingiôgênico (VEGF-C) seja induzida pela hipoxia (STACKER et al. 2002), é provável que a lingiôgênese também seja estimulada pela anemia, uma vez que a angiôgênese e a lingiôgênese são eventos freqüentemente coexistentes (NATHANSON 2003). Se de fato a anemia estimula a lingiôgênese, certamente não o faz por indução de VEGF-C, mas sim através da expressão de outros fatores de crescimento de células endoteliais lingiôgênicas. O fato é que, nas pacientes portadoras de anemia pré-operatória, o risco de metástases nos linfonodos pélvicos foi cerca de quatro vezes maior quando a variável foi ajustada pelas outras. Este resultado não pode ser atribuído ao acaso e merece investigações futuras mais detalhadas, buscando elucidar uma possível associação entre a hipoxia tumoral e os mecanismos indutores da lingiôgênese.

Neste estudo, observou-se que o carcinoma epidermóide queratinizante apresentou metástases nos linfonodos regionais mais freqüentemente que os demais tipos histológicos. Classicamente considera-se como bem diferenciado o carcinoma epidermóide produtor de queratina (TORRES 2004). Parece estranho que um tumor com esta diferenciação tenha um potencial metastático maior do que os demais. Vale ressaltar que, do ponto de vista histológico, o epitélio de revestimento do colo do útero é estratificado pavimentoso não queratinizado (KIERSZENBAUM 2004). Assim, a produção de queratina não é condição habitual e normal para as células epiteliais do colo do útero, embora possam fazê-lo em condições de doença.

A síntese de queratina indicaria uma mudança do perfil genético das células epiteliais cervicais. Certamente esta mudança não abrange somente os genes relacionados à expressão da queratina, mas, provavelmente, também se estenda a

outros. É provável que alguns dos genes associados aos mecanismos de progressão e disseminação tumoral também sofram mudança em suas expressões. Desta forma, a observação de queratina em um carcinoma epidermóide do colo do útero representaria sinal histopatológico indireto de mudança do perfil genético das células, sendo estas portadoras de maior potencial metastático. Esta é uma hipótese meramente especulativa e precisa ser confirmada em outros estudos.

Os trabalhos já publicados acerca da queratinização no CCU não analisaram esta variável como possível fator preditor de metástases nos linfonodos regionais, mas procuraram verificar o seu valor prognóstico (CRISSMAN et al. 1987; ZAINO et al. 1992; ZAGHLOUL et al. 2000; GASINSKA et al. 2002; GRAFLUND et al. 2002). Ao que parece, esta é a primeira vez que se descreve a queratinização como fator de risco no aparecimento de metástases linfonodais pélvicas no CCU.

Quando em resposta ao tumor o processo inflamatório no colo do útero foi débil (ausente ou leve), isto determinou maior risco de metástases nos linfonodos pélvicos no presente estudo. Este fato deve ser compreendido lembrando-se que o sistema imune desempenha importante função no controle supressor das neoplasias (BOOKMAN et al. 2000). A falha no sistema de vigilância imunitária, sobretudo da imunidade celular, tem sido implicada não somente na carcinogênese, mas, também, na progressão e disseminação das células neoplásicas (BOTTI et al. 1998).

A resposta inflamatória débil denota falha do sistema imune, que pode ser de duas etiologias. Na primeira, a falha é do sistema como um todo, a exemplo da imunossupressão que acomete os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida ou os desnutridos graves. Na outra, a imunossupressão é localizada no colo do útero, sendo decorrente da atividade imunossupressora do tumor. Através da

síntese de imunomoduladores, as células neoplásicas conseguem escapar dos mecanismos de vigilância imunitária, promovendo a depressão da imunidade celular. Há diversos mediadores envolvidos na depressão imunitária que são produzidos pelas células neoplásicas, destacando-se os seguintes: TGF- β , interleucina IL-4, interleucina IL-6, interleucina IL-10, MCP-1 (*macrophage chemotactic protein-1*), MDF (*macrophage desativating factor*), SER (*suppressive E-receptor*), IAP (*immunosuppressive acidic protein*), prostaglandina PGE2, proteína p15E, entre outros (ELGERT et al. 1998; BOTTI et al. 1998). Mais recentemente descreveu-se que certas metaloproteinases, além da degradação da matriz extracelular, também estão implicadas na imunossupressão promovida pelo tumor (MELO et al. 2003).

Não é de se surpreender, portanto, que a ausência de resposta inflamatória efetiva ao CCU esteja associada à maior frequência de metástases nos linfonodos pélvicos. Os resultados aqui apresentados estão em concordância com os de BETHWAITE et al. (1996) que observaram significativa associação entre a baixa densidade de linfócitos T no tumor e a presença de metástases nos linfonodos em 73 pacientes com CCU (estádio IB).

Cerca de 20,0% das pacientes portadoras de CCU em estádios iniciais (IB e IIA) e que são adequadamente tratadas por cirurgia radical desenvolvem recorrência da doença (WANG et al. 1999). Em 90,0% das vezes, ela acontece em um prazo de 2 anos (BEECHAM et al. 1978; HART et al. 1997). A razão para a recorrência é a persistência microscópica da doença em topografia loco-regional (pélvica) e/ou à distância em um órgão (exemplo: pulmões, fígado ou ossos).

A recorrência loco-regional ocorre pela persistência de células neoplásicas em pequenos vasos linfáticos pélvicos, em linfonodos microscópicos não ressecados ou

em vasos sangüíneos trombosados no leito cirúrgico. Outra possibilidade, menos freqüente, é o erro na técnica operatória, não realizando o cirurgião a adequada linfonodectomia pélvica ou não respeitando os princípios oncológicos para evitar a disseminação das células neoplásicas no campo cirúrgico.

O tratamento cirúrgico empregado nas pacientes desta casuística merece alguns comentários. O número de linfonodos ressecados por cirurgia não variou significativamente ao longo das duas décadas analisadas e também não variou entre o grupo de pacientes que desenvolveu recorrência e o que não recorreu. Embora na década de 90 algumas pacientes tenham sido tratadas com cirurgias menos radicais (histerectomias classe II), o tipo de procedimento cirúrgico não interferiu na SLD. Da mesma forma, a freqüência de comprometimento das margens cirúrgicas não mostrou relação com a década na qual foi realizado o tratamento e nem com a recorrência da doença. Pressupõe-se, portanto, que a técnica cirúrgica empregada ao longo de todo o período do estudo tenha sido realizada de forma adequada e padronizada pela equipe médica.

Em relação aos cuidados oncológicos para evitar a disseminação da doença no campo operatório, é impossível avaliá-los em um estudo retrospectivo como este, uma vez que a estimativa destes cuidados é subjetiva e podem variar entre os cirurgiões de uma mesma equipe. Somente um estudo prospectivo poderia elucidar esta questão.

A recorrência à distância é conseqüente à disseminação hematogênica das células neoplásicas do colo do útero, as quais podem ganhar a circulação sangüínea de duas formas: ou pela invasão direta dos capilares sangüíneos presentes no tumor ou indiretamente através do sistema linfático. Por esta última via, as células passam

para os vasos sangüíneos através de anastomoses microscópicas no linfonodo entre o sistema venoso e linfático ou seguindo os linfonodos, de forma escalonada no sentido cranial, até atingir a cisterna do quilo e daí prosseguir para o sistema venoso através do ducto torácico. Uma vez na circulação sangüínea, as células neoplásicas são conduzidas aos órgãos distantes, como os pulmões, o fígado e os ossos (McCARTER et al. 2004).

Na presente casuística, as variáveis independentes associadas à recorrência foram as metástases nos linfonodos pélvicos, a invasão profunda no estroma cervical e a resposta inflamatória débil no colo do útero. A presença de células neoplásicas nos linfonodos é o marcador histopatológico mais claro e evidente da disseminação linfática do tumor. Portanto, não é estranho que esta variável tenha se associado à redução da SLD. Interessantemente, as outras duas variáveis, além de se associarem à recorrência da doença, também foram preditoras de metástases nos linfonodos pélvicos. Isto sugere que a profundidade de invasão e a resposta inflamatória interferem na SLD através de duas vias de disseminação: uma linfática e outra hematogênica.

Isto é coerente com os mecanismos de disseminação tumoral anteriormente descritos. A neoplasia, ao invadir o estroma cervical, induz a expressão de fatores que irão promover a angiogênese e a linfangiogênese. Com a formação de novos vasos sangüíneos e linfáticos, a disseminação pode ocorrer por qualquer uma das duas vias. Quando se observou associação entre a profundidade de invasão e a presença de metástases nos linfonodos, este fato refletiu, em última análise, o mecanismo de disseminação por via linfática. Por outro lado, quando se analisaram as variáveis independentes associadas à SLD, a profundidade de invasão manteve sua

significância estatística, mesmo com a presença das metástases linfonodais no modelo múltiplo, refletindo a outra via de disseminação, a hematogênica.

A intensidade da reação inflamatória demonstrou comportamento semelhante ao da profundidade de invasão, observando-se associação tanto com as metástases linfonodais quanto com a recorrência da doença. As células neoplásicas, produzindo imunomoduladores, conseguiriam escapar da vigilância imunitária (ELGERT et al. 1998; BOTTI et al. 1998) e, com isso, atingiriam mais facilmente os capilares linfáticos e sangüíneos. A via de disseminação hematogênica fez com que a intensidade do processo inflamatório mantivesse sua significância estatística na análise de SLD, mesmo quando ajustada pelas metástases linfonodais.

Estes resultados são concordantes com os do estudo de CHAO et al. (1999), os quais avaliaram 83 pacientes com CCU (estádio IIB) que foram submetidas à histerectomia radical e verificaram que a recorrência foi significativamente mais freqüente nos casos em que a intensidade do processo inflamatório no colo era leve (50,0% versus 16,9%), assim como a freqüência de metástases nos linfonodos (66,7% versus 31,3%). Na análise múltipla, a intensidade do processo inflamatório foi identificada como variável independente associada à recorrência. Outros autores também demonstraram a reação inflamatória leve como fator de risco para recorrência e óbito no CCU (REINTHALLER et al. 1991; KAINZ et al. 1994; BETHWAITE et al. 1996; HORN et al. 2002; YAMAZAWA et al. 2003).

O carcinoma epidermóide queratinizante não interferiu na SLD das pacientes, embora tenha mostrado relação com a presença de metástases nos linfonodos pélvicos. Cabe observar que esta variável não se associou com a recorrência nem sequer na análise univariada. Isto sugere que o carcinoma epidermóide queratinizante

do colo do útero dissemine-se principalmente por via linfática e suas metástases linfonodais teriam curso evolutivo mais lento. As metástases em órgãos distantes por progressão da doença linfonodal seria evento tardio na história natural do CCU queratinizante, sendo, portanto, uma doença predominantemente loco-regional e passível de erradicação completa através da cirurgia e/ou da radioterapia.

A DMI nos linfonodos pélvicos foi evento pouco freqüente, acometendo menos de 5,0% das pacientes estudadas. Apesar de sua baixa freqüência, a DMI foi identificada como variável independente associada à recorrência da doença quando ajustada pela DMA, a profundidade de invasão do tumor e a intensidade do processo inflamatório no colo do útero.

A freqüência de DMI linfonodal observada neste estudo foi inferior à encontrada nos trabalhos de VAN TRAPPEN et al. (2001), JURETZKA et al. (2004) e LENTZ et al. (2004). O presente estudo mensurou todas as metástases, permitindo classificar objetivamente a doença linfonodal em micro ou macrometastática. O fato de se identificar as metástases linfonodais apenas por IHC ou método biomolecular não significa necessariamente que a doença seja micrometastática, ou seja, menor do que 2 mm de diâmetro. Não se pode confundir metástases ocultas (ou não observadas) ao método de HE com micrometástases. O diagnóstico das micrometástases é morfológico e conceitualmente envolve a mensuração do foco metastático (HERMANEK et al. 1999). Nos estudos anteriormente citados, esta mensuração não foi realizada, prejudicando a interpretação dos resultados e a comparação da freqüência de micrometástases nos linfonodos.

Nesta casuística, cada linfonodo foi avaliado pela IHQ somente em um corte histológico. Certamente a freqüência de DMI seria maior se o linfonodo fosse

avaliado em cortes seriados. Estima-se que a avaliação dos linfonodos por HE em cortes seriados aumentaria a detecção de metástases em 8,0 a 30,0% e o uso de IHQ em mais 5,0 a 20,0% (PASSLICK e PANTEL 2000). Pesquisadores do *International Ludwig Breast Cancer Study Group* (Anonymous 1990) avaliaram os linfonodos axilares que preliminarmente foram considerados sem metástases em 1.203 pacientes com câncer de mama. Os linfonodos foram reavaliados através de cortes seriados em 6 níveis e corados com HE. Em 83 casos (6,9%) foram encontradas metástases nos linfonodos. DOWLATSHAHI et al. (1999) avaliaram os linfonodos sentinelas de 52 pacientes portadoras de adenocarcinoma invasivo de mama. A avaliação dos linfonodos por HE em cortes seriados de 2 mm identificou metástases em 6 casos (12,0%). Quando os linfonodos foram avaliados por IHQ (anticorpo CK8/18) em cortes seriados a cada 0,25 mm, os autores detectaram metástases em 30 pacientes (58,0%). MARCHIOLE et al. (2004), ao avaliarem os linfonodos sentinelas de 29 pacientes com carcinoma do colo do útero em estágio inicial, observaram metástases linfonodais em 3 casos (10,0%) na avaliação histopatológica rotineira. Nos demais casos, a técnica associada de cortes seriados e de IHQ identificou metástases em mais 5 pacientes, aumentando a taxa de metástases linfonodais para 27,6%.

Embora a técnica de cortes seriados aumente a detecção de metástases nos linfonodos, não é economicamente viável submeter todos os linfonodos histologicamente sem metástases a esta técnica de análise. No presente estudo, a avaliação histopatológica rotineira identificou metástases em linfonodos pélvicos em 14,0% dos casos. Considerando que, em média, foram ressecados 19 linfonodos por cirurgia, se todos os linfonodos sem metástases fossem avaliados por cortes seriados

e IHQ, o custo final seria extremamente elevado, tornando esta forma de análise inviável para qualquer laboratório de patologia.

Outro aspecto a ser levado em consideração é o estudo das inclusões epiteliais benignas. Estas representam focos ectópicos de epitélio mülleriano (embrionário) que podem ser encontrados nos linfonodos, peritônio pélvico, omento maior, ligamentos uterinos, tubas e ovários (REICH et al. 2000). Em virtude de sua origem epitelial, as inclusões expressam citoqueratina e, portanto, podem ser identificadas por IHC. A frequência exata com que estas inclusões são encontradas nos linfonodos pélvicos e peri-aórticos é incerta, variando de 1,0 a 40,0% na literatura (COHN et al. 1998). A importância de se conhecê-las reside no fato de se poder confundi-las facilmente com focos metastáticos. Em virtude dos estudos de VAN TRAPPEN et al. (2001), JURETZKA et al. (2004) e LENTZ et al. (2004) não terem levado em conta a possibilidade da presença de inclusões epiteliais nos linfonodos, isto pode ter superestimado a frequência de micrometástases nos seus estudos.

É interessante destacar que a DMI determinou risco de recorrência maior que o da DMA no modelo de análise múltipla em que as variáveis não foram ajustadas por aquelas do tratamento (radioterapia pós-operatória e classe de histerectomia radical). Contudo, quando estas foram levadas em conta no modelo, ajustando as demais, houve inversão do risco de recorrência, sendo maior no grupo de pacientes com DMA. Isto se deve ao fato da radioterapia adjuvante ter sido utilizada mais frequentemente nos casos com DMA. Enquanto no grupo DMI a radioterapia foi oferecida somente a um terço das pacientes, no outro grupo foi realizada em quase todas. A diferença nas taxas de indicação de radioterapia adjuvante é justificada pela dificuldade do diagnóstico da DMI pelo método histopatológico convencional de HE.

Em mais da metade das vezes, a DMI foi identificada nos linfonodos somente após o estudo por IHQ.

No modelo múltiplo a radioterapia adjuvante foi identificada como fator protetor, reduzindo o risco de recorrência em 70,0%. Em comparação às pacientes sem nenhum fator de risco e que não fizeram radioterapia, as portadoras de um ou mais dos fatores e que não foram submetidas à terapia adjuvante tiveram risco de recorrência cerca de 3 vezes maior. As que tinham ao menos um dos fatores de risco e que complementaram o tratamento com a radioterapia, não se observou aumento significativo do risco de recorrência.

Os dados sugerem que as pacientes portadoras de CCU em estágio inicial devem rotineiramente receber radioterapia pós-operatória quando houver: invasão do terço profundo do colo do útero, processo inflamatório leve no colo do útero e presença de metástases nos linfonodos, seja DMI ou DMA. Há um quarto grupo de pacientes que também deve receber a radioterapia adjuvante, aquele em que há comprometimento das margens cirúrgicas. Nas primeiras três indicações de adjuvância, a radioterapia deve ser realizada pressupondo-se que ela possa trazer algum benefício para o controle da doença, reduzindo a chance de recorrência. No caso do comprometimento das margens cirúrgicas, a radioterapia deve ser feita por necessidade, uma vez que o tratamento cirúrgico falhou em extirpar a neoplasia. Outros fatores de risco comumente utilizados para indicar radioterapia pós-operatória são lesões tumorais maiores do que 4 cm, tumores moderadamente ou pouco diferenciados, infiltração dos capilares sanguíneos e/ou linfáticos e acometimento dos ligamentos cervicais laterais (NOVAES e CRUZ 2002). Contudo, os dados aqui apresentados não confirmaram que estas variáveis são fatores de risco para

recorrência em pacientes com CCU submetidas à histerectomia radical, o que se faz suspeitar do real benefício da radioterapia nestes casos.

A profundidade de invasão do tumor e a intensidade do processo inflamatório no colo do útero são facilmente observadas no estudo histopatológico da peça cirúrgica, assim como a DMA na avaliação dos linfonodos. No entanto, a DMI é de difícil diagnóstico. Nesta casuística, raros casos de DMA passaram despercebidos do patologista, enquanto dois terços dos casos com DMI não foram diagnosticados pelo método convencional de HE, demonstrando a dificuldade diagnóstica da DMI.

Os fatos expostos fazem da DMI um grande problema no tratamento do CCU: é um evento pouco freqüente, de difícil diagnóstico e que tem implicações terapêuticas significativas, pois a confirmação de DMI implicaria no encaminhamento das pacientes à radioterapia pós-operatória. Os resultados deste estudo mostraram que deixar de irradiar uma paciente com metástases nos linfonodos elevou significativamente o risco de recorrência, independentemente de ser DMI ou DMA.

Neste sentido, desenvolveu-se o escore (EPML) atribuindo-se pontos a cinco fatores de risco: anemia pré-operatória (2 pontos), invasão do terço médio (2 pontos) ou do profundo (3 pontos) do colo do útero, reação inflamatória ausente ou leve (1 ponto) e o tipo histológico compatível com carcinoma epidermóide queratinizante (2 pontos). Cerca de um quarto das pacientes sem comprometimento linfonodal ao método de HE foi considerada de alto risco (4 pontos ou mais) para metástases linfonodais na população estudada.

O melhor momento para se aplicar o EPML é no período pós-operatório, mormente nos casos em que o exame histopatológico dos linfonodos não evidencia

doença metastática. Se, por exemplo, os linfonodos pélvicos de uma paciente portadora de CCU estiverem livres de doença, mas o EPML indicar alto risco para metástases linfonodais, caberia ao patologista retornar às lâminas e rever o exame histopatológico convencional dos linfonodos em busca de doença metastática, principalmente a DMI, cujo diagnóstico é consideravelmente mais difícil do que o da DMA. Se após cuidadosa revisão das lâminas realmente não se observasse metástases, seria prudente, nestes casos, realizar o estudo por IHQ dos linfonodos à procura de células epiteliais. Nesta casuística, dos casos considerados sem metástase linfonodal pelo método convencional de HE, mas reavaliados por IHQ, em cerca de 10,0% encontrou-se DMI nos linfonodos.

No entanto, seria proibitivo realizar estudo por IHQ dos linfonodos em todas as pacientes que fossem classificadas como DMO, mas com EPML de alto risco para metástase. Considerando-se que aproximadamente 80,0% das pacientes com CCU nos estádios IB e IIA não tem metástases linfonodais pelo método convencional de HE (SINGH e ARIF 2004) e que, nestas, o EPML seria de alto risco em mais ou menos 25,0% das vezes, a revisão dos linfonodos e o estudo por IHQ dos mesmos deveria ser realizado na proporção de 1 em cada 5 casos de CCU em estágio inicial, o que é inviável do ponto de vista pragmático e financeiro.

A verdade é que nem todas as pacientes com DMO consideradas de alto risco pelo EPML necessitariam da revisão e/ou do estudo dos seus linfonodos por IHQ. Independentemente do status linfonodal, há um grupo de pacientes que deve se submeter à radioterapia pós-operatória, como aquelas em que os tumores invadem profundamente o estroma cervical ou têm processo inflamatório débil no colo do útero. Do ponto de vista prático, nestes casos não há sentido em se gastar tempo e

recursos financeiros para a pesquisa IHQ dos linfonodos, uma vez que estas pacientes deverão receber radioterapia adjuvante, independentemente da presença ou não de DMI nos linfonodos. Desta forma, antes de se esforçar na busca de DMI com base no EPML, em primeiro lugar deve-se saber se há ou não indicação de radioterapia pós-operatória. Se houver, a pesquisa de DMI torna-se sem valor prático. Conclui-se, portanto, que a revisão dos linfonodos e a pesquisa de DMI por IHQ devem ser realizadas quando as pacientes foram classificadas como de alto risco pelo EPML e não apresentarem nenhum fator de risco para a recorrência (DMA, invasão profunda do estroma cervical e processo inflamatório débil no colo do útero) ou comprometimento da margem cirúrgica.

Considerando-se as variáveis associadas à recorrência e os critérios anteriormente descritos para se indicar a revisão e pesquisa IHQ dos linfonodos, é possível propor um algoritmo para o tratamento do CCU em estágio inicial, definindo-se aquelas pacientes que deveriam ser encaminhadas à radioterapia pós-operatória, esta associada à quimioterapia, conforme recomendação do NCI (EINHORN et al. 2003).

Após a histerectomia radical, as pacientes seriam, inicialmente, divididas em 2 grupos segundo o exame histopatológico convencional dos linfonodos pélvicos: um com metástases e outro sem. As pacientes com metástases seriam encaminhadas à quimiorradioterapia adjuvante e as demais, triadas novamente segundo a presença ou não dos outros fatores de risco para recorrência. Seriam igualmente dirigidas à adjuvância as pacientes em que o tumor invadissem profundamente o estroma cervical ou que se observasse processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero. Os casos em que houvesse comprometimento das margens cirúrgicas também

receberiam a adjuvância (radioterapia por necessidade). As pacientes remanescentes passariam por uma última triagem, desta vez realizada pelo EPML. Cabe, neste ponto, fazer uma ressalva em relação ao escore. Dos 5 fatores de risco que o compõe, 2 serviram como instrumento de triagem na etapa anterior: a profundidade de invasão (até o terço profundo) e a intensidade do processo inflamatório (ausente ou leve). Obviamente, o grupo de casos triado pelo EPML seria constituído por pacientes cujos tumores invadissem até no máximo o terço médio e que tivessem processo inflamatório no colo do útero de intensidade moderada ou intensa. Para estas pacientes, os fatores de risco para metástases linfonodais seriam restritos a 3: taxa de hemoglobina inferior a 10,0 g%, invasão do terço médio do colo do útero e tumor compatível com carcinoma epidermóide queratinizante. Como cada um destes fatores vale 2 pontos no EPML, as pacientes seriam consideradas de alto risco para metástases linfonodais (4 pontos ou mais) quando houvesse a associação de, pelo menos, 2 deles.

Nos casos em que o EPML indicasse alto risco de metástases linfonodais, realizar-se-ia a pesquisa de DMI nos linfonodos por IHQ. Contudo, haveria a possibilidade de se fazer a revisão de lâminas dos cortes histológicos dos linfonodos (corados por HE) antes de se prosseguir diretamente para a IHQ. A identificação de DMI nos linfonodos determinaria o encaminhamento das pacientes à quimiorradioterapia adjuvante.

Aplicando-se este algoritmo à população estudada, verificar-se-ia que das 289 pacientes submetidas à histerectomia radical, 40 seriam encaminhadas à quimiorradioterapia por se observar metástases linfonodais pelo método convencional de HE (4 casos de DMI e 36 de DMA). Na segunda triagem, 150

pacientes seriam consideradas de risco para recorrência em virtude da profundidade de invasão do tumor e da intensidade do processo inflamatório no colo do útero, às quais também se ofereceria quimiorradioterapia adjuvante. Neste grupo de pacientes, haveria 6 portadoras de DMI e 1 de DMA. Mais 2 pacientes seriam encaminhadas à adjuvância por comprometimento das margens cirúrgicas. Por fim, aplicando-se o EPML nas pacientes remanescentes, 8 seriam consideradas de alto risco para DMI. O estudo por IHQ dos linfonodos revelaria DMI em 1 caso, o qual seria submetido à quimiorradioterapia adjuvante. Em 40 casos não seria possível aplicar o escore por falta de informações em relação à profundidade de invasão (n=39) ou à taxa de hemoglobina pré-operatória (n=1). O Quadro 5 resume os critérios propostos para a revisão e estudo por IHQ dos linfonodos em busca de DMI. A Figura 13 mostra o algoritmo aplicado à população deste estudo.

É interessante notar que das 259 pacientes em que se poderia aplicar o algoritmo, o estudo por IHQ dos linfonodos para identificação de DMI seria necessário em somente 3,0% delas, o que corresponderia a 1 em cada 32 pacientes operadas. Também convém ressaltar que, seguindo-se o algoritmo proposto, nenhum caso com DMI deixaria de ser irradiado, mesmo não se realizando o seu diagnóstico no exame histopatológico convencional de HE. A propósito, dos 11 casos de DMI, 6 seriam encaminhados à quimiorradioterapia em virtude de outros fatores de risco à recorrência, mesmo sem o diagnóstico de DMI pelo método de HE. Apenas 1 caso seria diagnosticado a partir de triagem realizada pelo EPML. Conclui-se, portanto, que o EPML, pelo algoritmo, seria aplicado a uma minoria de pacientes consideradas de alto risco para metástase nos linfonodos e que os casos de DMI estão associados

freqüentemente à invasão profunda ou a processo inflamatório ausente ou leve no colo do útero.

Quadro 5 – Critérios propostos para se indicar a revisão e o estudo imuno-histoquímico dos linfonodos pélvicos em busca de doença micrometastática linfonodal (*).

1. Ausência de fatores de risco para recorrência, como:

- ✓ *metástase linfonodal pelo método de hematoxilina-eosina;*
- ✓ *tumor que invade até o terço profundo do colo do útero;*
- ✓ *processo inflamatório no colo do útero ausente ou leve;*
- ✓ *margens cirúrgicas comprometidas.*

+

2. Pelo menos dois dos seguinte fatores de risco para metástase linfonodal:

- ✓ *anemia pré-operatória (hemoglobina < 10,0 g%);*
- ✓ *carcinoma epidermóide do tipo queratinizante;*
- ✓ *tumor que invade o terço médio do colo do útero.*

(*) Para se indicar a revisão e o estudo imuno-histoquímico dos linfonodos, os critérios 1 e 2 devem estar presentes concomitantemente.

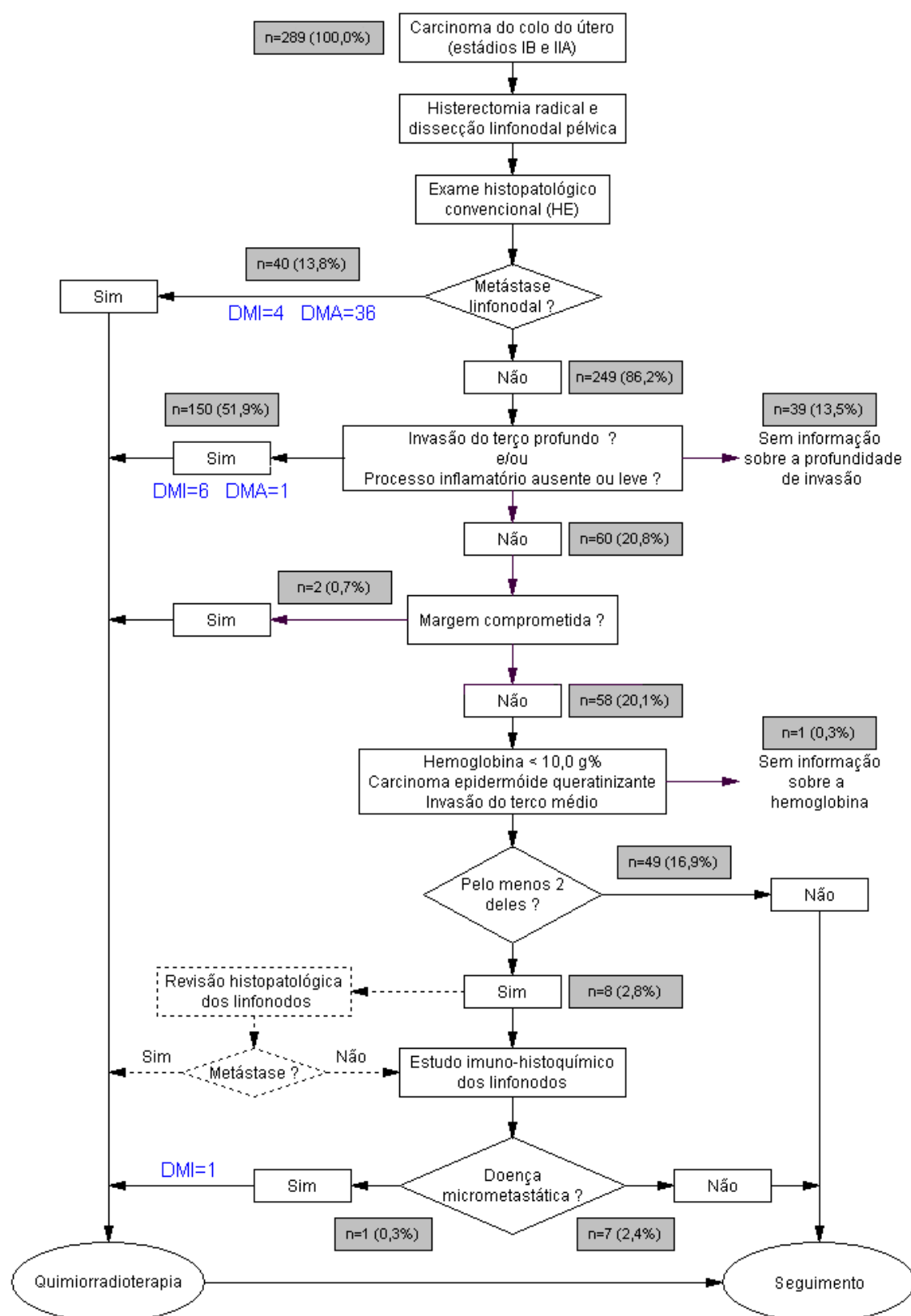


Figura 13 - Proposta de tratamento para o câncer do colo do útero (estádio IB e IIA).

Observando-se o algoritmo proposto, nota-se que a maioria das pacientes com CCU em estágio inicial deveria se submeter à quimiorradioterapia pós-operatória. Apenas 56 pacientes não precisariam realizar a adjuvância, o que corresponde a aproximadamente um quinto dos casos.

Na população analisada, a taxa de radioterapia pós-operatória foi 40,0%, metade do que preconizou o algoritmo. Cabe fazer a pergunta: o CCU nos estádios IB e IIA estaria sendo tratado de forma inadequada, indicando-se radioterapia adjuvante com menor frequência do que deveria? Não há como responder esta questão com segurança. Embora se indique a radioterapia pós-operatória em pacientes de risco para recorrência, há limitados dados científicos demonstrando o seu benefício na sobrevida (EINHORN et al. 2003; MONK et al. 2005). SEDLIS et al. (1999), em estudo controlado, avaliaram o papel da radioterapia pós-operatória em 277 pacientes portadoras de CCU no estágio IB. As pacientes selecionadas não apresentavam metástases nos linfonodos, mas tinham pelo menos 2 dos seguintes fatores de risco para recorrência: invasão estromal maior que um terço, invasão capilar linfática e tumores volumosos. As pacientes foram randomizadas em 2 grupos, um que recebeu a adjuvância e outro não. No grupo que recebeu a radioterapia observou-se redução do risco de recorrência em 47,0% e a taxa de SLD em 2 anos foi significativamente maior (88,0% versus 79,0%; $p=0,008$). Entretanto, os grupos não foram homogêneos, havendo mais pacientes com invasão capilar linfática entre aquelas que não realizaram adjuvância e maior número de casos perdidos de seguimento no grupo que realizou radioterapia. Em outro estudo controlado, LAHOUSEN et al. (1999) não conseguiram observar diferença na SLD de 76 pacientes com CCU (estádios IB a IIA) randomizadas em 3 grupos: cirurgia;

cirurgia+radioterapia; cirurgia+radioterapia+quimioterapia. Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes com metástases nos linfonodos pélvicos e/ou invasão vascular.

O algoritmo proposto deve ser observado com cautela. A quimiorradioterapia pós-operatória não é inócua (Committee on Practice Bulletins-Gynecology 2002) e seu real benefício em pacientes de alto risco para recorrência ainda aguarda confirmação (EINHORN et al. 2003; MONK et al. 2005). Este algoritmo implica em maior número de pacientes submetidas à radioterapia e conseqüentemente maior probabilidade de efeitos colaterais actínicos, não podendo ser adotado como rotina nos centros de tratamento de câncer antes que seja devidamente avaliado e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Em resumo, este estudo demonstrou que a DMI nos linfonodos pélvicos é pouco freqüente, contudo representa variável independente associada à recorrência, mesmo quando ajustada pela DMA, profundidade de invasão e intensidade do processo inflamatório. Somente em um terço dos casos o diagnóstico da DMI foi realizado pelo método histopatológico convencional de HE, indicando-se menos freqüentemente a radioterapia adjuvante nestas pacientes. Os resultados sugerem que as pacientes com fatores de risco para recorrência que não são submetidas à radioterapia após a cirurgia apresentam menores taxas de SLD quando comparadas àquelas que realizam a adjuvância. Muitos dos casos em que havia DMI nos linfonodos pélvicos, também estavam presentes outros fatores de risco para recorrência, como a invasão profunda e o processo inflamatório débil no colo do útero. Conclui-se que a pesquisa de DMI por IHQ nos linfonodos pélvicos de

pacientes com CCU está reservada aos casos aparentemente sem fatores de risco para recorrência e sem indicação objetiva de radioterapia pós-operatória.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA (FIGO) e submetidas à cirurgia radical, verificou-se que:

1. A frequência de micrometástase nos linfonodos pélvicos foi baixa, correspondendo a aproximadamente 4,0% dos casos. Somente em um terço das vezes o diagnóstico foi realizado pelo método convencional de hematoxilina-eosina, sendo os demais por imuno-histoquímica.
2. Os fatores associados à doença metastática nos linfonodos pélvicos foram: taxa de hemoglobina pré-operatória inferior a 10,0 g%, tumores com invasão do terço médio ou profundo do colo do útero, reação inflamatória ausente ou leve no colo do útero e tipo histológico compatível com carcinoma epidermóide queratinizante.
3. As pacientes foram consideradas de alto risco para metástase linfonodal quando a pontuação no escore (EPML) foi igual ou superior a 4 pontos. Nas pacientes sem metástases nos linfonodos pelo método convencional de hematoxilina-eosina, mas consideradas de alto risco pelo EPML, em cerca de 10,0% dos casos detectou-se doença micrometastática linfonodal.
4. Os fatores que determinaram redução da sobrevida livre de doença foram: doença micro ou macrometastática nos linfonodos pélvicos, os tumores que atingiram o terço profundo do colo do útero e o processo inflamatório ausente ou de intensidade leve no colo do útero. A radioterapia mostrou-se como fator protetor à recorrência. A doença micrometastática linfonodal determinou

aumento do risco de recorrência em cerca de 3 vezes quando ajustada pelas outras variáveis.

5. As pacientes que apresentaram pelo menos um dos fatores de risco para recorrência e que não foram submetidas à radioterapia pós-operatória mostraram diminuição da sobrevida livre de doença. A taxa de sobrevida livre de doença das pacientes com metástases linfonodais e que não foram submetidas à adjuvância sofreu redução quase pela metade. A maioria destas pacientes apresentava doença micrometastática nos linfonodos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymous]. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers-International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. **Lancet** 1990; 335:1565-8.

Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. **Am J Pathol** 2003; 162:1789-806.

Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol** 1989; 35:130-5.

Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. **Gynecol Oncol** 2000; 77:305-9.

Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. **Salud Publica Mex** 2003; 45 Suppl 3:S306-14.

Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yuce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. **Int J Gynecol Cancer** 2004a; 14:286-92.

Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Yuce K, Ayhan A. A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2004b; 14:279-85.

Baay MF, Koudstaal J, Hollema H, et al. Detection of HPV-16 DNA by PCR in histologically cancer free lymph nodes from patients with cervical cancer. **J Clin Pathol** 1997; 50:960-1.

Balch CM, Soong S, Shaw HM, Urist MM, McCarthy SW. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, editor. **Cutaneous melanoma**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1992. p.165-87.

Balega J, Michael H, Hurteau J, et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. **Int J Gynecol Cancer** 2004; 14:104-9.

Beecham JB, Halvorsen T, Kolbenstvedt A. Histologic classification, lymph node metastases, and patient survival in stage IB cervical carcinoma: an analysis of 245 uniformly treated cases. **Gynecol Oncol** 1978; 6:95-105.

Bender DP, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. **Am J Obstet Gynecol** 2003; 189:113-7.

Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. **Int J Gynaecol Obstet** 2003; 83 Suppl 1:41-78.

Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. **Gynecol Oncol** 1996; 62:19-24.

Berman ML, Bergen S, Salazar H. Influence of histological features and treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. **Gynecol Oncol** 1990; 39:127-31.

Bethwaite PB, Holloway LJ, Yeong ML, Thornton A. Effect of tumour associated tissue eosinophilia on survival of women with stage IB carcinoma of the uterine cervix. **J Clin Pathol** 1993; 46:1016-20.

Bethwaite PB, Holloway LJ, Thornton A, Delahunt B. Infiltration by immunocompetent cells in early stage invasive carcinoma of the uterine cervix: a prognostic study. **Pathology** 1996; 28:321-7.

Birner P, Schindl M, Obermair A, Breitenecker G, Kowalski H, Oberhuber G. Lymphatic microvessel density as a novel prognostic factor in early-stage invasive cervical cancer. **Int J Cancer** 2001; 95:29-33.

Bjorge T, Thoresen SO, Skare GB. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway, 1956-1990. **Eur J Cancer** 1993; 29A:2291-7.

Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Garbe C. Detection of micrometastasis in sentinel lymph nodes of patients with primary cutaneous melanoma. **Recent Results Cancer Res** 2001; 158:137-46.

Bookman MA, Boente MP Jr, Bast RC. Immunology and immunotherapy of gynecologic cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.129-63.

Botti C, Seregini E, Ferrari L, Martinetti A, Bombardieri E. Immunosuppressive factors: role in cancer development and progression. **Int J Biol Markers** 1998; 13:51-69.

Boyce JG, Fruchter RG, Nicastrì AD, et al. Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix. **Cancer** 1984; 53:1175-80.

Brinton LA, Hoover RN. Epidemiology of gynecologic cancers. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.3-27.

Brown MR, Masiero L, Kohn EC. Tumor angiogenesis and metastasis. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.3-27.

Cai J, Masahide I, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. **Surgery** 2000; 127:32-9.

Chao HT, Wang PH, Tseng JY, Lai CR, Chiang SC, Yuan CC. Lymphocyte-infiltrated FIGO Stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix is a prominent factor for disease-free survival. **Eur J Gynaecol Oncol** 1999; 20:136-40.

Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. **Gynecol Oncol** 1999; 73:184-90.

Chi DS, Gemignani ML, Curtin JP, Hoskins WJ. Long-term experience in the surgical management of cancer of the uterine cervix. **Semin Surg Oncol** 1999; 17:161-7.

Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic grade and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol** 1981; 12:348-54.

Coello MC, Luketich JD, Litle VR, Godfrey TE. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. **Clin Lung Cancer** 2004; 5:214-25.

Cohn DE, Folpe AL, Gown AM, Goff BA. Mesothelial pelvic lymph node inclusions mimicking metastatic thyroid carcinoma. **Gynecol Oncol** 1998; 68:210-3.

Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, Maini M, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. **Int J Gynecol Cancer** 1998; 8:23-26.

Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. **Obstet Gynecol** 2002; 99:855-67.

Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. **Clin Cancer Res** 1998; 4:2795-800.

Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? **Gynecol Oncol** 2002; 84:145-9.

Cox DR. Regression models and life tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-202.

Crissman JD, Budhreja M, Aron BS, Cummings G. Histopathologic prognostic factors in stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. An evaluation of 91 patients treated primarily with radiation therapy. **Int J Gynecol Pathol** 1987;6:97-103.

Czegledy J, Iosif C, Hansson BG, Evander M, Gergely L, Wadell G. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? **Int J Cancer** 1995; 64:211-5.

Dalal BI, Das KC, Dutta TK, Malakar K. Local and systemic eosinophilia in patients with carcinoma of the uterine cervix undergoing radiation therapy: correlation with radiation response. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 1992; 4:18-21.

Dawson-Saunders B, Trapp RG. **Basic and clinical biostatistics**. New York: McGraw-Hill; 2004a. Research questions about two separate on independent groups; p.134-61.

Dawson-Saunders B, Trapp RG. **Basic and clinical biostatistics**. New York: McGraw-Hill; 2004b. Analyzing research questions about survival; p.221-44.

De Jonge ET, Viljoen E, Lindeque BG, Amant F, Nesland JM, Holm R. The prognostic significance of p53, mdm2, c-erbB-2, cathepsin D, and thrombocytosis in stage IB cervical cancer treated by primary radical hysterectomy. **Int J Gynecol Cancer** 1999; 9:198-205.

Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol Oncol** 1990; 38:352-7.

Dellas A, Moch H, Schultheiss E, et al. Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations. **Gynecol Oncol** 1997; 67:27-33.

Doki Y, Ishikawa O, Mano M, et al. Cytokeratin deposits in lymph nodes show distinct clinical significance from lymph node micrometastasis in human esophageal cancers. **J Surg Res** 2002; 107:75-81.

Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. **Cancer** 1997; 80:1188-97.

Dunst J, Pigorsch S, Hansgen G, Hintner I, Lautenschlager C, Becker A. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients: does anemia stimulate angiogenesis? **Strahlenther Onkol** 1999; 175:93-6.

Dunst J, Becker A, Lautenschlager C, et al. Anemia and elevated systemic levels of vascular endothelial growth factor (VEGF). **Strahlenther Onkol** 2002; 178:436-41.

Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003; 56:778-87.

Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1995; 59:38-44.

Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). **Acta Oncol** 2003; 42:546-56.

Elgert KD, Alleva DG, Mullins DW. Tumor-induced immune dysfunction: the macrophage connection. **J Leukoc Biol** 1998; 64:275-90.

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

Elliott PM. Lymph node metastases, cell type, age, HPV status and type, neoadjuvant chemotherapy and treatment failures in cervical cancer. **Int J Gynaecol Obstet** 1995; 49 Suppl:S17-25.

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

Eluf-Neto J, Nascimento CM. Cervical cancer in Latin America. **Semin Oncol** 2001; 28:188-97.

Fernandez-Acenero MJ, Galindo-Gallego M, Sanz J, Aljama A. Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. **Cancer** 2000; 88:1544-8.

Finan MA, Hoffman MS, Chambers R, et al. Body mass predicts the survival of patients with new International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB1 and IB2 cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. **Cancer** 1998; 83:98-102.

Fonseca LA, Ramacciotti Ade S, Eluf Neto J. Tendência de mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. **Cad Saude Publica** 2004; 20:136-42.

Fregnani JH. **Proposta de escore preditivo de recorrência em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico radical do carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA.** São Paulo; 2002. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill RP. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. **Radiother Oncol** 2000; 57:13-9.

Fyles AW, Milosevic M, Hedley D, et al. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. **J Clin Oncol** 2002; 20:680-7.

Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, et al. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. **Cancer** 1995; 76:807-13.

Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, et al. The role of human papillomavirus DNAs in cervical carcinoma and risk of lymph node metastasis: association with 72-kilodalton metalloproteinase immunostaining. **Cancer** 1998; 82:886-92.

Gasinska A, Urbanski K, Adamczyk A, Pudelek J, Lind BK, Brahme A. Prognostic significance of intratumour microvessel density and haemoglobin level in carcinoma of the uterine cervix. **Acta Oncol** 2002; 41:437-43.

Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW Jr, Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. **Obstet Gynecol** 1985; 66:569-74.

Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Tumour angiogenesis: vascular growth and survival. **APMIS** 2004; 112:431-40.

Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1989; 16:37-42.

Goldsmith MM, Belchis DA, Cresson DH, Merritt WD 3rd, Askin FB. The importance of the eosinophil in head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1992; 106:27-33.

Gonzalez BJ, Keeney GL, Mariani A, Webb MJ, Cliby WA. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 91:518-25.

Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:32-41.

Graflund M, Sorbe B, Sigurdardottir S, Karlsson M. HPV-DNA, vascular space invasion, and their impact on the clinical outcome in early-stage cervical carcinomas. **Int J Gynecol Cancer** 2004; 14:896-902.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. **AJCC Cancer staging handbook**. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. Gynecology sites: cervix uteri; p.293-8.

Grigsby PW, Herzog TJ. Current management of patients with invasive cervical carcinoma. **Clin Obstet Gynecol** 2001; 44:531-7.

Grisaru D, Covens A, Chapman B, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? **Cancer** 2001; 92:2999-3004.

Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. **Cancer** 1999; 86:1528-36.

Haensgen G, Krause U, Becker A, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:865-72.

Han I, Orton C, Shamsa F, et al. Combined low-dose-rate brachytherapy and external beam radiation for cervical cancer: experience over ten years. **Radiat Oncol Investig** 1999; 7:289-96.

Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastasis in node negative gastric cancer patients. **J Surg Oncol** 2000; 73:153-7.

Harrison TA, Sevin BU, Koechli O, et al. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. **Gynecol Oncol** 1993; 50:310-5.

Hart K, Han I, Deppe G, et al. Postoperative radiation for cervical cancer with pathologic risk factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37:833-8.

Hashimoto I, Kodama J, Seki N, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. **Br J Cancer** 2001; 85:93-7.

Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 93:429-34.

He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. **Biochim Biophys Acta** 2004; 1654:3-12.

Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. **Cancer** 1999; 86:2668-73.

Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol Oncol** 2000; 78:137-42.

Hockel M, Schlenger K, Hockel S, Aral B, Schaffer U, Vaupel P. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. **Int J Cancer** 1998; 79:365-9.

Horn LC, Fischer U, Bilek K. [Histopathological prognostic factors in primary surgically treated cervix carcinoma] [Abstract]. **Zentralbl Gynakol** 2001; 123:266-74.

Horn LC, Raptis G, Nenning H. DNA cytometric analysis of surgically treated squamous cell cancer of the uterine cervix, stage pT1b1-pT2b. **Anal Quant Cytol Histol** 2002; 24:23-9.

Huang HJ, Chang TC, Hong JH, et al. Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (≥ 4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:204-11.

Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Ann Surg** 1971; 173:44-6.

Ikenberg H, Wiegering I I, Pfisterer J, et al. Human papillomavirus DNA in tumor-free regional lymph nodes: a potential prognostic marker in cervical carcinoma **Cancer J Sci Am** 1996; 2:28.

Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. **Clin Cancer Res** 2003; 9:4145-50.

Incarbone R, Bonavina L. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. **Cancer** 1999; 86:1883-4.

Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types: a study of 628 cases with Stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma. **Cancer** 1984; 54:3035-42.

Inoue T, Chihara T, Morita K. The prognostic significance of the size of the largest nodes in metastatic carcinoma from the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 1984; 19:187-93.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomavirus**. Lyon: IARC; 1995. (IARC Monographs on Cancer Risks n° 64).

Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. **Eur J Surg Oncol** 2000; 26:464-7.

Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 1999; 73:42-6.

Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. **CA Cancer J Clin** 2001; 51:92-114.

Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. **Gynecol Oncol** 2004; 93:107-11.

Kainz C, Gitsch G, Tempfer C, et al. Vascular space invasion and inflammatory stromal reaction as prognostic factors in patients with surgically treated cervical cancer stage IB to IIB. **Anticancer Res** 1994; 14:2245-8.

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

Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1983; 9:445-55.

Kapp DS, LiVolsi VA. Intense eosinophilic stromal infiltration in carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 14 cases. **Gynecol Oncol** 1983; 16:19-30.

Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42:531-40.

Kawagoe T, Kashimura M, Matsuura Y, Sugihara K, Toki N, Aoki T. Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. **Int J Gynecol Cancer** 1999; 9:421-426.

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; 340:1154-61.

Kierszenbaum AL. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ, Selzer E, Potter R. Intratumoral pO₂-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. **Radiother Oncol** 1999; 53:99-104.

Kristensen GB, Karlsen F, Jenkins A, Kaern J, Abeler VM, Trope CG. Human papilloma virus has no prognostic significance in cervical carcinoma. **Eur J Cancer** 1996; 32A:1349-53.

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

Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: A randomized, prospective, multicenter trial. **Gynecol Oncol** 1999; 73:196-201.

Lai CH, Chang HC, Chang TC, Hsueh S, Tang SG. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early-stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. **Gynecol Oncol** 1993; 51:390-6.

Lai CH, Hong JH, Hsueh S, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases. **Cancer** 1999a; 85:1537-46.

Lai CH, Hsueh S, Hong JH, et al. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? **Int J Gynecol Cancer** 1999b; 9:28-36.

Lancaster WD, Castellano C, Santos C, Delgado G, Kurman RJ, Jenson AB. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. **Am J Obstet Gynecol** 1986; 154:115-9.

Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong AS. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. **Cancer** 2002; 94:2867-73.

Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. **Obstet Gynecol** 2004; 103:1204-10.

Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. **Obstet Gynecol** 1996; 88:274-9.

Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol Oncol** 1996; 63:304-11.

Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. **Cancer** 1994; 74:90-2.

Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. **J Clin Pathol** 1981; 34:1343-8.

Lukaszuk K, Liss J, Wozniak I, Sliwinski W, Emerich J, Wojcikowski C. HPV and histological status of pelvic lymph node metastases in cervical cancer: a prospective study. **J Clin Pathol** 2004; 57:472-6.

Maehara Y, Oshiro T, Endo K, et al. Clinical significance of occult micrometastasis in lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. **Surgery** 1996;119:397-402.

Marchiole P, Buenerd A, Scoazec JY, Dargent D, Mathevet P. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. **Cancer** 2004; 100:2154-9.

Marchiole P, Buenerd A, Bendaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. **Gynecol Oncol** 2005; 97:727-32.

Martin-Loeches M, Orti RM, Cazorla E, Asins E, Llixiona J. Multivariate analysis of the morphometric characteristics of tumours as prognostic factors in the survival of patients with uterine cervix cancer treated with radical surgery. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2002; 105:170-6.

Martin-Loeches M, Orti RM, Asins E, Llixiona J. The prognostic implications of anaemia in the outcome of patients with early stages of uterine cervix carcinoma. **Arch Gynecol Obstet** 2003; 267:121-5.

Matsumoto M, Natsugoe S, Nakashima S, et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis of pN0 esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Lett** 2000; 153:189-97.

McCarter MD, Clarke JH, Harken AH. Lymphangiogenesis is pivotal to the trials of a successful cancer metastasis. **Surgery** 2004; 135:121-4.

McColl BK, Stacker SA, Achen MG. Molecular regulation of the VEGF family -- inducers of angiogenesis and lymphangiogenesis. **APMIS** 2004; 112:463-80.

Meigs JV. **Surgical treatment of cancer of the cervix**. New York: Grune & Stratton; 1954.

Melo FH, Junqueira MS, Chammas R. VII - Mecanismos de invasão e metástases. In: Brentani MM, Coelho FR, Kowalski LP, editores. **Bases da oncologia**. 2 ed. São Paulo: Lemar; 2003. p.202-26.

Mello ES, Alves VA. Glosario dos principais marcadores imuno-histoquímicos. In: Alves VA, Bachhi CE, Básalo J, editores. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999. p.260-70.

Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. **Am J Pathol** 2004; 164:1875-82.

Milosevic M, Fyles A, Hedley D, Hill R. The human tumor microenvironment: invasive (needle) measurement of oxygen and interstitial fluid pressure. **Semin Radiat Oncol** 2004; 14:249-58.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Recomendações básicas para o controle do câncer do colo do útero no Brasil. **Rev Bras Cancerol** 2000; 46:23-33.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Mirra AP, Latorre MR, Veneziano DB. **Incidência de câncer no município de São Paulo**, Brasil, 1997-1998. São Paulo: Tomgraf Editora; 2001.

Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival. **Dermatol Surg** 2004; 30:1319-28.

Moeller BJ, Cao Y, Vujaskovic Z, Li CY, Haroon ZA, Dewhirst MW. The relationship between hypoxia and angiogenesis. **Semin Radiat Oncol** 2004; 14:215-21.

Molls M, Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Dunst J. Relevance of oxygen in radiation oncology. Mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels. **Strahlenther Onkol** 1998; 174 Suppl 4:13-6.

Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. **Gynecol Oncol** 2005; 96:721-8.

Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:103-10.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet** 2002; 359:1085-92.

Morice P, Castaigne D, Pautier P, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1999; 73:106-10.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. **N Engl J Med** 1999; 340:1137-43.

Mueller JD, Stein HJ, Oyang T, et al. Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. **Cancer** 2000; 89:1874-82.

Mundt AJ, Connell PP, Campbell T, Hwang JH, Rotmensch J, Waggoner S. Race and clinical outcome in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy. **Gynecol Oncol** 1998; 71:151-8.

Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. **J Clin Virol** 2000; 19:1-5.

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet** 2002; 359:1093-101.

Mvula M, Iwasaka T, Matsuo N, et al. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 in primary and in metastatic lesions of cervical carcinomas. **Gynecol Oncol** 1994; 53:156-60.

Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 2000; 79:289-93.

Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R, Bernshaw D, Bau S. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:657-63.

Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. **Cancer**. 2003; 98:413-23.

Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, Feith M, Höfler H, Siewert JR. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma. frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis. **Cancer** 1998; 83:858-66.

Nawa A, Nishiyama Y, Kikkawa F, et al. Detection of human papillomaviruses from histologically normal lymph nodes of Japanese cervical cancer patients by nested polymerase chain-reaction assay. **Int J Cancer** 1993; 53:932-7.

Nguyen HN, Averette HE. Biology of cervical carcinoma. **Semin Surg Oncol** 1999; 16:212-6.

Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F. Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. **J Pathol** 1999; 189:487-95.

Novaes PE, Cruz EA. Tumores ginecológicos. In: Pellizon AC, Salvajoli JV, Maia MA, Novaes PE, Fogaroli RC, Ferrigno R, editores. **Rotinas e condutas em radioterapia**. 2^a ed. São Paulo: Lemar; 2002. p.57-63.

Obermair A, Wanner C, Bilgi S, et al. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. **Am J Obstet Gynecol** 1998; 178:314-9.

Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. **Cancer** 2001; 92:903-8.

Obermair A, Cheuk R, Horwood K, et al. Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: Effect on progression-free survival. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:633-9.

Oka K, Nakano T, Hoshi T. Analysis of response to radiation therapy of patients with cervical adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma. MIB-1 and PC10 labeling indices. **Cancer** 1996; 77:2280-5.

Okada M, Kigawa J, Minagawa Y, et al. Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. **Gynecol Oncol** 1998; 70:61-4.

Pagnini CA, Della Palma P, de Laurentiis G. Malignancy grading in squamous carcinoma of uterine cervix treated by surgery. **Br J Cancer** 1980; 41:415-21.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. **Cancer incidence in five continents**. Lyon: IARC; 1997. (IARC Scientific Publication n° 143, vol VII).

Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. **Lancet Oncol** 2001; 2:533-43.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. **Eur J Cancer** 2001; 37 Suppl 8:S4-66.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. **Cancer incidence in five continents**. Lyon: IARC; 2002. (IARC Scientific Publication n° 155, vol VIII).

Passlick B, Pantel K. Detection and relevance of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes. **Recent Res Cancer Res** 2000;157:29-37.

Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J, Bentzen SM. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. **Acta Oncol** 1995; 34:787-95.

Pereira MR. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1995.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2000; 18: 1606-13.

Pickren JW. Significance of occult metastases: a study of breast cancer. **Cancer** 1961; 14:1266-71.

Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, et al. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. **Int J Gynecol Cancer** 2001; 11:39-48.

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

Plent AA, Friedman EA. **Lymphatics of the cervix uteri: lymphatic system of female genitalia**. Philadelphia: W B Saunders; 1971. Lymphatics of the cervix uteri; p.75-84.

Reich O, Tamussino K, Haas J, Winter R. Benign müllerian inclusions in pelvic and paraaortic lymph nodes. **Gynecol Oncol** 2000; 78:242-4.

Reinhaller A, Tatra G, Breitenecker G, Janisch H. [Prognostic factors in stage Ia-IIb invasive cervix cancer after radical hysterectomy with special reference to stroma reaction]. [Abstract]. **Geburtshilfe Frauenheilkd** 1991; 51:809-13

Robertson D, Fedorkow DM, Stuart GC, McGregor SE, Duggan MA, Nation G. Age is prognostic variable in cervical squamous cell carcinoma. **Eur J Gynaecol Oncol** 1993; 14:283-91.

Rodriguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1994; 83:445-8.

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

Rose BR, Thompson CH, Simpson JM, et al. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer: a possible role for type 18. **Am J Obstet Gynecol** 1995; 173:1461-8.

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

Saint-Paul MT, Bremond A, Rochet Y. Cervical cancer before 35 years of age: epidemiological and prognostic aspects: retrospective study of 46 cases of cervical cancer before 35 years of age in a series of 449 cases in stages IA2 and IV [Abstract] **J Gynecol Obstet Biol Reprod** 1993; 22:737-42. .

Samlal RA, van der Velden J, Ten Kate FJ, Schilthuis MS, Hart AA, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. **Cancer** 1997; 80:1234-40.

Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph node metastases in carcinoma of the breast. **Cancer** 1948; 1:238-1.

Sapy T, Hernadi Z, Lukacsko L, Borsos A. The role of high risk HPV lymph node positivity in the surgical staging of cancer of the uterine cervix. **Acta Chir Hung** 1997; 36:313-5.

Schoppmann SF, Horvat R, Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic therapies. **Oncol Rep** 2002; 9:455-60.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1999; 73:177-83.

Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma: a multivariate survival tree analysis. **Cancer** 1996; 78:1438-46.

Shavers VL, Brown ML. Racial and ethnic disparities in the receipt of cancer treatment. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:334-57.

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

Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, et al. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 93:628-31.

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

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

Stacker SA, Baldwin ME, Achen MG. The role of tumor lymphangiogenesis in metastatic spread. **FASEB J** 2002; 16:922-34.

Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.840-918.

Stendahl U, Willen H, Willen R. Classification and grading of invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol** 1979; 18:481-96.

Stendahl U, Eklund G, Willen R. Invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. IV: analysis of a histopathologic malignancy grading system and construction of a partial index. **Acta Radiol Oncol** 1981; 20:289-4.

Stockler M, Russell P, McGahan S, Elliott PM, Dalrymple C, Tattersall M. Prognosis and prognostic factors in node-negative cervix cancer. **Int J Gynecol Cancer** 1996; 6:477-82.

Sykes P, Allen D, Cohen C, Scurry J, Yeo D. Does the density of lymphatic vascular space invasion affect the prognosis of stage Ib and IIA node negative carcinoma of the cervix? **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:313-6.

Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002a; 81:451-7.

Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002b; 81:1144-51.

Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, et al. Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for Stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 41:319-27.

Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. **Acta Radiol Oncol** 1984; 23:455-9.

Thomas G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. **Semin Oncol** 2001; 28:60-5.

Tjalma W, Weyler J, Weyn B, et al. The association between vascular endothelial growth factor, microvessel density and clinicopathological features in invasive cervical cancer. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2000; 92:251-7

Torres W. Câncer do colo uterino: aspectos anatomopatológicos. In: Figueiredo E, editor. **Ginecologia Oncológica**. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. p26-31.

Trattner M, Graf AH, Lax S, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iiib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. **Gynecol Oncol** 2001; 82:11-6.

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

van Driel WJ, Hogendoorn PC, Jansen FW, Zwinderman AH, Trimbos JB, Fleuren GJ. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response. **Hum Pathol** 1996; 27:904-11.

van Nagell JR Jr, Donaldson ES, Wood EG, Parker JC Jr. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. **Cancer** 1978; 41:228-34.

Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. **Lancet** 2001; 357:15-20.

Van Trappen PO, Pepper MS. Lymphangiogenesis and lymph node microdissemination. **Gynecol Oncol** 2001; 82:1-3.

Van Trappen PO, Pepper MS. Lymphatic dissemination of tumour cells and the formation of micrometastases. **Lancet Oncol** 2002; 3:44-52.

Viladiu P, Bosch FX, Castellsague X, et al. Human papillomavirus DNA and antibodies to human papillomaviruses 16 E2, L2, and E7 peptides as predictors of survival in patients with squamous cell cervical cancer. **J Clin Oncol** 1997; 15:610-9.

Vordermark D, Brown JM. Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance? **Strahlenther Onkol** 2003; 179:801-11.

Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. **Cancer Res** 2000; 60:916-21.

Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 181:518-24.

Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Madoc-Jones H. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 32:1309-17.

West CM, Cooper RA, Loncaster JA, Wilks DP, Bromley M. Tumor vascularity: a histological measure of angiogenesis and hypoxia. **Cancer Res** 2001; 61:2907-10.

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

Wilkinson EJ, Malik S. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. **J Womens Health** 1998; 7:604-5.

Willen H, Eklund G. Invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. IX. Construction of a partial index in a histopathologic malignancy grading system. **Acta Radiol Oncol** 1985; 24:133-8.

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. **Gray's anatomy**. 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989.

Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 2004; 94:495-501.

Wittekind C. Diagnosis and staging of lymph node metastasis. **Recent Results Cancer Res** 2000; 157:20-8.

Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2001; 80:139-44.

Yalman D, Aras AB, Ozkok S, et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. **Eur J Gynaecol Oncol** 2003; 24:309-14.

Yamazawa K, Matsui H, Ishikura H, Seki K, Mitsuhashi A, Sekiya S. Significance of perivascular lymphocytic infiltrates on survival of patients with invasive cervical cancer. **J Immunother** 2003; 26:149-55.

Yang YC, Shen J, Tate JE, et al. Cervical cancer in young women in Taiwan: prognosis is independent of papillomavirus or tumor cell type. **Gynecol Oncol** 1997; 64:59-63.

Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Takeuchi H, Kitano S. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:771-4.

Yeatman TJ, Cox CE. The significance of breast cancer lymph node micrometastases. **Surg Oncol Clin N Am** 1999; 8:481-96.

Yuan CC, Wang PH, Lai CR, Yen MS, Chen CY, Juang CM. Prognosis-predicting system based on factors related to survival of cervical carcinoma. **Int J Gynaecol Obstet** 1998; 63:163-7.

Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Tsai LC, Juang CM, Chiu LM. Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage Ib-Iia cervical carcinoma as determined by a stratification analysis. **Eur J Gynaecol Oncol** 2002; 23:17-20.

Zaghloul MS, El Naggar M, El Deeb A, Khaled H, Mokhtar N. Prognostic implication of apoptosis and angiogenesis in cervical uteri cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48:1409-15.

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

Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1996; 87:741-6.

ANEXO 1

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

(FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA)

Estadiamento clínico do carcinoma de colo do útero segundo as definições da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

<u>Estádio 0</u> <i>Carcinoma in situ.</i>	
<u>Estádio I</u> <i>O carcinoma é estritamente confinado à cérvix (a extensão ao corpo deve ser descartada).</i>	
IA	O carcinoma invasivo pode ser diagnosticado apenas pela microscopia. Todas lesões macroscópicas (mesmo com invasão superficial) são classificadas como estágio IB. A invasão é definida pela medida da invasão estromal com profundidade máxima de 5 mm e extensão horizontal de até 7 mm. Nota: A profundidade da invasão não deve ser maior do que 5 mm a partir da base do epitélio. O envolvimento dos espaços vasculares (linfáticos ou venosos) não devem modificar o estágio.
	IA1 - Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e de até 7 mm de extensão.
	IA2 - Invasão estromal maior de 3 mm e até 5 mm e profundidade de até 7 mm de extensão.
IB	Lesões clinicamente visíveis limitadas ao colo do útero ou cânceres pré-clínicos maiores do que o estágio IA.
	IB1 - Lesões clinicamente visíveis de até 4 cm.
	IB2 - Lesões clinicamente visíveis maiores que 4 cm.
<u>Estádio II</u> <i>Carcinoma estende-se além do colo do útero, mas não à parede pélvica. O carcinoma envolve a vagina, mas não o terço inferior.</i>	
IIA	Envolvimento do terço superior ou médio da vagina (paramétrios não acometidos).
IIB	Envolvimento parametrial evidente, mas sem extensão à parede pélvica lateral.
<u>Estádio III</u> <i>Carcinoma cervical estende-se à parede pélvica. No toque retal, não existe espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. O tumor envolve o terço inferior de vagina. Todos os casos com hidronefrose ou rins não-funcionantes estão incluídos, a não ser que sejam por outras causas conhecidas.</i>	
IIIA	Tumor envolve o terço inferior de vagina sem extensão a parede pélvica.
IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante.
<u>Estádio IV</u> <i>Carcinoma estende-se além da pelve verdadeira, ou tem envolvimento da mucosa da bexiga ou reto (biópsia).</i>	
IVA	Alcança órgãos pélvicos adjacentes.
IVB	Alcança órgãos à distância.

Fonte: modificado de BENEDET et al. (2003).

ANEXO 2

FICHA PADRONIZADA PARA COLETA DE DADOS NOS PRONTUÁRIOS

NOME : _____

REGISTRO

ADMISSÃO :

1. ADMISSÃO (data)[.....] admissão

DADOS DEMOGRÁFICOS :

2. IDADE..... [.....] idade

3. COR..... (1) branca (2) negra (3) parda (4) amarela (99) ignorado..... [.....] cor

4. ESTADO CIVIL (1) solteira (2) casada (3) separada (4) viúva (99) ignorado..... [.....] civil

5. ESCOLARIDADE..... (0) analf. (1) 1º completo (2) 1º incompleto (3) 2º completo..... [.....] escola
(4) 2º incompleto (5) superior comp. (6) superior incomp. (99) ignorado

DADOS CLÍNICOS :

6. SINTOMAS..... Sintomas (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] sintomas

Sangramento (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] sangue

Dor (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] dor

Secreção (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] secreção

Odor (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] odor

Prurido (0) não (1) sim (99) ignorado [.....] prurido

Outros (0) não (1) sim [.....] outro

Qual (outros)..... [.....] qual

7. DURAÇÃO DOS SINTOMAS (meses)..... (99) ignorado..... [.....] duração

8. MENARCA (idade)..... (99) ignorado..... [.....] menarca

9. MENOPAUSA (idade)..... (0) se ainda no menacme (99) ignorado..... [.....] menopa

10. PRIMEIRA RELAÇÃO (idade)..... (99) ignorado..... [.....] prim_rel

11. PARCEIROS (número)..... (100) incontáveis (99) ignorado..... [.....] num_par

12. GESTAÇÕES (número)..... (99) ignorado..... [.....] gesta

13. PARTOS (número)..... (99) ignorado..... [.....] parto

14. ABORTOS (número)..... (99) ignorado..... [.....] aborto

15. ANTICONCEPCIONAL ORAL (0) não (1) sim-atual (2) sim-passado (99) ign.... [.....] aco

16. ETILISMO..... (0) não (1) sim-atual (2) sim-passado (99) ign.... [.....] álcool

17. TABAGISMO (0) não (1) sim-atual (2) sim-passado (99) ign.... [.....] tabaco

18. PESO no pré-operatório (kg).....	(99) ignorado.....	[	] peso
19. ALTURA no pré-operatório (cm)	(99) ignorado.....	[	] altura
20. DATA DO HEMOGRAMA		[	] hmg_data
21. HEMOGLOBINA (g %)	(99) ignorado.....	[	] hb
22. LEUCÓCITOS (n°)	(99) ignorado.....	[	] leuco
23. NEUTRÓFILOS (%).....	(99) ignorado.....	[	] neutro
24. BASTÕES (%).....	(99) ignorado.....	[	] bastão
25. EOSINÓFILOS (%).....	(99) ignorado.....	[	] eosino
26. LINFÓCITOS (%).....	(99) ignorado.....	[	] linfecto
27. LINFÓCITOS ATÍPICOS (%).....	(99) ignorado.....	[	] atípico
28. MONÓCITOS (%)	(99) ignorado.....	[	] monocito
29. BASÓFILOS (%).....	(99) ignorado.....	[	] basófilo
30. PLAQUETAS	(99) ignorado.....	[	] plaqueta

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO :

31. DIAGNÓSTICO POR	(1) biópsia	(2) cone	(99) ignorado.....	[	] diagnost
32. ESTADIAMENTO (FIGO).....	(1) 1 B	(2) 2 A		[	] estágio

TRATAMENTO :

33. DATA DA CIRURGIA (histerectomia).....		[	] cirur_dt			
34. TIPO DE HISTERECTOMIA	(1) nível 1	(2) nível 2	(3) nível 3.....	[	] histere	
35. PRESERVAÇÃO DO OVÁRIO	(0) não	(1) esquerdo	(2) direito	(3) ambos	[	] preserva
36. TEMPO CIRÚRGICO (minutos)		[	] cir_temp			
37. TRANSFUSÃO PRÉ-OPERATÓRIA (volume – ml)		[	] tran_pré			
38. TRANSFUSÃO INTRA-OPERATÓRIA (volume – ml)		[	] tran_op			
39. LINFONODOS PÉLVICOS (na cirurgia).....	(0) sem evidência de metástase.....	[	] ln_pelve			
	(1) metástase macroscópica ressecável					
	(2) metástase macroscópica irresssecável	(99) ignorado				
40. LINFONODOS PARA-AÓRTICOS (na cirurgia).....	(0) sem evidência de metástase.....	[	] ln_aorta			
	(1) metástase macroscópica ressecável					
	(2) metástase macroscópica irresssecável	(99) ignorado				

41. BRAQUITERAPIA PÓS-OPERATÓRIA.....	(0) não (1) LDR (2) HDR.....	[	] braqui
	DOSE DE BRAQUITERAPIA (cGy).....	[	] dose_bra
	DATA DE INÍCIO.....	[	] ini_braq
	DATA DE TÉRMINO.....	[	] fim_braq
42. TELETHERAPIA PÓS-OPERATÓRIA.....	(0) não (1) sim.....	[	] tele
	DOSE DE TELETHERAPIA (cGy).....	[	] dose_tel
	DATA DE INÍCIO	[	] ini_tele
	DATA DE TÉRMINO.....	[	] fim_tele

DADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS :

43. NÚMERO DO EXAME.....				[		] num_ap
44. TIPO HISTOLÓGICO.....	(1) epidermóide	(2) adenocarcinoma	(3) adenoescamoso.....	[		] histolog
	(4) indiferenciado	(9) outros	(99) ignorado			
45. GRAU HISTOLÓGICO.....	(99) ignorado.....			[		] grau_his
46. GRAU NUCLEAR.....	(99) ignorado.....			[		] grau_nuc
47. ÍNDICE MITÓTICO.....	(99) ignorado.....			[		] mitose
48. INVASÃO LINFOVASCULAR.....	(0) ausente	(1) presente	(99) ignorado.....	[		] linvasc
49. INVASÃO PERINEURAL.....	(0) ausente	(1) presente	(99) ignorado.....	[		] neural
50. INFILTRADO INFLAMATÓRIO.....	(0) não	(1) leve	(2) moderado.....	[		] inflama
	(3) intenso	(9) sim (SE)	(99) ignorado			
51. DESMOPLASIA	(0) não	(1) leve	(2) moderada.....	[		] desmopla
	(3) intensa	(9) sim (SE)	(99) ignorado			
52. NECROSE.....	(0) não	(1) leve	(2) moderada.....	[		] necrose
	(3) intensa	(9) sim (SE)	(99) ignorado			
53. COILOCITOSE / HPV (no tumor).....	(0) não	(1) sim	(99) ignorado.....	[		] coilocit
54. ASPECTO DO TUMOR	(1) exofítico	(2) ulcerado	(3) ambos	(99) ignorado.....	[	] macro_ap
55. LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	(1) ectocérvix	(2) endocérvix	(3) ambos	(99) ignorado.....	[	] local
56. TAMANHO DO TUMOR 1 (cm).....	(99) ignorado.....			[		] taman_1
57. TAMANHO DO TUMOR 2.....	(1) até 7 mm	(2) > 7 mm	(99) ignorado.....	[		] taman_2
58. PROFUNDIDADE 1 (mm).....	(99) ignorado.....			[		] prof_1
59. PROFUNDIDADE 2.....	(1) < 5 mm	(2) 5 mm	(3) > 5mm.....	[		] prof_2
60. PROFUNDIDADE 3.....	(1) 1/3 externo	(2) 1/3 médio	(3) 1/3 interno.....	[		] prof_3

61. PARAMÉTRIO (invasão).....	(0) livre	(1) unilateral	(2) bilateral	(99) ignorado.....	[	] parametr	
62. CORPO UTERINO (invasão).....	(0) ausente	(1) presente	(99) ignorado.....	[	] corpo		
63. MIOMÉTRIO (invasão).....	(0) ausente	(1) presente	(99) ignorado.....	[	] miome		
64. ENDOMÉTRIO (invasão).....	(0) ausente	(1) presente	(99) ignorado.....	[	] endome		
65. VAGINA. (comprometimento).....	(0) ausente	(1) invasivo	(2) in situ	(9) SE	(99) ign....	[	] vagina
66. MARGENS CIRÚRGICAS.....	(0) livres	(1) comprometidas	(99) ignorado.....	[	] margem		
67. LINFONODOS POSITIVOS (número).....					[	] ln_pos	
68. LINFONODOS DISSECADOS (número).....					[	] ln_total	
69. LATERALIDADE LINF. POSITIVOS.....	(1) unilateral	(2) bilateral	(99) ignorado.....	[	] ln_bilat		
70. TRANSPOSIÇÃO CAPSULAR.....	(0) não	(1) sim	(99) ignorado.....	[	] cápsula		

RECIDIVA :

71. RECIDIVA	(0) não	(1) sim	(99) ignorado.....	[	] recidiva	
72. PADRÃO HISTOLÓGICO (recidiva).....	(0) sem AP	(1) invasivo	(2) in situ	(3) ambos.....	[	] hist_rec
	(9) Ca sem especificação			(99) ignorado		
73. PADRÃO DA RECIDIVA.....	(1) pélvico	(2) à distância	(3) ambos	(99) ignorado.....	[	] pad_rec
74. LOCAL DE RECIDIVA	(1) vagina	(11) linfonodo para-aórtico.....	[	] r1		
	(2) paramétrio	(12) linfonodo supraclavicular	[	] r2		
	(3) reto	(13) pulmão	[	] r3		
	(4) bexiga	(14) cérebro	[	] r4		
	(5) pélvico lateral	(15) fígado				
	(6) pélvico central	(16) osso				
	(7) linfonodo pélvico	(17) pele				
	(9) pélvico SE	(18) mediastino				
		(19) linfonodo inguinal				
		(20) fundo de saco de Douglas				
		(21) peritônio				
		(39) distante SE				
75. DATA DA RECIDIVA LOCAL.....			[	] local_dt		
76. DATA DA RECIDIVA À DISTÂNCIA.....			[	] dist_dt		

TRATAMENTO DA RECIDIVA :

77. TRATAMENTO (na recidiva).....	(1) RXT	(2) cirurgia	(3) RXT + cirurgia	[	] trat_rec
	(4) QT	(5) RXT + QT	(6) Cirurgia + QT		
	(7) Cirurgia + RXT + QT				
78. TELETAPIA (na recidiva).....	(0) não	(1) sim	[	] tele_rec	
	DOSE DE TELETAPIA (cGy).....		[	] ds_t_rec	
	DATA DE INÍCIO.....		[	] ini_t_re	
	DATA DE TÉRMINO.....		[	] fim_t_re	

79. BRAQUITERAPIA (na recidiva)..... (0) não (1) LDR (2) HDR..... [] bra_rec

DOSE DE BRAQUITERAPIA (cGy) [] ds_b_rec

DATA DE INÍCIO..... [] ini_b_re

DATA DE TÉRMINO..... [] fim_b_re

SEGUIMIENTO :

80. ÚLTIMA NOTÍCIA(0) vivo sem câncer (1) vivo com câncer [] status
 (10) morte COM câncer (12) morte SEM câncer
 (13) morte por 2º primário (19) morte sem especificação

81. DATA DA ÚLTIMA NOTÍCIA..... [] status_d

ANEXO 3

FICHA PADRONIZADA PARA REVISÃO HISTOPATOLÓGICA

AP N°	REGISTRO
DADOS DO TUMOR :	
1. TIPO HISTOLÓGICO (1) CEC cerat. (2) CEC não cerat. (3) Adenocarcinoma [	] histolo
(4) Adenoescamoso (5) Indiferenciado	
2. GRAU HISTOLÓGICO (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4 [	] grau_his
3. GRAU NUCLEAR (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4 [	] grau_nuc
4. ÍNDICE MITÓTICO (10 Cga) [	] mitose
CARACTERÍSTICAS DE INVASÃO :	
5. EMBOLIZAÇÃO LINFÁTICA (0) Não (1) Sim [	] emb_linf
6. EMBOLIZAÇÃO VASCULAR (0) Não (1) Sim [	] emb_vasc
7. INVASÃO PERINEURAL (0) Não (1) Sim [	] neural
8. PROFUNDIDADE DE INVASÃO Em milímetros [	] prof_mm
Categorias : (1) Superficial (ou 1/3 interno) [	
(2) Médio (ou 1/3 médio)	
(3) Profundo (ou 1/3 externo)	
9. PADRÃO DE INVASÃO (1) "Pushing" (2) Peq blocos (3) Grades blocos [	] pad_inv
ESTROMA TUMORAL :	
10. PROC. INFLAMATÓRIO (0) Ausente (1) Leve (2) Moderado (3) Intenso [	] inflama
11. TIPO DE INFILTRADO (1) Linfo (2) Linfoplasmo. (3) Neutro (4) Eosinofílico [	] inf_pad
12. EOSINÓFILOS (0) Não (1) Sim..... [	] infla_eo
13. MASTÓCITOS (0) Não (1) Sim..... [	] infla_ma
14. NECROSE (0) Ausente (1) Leve (2) Moderado (3) Intenso..... [	] necrose
15. DESMOPLASIA (0) Ausente (1) Leve (2) Moderado (3) Intenso..... [	] desmo

ANEXO 4

PROTOCOLO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 26 de setembro de 2001

Ao

Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Ref. Comunicação da Comissão de Ética em Pesquisa

Projeto: "Avaliação de micrometástases e células tumorais isoladas em linfonodos pélvicos de pacientes com carcinoma de colo de útero estádios IB e IIA submetidas a tratamento cirúrgico."
(nº 354/01)

Prezado Dr. José Humberto,

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 25/09/2001. Os membros desta comissão **aprovaram** a realização deste estudo. Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dr. Agnaldo Anelli

Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa

C/c: Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre

Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

Comissão de Ética em Pesquisa - CEP
Rua Prof. Antonio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo – SP
CEP – 01509-900 – Tel. (0**11) 3272-5000 ramal 1117

ANEXO 5

PUBLICAÇÃO DO ARTIGO