

**PROPOSTA DE ESCORE PREDITIVO DE RECORRÊNCIA EM
PACIENTES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
RADICAL DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO
ESTÁDIOS IB E IIA**

JOSÉ HUMBERTO TAVARES GUERREIRO FREGNANI

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Oncologia

ORIENTADORA:

Prof. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre

CO-ORIENTADOR:

Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

São Paulo
2002



FICHA CATALOGRÁFICA

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

Fregnani, José Humberto Tavares Guerreiro

Proposta de escore preditivo de recorrência em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico radical do carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA / José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani -- São Paulo, 1999.

120 p

Dissertação(mestrado)--Fundação Antônio Prudente.

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

Orientadora: Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre.

Descritores: 1. CÂNCER DE COLO UTERINO/cirurgia. 2. GRUPOS DE RISCO/epidemiologia. 3. RECIDIVA. 4. SOBREVIVENCIA LIVRE DE DOENÇA.

A meu pai, pelo exemplo de vida, luta e resignação.

A minha mãe, pelo apoio incondicional a todo momento.

*Esta dissertação faz parte de projeto de pesquisa financiado pela
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP),
processo nº 2001/11939-9.*

AGRADECIMENTOS

À Profª. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, por ter acreditado neste projeto desde o começo. Pela sabedoria de mesclar, na hora certa, entusiasmo, rigor e amizade, fazendo de sua orientação algo realmente notável e brilhante.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, pelo incentivo à elaboração deste e outros projetos.

A minha esposa Cristiane Menezes Sirna Fregnani, a quem serei eternamente grato, pelo carinho, paciência e compreensão a mim dispensados todos os dias, principalmente durante a pós-graduação.

À Profª. Dra. Karina de Kássia Braga Ribeiro, amiga em todos os momentos, pelo apoio e ajuda constante durante a residência médica e durante a pós-graduação. Pelos valiosos ensinamentos de estatística e de manuseio do SPSS.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Fábio de Oliveira Ferreira, Prof. Dr. José Rafael Macéa, Prof. Dr. José Eluf-Neto e Prof. Dr. Sérgio Koifman, pelas críticas e sugestões durante a elaboração deste projeto.

À Sra. Suely Francisco, pelos ensinamentos práticos na procura de artigos na internet e também pela revisão das referências bibliográficas, elaboração da ficha catalográfica e diagramação.

Aos funcionários da biblioteca : Sra. Rosinéia Aguiar Carneiro, Sra. Maria Adriana Martins Bassols, Sra. Francyne Pólen Gomes de Lima, Sr. Alessandro José Francisco e Sr. Cícero Ariel, pelo atendimento carinhoso, sereno e exemplar e pela agilidade na obtenção dos artigos científicos.

Ao Dr. Marcelo Leite Vieira Costa, amigo inseparável da residência e da pós-graduação, a quem admiro como pessoa e como profissional médico.

Ao Dr. Pablo Roberto Novik, a quem muito devo pela minha formação em oncoginecologia e pelo estímulo em ingressar na pós-graduação.

Ao Dr. Ricardo Rodrigues de Souza e Dr. Edson Augusto Ribeiro, pela indispensável ajuda durante a fase de redação.

À Sra. Ana Maria Rodrigues Alves e à Sra. Márcia Miwa Hiratani, secretárias da pós-graduação, pelo carinho e estímulo constantes desde a residência médica.

À Sra. Hirde Contesini, cuja companhia alegre e bem-humorada tornou a fase de levantamento de dados um período agradável no SAME.

À Sra. Iza C. Sconza e à Sra. Maria Rita de Cássia G. Santos, funcionárias do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital A. C. Camargo, pela amizade e constante incentivo durante a pós-graduação.

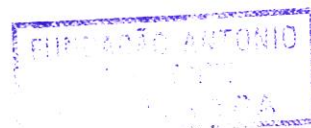
Aos funcionários do SAME : Erminda, Vicentina, Marisa Mendes, Marisa Célia, Edna, Lucileide, Patrícia, Aurora, Eliete, Deise, Alice, Sizuko, Jandira, Rozenilda e Luis, por sempre me atenderam com paciência e presteza.

RESUMO

Fregnani JHTG. **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]

OBJETIVOS: Avaliar os fatores de risco relacionados à recorrência e propor um escore preditivo de recorrência (EPR) em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico do carcinoma do colo do útero (CCU). **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram estudadas 278 pacientes submetidas a histerectomia radical e dissecação linfonodal pélvica por carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA, admitidas no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo entre 1980 e 1997. A análise de sobrevida livre de doença foi feita através do estimador produto limite de Kaplan-Meier e a análise múltipla pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. A partir do modelo múltiplo se construiu o EPR. **RESULTADOS:** O escore final foi composto por 7 variáveis: idade (<35 anos = 2 pontos), menopausa (sim = 1 ponto), número de gestações (>4 = 1 ponto), número de linfonodos metastáticos (1 ou 2 = 1 ponto; $\geq 3 = 3$ pontos), basofilia (> 1% = 3 pontos), linfopenia (< 15% = 2 pontos), eosinofilia (> 10% = 1 ponto) no hemograma pré-operatório. Foram definidos 3 grupos de risco: baixo (0 ou 1 ponto; menos de 10% de recorrência), intermediário (2 ou 3 pontos; 10 a 30% de recorrência) e alto (≥ 4 pontos; mais de 30% de recorrência). As respectivas taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram de 91,9%, 82,4% e 46,5% ($p < 0,0001$). **CONCLUSÕES:** É possível prever a recorrência da doença em portadoras de CCU estádios IB e IIA através de um escore (EPR) que leva em consideração variáveis clínicas e anatomopatológicas.

Descritores: Câncer de colo uterino, Recidiva, Grupos de risco, Sobrevivência livre de doença.



SUMMARY

Fregnani JHTG. **Proposta de escore preditivo de recorrência em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico radical do carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA.** [Proposal of a recurrence predictive score in patients submitted to radical surgical therapy for stage IB and IIA uterine cervix carcinoma]. São Paulo (BR); 2002. [Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente]

OBJETIVES: This study was design to evaluate the recurrence risk factors and to propose a recurrence predictive score (RPS) in patients submitted to radical surgical therapy for uterine cervix carcinoma. **PATIENTS AND METHODS:** It were analyzed 278 patients admitted to Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, between 1980 and 1997, and submitted to radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection for stage IB and IIA uterine cervix carcinoma. The disease-free survival (DFS) was analyzed by the Kaplan-Meier method and the multiple analysis was done by the Cox regression method. From the multiple model, we designed the RPS. **RESULTS:** The score was composed by 7 variables: age (< 35 year-old = 2 points), menopause (yes = 1 point), number of pregnancies (> 4 = 1 point), number of metastatic lymph nodes (1 or 2 = 1 point; ≥ 3 = 3 points), peripheral blood basophilia (>1% = 3 points), lymphopenia (<15% = 2 points) and eosinophilia (>10% = 1 point). The patients were divided into 3 recurrence risk groups: low (0 or 1 point; less than 10% of recurrence rate), intermediate (2 or 3 points; 10 - 30% recurrence rate) and high (4 or more points; more than 30% of recurrence rate). The 5-year DFS rates were respectively 91.9%, 82.4% and 46.5% ($p < 0,0001$). **CONCLUSION:** It is possible to predict the recurrence in patients with stage IB and IIA uterine cervix carcinoma based on the RPS, which consider clinical and anatomopathological variables.

Descriptors: Cervix neoplasms, Recurrence, Risk groups, Free-disease survival.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Coeficientes padronizados de incidência do câncer do colo do útero em diversas cidades do mundo (por 100.000).	3
FIGURA 2 -	Coeficientes de mortalidade por câncer, segundo topografia do tumor (Brasil).	4
FIGURA 3 -	Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-1.	56
FIGURA 4 -	Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-2.	57
FIGURA 5 -	Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-3.	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis sociodemográficas e de estilo de vida.	37
TABELA 2 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas aos sintomas.	38
TABELA 3 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis clínico-ginecológicas.	39
TABELA 4 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas ao hemograma pré-operatório.	40
TABELA 5 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico.	41

TABELA 6 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas à radioterapia pós-operatória.	42
TABELA 7 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis anatomopatológicas macroscópicas.	44
TABELA 8 -	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis anatomopatológicas microscópicas.	45
TABELA 9 -	Análise univariada do modelo de Cox.	47
TABELA 10 -	Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a basofilia no modelo.	48
TABELA 11 -	Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a eosinofilia no modelo.	49
TABELA 12 -	Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a basofilia e a eosinofilia no modelo.	50

TABELA 13 - Número e porcentagem de recorrências segundo a pontuação nos escores EPR-1, EPR-2 e EPR-3 e grupos de risco.	54
---	----

TABELA 14 - Taxas de sobrevida livre de doença, <i>hazard ratio</i> e intervalo de confiança segundo grupo de risco e os escores ERP-1, EPR-2 e EPR-3.	55
---	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	Variáveis independentes do estudo.	28
QUADRO 2 -	Definição de pontos nos escores EPR-1, EPR-2 e EPR-3 conforme a amplitude de variação do coeficiente de regressão dos modelos de Cox.	52
QUADRO 3 -	Pontos atribuídos às variáveis nos escores ERP-1, EPR-2 e EPR-3.	53
QUADRO 4 -	Classificação das variáveis do EPR e descrição dos seus comportamentos.	80
QUADRO 5 -	Definição dos grupos de risco para recorrência por tipo de variável.	81

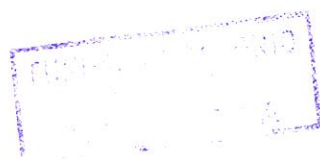
ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos epidemiológicos	2
1.2	Fatores de risco	5
1.3	Fatores prognósticos	8
1.4	Grupos de risco para recorrência e óbito	10
1.4.1	Estratificação por associação de fatores de risco	11
1.4.2	Estratificação por pontuação (escore)	16
2	OBJETIVOS	22
3	PACIENTES E MÉTODOS	24
3.1	População do estudo	25
3.2	Metodologia	25
3.3	Variáveis do estudo	27
3.4	Análise estatística	29
3.5	Aspectos éticos	31
4	RESULTADOS	32
4.1	Caracterização da população	33
4.2	Caracterização do tratamento	34
4.3	Caracterização anatomopatológica	35
4.4	Caracterização do seguimento	36

4.5	Análise pelo estimador produto limite de Kaplan-Meier	36
4.5.1	Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida	36
4.5.2	Variáveis clínicas	37
4.5.3	Variáveis terapêuticas	41
4.5.4	Variáveis anatomopatológicas	43
4.6	Análise pelo modelo de Cox	46
4.7	Escore preditivo de recorrência (EPR)	51
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES	86
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

ANEXOS

Anexo 1	Formulário de coleta de dados
----------------	-------------------------------



1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O carcinoma do colo do útero (CCU) é a segunda causa mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo (excluindo-se os tumores de pele), sendo estimados cerca de 471.000 casos novos e 233.000 óbitos pela doença para o ano de 2000 (PARKIN 2001; PARKIN et al. 2001). Em países desenvolvidos, corresponde a sexta causa de câncer e nos países em desenvolvimento, à primeira ou à segunda. Representa, nos países desenvolvidos, 4,2% de todos os tumores em mulheres e, nos países em desenvolvimento, 15% (PARKIN 2001; PARKIN et al. 2001). Aproximadamente 80% dos casos ocorrem 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). As incidências mais elevadas no mundo são registradas em Harare, no Zimbábwe (África), com taxa de 67,2*, seguida por Belém, no Brasil (64,8*) e Trujillo, no Perú (53,5*). No Brasil, a taxa registrada em Goiânia é de 37,1*, em Porto Alegre de 22,1* (PARKIN et al. 1997) e em São Paulo de 21,0* (MIRRA et al. 2001). Na China, na Ásia ocidental e nos países desenvolvidos, as taxas são inferiores a 14,0* (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001; PARKIN et al. 2001) (FIGURA 1).

No Brasil, o Ministério da Saúde estimou para o ano de 2002 cerca de 17.600 casos novos de CCU e 4.000 óbitos pela doença. Entre os tumores nas mulheres, excluindo as neoplasias de pele, ocupa a segunda posição em incidência (antecedido pelo câncer de mama) e a quarta em mortalidade (antecedido pelo câncer da mama, do pulmão e do cólon-retos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).

* Padronização pela idade (por 100.000)

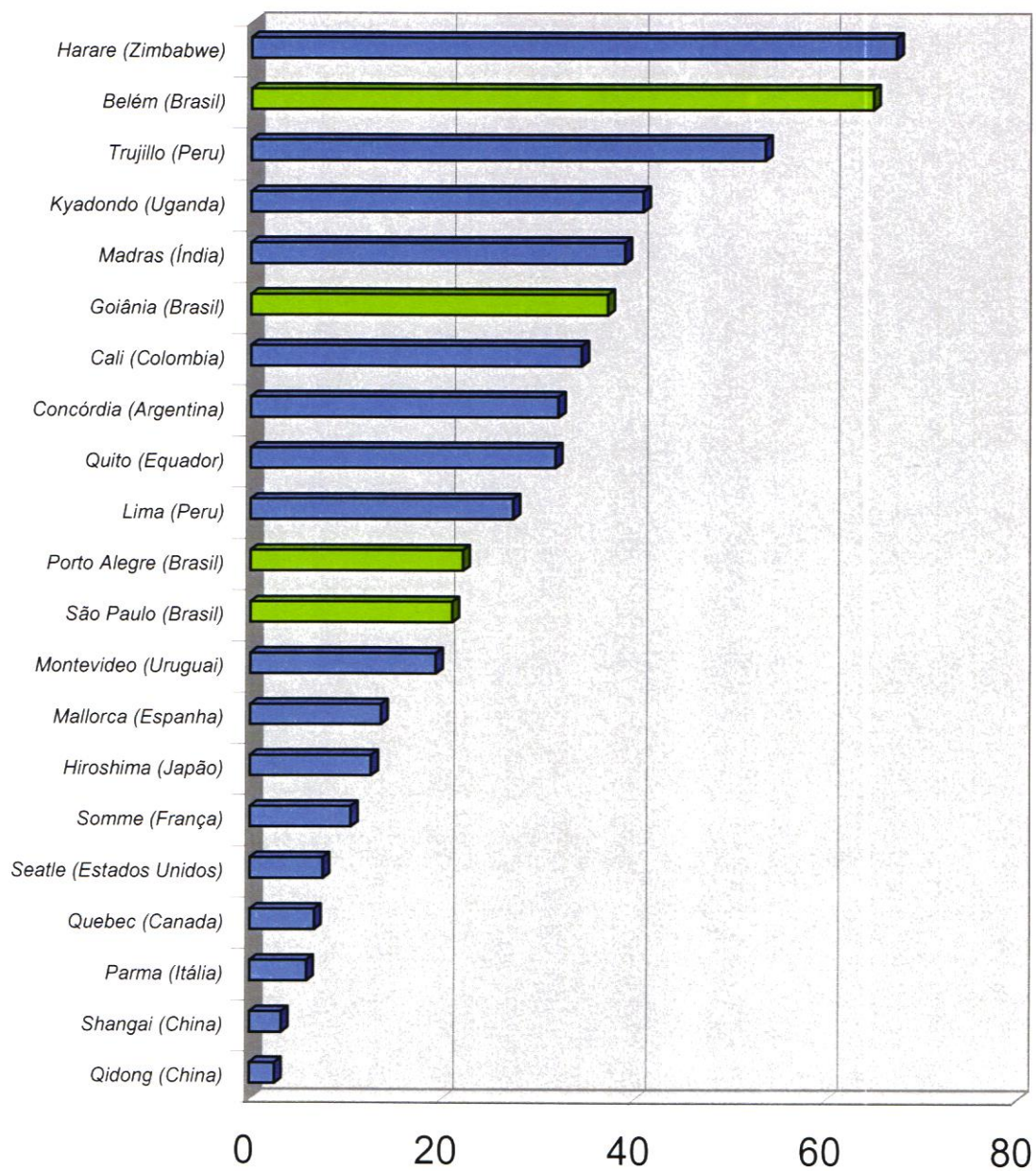


FIGURA 1 - Coeficientes padronizados de incidência do câncer do colo do útero em diversas cidades do mundo (por 100.000). (Fonte: PARKIN et al. 1997; MIRRA et al. 2001)

A incidência e a mortalidade do CCU diminuíram sensivelmente nas últimas décadas, principalmente nos países desenvolvidos, em decorrência da implantação dos programas de rastreamento com exame colpocitológico (PARKIN et al. 2001). Esta tendência também foi observada em alguns países em desenvolvimento, como a China, que teve a taxa reduzida de 17,8* (em 1985) para 5,2* (em 2000) (PARKIN et al. 2001). No Brasil, a mortalidade (FIGURA 2) e a incidência se mantêm estáveis desde 1985 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000), com respectivas taxas brutas estimadas para 2002 de 4,5 e 19,8 / 100.000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002).

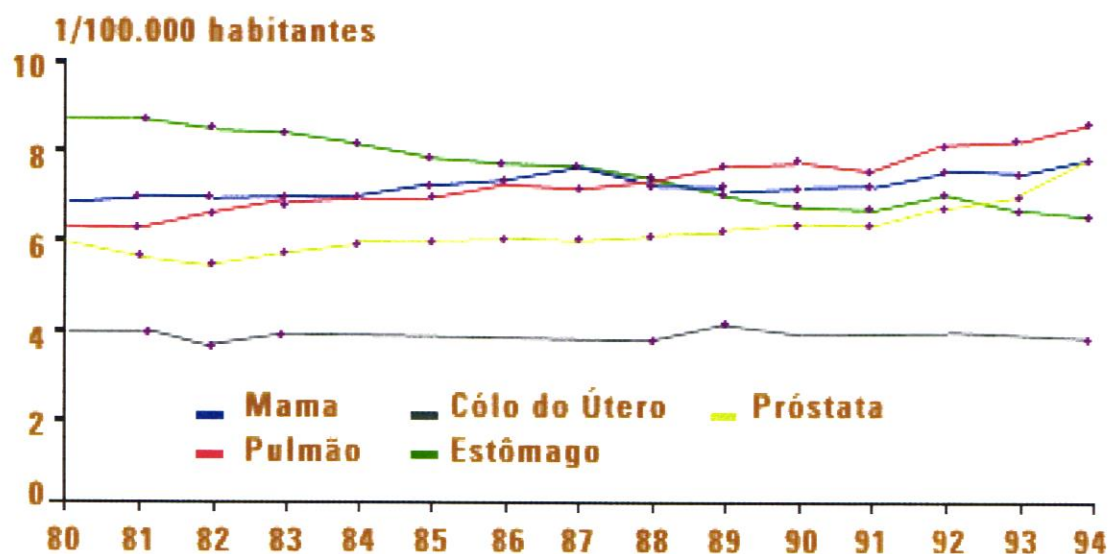


FIGURA 2 - Coeficientes de mortalidade por câncer, segundo topografia do tumor (Brasil). (Fonte: Ministério da Saúde 2001)

* Padronização pela idade (por 100.000)

A incidência do CCU aumenta com a idade a partir dos 20 a 29 anos e atinge o seu máximo em torno dos 45 a 49 anos em populações europeias (PARKIN et al. 2001). Nos países em desenvolvimento o pico de incidência ocorre mais tarde, em torno dos 60 anos (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001). Parte da redução da mortalidade também se deve à melhora das taxas de cura ao longo das últimas décadas. Na década de 70, a taxa de sobrevida global em 5 anos era de, aproximadamente, 55%, ao passo que na década de 90, esta taxa é de 72% (BENEDET et al. 2001).

Embora o CCU seja uma doença facilmente diagnosticável e com prevenção teoricamente eficaz, quase metade dos casos de CCU é diagnosticado em estádios avançados, cujo prognóstico é desfavorável (BENEDET et al. 2001).

1.2 FATORES DE RISCO

Atualmente, não restam dúvidas de que a infecção por certos tipos de vírus do papiloma humano (HPV – *human papillomavirus*) é a principal causa de CCU. Desde 1995, o HPV é considerado pelo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como um carcinógeno (IARC 1995), especialmente os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 e 59 (MUÑOZ 2000). BOSCH et al. (1995) analisaram mais de 1.000 biópsias de câncer invasivo do colo do útero originadas de 22 países e detectaram pelo método de PCR (*polymerase chain reaction*) o DNA do vírus em 93% das amostras. WALBOOMERS et al. (1999) reavaliaram os casos HPV-negativos da série de BOSCH empregando *primers* mais sensíveis, aumentando a prevalência para 99,7%. Dos tipos de

HPV encontrados no CCU, o HPV16 está presente em cerca de 53% dos casos, o HPV18 em 15%, o HPV45 em 9%, o HPV31 em 6% e o HPV33 em 3% (MUÑOZ 2000). O risco de aparecimento de CCU em decorrência da infecção pelo HPV foi analisado em diversos estudos caso-controle, com OR (*odds ratio*) variando de 18 a 200 (MUÑOZ 2000). No Brasil, ELUF-NETO et al. (1994) observaram OR de 69,7 para os vírus tipos 16, 18, 31 e 33. O potencial carcinogênico do HPV parece estar envolvido, principalmente, com 3 genes do vírus: o E2, o E6 e o E7, sendo que o primeiro regula a atividade transcricional dos outros dois. Quando ocorre a integração do vírus no genoma humano, o gene E2 torna-se inativo, o que determina aumento da transcrição dos genes E6 e E7. As proteínas E6 e E7 assim sintetizadas promovem a inativação de genes supressores de tumores, respectivamente os genes p53 e pRB. A consequência é a maior atividade mitótica celular (SCHOELL et al. 1999). O fato de que nem todas as mulheres infectadas pelo HPV desenvolvem o CCU, leva a crer que o vírus, por si só, não é suficiente para determinar o aparecimento do tumor, havendo a necessidade da associação com outros co-fatores (MUÑOZ 2000).

O início da atividade sexual precocemente, o número elevado de parceiros sexuais e múltiplas gestações foram descritos em estudos caso-controle como fatores de risco para o CCU (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001). Inicialmente se acreditava que a paridade fosse um fator de confusão decorrente dos hábitos sexuais da mulher. No entanto, MUÑOZ et al. (2002), em recente estudo caso-controle multicêntrico do IARC, demonstraram que a paridade é fator de risco independente para o CCU em pacientes portadores do HPV, mesmo sendo este risco ajustado por variáveis como idade, grau de escolaridade, tabagismo, número de parceiros sexuais, idade à primeira relação, uso de

contraceptivos orais, exames colpocitológicos prévios e idade à primeira gestação. Neste estudo, o risco de aparecimento de CCU foi maior em pacientes com múltiplas gestações. Alguns estudos sugerem que o hábito sexual dos parceiros também está implicado no surgimento do CCU (BRINTON e HOOVER 2000; ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001).

O uso de contraceptivos orais tem sido descrito na literatura como fator de risco, provavelmente por aumentar o potencial carcinogênico do HPV. De fato, o vírus apresenta em seu genoma, áreas de transcrição capazes de reconhecer hormônios (BRINTON e HOOVER 2000). Recentemente, o IARC publicou os resultados de estudo caso-controle multicêntrico e observou aumento do risco de aparecimento de CCU em mulheres infectadas pelo HPV e com história de consumo de contraceptivos orais por longo tempo. Mulheres com mais de 5 anos de uso tiveram OR igual a 2,8, enquanto aquelas com 10 anos ou mais, OR de 4,1. (MORENO et al. 2002).

O hábito de fumar é descrito como fator de risco para o CCU (PARKIN et al. 2001), mas até há pouco tempo não se tinha certeza se era realmente um agente causal ou se era um fator de confusão relacionado aos hábitos sexuais ou a outros fatores (BRINTON e HOOVER 2000). Entretanto, fundamentando-se no resultado de diversos estudos em que o efeito do hábito de fumar não foi reduzido quando ajustado pelo HPV, desde junho de 2002, o IARC considera o fumo como agente causal para o carcinoma epidermóide do colo do útero. Esta consideração não é válida para o adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso (IARC 2002).

Outros fatores de risco para o CCU descritos na literatura são: baixo nível sócio-econômico, deficiência nutricional de beta-caroteno e de vitamina C e exposição

materna ao dietilestilbestrol (este último, associado ao adenocarcinoma de células claras) (SCHOELL et al. 1999; BRINTON e HOOVER 2000; ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001).

1.3 FATORES PROGNÓSTICOS

Um dos principais fatores prognósticos no CCU é o estadiamento clínico. A maioria dos centros mundiais de tratamento de câncer ginecológico adota como padrão o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (BENEDET et al. 2000). Diferentemente do estadiamento de outros tumores, que se baseia em parâmetros anatomopatológicos, no CCU ele é fundamentalmente clínico e leva em consideração o exame físico e os exames de imagem. Embora passível de críticas, este sistema de estadiamento tem valor preditivo na sobrevida das pacientes. Estádios iniciais são de bom prognóstico, com taxas de sobrevida global em 5 anos variando de 92 a 94% no estágio IA (IA1 e IA2), 79,8% a 90,4% no estágio IB (IB1 e IB2) e 76% no estágio IIA. Os estádios avançados (IIB a IV) apresentam sobrevida progressivamente menor, chegando a 22% no estágio IVB (BENEDET et al. 2001).

Na última edição do *FIGO Annual Report on The Results of Treatment on Gynecological Cancers* (estudo multicêntrico mundial da FIGO), BENEDET et al. (2001), analisaram os fatores prognósticos de 11.709 casos de CCU em todos os estadiamentos e identificaram as seguintes variáveis como fatores de risco independentes para o óbito: idade maior do que 50 anos (apenas no estágio I),

adenocarcinoma (estádios I, II e IV), carcinoma adenoescamoso (estádio III), adenocarcinoma de células claras (estádios I, II e IV), grau de diferenciação 2 ou 3 (apenas no estágio I), tumores com mais de 4 cm (estádios I, II e III) e presença de metástase nos linfonodos pélvicos (estádios I, II e III).

A literatura ainda cita outros parâmetros relacionados ao status linfonodal como fatores prognósticos no CCU. Diversos autores demonstraram que o aumento no número de linfonodos acometidos acarreta redução progressiva na sobrevida das pacientes (PIVER e CHUNG 1975; INOUE 1984; INOUE e MORITA 1990; KAMURA et al. 1992; LAI et al. 1993; SEVIN et al. 1996; TSAI et al. 1999; AOKI et al. 2000). O tamanho dos linfonodos metastáticos também parece desempenhar papel prognóstico (INOUE et al. 1984), assim como a lateralidade de acometimento (uni ou bilateral) (RUSSELL et al. 1984; TANAKA et al. 1984; LIN et al. 1996). A metástase em linfonodos extrapélvicos é citada como fator prognóstico muito ruim (BERMAN et al. 1984; LOVECCHIO et al. 1989; AVERETTE et al. 1993).

No CCU em estádios iniciais, a literatura ainda destaca os seguintes fatores histopatológicos com valor prognóstico: invasão capilar sanguínea e linfática (GAUTHIER et al. 1985; DELGADO et al. 1989, 1990; LIN et al. 1996; SEVIN et al. 1996; COMERCI et al. 1998), profundidade de invasão do tumor no estroma do colo do útero (INOUE 1984; DELGADO et al. 1989, 1990; LIN et al. 1996; SEVIN et al. 1996; SAMLAL et al. 1997b; YUAN et al. 1998; KRISTENSEN et al. 1999; LAI et al. 1999; YUAN et al. 1999), acometimento oculto do paramétrio (INOUE 1984; DELGADO et al. 1989; LAI et al. 1993; SAMLAL et al. 1997a; TSAI et al. 1999; AOKI et al. 2000) e reação inflamatória no estroma cervical (STENDAHL et al. 1979, 1981; WILLEN e

EKLUND 1985; SAMLAL et al. 1997b, KRISTENSEN et al. 1999). Mais recentemente, também têm sido implicados em pior prognóstico no CCU a alta densidade de microvasos intratumoral (DINH et al. 1996; DELLAS et al. 1997; COOPER et al. 1998; OBERMAIR et al. 1998; KAKU et al. 1998; HIRAKAWA et al. 1999; ABULAFIA et al. 1999) e o DNA *index* (LAI et al. 1993, 1999).

1.4 GRUPOS DE RISCO PARA RECORRÊNCIA E ÓBITO

Apesar do tratamento adequadamente realizado, os tumores do colo do útero em estádios iniciais IB e IIA têm taxas de recorrência de até 20% descritas na literatura (WANG et al. 1999). Em estudo com 171 casos de recorrência após a histerectomia radical (891 cirurgias), WANG et al. (1999) relataram tempo mediano de sobrevida após a recorrência de aproximadamente 10 meses e taxa de sobrevida em 5 anos de 10%. Depreende-se daí, a importância de analisar os fatores relacionados com a recorrência e com o óbito nestas pacientes, definindo grupos de risco.

Analisando-se especificamente as pacientes submetidas à histerectomia radical, na literatura há inúmeros estudos a respeito dos fatores de risco para recorrência e óbito, porém, na maioria das vezes, eles se restringem apenas à identificação destes fatores. Até hoje, poucos autores procuraram reuni-los para definir grupos de maior risco. Na prática clínica é mais interessante saber se a paciente é de alto risco para recorrência após a cirurgia do que descrever inúmeros fatores separadamente, sem uma conexão

lógica entre eles. O agrupamento das pacientes em torno de certos fatores de risco, permite comparar melhor a eficácia dos tratamentos empregados.

Os trabalhos previamente publicados que se propõem a estratificar as pacientes submetidas à histerectomia radical em grupos de risco para recorrência ou para óbito, utilizam principalmente variáveis anatomopatológicas. Estes trabalhos estratificam as pacientes de duas formas: ou através da associação dos fatores de risco ou através de pontuações (escores).

1.4.1 Estratificação por associação de fatores de risco

GAUTHIER et al. (1985) analisaram os aspectos histopatológicos de 100 casos de CCU submetidos à cirurgia radical (estádios IB) nos Estados Unidos e propuseram a estratificação das pacientes em 3 grupos de risco para recorrência e para óbito segundo a profundidade de invasão e o tamanho do tumor: baixo risco, risco intermediário e alto risco). As taxas de recorrência foram de 8% para o baixo risco, 36% para o risco intermediário e 64% para o alto risco. As respectivas taxas de sobrevida global em 5 anos foram 97%, 71% e 31%.

Nos Estados Unidos, KILGORE et al. (1988) dividiram as pacientes portadoras de adenocarcinoma do colo do útero (estádio I) em três grupos de risco para óbito segundo a idade, o grau histológico e o tamanho do tumor. Estas variáveis constituíram fatores prognósticos independentes na análise múltipla. Conforme a associação das variáveis, foram definidos os grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco, cujas taxas de sobrevida global em 5 anos foram respectivamente 89,5%, 68,4%, 37,3%.

Neste estudo, as pacientes com menos de 30 anos foram consideradas de alto risco para óbito quando os tumores eram pouco ou moderadamente diferenciados e com tamanho de 3 cm ou mais.

ALVAREZ et al. (1989) analisaram retrospectivamente 185 pacientes submetidas à histerectomia radical por tumor da cérvix em estádios iniciais (IB e IIA) nos Estados Unidos. Através de análise múltipla, os autores propuseram a estratificação das pacientes em 4 grupos de risco para óbito e para recorrência (baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto, alto) conforme o número de metástases linfonodais, o tamanho do tumor e a idade. As taxas de recorrência respectivas foram 8%, 29%, 53% e 80% e as taxas de sobrevida global em 5 anos foram 92%, 70%, 56% e 13%. As pacientes com mais de 60 anos, cujos tumores eram maiores do que 4 cm, foram incluídas no grupo de alto risco.

Em estudo japonês, KAMURA et al. (1992) estabeleceram três grupos de risco para óbito em pacientes submetidas à histerectomia radical por CCU. Os autores avaliaram retrospectivamente 345 pacientes nos estádios IB, IIA e IIB e identificaram 3 variáveis anatomopatológicas no modelo múltiplo como fatores independentes para a sobrevida: número de linfonodos metastáticos, tipo histológico e diâmetro tumoral. No estudo não foram consideradas variáveis clínicas. A combinação dos fatores permitiu a estratificação das pacientes em 3 grupos, assim denominados pelos autores: prognóstico bom, intermediário e ruim. Os autores demonstraram que o estabelecimento destes três grupos prognósticos permitiu melhor avaliação da sobrevida comparado ao estadiamento clínico.

WILAILAK et al. (1993), em estudo tailandês, avaliaram de forma retrospectiva 200 casos de CCU estágio IB tratados com cirurgia radical e definiu arbitrariamente 2 grupos de risco para recorrência: baixo (sem metástase linfonodal e margem livre) e alto (com metástase linfonodal ou margem comprometida). As taxas de recorrência foram respectivamente de 8,5% e 38,9%.

Em estudo chinês retrospectivo, LAI et al. (1993) avaliaram 370 casos de tumor da cérvix nos estádios IB e II com metástase em linfonodos pélvicos tratados com cirurgia. A única variável clínica considerada no estudo foi o estadiamento, a qual não se mostrou independente na análise múltipla. Os autores estratificaram as pacientes em 3 grupos de risco para recorrência conforme o número de metástase linfonodais, o acometimento parametrial e o DNA *index*. As taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram 84,6%, 71,6% e 42,1% para os grupos de risco baixo, intermediário e alto, respectivamente.

Em estudo chinês, LIN et al. (1996) analisaram de forma retrospectiva 187 pacientes nos estádios IB a IIB submetidas a tratamento cirúrgico radical. Estabeleceram 3 grupos de risco para recorrência a partir das análises univariada e múltipla. Nenhuma variável clínica foi levada em conta no estudo. Os autores consideraram fatores de risco menores aquelas variáveis que foram significativas na análise univariada, mas não na múltipla, a saber: tipo histológico (adenocarcinoma), invasão profunda no estroma cervical (mais da metade), metástase em 3 ou mais linfonodos pélvicos e metástase linfonodal bilateralmente. Os fatores de risco maiores foram as variáveis identificadas no modelo múltiplo: tumores grandes (4 cm ou mais), embolia vascular e metástase para linfonodos ilíacos comuns. Pacientes com até 4 fatores menores ou 1 fator maior foram

consideradas de baixo risco. A presença de 2 fatores maiores definiu o grupo de risco médio e 3 fatores maiores o de alto risco. As taxas de recorrência para os grupos de baixo, médio e alto risco foram respectivamente de 7,2%, 45,2% e 85,0%.

SEVIN et al. (1996), nos Estados Unidos, reviram os prontuários de 301 pacientes com tumor nos estádios I e II que foram submetidas à histerectomia radical e estratificaram as mesmas em 3 grupos de risco para recorrência (bom, médio e ruim) conforme a profundidade de invasão, a invasão do espaço linfovascular, a presença de metástase em linfonodos e a idade. As pacientes com menos de 40 anos foram incluídas no grupo de risco bom quando a profundidade de invasão foi maior do que 6 mm sem invasão do espaço linfovascular. Com estas mesmas características anatomopatológicas, as pacientes com 40 anos ou mais foram classificadas no grupo de risco médio. As taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos para os três grupos foram 91%, 68% e 43%.

SAMLAL et al. (1997b) analisaram retrospectivamente 196 pacientes com tumor da cérvix (estádios IB e IIA) sem metástase nos linfonodos e tratadas com cirurgia radical na Holanda. Foram identificados pela análise múltipla 3 fatores anatomopatológicos independentes para recorrência, a saber: tipo histológico (adenocarcinoma), profundidade de invasão no estroma cervical (em terços) e intensidade da reação inflamatória estromal. A partir destas variáveis, os autores estratificaram as pacientes em dois grupos de risco: baixo (nenhum ou 1 fator de risco) e alto (2 ou 3 fatores). As respectivas taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram 97% e 81%. Entre as variáveis não-histopatológicas, os autores incluíram no estudo o estadiamento clínico e a radioterapia adjuvante. Na análise univariada, nenhuma das duas foi associada com a recorrência.

Complementando o estudo anterior, SAMLAL et al. (1997a), reviram os prontuários de 334 pacientes submetidas à cirurgia radical para tratamento de CCU (estádios IB e IIA), desta vez, com metástase nos linfonodos. Após análise múltipla, foram identificados como fatores independentes para óbito: o tipo histológico e a infiltração parametrial. A única variável clínica considerada no estudo, o estadiamento, não se mostrou independente na análise múltipla. Os autores estratificaram as pacientes em dois grupos de risco: baixo (carcinoma epidermóide sem infiltração do paramétrio) e alto risco (adenocarcinoma ou infiltração parametrial). A taxa de sobrevida específica em 5 anos para o grupo de baixo risco foi de 94%, em contraste com os 60% do grupo de alto risco ($p=0,003$).

YUAN et al. (1998) avaliaram retrospectivamente 443 pacientes portadoras de CCU estádios IB e IIA que foram submetidas à histerectomia radical em Taiwan. A análise múltipla identificou 3 parâmetros anatomopatológicos relacionados com a sobrevida das pacientes, a saber: metástase linfonodal, invasão profunda do estroma cervical e tumores pouco diferenciados. Os autores estabeleceram 4 grupos de risco para óbito segundo a combinação das três variáveis, os quais foram denominados de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário e alto risco. As taxas de sobrevida global em 5 anos foram respectivamente 92,5%, 77,4%, 51,7% e 35,8%. A única variável clínica que os autores consideraram foi a idade, cujo nível de significância foi marginal na análise múltipla (ponto de corte em 35 anos; $p=0,074$).

KRISTENSEN et al. (1999), em estudo norueguês, analisaram de forma retrospectiva 188 casos de CCU estágio IB tratados com cirurgia e propuseram o agrupamento das pacientes em baixo, médio e alto risco para recorrência, levando-se em

consideração a combinação de 3 parâmetros anatomopatológicos: o tamanho do tumor, a profundidade de invasão e a categorização do escore histopatológico IFG (*Invasive Front Grading*) em 2 grupos (até 8 pontos e mais do que 8 pontos). O IFG foi proposto por BRYNE et al. (1992) inicialmente para tumores de cabeça e pescoço, baseando-se em pontos atribuídos a quatro parâmetros histopatológicos (grau de queratinização, polimorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado linfocitário). No escore proposto por KRISTENSEN et al. (1999), as taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram de 100% para o baixo risco, 92% para o médio e 45% para o alto. Nenhuma variável clínica foi analisada neste estudo.

No Japão, AOKI et al. (2000), ao analisarem 59 pacientes submetidas à histerectomia radical (estádios IB a IIB) com metástase nos linfonodos, identificaram a infiltração parametrial e o número de linfonodos como fatores de risco independentes para recorrência. Os autores, através da combinação destes fatores, definiram três grupos de risco: baixo, intermediário e alto. As taxas de recorrência foram respectivamente de 0%, 34,5% e 73,3% e as taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram de 100,0%, 64,8% e 39,1%. Neste estudo, os autores incluíram na análise múltipla a idade (< 40 anos), mas não identificaram a variável como fator independente para recorrência.

1.4.2 Estratificação por pontuação (escore)

STENDAHL et al. (1979), em estudo sueco, revisaram os aspectos anatomopatológicos de 155 pacientes com CCU (estádios I a IV) e propuseram um escore baseado em 8 parâmetros. Cada um deles recebeu nota de 1 a 3 e a somatória

delas conferiu um escore chamado MGS (*Malignancy Grading System*). Dos parâmetros que compõem o escore, 4 são relativos à população de células tumorais (estrutura histológica, diferenciação em tipo celular, polimorfismo nuclear e número de mitoses) e 4 relacionados à interação tumor-hospedeiro (modo de invasão, estágio de invasão, invasão vascular e infiltrado linfoplasmocitário). Os autores estratificaram as pacientes em 2 grupos, um com 16 ou mais pontos e outro com menos. As taxas de mortalidade foram respectivamente de 33% e 8%. Em estudo posterior (STENDAHL et al. 1981), o MGS foi dividido em três grupos de risco para óbito: baixo (8 a 13 pontos), intermediário (14 a 16 pontos) e alto (17 a 24 pontos). As taxas de sobrevida em 8 anos foram respectivamente de 88%, 53% e 16%. Embora estes estudos tenham sido realizados com pacientes tratadas com radioterapia, o MGS também se mostrou eficaz na predição de recorrência em pacientes com CCU submetidas a tratamento cirúrgico (HIMMELMANN et al. 1992; GRAFLUND et al. 2002). O MGS foi simplificado posteriormente por STENDAHL et al. (1981), havendo redução do número de parâmetros analisados de 8 para 4. Este novo escore foi chamado de PI (*Partial Index*) e levou em consideração o número de mitoses, o modo de invasão, a invasão vascular e o infiltrado linfoplasmocitário. A pontuação dos parâmetros foi a mesma empregada no MGS, com exceção da invasão vascular, que recebeu peso dobrado. As pacientes com até 7 pontos foram classificadas como de baixo risco para óbito, 8 ou 9 pontos, risco intermediário e 10 pontos ou mais, alto risco. As respectivas taxas de sobrevida em 8 anos foram de 82%, 38% e 12%. WILLEN e EKLUND (1985), na Suécia, propuseram uma nova simplificação do MGS, desta vez reduzindo o número de parâmetros de 8 para

2 (invasão vascular e infiltrado linfoplasmocitário). Os autores observaram redução na sobrevida das pacientes com escores mais altos (4 ou mais pontos).

PAGNINI et al. (1980) descreveram um escore anatomopatológico após a análise retrospectiva de 125 casos de CCU tratados com cirurgia (estádios I a IV) na Itália. À semelhança do MGS, os autores atribuíram arbitrariamente pontos a 6 parâmetros histopatológicos, a saber: tipo celular do carcinoma epidermóide (1 a 3 pontos), invasão vascular (1 ou 3 pontos), profundidade de invasão (1 ou 3 pontos), infiltrado linfocitário (1 a 3 pontos), modo de disseminação (1 ou 2 pontos) e necrose (1 ou 2 pontos). Pacientes com até 12 pontos foram classificadas como de baixo risco para óbito (sobrevida em 5 anos de 82,6%), ao passo que aquelas com 13 ou mais pontos, alto risco (sobrevida em 5 anos de 35,9%).

PENGSA et al. (1990), em estudo tailandês com 218 pacientes submetidas à histerectomia radical (estádios IA a IIA), após análise dos fatores de risco associados à recorrência, propuseram um escore com 4 variáveis, a saber: idade, estadiamento, tipo celular e tamanho da lesão. As taxas de recorrência foram maiores nas pacientes com 35 anos ou menos, no adenocarcinoma, no estágio IIA e em lesões maiores do que 2 cm. Dependendo da pontuação final no escore, os autores dividiram as pacientes em 3 grupos segundo as taxas de recorrência: até 3 pontos (abaixo de 10% de recorrência), 4 ou 5 pontos (10 a 20% de recorrência) e mais do que 5 pontos (100% de recorrência). Este escore foi denominado *CASS* em virtude das letras iniciais das variáveis consideradas no escore (*C=cellular type; A=age; S=stage; S=size*).

DELGADO et al. (1990), em estudo prospectivo do GOG (*Gynecologic Oncology Group*) envolvendo 732 pacientes submetidas à histerectomia radical (estádio

IB), propuseram um escore a partir de 3 variáveis anatomopatológicas, a saber: invasão do espaço capilar linfático, tamanho do tumor e profundidade de penetração do tumor no estroma. A idade foi a única variável clínica analisada e não foi identificada com fator independente para a sobrevida. O escore foi calculado através da multiplicação dos valores das razões de função de risco (*hazard ratio*) das variáveis. A partir da pontuação no escore, as pacientes foram divididas em baixo, intermediário e alto risco, cujas taxas de recorrência foram 4,3%, 16,6% e 41,1%.

Na Alemanha, KUCERA e VAVRA (1990) analisaram retrospectivamente 171 pacientes submetidas à cirurgia radical (estádio IB) e desenvolveram um escore histopatológico com os seguintes parâmetros: grau histológico, tamanho do tumor, invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos e metástase em linfonodos. Aquelas pacientes com 6 pontos ou mais apresentaram maiores taxas de óbito em relação ao grupo com menos de 6 pontos.

Em um estudo chinês, analisando retrospectivamente 702 pacientes submetidas a histerectomia radical nos estádios IB a IIIA, NG et al. (1992) estabeleceram um escore, considerando 2 variáveis clínicas (idade e estadiamento) e 8 variáveis anatomopatológicas (tipo histológico, grau histológico, número de linfonodos metastáticos, acometimento vaginal, invasão do corpo do útero, invasão do paramétrio, embolização vascular e margens cirúrgicas). Cada variável recebeu pontuação (1 a 5), dependendo de critérios arbitrários estabelecidos pelos autores e a soma das pontuações constituiu o escore final. As variáveis que receberam as maiores pontuações foram: idade abaixo de 31 anos (4 pontos), estágio clínico IIB ou IIIA (4 pontos), número de linfonodos metastáticos (até 2 linfonodos = 4 pontos; 3 ou mais = 5 pontos) e tumores

pouco diferenciados (5 pontos). As pacientes com escore de até 12 pontos foram consideradas de baixo risco para recorrência (taxa de 10,5%), ao passo que aquelas com 13 ou mais pontos, alto risco (taxa de 41,1%).

HIMMELMANN et al. (1992) estudaram, de forma prospectiva, 92 pacientes com CCU (estádios IA1 a IIA) que foram tratadas cirurgicamente na Suécia. Os autores aplicaram, neste grupo de pacientes, o escore proposto anos antes por STENDAHL et al. (1979), o MGS, antes do tratamento cirúrgico. Observou-se boa associação do escore com o estadiamento, com a frequência de metástases nos linfonodos e com a recorrência da doença.

HAGEN et al. (1994), em estudo norueguês, propuseram um escore para prever a recorrência de 75 pacientes submetidas à histerectomia radical. O escore foi baseado em quatro parâmetros (estádio, presença de metástase linfonodal, grau de diferenciação, invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos e margens cirúrgicas) e foi capaz de estratificar as pacientes em dois grupos de risco para recorrência: um com até 2 pontos e outro com 3 ou mais. As taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram respectivamente de 94% e 75% ($p < 0,02$).

Em estudo retrospectivo chinês, LAI et al. (1999) estabeleceram um escore em 891 pacientes portadoras de CCU estádios IB e II, submetidas a tratamento cirúrgico radical. Das 12 variáveis consideradas na análise univariada, apenas 2 eram clínicas (idade e estadiamento) e as demais eram anatomopatológicas. A idade não mostrou significância estatística em relação à sobrevida livre de doença. A partir do modelo múltiplo, foi construído um escore com as seguintes variáveis: estadiamento clínico, profundidade de invasão no estroma cervical, tamanho do tumor, grau de diferenciação e

DNA *index*. A cada variável foi atribuída uma pontuação, dependendo do coeficiente de regressão da análise múltipla. As pacientes foram estratificadas em 3 grupos de risco para recorrência, dependendo da pontuação no escore: até 3 pontos (baixo risco), 6 a 21 (risco intermediário) e mais do que 21 (alto risco). A sobrevida livre de doença em 5 anos foi respectivamente de 94,6%, 82,7% e 62,3%.

Recentemente, em estudo sueco, GRAFLUND et al. (2002) reavaliaram o papel dos escores histopatológicos propostos por STENDAHL et al. (1979, 1981) (MGS e PI) e por BRYNE et al. (1992) (IFG) na predição de recorrência em pacientes submetidas à histerectomia radical por carcinoma epidermóide do colo do útero estádios I ou II (172 casos). Os autores observaram que os três escores conseguiram predizer a sobrevida livre de doença neste grupo de pacientes.

Ao rever a literatura, fica evidente a carência de estudos que levem em consideração não apenas os fatores anatomopatológicos, mas também outros fatores para a estratificação das pacientes em grupos de risco para recorrência no CCU em estádios iniciais. Além disso, nenhum destes estudos foi realizado na população brasileira, que possui características sociodemográficas e de acesso a serviços médicos diferentes das de países desenvolvidos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Em pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios IB e IIA (FIGO) e que foram submetidas à histerectomia radical e dissecação linfonodal pélvica, pretende-se :

1. Avaliar os fatores relacionados à recorrência da doença, levando-se em consideração não apenas variáveis anatomopatológicas, mas também sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento.
2. Propor um escore capaz de estratificar as pacientes em grupos de risco para recorrência.

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, estádios IB e IIA, no período de 1980 a 1997 e submetidas a tratamento cirúrgico radical.

Os critérios estabelecidos para a inclusão das pacientes no estudo foram: 1) Comprovação histológica de carcinoma; 2) Ausência de qualquer tratamento prévio à cirurgia, salvo traquelectomia (conização) para diagnóstico; 3) Realização de tratamento cirúrgico por histerectomia radical níveis II ou III de Piver-Rutledge (PIVER et al. 1974) e dissecação linfonodal pélvica.

3.2 METODOLOGIA

Os registros das pacientes foram obtidos a partir do banco de dados disponível no Departamento de Ginecologia destinado ao estudo multicêntrico mundial da FIGO (*Annual Report*) e a partir dos livros de registros do Serviço de Arquivos Médicos e Estatística (SAME) do hospital. Nestes bancos de dados foram selecionadas todas as pacientes em que constava nos registros histerectomia radical como forma de tratamento. Desta forma, foram selecionadas 406 pacientes para o estudo.

Os prontuários foram pesquisados no SAME e as informações foram coletadas em um formulário específico (ANEXOS), previamente padronizado, contendo

informações sociodemográficas, clínicas, dados relacionados ao tratamento e dados anatomopatológicos, além de informações a respeito do acompanhamento das pacientes.

Após a revisão dos prontuários, verificou-se que 12 pacientes já tinham tratamento prévio à admissão (radioterapia em 10 casos, quimioterapia em 1 caso e histerectomia radical realizada em outro serviço em 1 caso) e em outros 10 casos as pacientes haviam sido submetidas a tratamento cirúrgico inadequado (histerectomia radical sem a dissecação linfonodal pélvica em 3 casos, histerectomia simples em 6 casos e histerectomia vaginal em 1 caso). Foram, ainda, identificadas 83 pacientes com estadiamento clínico diferente ao do interesse deste estudo, a saber: 1A (48 casos), 2B (26 casos), 3B (5 casos) e 4A (4 casos). O laudo anatomopatológico não revelou carcinoma invasor do colo do útero em mais 23 casos (cervicite em 7, carcinoma *in situ* em 13, carcinoma do endométrio em 2 e carcinoma verrucoso em 1). Sendo assim, dos 406 casos selecionados inicialmente, foram excluídos 128, fazendo com que a população analisada neste estudo fosse composta por 278 pacientes.

3.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis dependentes do estudo são a recorrência da doença e o tempo até a recorrência, cujas definições abaixo se seguem. As variáveis independentes podem ser vistas no QUADRO 1.

1. **Recorrência da doença:** retorno da doença, loco-regionalmente ou à distância, em paciente cujo acompanhamento pós-terapêutico não mostrava tumor em atividade. Considerou-se 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 (exemplo: metástase pulmonar, bloco linfonodal retroperitoneal, detecção ao exame físico de massa pélvica comprovadamente não identificada em exames prévios).
2. **Tempo até a recorrência:** considerado o 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, a data final considerada foi a data da última visita ao hospital ou da última informação obtida pelo SAME.

QUADRO 1 - Variáveis independentes do estudo.

<i>Tipo de Variáveis</i>	<i>Variáveis</i>	<i>Descrição</i>
<i>Sóciodemográficas e de estilo de vida</i>	<i>Sociodemográficas</i>	<i>idade, cor, estado civil, escolaridade</i>
	<i>Estilo de vida</i>	<i>etilismo, tabagismo</i>
<i>Clínicas</i>	<i>Relacionadas aos sintomas</i>	<i>presença de sintomas, número de sintomas, duração dos sintomas, sangramento, dor, secreção, odor, emagrecimento, prurido</i>
	<i>Clínico-ginecológicas</i>	<i>estadiamento clínico, antecedentes menstruais (menopausa, menarca), antecedentes sexuais (idade à primeira relação, número de parceiros sexuais), antecedentes obstétricos (número de gestações, partos e abortos prévios), uso de contraceptivo oral, gravidez durante a doença, dados antropométricos (índice de massa corporal)</i>
	<i>Relacionadas ao hemograma pré-operatório</i>	<i>hemoglobina, leucopenia, leucocitose, neutropenia, neutrofilia, linfopenia (absoluta e relativa), linfocitose, presença linfócitos atípicos, monocitose, eosinofilia, basofilia, plaquetas</i>
<i>Terapêuticas</i>	<i>Relacionadas ao tratamento cirúrgico</i>	<i>tempo de espera para a cirurgia, tipo de histerectomia radical, tempo cirúrgico, hemotransfusão peri-operatória, conservação dos ovários</i>
	<i>Relacionadas à radioterapia adjuvante</i>	<i>emprego da radioterapia adjuvante (sim e não), tipo de radioterapia empregada, intervalo entre a cirurgia e a radioterapia, dose de braquiterapia, dose de teleterapia, duração da teleterapia</i>
<i>Anatomopatológicas</i>	<i>Macroscópicas</i>	<i>aspecto macroscópico do tumor, local do tumor (exo e endocérvice), comprometimento do canal cervical, tamanho do tumor, invasão do corpo do útero, comprometimento da vagina</i>
	<i>Microscópicas</i>	<i>tipo histológico, grau de diferenciação, profundidade de invasão no estroma cervical, invasão do miométrio, invasão do endométrio, metástase no ovário, margens cirúrgicas, comprometimento do paramétrio, metástase nos linfonodos ilíaco-obturatórios (sim e não), número de linfonodos metastáticos, lateralidade dos linfonodos metastáticos</i>

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram armazenadas em um banco de dados informatizado e posteriormente analisadas por *software* estatístico (*Statistical Package for Social Science – SPSS for Windows*, versão 10.0).

A caracterização da população do estudo, do tratamento realizado, dos resultados anatomopatológicos e do seguimento das pacientes foi feita por meio de estatística descritiva (média e desvio-padrão, mediana, porcentagens).

A sobrevida livre de doença, para cada uma das variáveis, foi calculada empregando-se o estimador produto limite de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER 1958), usando o teste de *log rank* para a comparação entre as curvas. Foram selecionadas para o modelo de riscos proporcionais de COX (1972) todas as variáveis com nível descritivo do teste de até 25% na análise de Kaplan-Meier.

A seguir foram feitas as análises univariada e múltipla empregando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Para a análise múltipla, utilizou-se a estratégia de modelagem *stepwise forward selection*, onde, a partir da variável mais significativa da análise univariada, foram acrescentadas as outras, uma a uma, em ordem decrescente. A variável permaneceu no modelo múltiplo quando foi estatisticamente significativa. A proporcionalidade dos riscos foi avaliada através dos gráficos $\ln - \ln [S(t)]$ para cada uma das variáveis. Para todas, os riscos foram proporcionais. A medida de risco estimada foi a razão das funções de risco (*hazard ratio - HR*), que é a exponencial dos coeficientes de regressão do modelo múltiplo de Cox.

A confecção do escore para avaliar o risco de recorrência (Escore Preditivo de Recorrência – EPR) foi feita através dos valores dos coeficientes de regressão (β) estimados para cada uma das variáveis independentes do modelo de Cox. 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 a um escore final (EPR).

Para verificar se a porcentagem de recorrência de doença aumentou conforme os pontos do escore, aplicou-se o teste do qui-quadrado de tendência linear (SILVA 1999).

A definição dos grupos de risco foi baseada nas porcentagens de recorrência. Pontuações com menos de 10% de recorrência foram englobadas no grupo de baixo risco, entre 10% e 30% no grupo de risco intermediário e mais de 30% no grupo de alto risco. Esta divisão foi fundamentada nas porcentagens de recorrência encontradas em estudos prévios a este (ALVAREZ et al. 1989; PENGSA et al. 1990; DELGADO et al. 1990; NG et al. 1992; WILAILAK et al. 1993; BENEDET et al. 2001).

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 358/01, de 30/10/2001). O pesquisador comprometeu-se em manter sigilo sobre a identificação das pacientes.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

A casuística deste estudo foi composta por 278 pacientes, das quais 252 (90,6%) foram estadiadas segundo os critérios da FIGO como IB e 26 como IIA (9,4%). A idade das pacientes variou de 18 a 72 anos, com média de 44 anos (dp=10,1), a maioria era da raça branca (75,9%) e com escolaridade abaixo da superior (79,6%) ou nenhuma escolaridade (17,6%). Um quarto das pacientes encontrava-se no período pós-menopausal, com a idade da menopausa variando entre 27 e 58 anos (média e mediana=48 anos; dp=4,8).

A maioria das pacientes apresentava relacionamento conjugal estável: 76,7% eram casadas, 11,2% viúvas, 6,2% solteiras e 5,8% separadas. Em relação aos antecedentes sexuais, as idades média e mediana à primeira relação foram 18 anos (dp=3,1), e o número médio de parceiros sexuais foi 1,7 por paciente (dp=1,3; mediana=1), variando de 1 a 10. Quanto ao passado obstétrico, os números médios de gestações, partos e abortos por paciente foram respectivamente 5,4 (dp=3,6), 4,5 (dp=3,2) e 0,9 (dp=1,3). As respectivas medianas foram 5,0 , 4,0 e 1,0.

Em relação aos sintomas, a maioria das mulheres era sintomática à admissão (88,4%). A frequência de sintomas foi: sangramento (74,5%), secreção vaginal (39,3%), dor pélvica ou dispareunia (24,4%), odor vaginal (17,8%), emagrecimento (4,7%) e prurido vulvovaginal (3,3%). A duração média dos sintomas foi 8,8 meses, variando de 20 dias a 180 meses (dp=15,2 ; mediana=5 meses).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO

O diagnóstico foi estabelecido por biópsia incisional em 90,6% das vezes. No restante dos casos, o diagnóstico foi feito por conização. O padrão de histerectomia radical utilizada com maior frequência foi a do tipo III de Piver-Rutledge (97,1%) e as demais histerectomias foram do tipo II. O número médio de linfonodos dissecados por cirurgia foi de 19,6 (dp=8,6; mediana=19,0). A duração média do ato operatório foi 371 minutos (dp=89,2; mediana=360 minutos), variando de 180 a 640 minutos. Foi necessária hemotransfusão durante a cirurgia ou no período pós-operatório em 193 pacientes (69,4%), variando o volume transfundido de 300 a 3.500 ml (média=970 ml; dp=561,2; mediana=1000 ml). Durante a cirurgia, um ou os dois ovários foram conservados aproximadamente em um quarto das vezes.

A radioterapia adjuvante foi empregada em 103 pacientes (37,1%) em virtude de fatores anatomopatológicos adversos, como presença de metástase linfonodal, invasão do paramétrio e margem cirúrgica comprometida ou exígua, entre outros. Em 79 casos utilizou-se a teleterapia associada à braquiterapia (76,7%), em 16, a braquiterapia isolada (15,5%) e em 8, a teleterapia isolada (7,8%). A dose de teleterapia adjuvante empregada variou de 540 a 6040 cGy, com mediana de 4500 cGy (média=4650 cGy; dp=865). A técnica da braquiterapia adjuvante 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 (média=5250 cGy; dp=800; mediana=5000 cGy). A partir de 1992, se passou a utilizar a técnica de HDR (*high dose rate*), cuja dose variou de 1500 a 3200 cGy

(média=2300 cGy; dp=320; mediana=2400 cGy). O tempo mediano transcorrido entre a cirurgia e o início da radioterapia foi de 36 dias, variando desde 13 até 144 dias (média=42,8 dias; dp=26,1). Em nenhum caso a radioterapia foi associada à quimioterapia.

4.3 CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

O tipo histológico mais comum foi o carcinoma epidermóide (79,9%), seguido pelo adenocarcinoma (16,5%), carcinoma adenoescamoso (2,5%) e carcinoma indiferenciado (1,1%). Os tumores foram bem diferenciados em 26,5% dos casos, moderadamente diferenciados em 60,5%, pouco diferenciados em 11,9% e indiferenciados em 1,1%. Os tamanhos médio e mediano dos tumores foram 3 cm, variando de 0,7 a 9 cm (dp=1,5).

Os linfonodos ilíaco-obturatórios estavam comprometidos em 41 casos, o que corresponde à frequência de metástase linfonodal de 14,7%. O número de linfonodos metastáticos por paciente variou de 1 a 20, sendo a maioria dos casos com 1 ou 2 linfonodos (80,5%).

O paramétrio estava infiltrado pelo tumor em 7 casos (2,5%). Considerou-se acometimento parametrial a presença de invasão direta do mesmo ou a presença de metástase em linfonodo parametrial. As margens cirúrgicas estavam acometidas em 4,3% das pacientes.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DO SEGUIMENTO :

O tempo de seguimento das pacientes variou de 1 a 253 meses, com mediana de 96,5 meses (média=94,0; dp=58,7). Foram registradas 41 recorrências da doença (14,7%), sendo 23 em topografia pélvica (56,1%), 9 à distância (21,9%), 7 simultaneamente pélvico e à distância (17,1%) e 2 em local ignorado (4,9%). Dos casos em que houve recorrência, em 29 (70,7%) não havia metástase nos linfonodos pélvicos. A comprovação histopatológica da recorrência foi realizada em 26 pacientes (63,4%). O tempo para a recorrência variou de 2,4 a 96,5 meses, com mediana de 21,9 meses (média=27,8 meses; dp=22,8).

Ocorreram 28 óbitos (10,1%), dos quais 23 pelo câncer. Dos casos de morte por câncer, 20 foram causadas diretamente pelo tumor e 3 pelo tratamento (1 óbito pós-operatório por infecção e 2 por seqüelas actínicas).

4.5 ANÁLISE PELO ESTIMADOR PRODUTO LIMITE DE KAPLAN-MEIER

4.5.1 Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida

Deste grupo de variáveis (TABELA 1), nenhuma mostrou diferença nas curvas de sobrevida livre de doença, mas foram selecionadas a idade e a cor para o modelo de Cox.

TABELA 1 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis sociodemográficas e de estilo de vida.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Idade	35 anos ou mais	234	86,9	0,235 **
	Menos de 35 anos	42	78,3	
	Até 50 anos	199	87,3	0,163 **
	Mais de 50 anos	77	81,8	
Cor	Branco	209	87,6	0,236 **
	Não-branco	67	79,6	
Estado civil	Casado	196	86,6	0,971
	Não-casado	60	86,7	
Escolaridade	Sem instrução	43	87,3	0,976
	1º grau	181	85,6	
	2º grau	17	80,4	
	Superior	7	85,7	
Etilismo	Não	233	85,1	0,594
	Sim: atual	5	100,0	
	Sim: passado	1	100,0	
Tabagismo	Não	154	84,1	0,261
	Sim: atual	81	87,3	
	Sim: passado	1	100,0	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

4.5.2 Variáveis clínicas

Nenhuma variável relacionada aos sintomas (TABELA 2) mostrou-se estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida e nenhuma delas foi selecionada para o modelo múltiplo. Em relação às variáveis clínico-ginecológicas (TABELA 3), apenas o número de gestações prévias mostrou significância estatística na análise de Kaplan-Meier. Para o modelo de Cox, também foram selecionados o status de menopausa, o número de partos prévios e o índice de massa corpórea.

Apresentaram diferença nas curvas de sobrevida a eosinofilia relativa (mais de 10%) e a basofilia relativa (mais de 1%) entre as variáveis relacionadas ao hemograma pré-operatório (TABELA 4). Deste grupo de variáveis, também foram selecionadas para o modelo de Cox a linfopenia absoluta, a linfopenia relativa e a atipia linfocitária.

TABELA 2 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas aos sintomas.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Sintomatologia	Não	32	86,8	0,905
	Sim	241	85,4	
Número de sintomas	1	117	85,1	0,432
	2	69	82,8	
	3	36	87,8	
	4	18	100,0	
	5	3	66,6	
Duração dos sintomas	até 6 meses	148	85,9	0,886
	mais de 6 meses	70	87,3	
	até 12 meses	190	85,5	0,620
	mais de 12 meses	28	91,9	
Sangramento	Não	69	84,2	0,645
	Sim	204	86,1	
Dor	Não	206	85,7	0,642
	Sim	67	85,2	
Secreção	Não	166	84,4	0,280
	Sim	107	87,6	
Odor	Não	225	85,3	0,610
	Sim	48	87,5	
Emagrecimento	Não	260	85,5	0,764
	Sim	13	87,5	
Prurido	Não	264	85,9	0,573
	Sim	9	77,7	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

TABELA 3 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis clínico-ginecológicas.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Estadiamento (FIGO)	IB	250	85,0	0,270
	IIA	26	91,4	
Menopausa	Não	201	86,6	0,084 **
	Sim	67	81,7	
Menarca	até 13 anos	145	83,9	0,353
	mais de 13 anos	100	87,0	
Idade à primeira relação sexual	até 18 anos	143	86,5	0,421
	mais de 18 anos	82	84,1	
Número de parceiros sexuais	até 2 parceiros	154	86,5	0,902
	mais de 2	30	83,9	
Gestações prévias	Não	5	100,0	0,346
	Sim	265	85,1	
	até 4 gestações	129	90,7	0,008 **
	mais de 4	141	80,3	
Partos prévios	Não	8	85,7	0,775
	Sim	262	85,4	
	até 4 partos	166	88,2	0,077 **
	mais de 4 partos	104	80,6	
Abortos prévios	Não	126	86,5	0,471
	Sim	144	84,6	
Contraceptivo oral	Não	73	89,5	0,290
	Sim: atual	29	77,7	
	Sim: passado	64	81,6	
Gravidez (durante a doença)	Não	269	85,7	0,999
	Sim	7	85,7	
IMC (magreza)	Sim (abaixo de 20)	26	79,0	0,626
	Não (20 ou mais)	197	85,6	
(sobrepeso)	Não (até 25)	130	86,5	0,111 **
	Sim (acima de 25)	93	82,6	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

IMC: índice de massa corpórea

TABELA 4 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas ao hemograma pré-operatório.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Hemoglobina	< 10 g%	18	87,8	0,758
	10 g% ou mais	251	85,6	
Leucopenia	Não (3500 ou mais /mm3)	5	85,4	0,455
	Sim (menos de 3500 /mm3)	261	100,0	
Leucocitose	Não (até 10.000 /mm3)	228	85,0	0,583
	Sim (mais de 10.000 /mm3)	38	88,3	
Neutropenia	Não (1500 ou mais /mm3)	262	85,3	0,518
	Sim (menos de 1500 /mm3)	3	100,0	
Neutrofilia	Não (até 7000 / mm3)	237	86,1	0,485
	Sim (mais de 7000 /mm3)	28	80,0	
Linfocitose	Não (até 3500 /mm3)	243	85,4	0,935
	Sim (mais de 3500 /mm3)	22	86,4	
Linfopenia absoluta	Não (1500 ou mais /mm3)	213	86,8	0,159 **
	Sim (menos de 1500 /mm3)	52	80,2	
Linfopenia relativa	Não (15% ou mais)	251	86,5	0,061 **
	Sim (menos de 15%)	14	67,1	
Linfócitos atípicos	Não	235	84,8	0,229 **
	Sim	20	94,1	
Monocitose	Não (até 600 /mm3)	221	84,9	0,806
	Sim (mais de 600 /mm3)	44	88,1	
Eosinofilia absoluta	Não (até 500 /mm3)	209	87,0	0,273
	Sim (mais de 500 /mm3)	56	79,8	
Eosinofilia relativa	Não (até 10%)	235	87,4	0,045 **
	Sim (mais de 10%)	30	72,3	
Basofilia relativa	Não (até 1% de basófilos)	260	86,6	0,001 **
	Sim (mais de 1%)	5	30,0	
Plaquetas	Até 400.000	234	85,5	0,675
	Mais de 400.000	25	85,6	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada
** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

4.5.3 Variáveis terapêuticas

Entre as variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico (TABELA 5), nenhuma variável mostrou diferença na sobrevida. Porém, o tempo de espera para a cirurgia foi selecionado para o estudo múltiplo.

Das variáveis relacionadas à radioterapia adjuvante (TABELA 6), a dose de teleterapia e o tempo de duração da radioterapia mostraram diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida. Além destas duas variáveis, nenhuma outra deste grupo foi selecionada para o modelo de Cox.

TABELA 5 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n</i> *	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Tempo de espera para a cirurgia	Até 30 dias	134	90,2	0,065 **
	Mais de 30 dias	142	81,3	
Tipo de histerectomia radical	Nível 2	8	87,5	0,984
	Nível 3	268	85,6	
Tempo cirúrgico	Até 360 minutos	138	88,4	0,340
	Mais de 360 minutos	134	83,3	
Hemotransfusão peri-operatória	Não	83	89,4	0,387
	Sim	193	84,0	
Preservação do ovário	Não	201	85,2	0,905
	Sim	64	84,8	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

TABELA 6 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis relacionadas à radioterapia pós-operatória.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Radioterapia adjuvante	Não	168	83,0	0,305
	Sim	103	89,5	
Tipo de radioterapia adjuvante empregada	Braquiterapia	16	92,9	0,711
	Teleterapia	8	85,7	
	Braqui + teleterapia	79	89,3	
Intervalo entre a cirurgia e a radioterapia	Até 30 dias	38	88,7	0,874
	Mais de 30 dias	59	88,9	
	Até 45 dias	68	89,0	0,816
	Mais de 45 dias	29	88,7	
Dose de LDR	Menos de 5000	7	83,3	0,906
	5000 ou mais	32	87,1	
Dose de HDR	Menos de 2400	17	94,1	0,764
	2400 ou mais	36	91,0	
Dose de teleterapia	Menos de 5000	55	97,8	0,003 **
	5000 ou mais	32	77,1	
Duração da radioterapia	Até 60 dias	67	93,5	0,005 **
	Mais de 60 dias	29	77,7	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

LDR: low dose rate

HDR: high dose rate

4.5.4 Variáveis anatomopatológicas

Nenhuma das variáveis macroscópicas (TABELA 7) mostrou diferença significativa nas curvas de sobrevida. Neste grupo de variáveis, nenhuma foi selecionada para a análise múltipla.

Das variáveis microscópicas (TABELA 8), diferenças significativa entre as curvas de sobrevida foram observadas na profundidade de invasão no estroma cervical, na presença de metástase em linfonodos pélvicos, no número de linfonodos metastáticos e na lateralidade dos linfonodos acometidos. Além destas, a invasão do endométrio, a invasão parametrial e a margem cirúrgica comprometida também foram selecionadas para o modelo de Cox.

Em resumo, através da comparação das curvas de sobrevida livre de doença pelo *log rank*, foram identificadas 9 variáveis estatisticamente associadas à recorrência, a saber: número de gestações ($p=0,008$), eosinofilia relativa ($p=0,045$) e basofilia ($p=0,001$) no hemograma pré-operatório, dose de teleterapia adjuvante ($p=0,003$), duração da radioterapia adjuvante ($p=0,005$), profundidade de invasão no estroma cervical ($p=0,022$), presença de metástase em linfonodos ilíaco-obturatórios ($p=0,013$), número de linfonodos metastáticos ($p=0,016$) e lateralidade dos linfonodos metastáticos ($p=0,030$).

TABELA 7 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis anatomopatológicas macroscópicas.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n</i> *	<i>Sobrevida livre</i> (Prob. em 5 anos - %)	<i>p</i> (log rank)
Aspecto do tumor	Vegetante	98	82,5	0,635
	Ulcerado	109	87,2	
	Ambos	50	84,8	
Local do tumor	Exocérvice	61	85,7	0,965
	Endocérvice	38	87,4	
	Ambos	149	85,4	
Comprometimento do canal cervical	Não	61	85,7	0,821
	Sim	187	85,8	
Tamanho do tumor	Até 3 cm	116	85,3	0,812
	Mais de 3 cm	83	82,2	
	Até 4 cm	166	84,2	0,978
	Mais de 4 cm	33	82,8	
Invasão do corpo do útero	Não	229	85,5	0,416
	Sim	35	84,3	
Comprometimento da vagina	Não	242	86,4	0,347
	Sim	30	81,7	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

TABELA 8 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo as variáveis anatomopatológicas microscópicas.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>n*</i>	<i>Sobrevida livre</i> <i>(Prob. em 5 anos - %)</i>	<i>p</i> <i>(log rank)</i>
Tipo histológico	Epidermóide	220	86,1	0,425
	Adenocarcinoma	46	86,0	
	Adenoescamoso	7	64,2	
	Indiferenciado	3	100,0	
	Epidermóide	220	86,1	0,988
	Não-epidermóide	56	84,1	
Grau de diferenciação	Bem diferenciado	49	81,3	0,740
	Moderadamente diferenciado	111	88,0	
	Pouco diferenciado	22	86,1	
	Indiferenciado	3	100,0	
Profundidade de invasão no estroma do colo	até 10 mm	51	88,6	0,553
	Mais de 10 mm	75	82,1	
	até 18 mm	87	90,3	0,022 **
	Mais de 18 mm	39	73,2	
Invasão do miométrio	Não	236	85,5	0,749
	Sim	13	80,8	
Invasão do endométrio	Não	236	85,5	0,133 **
	Sim	12	75,0	
Metástase em ovário	Não	275	85,6	0,699
	Sim	1	100,0	
Margens cirúrgicas	Livres	257	86,9	0,079 **
	Comprometidas	12	72,7	
Paramétrio	Sem acometimento	119	90,7	0,190 **
	Acometido	7	66,6	
Metástase em linfonodos ilíaco-obturatórios	Não	236	87,1	0,013 **
	Sim	40	77,4	
Número de linfonodos metastáticos (pélvicos)	0	236	87,2	0,016 **
	1 ou 2	32	78,4	
	3 ou mais	8	75,0	
Lateralidade dos linfonodos metastáticos	Unilateral	29	80,1	0,030 **
	Bilateral	9	66,6	

* Excluídas as pacientes com informação ignorada

** Variáveis selecionadas para o modelo do Cox

4.6 ANÁLISE PELO MODELO DE COX

A TABELA 9 mostra a análise univariada de Cox bem como a ordem de entrada das variáveis na modelagem múltipla (*stepwise forward selection*).

A análise múltipla (TABELA 10) identificou as seguintes variáveis como fatores independentes para a recorrência da doença: idade ($HR=3,71$; $IC95\%=1,48-9,32$), status de menopausa ($HR=2,21$; $IC95\%=1,05-4,65$), número de gestações ($HR=2,64$; $IC95\%=1,28-5,45$), linfopenia relativa ($HR=3,08$; $IC95\%=1,04-9,13$), basofilia relativa ($HR=7,08$; $IC95\%=1,59-31,59$) e número de linfonodos metastáticos (1 ou 2 linfonodos: $HR=2,49$; $IC95\%=1,04-6,00$; 3 ou mais linfonodos: $HR=5,53$; $IC95\%=1,86-16,43$) (TABELA 10).

Como a eosinofilia ficou muito próxima do limite de significância estatística quando ajustada pelas variáveis anteriormente citadas ($p=0,074$), decidiu-se, a título de experiência, excluir a basofilia do modelo e, no seu lugar, incluir a eosinofilia. Neste novo modelo (TABELA 11), a eosinofilia assumiu independência na análise, sem prejuízo da significância estatística das outras variáveis. Para efeito comparativo, foram propostos 3 modelos de análise, um com a basofilia (TABELA 10), outro com a eosinofilia (TABELA 11) e um terceiro incluindo as duas variáveis (TABELA 12).



TABELA 9 - Análise univariada do modelo de Cox.

<i>Tipo de Variável</i>	<i>Variável</i>	<i>p</i>	<i>HR (bruta)</i>	<i>Ordem de entrada no modelo</i>
<i>Variáveis sócio-demográficas</i>	Idade (> 50 anos)	0,167	1,58	18°
	Idade (< 35 anos)	0,239	1,59	20°
	Cor (branco versus não branco)	0,240	1,50	21°
<i>Variáveis Clínicas</i>	Basofilia (mais de 1%) *	0,006	7,78	1°
	Número de gestações (> 4)	0,011	2,42	4°
	Eosinofilia relativa (> 10%) *	0,051	2,18	9°
	Linfopenia relativa (< 15%) *	0,072	2,60	11°
	Número de partos (> 4)	0,080	1,75	12°
	Menopausa	0,088	1,77	13°
	Índice de massa corpórea (> 25)	0,115	1,72	15°
	Linfopenia absoluta (<1500 linfócitos) *	0,163	1,68	17°
	Linfócitos atípicos	0,255	0,31	22°
<i>Variáveis anatomopatológicas</i>	Metástase em linfonodos ilíaco-obturatórios	0,016	2,36	5°
	N° de linfonodos metastáticos (1-2 / ≥3)	0,024	1,95 / 3,71	6°
	Profundidade de invasão (>18 mm)	0,028	2,83	7°
	Lateralidade dos linfonodos metastáticos	0,041	3,44	8°
	Margens cirúrgicas (comprometidas)	0,090	2,46	14°
	Infiltração endometrial	0,143	2,18	16°
	Acometimento parametrial	0,207	2,61	19°
<i>Variáveis relacionadas ao tratamento</i>	Dose de teleterapia (> 5000 cGy)	0,008	5,80	2°
	Duração da radioterapia (> 60 dias)	0,011	4,76	3°
	Tempo de espera para cirurgia (> 30 dias)	0,069	1,84	10°

* No hemograma pré-operatório

HR: hazard ratio

TABELA 10 - Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a basofilia no modelo.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>HR (bruta)</i>	<i>HR (ajustada)</i>	<i>IC_{95%} (HR ajustada)</i>
Idade	35 anos ou mais	1	1	1,48 - 9,32
	Menos de 35 anos	1,59	3,71	
Menopausa	Não	1	1	1,05 - 4,65
	Sim	1,77	2,21	
Gestações	Até 4	1	1	1,28 - 5,45
	Mais que 4	2,42	2,64	
Número de linfonodos metastáticos	0	1	1	1,04 - 6,00 1,86 - 16,43
	1 ou 2	1,95	2,49	
	3 ou mais	3,71	5,53	
Linfopenia relativa (*1)	Não	1	1	1,04 - 9,13
	Sim	2,60	3,08	
Basofilia relativa (*2)	Não	1	1	1,59 - 31,59
	Sim	7,78	7,08	

HR: Hazard ratio IC95%: intervalo de confiança de 95%

(*1) Linfopenia relativa: menos de 15% de linfócitos no hemograma (pré-operatório)

(*2) Basofilia relativa: mais de 1% de basófilos no hemograma (pré-operatório)

TABELA 11 - Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a eosinofilia no modelo.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>HR (bruta)</i>	<i>HR (ajustada)</i>	<i>IC_{95%} (HR ajustada)</i>
Idade	35 anos ou mais	1	1	1,48 - 9,10
	Menos de 35 anos	1,59	3,67	
Menopausa	Não	1	1	1,04 - 4,60
	Sim	1,77	2,19	
Gestações	Até 4	1	1	1,21 - 5,13
	Mais que 4	2,42	2,50	
Número de linfonodos metastáticos	0	1	1	1,21 - 6,91 2,10 - 19,53
	1 ou 2	1,95	2,90	
	3 ou mais	3,71	6,41	
Linfopenia relativa (*1)	Não	1	1	1,13 - 10,02
	Sim	2,60	3,37	
Eosinofilia relativa (*2)	Não	1	1	1,07 - 5,50
	Sim	2,18	2,43	

HR: Hazard ratio IC95%: intervalo de confiança de 95%

(*1) Linfopenia relativa: menos de 15% de linfócitos no hemograma (pré-operatório)
(*2) Eosinofilia relativa: mais de 10% de eosinófilos no hemograma (pré-operatório)

TABELA 12 - Análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, considerando a basofilia e a eosinofilia no modelo.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>HR (bruta)</i>	<i>HR (ajustada)</i>	<i>IC_{95%} (HR ajustada)</i>
Idade	35 anos ou mais	1	1	1,53 - 9,59
	Menos de 35 anos	1,59	3,83	
Menopausa	Não	1	1	1,06 - 4,73
	Sim	1,77	2,37	
Gestações	Até 4	1	1	1,20 - 5,10
	Mais que 4	2,42	2,47	
Número de linfonodos metastáticos	0	1	1	1,02 - 6,20 2,11 - 19,44
	1 ou 2	1,95	2,51	
	3 ou mais	3,71	6,41	
Linfopenia relativa (*1)	Não	1	1	1,14 - 10,12
	Sim	2,60	3,40	
Basofilia relativa (*2)	Não	1	1	1,11 - 25,48
	Sim	7,78	5,31	
Eosinofilia relativa (*3)	Não	1	1	0,93 - 4,97
	Sim	2,18	2,15	

HR: Hazard ratio IC95%: intervalo de confiança de 95%

(*1) Linfopenia relativa: menos de 15% de linfócitos no hemograma (pré-operatório)
(*2) Basofilia relativa: mais de 1% de basófilos no hemograma (pré-operatório)
(*3) Eosinofilia relativa: mais de 10% de eosinófilos no hemograma (pré-operatório)

4.7 ESCORE PREDITIVO DE RECORRÊNCIA (EPR)

Foram confeccionados, inicialmente, 3 escores a partir dos modelos múltiplos apresentados anteriormente, denominados EPR-1, EPR-2 e EPR-3.

Não se pôde calcular escore em 22 casos por não haver informação no prontuário a respeito de dados do hemograma e/ou do número de gestações e/ou do status de menopausa. Neste grupo de pacientes excluídos, a recorrência da doença foi observada em 2 pacientes.

O QUADRO 2 mostra as amplitudes dos coeficientes de regressão (β) utilizadas para a atribuição de pontos nos escores e o QUADRO 3 resume os valores atribuídos a cada uma das variáveis nos escores EPR-1, EPR-2 e EPR-3.

A TABELA 13 resume as porcentagens de recorrências segundo as diversas pontuações obtidas nos três escores. O valor do escore variou de 0 a 5 no EPR-1 e no EPR-2 e de 0 a 6 no EPR-3. O aumento na pontuação determinou aumento progressivo da frequência de recorrência da doença nos três escores propostos. A partir destas porcentagens, foram definidos 3 grupos de risco para recorrência, a saber: baixo (menos de 10%), intermediário (entre 10 e 30%) e alto (mais de 30%). Nos três escores propostos, o grupo de baixo risco para recorrência foi constituído por pacientes com 0 ou 1 ponto, risco intermediário por 2 ou 3 pontos e alto risco por 4 pontos ou mais.

A TABELA 14 traz as taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos, bem como os *HRs* e respectivos intervalos de confiança de cada grupo de risco para os escores

EPR-1, EPR-2 e EPR-3. A sobrevida livre de doença variou significativamente entre os grupos de risco nos três escores (*log rank*: $p < 0,0001$) (FIGURAS 3, 4 e 5).

QUADRO 2 - Definição de pontos nos escores EPR-1, EPR-2 e EPR-3 conforme a amplitude de variação do coeficiente de regressão dos modelos de Cox.

	β mínimo	β máximo	$\Delta\beta$ *	Intervalos	Pontos
EPR-1	0,793	1,958	1,165	1º terço: 0,793 – 1,181	1
				2º terço: 1,182 – 1,570	2
				3º terço: 1,571 – 1,958	3
EPR-2	0,783	1,858	1,075	1º terço: 0,783 – 1,141	1
				2º terço: 1,142 – 1,500	2
				3º terço: 1,501 – 1,858	3
EPR-3	0,765	1,858	1,093	1º terço: 0,765 – 1,129	1
				2º terço: 1,130 – 1,494	2
				3º terço: 1,495 – 1,858	3

* $\Delta\beta = \beta$ máximo - β mínimo

β : Coeficiente de regressão da análise múltipla

QUADRO 3 – Pontos atribuídos às variáveis nos escores ERP-1, EPR-2 e EPR-3.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>EPR-1</i>		<i>EPR-2</i>		<i>EPR-3</i>	
		β	<i>Pontos</i>	β	<i>Pontos</i>	β	<i>Pontos</i>
Idade	35 anos ou mais	1,311	0	1,301	0	1,343	0
	Menos de 35 anos		2		2		2
Menopausa	Não	0,793	0	0,783	0	0,805	0
	Sim		1		1		1
Número de gestações	Até 4	0,971	0	0,915	0	0,905	0
	Mais que 4		1		1		1
Número de linfonodos metastáticos	Nenhum	0,914	0	1,063		0,920	0
	1 ou 2		1		1		1
	3 ou mais		3		3		3
Linfopenia relativa (*1)	Não	1,126	0	1,215	0	1,225	0
	Sim		1		2		2
Basofilia relativa (*2)	Não	1,958	0	-	-	1,671	0
	Sim		3		-		3
Eosinofilia relativa (*3)	Não	-	-	0,888	0	0,765	0
	Sim		-		1		1

β : coeficiente de regressão da análise múltipla

EPR: Escore Preditivo de Recorrência

(*1) Linfopenia relativa: menos de 15% de linfócitos no hemograma (pré-operatório)
(*2) Basofilia relativa: mais de 1% de basófilos no hemograma (pré-operatório)
(*3) Eosinofilia relativa: mais de 10% de eosinófilos no hemograma (pré-operatório)

TABELA 13 - Número e porcentagem de recorrências segundo a pontuação nos escores EPR-1, EPR-2 e EPR-3 e grupos de risco.

Número de pontos	EPR-1	EPR-2	EPR-3	Grupo de risco
	n (%)	n (%)	n (%)	
0	3 (5,2)	3 (5,9)	3 (5,9)	Baixo risco (abaixo de 10 %)
1	9 (9,4)	8 (8,6)	8 (8,8)	
2	14 (20,0)	12 (16,9)	11 (15,9)	Risco intermediário (10 a 30 %)
3	5 (27,8)	7 (26,9)	6 (24,0)	
4	5 (50,0)	5 (50,0)	5 (41,7)	Alto risco (acima de 30 %)
5	3 (75,0)	4 (80,0)	5 (71,4)	
6	- -	- -	1 (100,0)	
p *	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

EPR: Escore Preditivo de Recorrência

* Qui-quadrado de tendência linear

TABELA 14 - Taxas de sobrevida livre de doença, *hazard ratio* e intervalo de confiança segundo grupo de risco e os escores ERP-1, EPR-2 e EPR-3.

	<i>Grupos de risco</i>	<i>Sobrevida livre (Prob. 5 anos - %)</i>	<i>HR</i>	<i>IC_{95%} (HR)</i>	<i>p *</i>
EPR-1	<i>Baixo</i>	91,8	1	-	< 0,0001
	<i>Intermediário</i>	78,9	3,1	1,5 – 6,6	
	<i>Alto</i>	43,6	13,2	5,3 – 33,2	
EPR-2	<i>Baixo</i>	91,9	1	-	< 0,0001
	<i>Intermediário</i>	80,5	2,8	1,3 – 6,1	
	<i>Alto</i>	50,0	11,6	4,7 – 28,7	
EPR-3	<i>Baixo</i>	91,9	1	-	< 0,0001
	<i>Intermediário</i>	82,4	2,5	1,1 – 5,5	
	<i>Alto</i>	46,5	12,2	5,1 – 28,9	

EPR: Escore Preditivo de Recorrência
HR: Hazard ratio
IC95%: Intervalo de confiança de 95%

(*) log rank

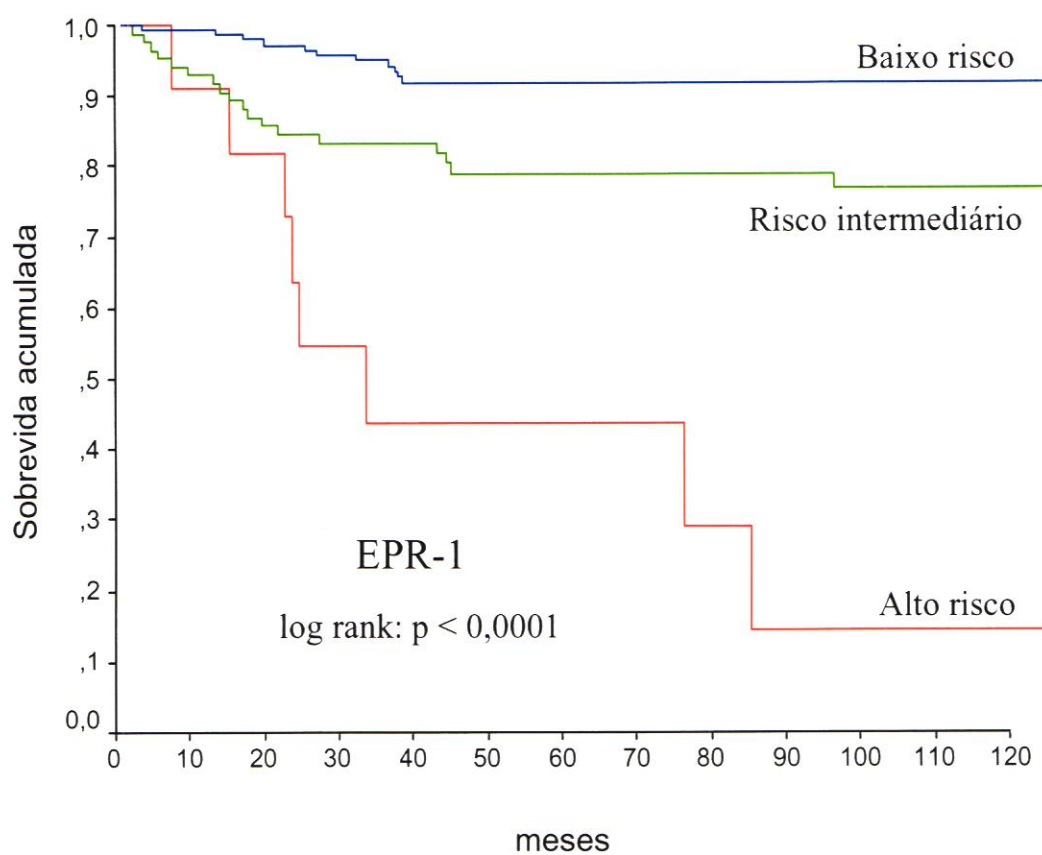


FIGURA 3 – Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-1.

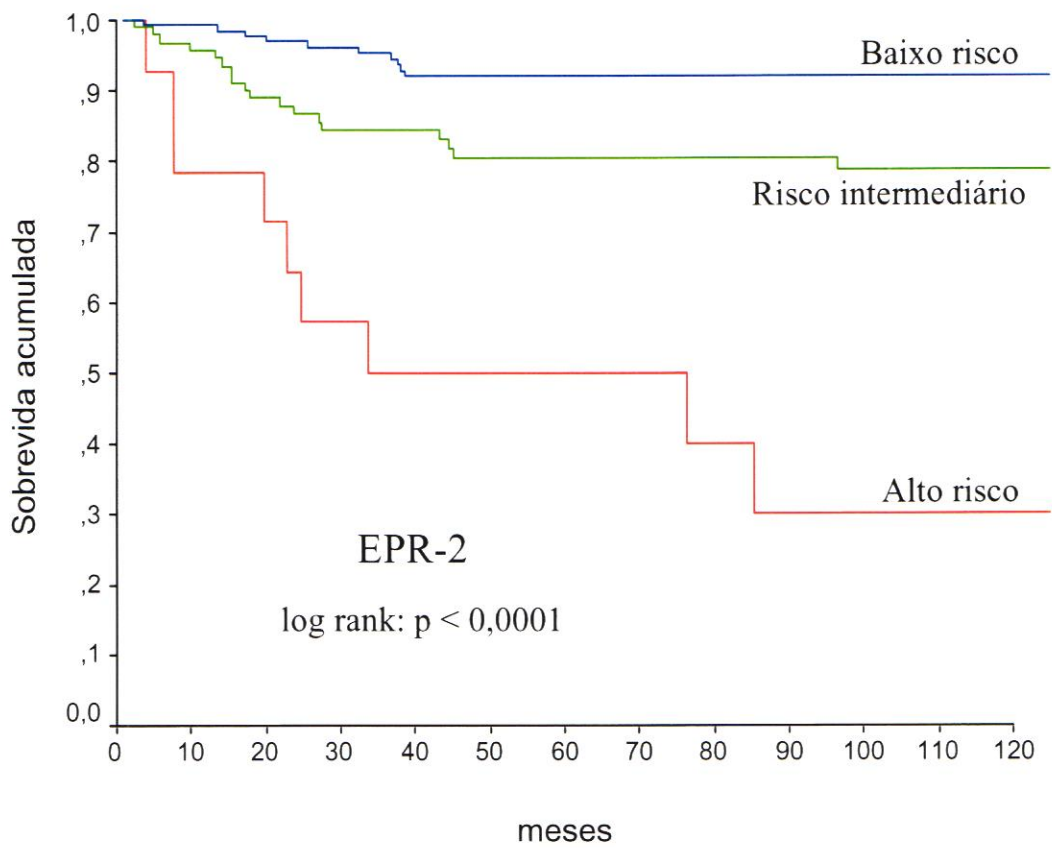


FIGURA 4 – Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-2.

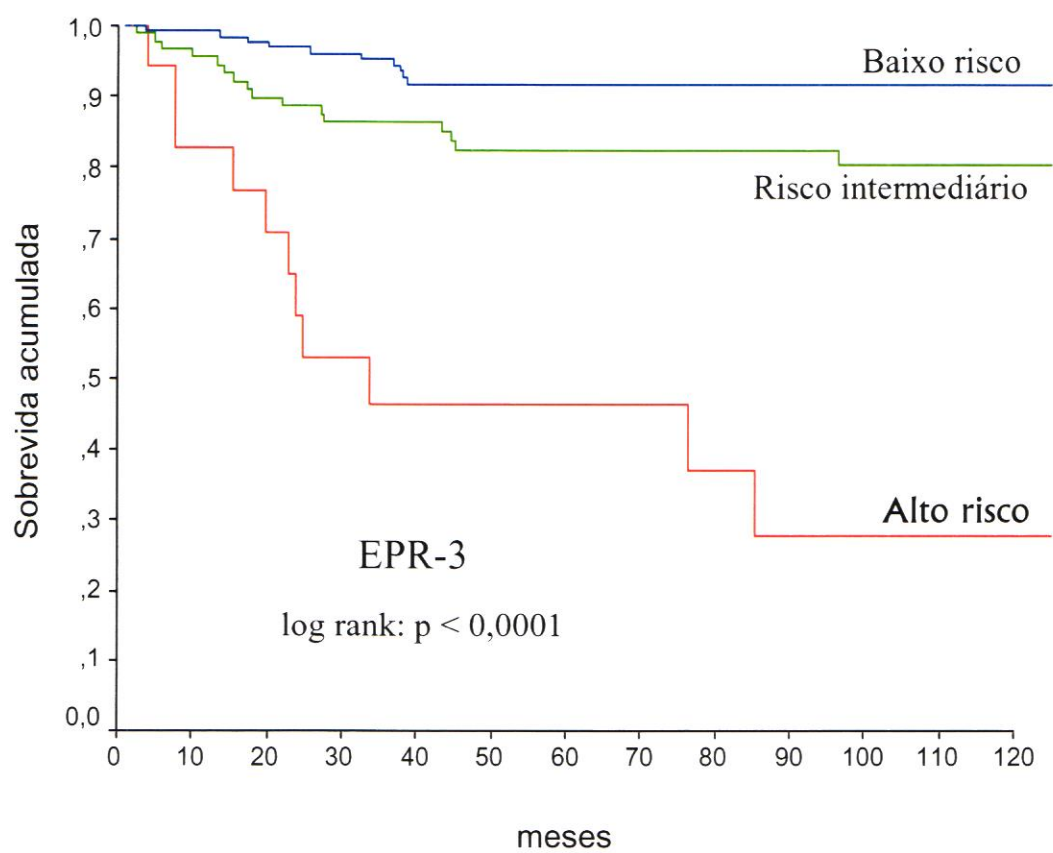


FIGURA 5 – Curvas de sobrevida livre de doença conforme os grupos de risco estabelecidos pelo EPR-3.

Decidiu-se eleger o EPR-3 como o escore definitivo considerando as seguintes assertivas: 1) A eosinofilia parece representar um fator independente para a recorrência da doença (EPR-2); 2) Não é possível negligenciar o valor da basofilia como fator de risco para recorrência em virtude de sua elevada significância estatística no EPR-1 e EPR-3; 3) As curvas de sobrevida e as estimativas das *HRs* dos escores foram muito semelhantes entre si. Sendo assim, deste ponto em diante, o EPR-3 será chamado simplesmente de EPR.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A despeito do tratamento cirúrgico radical empregado às pacientes portadoras de CCU estádios IB e IIA (FIGO), as taxas de recorrência da doença relatadas na literatura chegam a quase 20% (WANG et al. 1999). Em cerca de 90% das vezes, as recorrência acontecem nos 2 primeiros anos após a cirurgia (BEECHAM et al. 1978; HART et al. 1997). Inúmeros são os trabalhos publicados que procuram elucidar os fatores relacionados com a má evolução nestas pacientes. Em sua imensa maioria, estes trabalhos privilegiam as variáveis anatomopatológicas, como tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho do tumor, metástase linfonodal, infiltração parametrial, invasão do espaço linfovascular, entre outras. As variáveis clínicas são, de um modo geral, negligenciadas.

Não resta dúvida conquanto a importância dos fatores anatomopatológicos na evolução do CCU em seus estádios iniciais. No entanto, mesmo com padrões histopatológicos favoráveis (por exemplo: ausência de metástases linfonodais, ausência de infiltração do espaço linfovascular, tumor pouco infiltrativo no estroma, etc.), a doença pode recorrer em 10% das vezes (VAN TRAPPEN et al. 2001). Portanto, fica claro que, além das conhecidas variáveis anatomopatológicas, outros fatores relacionados com a evolução devem ser avaliados. Estimulados por esta lógica é que surgiu a idéia de explorar mais detalhadamente variáveis diferentes das anatomopatológicas.

O Escore Preditivo para Recorrência (EPR), aqui apresentado, foi construído a partir das análises univariada e múltipla, que levaram em consideração não apenas as

clássicas variáveis anatomopatológicas, mas também diversas outras variáveis, como parâmetros sociodemográficos e clínicos.

Os escores descritos na literatura que avaliam o risco de recorrência do CCU após histerectomia radical (STENDAHL et al. 1979, 1981; PAGNINI et al. 1980; WILLEN e EKLUND 1985; PENGSA et al. 1990; DELGADO et al. 1990; KUCERA e VAVRA 1990; NG et al. 1992; HIMMELMANN et al. 1992; HAGEN et al. 1994; LAI et al. 1999; GRAFLUND et al. 2002), levam em consideração inúmeras variáveis, a maioria delas anatomopatológicas. daquelas que não são, apenas a idade e/ou o estadiamento são levadas em conta em poucos destes estudos (PENGSA et al. 1990; NG et al. 1992; HAGEN et al. 1994; LAI et al. 1999).

O estadiamento mais utilizado, atualmente, é o proposto pela FIGO, o qual é fundamentalmente clínico (BENEDET et al. 2000). No estudo multicêntrico mundial da FIGO, BENEDET et al. (2001) descreveram taxas de recorrência progressivamente maiores conforme o estágio da doença, sendo inferiores a 10% no estágio IA, em torno de 20% no estágio IB, 30% no estágio II, 50% no estágio III e 60% no estágio IVA. Em relação às taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos, os autores observaram diferença, ainda que discreta, entre os estágio IB (80,6%) e IIA (71,1%) ($HR=1,66$; $IC95\%=1,39-1,99$). No presente estudo, não se observou diferença na sobrevida livre de doença entre estes dois estágios possivelmente pela predominância de pacientes no estágio IB (90%).

A idade como fator adverso à evolução do CCU permanece assunto bastante controverso, embora haja uma tendência em se considerar pior a evolução do CCU em pacientes jovens, principalmente naquelas com até 35 anos (ELLIOTT 1995). No escore

aqui apresentado, as pacientes com menos de 35 anos tiveram pior evolução. Outros autores também observaram pior prognóstico em pacientes mais jovens (KILGORE et al. 1988; ELLIOTT et al. 1989; RUTLEDGE et al. 1992; THOMASSEN et al. 1992; DE BRITTON et al. 1993; SAINT-PAUL et al. 1993; ROBERTSON et al. 1993; AUSTIN et al. 1994; DELALOYE et al. 1996). Por outro lado, alguns estudos reportaram resultados opostos a estes, como nos estudos de ALVAREZ et al. (1989), SEVIN et al. (1996) e BENEDET et al. (2001).

Os motivos pelos quais pacientes mais jovens teriam evolução desfavorável ainda não são bem compreendidos. Alguns autores defendem a hipótese de que os tumores em pacientes mais jovens comportariam-se de forma mais agressiva, com maiores taxas de metástase linfonodal (ELLIOTT 1995) ou com diagnóstico em estádios mais avançados (DELALOYE et al. 1996). Outros autores procuraram explicar através do aumento da incidência do adenocarcinoma do colo do útero (ELLIOTT 1995; ZHENG et al. 1996). Estudos prévios demonstraram que o uso de contraceptivos orais aumenta em cerca de 2 vezes o risco de aparecimento de adenocarcinoma da cérvix (URSIN et al. 1994; CHEN et al. 1999).

Em virtude da maior atividade sexual nos grupos etários mais jovens, seria interessante a hipótese de atribuir ao vírus do papiloma humano (HPV) a responsabilidade da má evolução do CCU. No entanto, esta suposição não é válida, pois vários trabalhos têm demonstrado que a proporção de pacientes com CCU infectadas pelo HPV é semelhante em todas as faixas etárias (SEBBELOV et al. 1991; ELLIOTT 1995). Além deste fato, DE BRITTON et al. (1993) demonstraram pior evolução em pacientes com tumores HPV negativos em relação aos tumores HPV positivos. No grupo

de pacientes com tumores HPV negativos, os autores ainda mostraram que pacientes jovens (menos de 30 anos) tiveram mortalidade 9 vezes maior do que mulheres mais velhas (mais de 50 anos).

Desta forma, deve-se imaginar que outros fatores possam estar implicados na má evolução de pacientes jovens, como por exemplo, fatores genéticos (THOMASSEN et al. 1992). Embora, atualmente, a moderna carcinogênese considere o HPV como o agente etiológico do CCU (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001; MUÑOZ 2000), não se pode negligenciar a possibilidade de um fator genético interferir nos mecanismos de tumorigênese e progressão tumoral. De fato, já se descreveu a associação do complexo de histocompatibilidade HLA-D com o risco de aparecimento do CCU (BRINTON e HOOVER 2000) e alterações herdadas em genes específicos poderiam determinar importantes modificações no curso da doença.

No estudo multicêntrico previamente citado, BENEDET et al. (2001) identificaram a idade como fator de má evolução somente nas pacientes do estágio I. As pacientes mais velhas (50 anos ou mais) evoluíram desfavoravelmente em relação às mais novas. É possível que esta variável esteja refletindo, na verdade, o status de menopausa destas mulheres, e não propriamente a faixa etária. Além de não incluírem a menopausa na análise múltipla, os autores não analisaram a idade com ponto de corte mais baixo. No modelo múltiplo do presente estudo, o status de menopausa mostrou-se como um fator independente na sobrevida livre de doença. Entretanto, COELHO (1995), ao avaliar diversos parâmetros clínicos em pacientes submetidas à histerectomia radical por CCU (estádios I a III), não observou pior evolução segundo o status de menopausa ou segundo a idade. A literatura é escassa a respeito do papel da menopausa no CCU,

havendo relatos isolados de pior prognóstico em pacientes no período pós-menopausal (FUJIMOTO et al. 1989).

Uma possível explicação para a evolução desfavorável conferida pela menopausa às pacientes com CCU seriam as alterações hormonais que acontecem neste período. A mudança do perfil hormonal da mulher leva a modificações na concentração sérica de inúmeras proteínas. HASHIMOTO et al. (1991) descreveram alteração de pelo menos 40 delas. É provável que algumas destas proteínas, em alta ou baixa concentração, possam participar dos mecanismos de tumorigênese e de progressão tumoral. Outros autores relataram aumento da expressão de certas citocinas no sangue de pacientes após a menopausa, como as interleucinas IL-1 e IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (ZHENG et al. 1997; PFEILSCHIFTER et al. 2002), as quais já foram implicadas na carcinogênese do colo do útero (WOODWORTH et al. 1995; KYO et al. 2000). GIGLIO et al. (1994) estudaram as alterações imunológicas que ocorrem nas mulheres após a menopausa e observaram redução no número total de linfócitos circulantes, de linfócitos T indutores (CD4) e de linfócitos B. Os autores ainda verificaram que estas alterações estavam associadas ao decréscimo da prolactina e aumento do hormônio folículo estimulante no sangue. As alterações imunológicas e bioquímicas que ocorrem após a menopausa podem ser as responsáveis por uma evolução menos favorável neste grupo de pacientes.

O número elevado de gestações é sabidamente fator de risco para o aparecimento de câncer no colo do útero. Embora se tenha acreditado inicialmente que este fator fosse indissociável de outras variáveis relacionadas ao hábito sexual, como o número de

parceiros e a atividade sexual precoce, diversos autores têm relatado que a paridade constitui fator de risco independente no CCU (BRINTON et al. 1987, 1989; HSIEH et al. 1999; ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001; MUÑOZ et al. 2002).

Não se sabe ao certo quais os mecanismos implicados entre a paridade e a carcinogênese. Conhece-se o fato da junção escamocolunar do colo do útero não ser estática ao longo da vida da mulher, sofrendo interferência, sobretudo, dos hormônios sexuais. A eversão do epitélio colunar, conhecida por ectrópico, ocorre sob determinados estímulos hormonais, como, por exemplo, durante a gestação. Nesta ocasião, o aumento progressivo das concentrações séricas de estrogênio promove o ectrópico precocemente e se intensifica no segundo e terceiro trimestres (SINGER 1975). O passo seguinte é a metaplasia do epitélio colunar evertido, sendo esta área o local onde ocorrem os principais eventos carcinogênicos atribuídos ao HPV. A alta paridade possivelmente aumenta o risco de formação de tecido neoplásico no colo do útero por promover, a longo prazo, a manutenção desta área de metaplasia com potencial carcinogênico (MUÑOZ et al. 2002).

Alguns autores propõem, ainda, a hipótese de que o traumatismo do parto vaginal poderia estar relacionado com o risco de CCU em mulheres com número elevado de gestações (BRINTON et al. 1987; HSIEH et al. 1999; BRINTON e HOOVER 2000). Alguns estudos relataram redução, ainda que discreta, do risco de câncer em mulheres com partos cesarianos em relação àquelas com partos vaginais (HSIEH et al. 1999; SOOD et al. 2000; MUÑOZ et al. 2002). Na série de COELHO (1995), o autor não observou pior evolução em pacientes segundo o tipo de parto e o número de gestações.



No presente estudo, pacientes multíparas (mais do que 4 gestações) foram consideradas de risco para recorrência. Ao que parece, esta é a primeira vez que a paridade surge na literatura não apenas como fator de risco para o surgimento do CCU, mas também como fator de risco para recorrência da doença após a histerectomia radical. Segundo o modelo múltiplo do atual estudo, as pacientes com mais de 4 gestações apresentaram risco de recorrência cerca de 2,5 maior. Desta forma, é provável que os mesmos agentes que promoveriam as alterações carcinogênicas na cérvix (hormônios, trauma no parto ou outros), também poderiam favorecer os eventos relacionados à progressão tumoral, dos quais, destaca-se a angiogênese.

É possível que o estrogênio tenha alguma participação nos mecanismos de progressão tumoral. COELHO (1998), estudando a expressão de receptores de estrogênio em lesões epiteliais intracervicais (NIC I, II e III), observou tendência de aumento na expressão dos mesmos no estroma do colo do útero conforme a progressão das lesões. Estudos recentes têm demonstrado que o estrogênio é capaz de determinar a transcrição de certos fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF – vascular endothelial growth factor*) e o fator de crescimento dos fibroblastos (*FGF – fibroblast growth factor*) (HYDER e STANCEL 1999; LEBOVIC et al. 2000; BUTEAU-LOZANO et al. 2002). De forma oposta, a progesterona e seus derivados parecem atuar como agentes anti-angiogênicos (ABULAFIA et al. 1999), embora em alguns estudos certas isoformas do VEGF tenham sido expressas também com estímulos progestogênicos (HYDER e STANCEL 1999; ANCELIN et al. 2002).

Nos modernos conceitos da progressão tumoral, a angiogênese é um pré-requisito fundamental para o crescimento e a disseminação do tumor (FOLKMAN 1971, 1985,

1994). O termo angiogênese é utilizado para descrever a formação de capilares a partir de vasos pré-formados, fenômeno este que ocorre de forma fisiológica no organismo, principalmente nos processos de inflamação e reparo. Foi a partir dos estudos de FOLKMAN (1971, 1985, 1994) que se conseguiu estabelecer relação entre a angiogênese e os eventos da progressão tumoral. O crescimento dos tumores sólidos e os mecanismos de metástase estão diretamente relacionados com formação de vasos ao redor das células neoplásicas, sendo este processo dependente do balanço entre fatores pró-angiogênicos e anti-angiogênicos (RIBATTI et al. 2001).

Tumores com alta expressão de fatores angiogênicos ou com alta densidade de microvasos neoformados apresentam pior prognóstico. Este fato já foi descrito para diversos tipos de tumores como estômago (ERENOGLU et al. 2000; KAKEJI et al. 2002), esôfago (SHIMADA et al. 2001; NAKAGAWA et al. 2001), cólon (VONLAUFEN et al. 2001; ADACHI et al. 2001), pâncreas (KHAN et al. 2002; NIEDERGETHMANN et al. 2002), pulmão (MEERT et al. 2002; GIATROMANOLAKI 2001), cabeça e pescoço (DUNPHY et al. 2002; SMITH et al. 2000), mama (MANDERS et al. 2002; LEEK 2001), ovário (GARZETTI et al. 1999; ALVAREZ et al. 1999), endométrio (SIVRIDIS 2001; SEKI et al. 2001), entre outros. Especificamente em relação CCU, a angiogênese também parece representar importante papel na progressão do tumor. Pacientes portadoras de CCU com alta atividade angiogênica apresentam pior sobrevida (DINH et al. 1996; DELLAS et al. 1997; COOPER et al. 1998; OBERMAIR et al. 1998; KAKU et al. 1998; HIRAKAWA et al. 1999; ABULAFIA et al. 1999). Outros autores também observaram que no processo de progressão de lesões não invasivas para invasivas no colo do útero, há um aumento

significativo da atividade angiogênica local (DELLAS et al. 1997; TJALMA et al. 1999).

É interessante notar que, neste estudo, três parâmetros do hemograma foram identificados como fatores independentes para a recorrência da doença: a porcentagem de linfócitos, a porcentagem de basófilos e a porcentagem de eosinófilos. Para entender a plausibilidade biológica deste fato, é preciso lembrar que o tumor é fonte produtora de mediadores químicos, os quais interagem com o hospedeiro em benefício próprio. A literatura descreve uma ampla variedade de mediadores produzidos pelas células tumorais capazes de promover a angiogênese, dentre os quais se destacam os seguintes: VEGF, b-FBF (*basic fibroblast growth factor*), a-FBF (*acid fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet-derived growth factor*), TGF- α (*transforming growth factor alpha*), TGF- β (*transforming growth factor beta*), EGF (*epidermal growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), IGF (*insuline-like growth factor*), angiotrofina, angiogenina, TNF- α e a integrina $\alpha v \beta 3$ (ABULAFIA et al. 1999; BROWN et al. 2000).

Diversos produtos sintetizados pelas células neoplásicas também têm atividade hematopoiética (BRETSCHER et al. 2000; KASUGA et al. 2001; GERHARZ et al. 2001). Os fatores estimuladores de colônia GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) e E-CSF (*eosinophil colony-stimulating factor*) estimulam a produção de células da linhagem granulocítica (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) (STEFANINI et al. 1991). As interleucinas IL-3 e IL-5 induzem o crescimento e a diferenciação dos basófilos (VALENT 1995; AROCK

et al. 2002) e eosinófilos (GENEREAU 2000) e a interleucina IL-2 parece estar associada à produção de eosinófilos (RIVOLTINI et al. 1993).

Dentre os inúmeros mediadores produzidos pelas células neoplásicas, muitos deles têm ação imunomoduladora (HAZELBAG et al. 2001). O sistema imunitário desempenha um importante papel no controle antitumoral (BOOKMAN et al. 2000) e a falha no sistema de vigilância imunológica, em particular na imunidade celular, tem sido implicada não somente no aparecimento de neoplasias, mas, também, na progressão e disseminação tumoral (BOTTI et al. 1998).

Através destes imunomoduladores, as células neoplásicas conseguem escapar dos mecanismos de vigilância imunológica, promovendo a depressão da imunidade celular (monócitos e linfócitos). Os principais mediadores envolvidos na depressão imunológica promovida pelas células neoplásicas são 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).

ELGERT et al. (1998) propuseram um modelo capaz de explicar a disfunção imunitária em pacientes com câncer. Para os autores, os monócitos/macrófagos teriam papel central neste mecanismo. Citocinas derivadas do tumor, como o TGF- β , interleucina IL-4, interleucina IL-6, CSF (*colony-stimulating factor*) e MCP-1 produziriam a pré-ativação de monócitos/macrófagos circulantes. Quando receptores específicos destas células entrassem em contato com os antígenos tumorais circulantes,

elas se tornariam ativas e produtoras de mediadores com atividade depressora de linfócitos. Fatores quimiotáticos oriundos das células neoplásicas promoveriam o recrutamento destes monócitos/macrófagos ativados para a área do tumor. No entanto, mediadores tumorais locais, como o TGF- β , CSF, MDF (*macrophage desactivating factor*), interleucina IL-10, prostaglandina PGE2, além de bloquearem a atividade citotóxica dos monócitos/macrófagos ativados e atraídos quimiotaxicamente, também induziriam os monócitos/macrófagos a produzir fatores angiogênicos e citocinas depressoras de linfócitos.

A angiogênese e a imunomodulação são mecanismos sinérgicos fundamentais para a sobrevivência, a expansão e a disseminação dos tumores. Enquanto as células neoplásicas criam um ambiente estromal ricamente vascularizado para promover a sua expansão e disseminação pela corrente sanguínea, também procuram escapar da ação repressora do sistema imunitário. Tumores que produzem poucas citocinas angiogênicas e imunodepressoras crescem lentamente e têm baixo potencial de disseminação. Por outro lado, os tumores de crescimento rápido, com caráter infiltrativo local e alta capacidade de metástase, são produtores de inúmeros fatores angiogênicos e imunodepressores. O comportamento biológico dos tumores está diretamente relacionado com o seu perfil biomolecular.

O hemograma seria uma ferramenta clínica para se avaliar o perfil biomolecular do CCU. A linfopenia é o reflexo de um sistema imunitário fragilizado, quer por mediadores produzidos pelas células neoplásicas, quer por fatores alheios ao tumor (desnutrição, corticoterapia, imunodeficiência adquirida, etc). Em virtude do caráter

retrospectivo deste estudo, foi impossível a elucidação etiológica da linfopenia nas pacientes desta casuística. A verdade é que, independentemente da causa da imunodepressão, a linfopenia relativa encontrada no hemograma pré-operatório foi identificada como fator de risco para recorrência nas pacientes. É provável que esteja refletindo uma resposta inflamatória antitumoral ineficaz. A ausência de infiltrado linfocitário no tumor tem sido implicada em pior evolução em diversas neoplasias (YASUNAGA et al. 2000; ISHIGAMI et al. 2000; PARKER et al. 2002), incluindo o colo do útero (HASUMI et al. 1977; BETHWAITE et al. 1996; CHAO et al. 1999; KRISTENSEN et al. 1999; SANTIN et al. 2001).

A desproporção no sangue periférico entre linfócitos T indutores (células CD4) e linfócitos T supressores (células CD8) leva a distúrbios imunitários. A redução ou a inversão da relação CD4/CD8 é traduzida por imunodepressão, com grau de intensidade inversamente proporcional àquela relação. Diversos trabalhos têm mostrado diminuição significativa da relação CD4/CD8, bem como diminuição na contagem de células NK (*natural killer*) em amostras de sangue de pacientes com câncer (BALARAM et al. 1988; RADHAKRISHNA et al. 1990; KUROI et al. 1990; GUPTA et al. 1993; LEE et al. 1994; STUDNICKA et al. 1994; SOYGUR et al. 1999 a, b). A contagem de linfócitos no sangue periférico, seja em número absoluto ou em porcentagem, certamente não traduz, com perfeição, a real condição do sistema imunitário do paciente. É possível haver imunodepressão mesmo com o número de linfócitos preservado. Este é o caso, por exemplo, da redução do número de células CD4 acompanhada por aumento proporcional de células CD8 ou de linfócitos B. A contagem final de linfócitos não se altera por aumento compensatório de outra subpopulação de linfócitos.

Diversos autores já demonstraram a importância da linfopenia como fator adverso na evolução de inúmeras neoplasias. COSTA (2002), estudando retrospectivamente 230 pacientes com adenocarcinoma gástrico, identificou a linfopenia como fator prognóstico independente. Os pacientes com linfopenia no hemograma pré-operatório tiveram risco de óbito aumentado em 1,8 vezes em relação aqueles sem linfopenia. Pior prognóstico também já foi relatado em pacientes linfopênicos portadores de carcinoma de boca e orofaringe (RIBEIRO 1999, 2001; RIBEIRO et al. 2000). STUDNICKA et al. (1994) observaram valor na contagem de linfócitos no sangue de pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão. MALTONI et al. (1997) identificaram a porcentagem de linfócitos no sangue de pacientes com câncer em estádios avançados como fator prognóstico independente. Alterações nos linfócitos do sangue periférico também já foram descritas no CCU. KESIC et al. (1990) e JAIN et al. (1990) demonstraram, em pacientes com CCU, significativa redução na relação CD4/CD8 em amostras de sangue. BALARAM et al. (1988) verificaram alterações na contagem sanguínea de células CD4 (diminuição), CD8 (aumento) e linfócitos B em pacientes com CCU em estádios mais avançados (estádios III e IV). RADHAKRISHNA et al. (1990) notaram redução progressiva na contagem sanguínea de células CD4, na relação CD4/CD8 e na atividade de linfócitos tipo NK (*natural killer*) conforme a piora do estágio da doença.

A basofilia e a eosinofilia no hemograma pré-operatório foram identificadas como fatores de risco independentes para recorrência do CCU nas pacientes do presente estudo. Estas alterações podem ser entendidas como uma síndrome paraneoplásica decorrente da produção de mediadores com capacidade hematopoiética pelas células

tumorais, em especial os fatores estimuladores de colônia de granulócitos (GM-CSF, G-CSF, E-CSF) e as interleucinas IL-3 e IL-5 (DENBURG 1990; STEFANINI et al. 1991; VALENT 1995; GENEREAU 2000; AROCK et al. 2002). Além desta explicação, é provável que a basofilia e a eosinofilia sejam decorrentes de uma maior atividade angiogênica do tumor. O elo entre basófilos, eosinófilos e angiogênese possivelmente se encontre nos mastócitos.

Os mastócitos parecem exercer importante papel na angiogênese. São células originárias da medula óssea e estão dispersas por todos os tecidos do organismo, particularmente nas proximidades de capilares sanguíneos, de nervos e de ductos de glândulas. Fisiologicamente estão implicados nas reações de hipersensibilidade tipo I, na modulação do sistema imune e no reparo tecidual (METCALFE et al. 1997; RIBATTI et al. 2001). Induzem a angiogênese através da síntese e liberação de fatores de crescimento e de citocinas. Os mais importantes fatores de crescimento produzidos pelos mastócitos são o VEGF e o FGF e entre as citocinas, destacam-se o TNF- α e a interleucina IL-8. Também são fonte rica de proteases, heparina e histamina. As proteases (triptase e a quimase) degradam a matriz extracelular e induzem a liberação de fatores de crescimento derivados dela. A heparina estimula diretamente a proliferação das células endoteliais e a histamina induz o depósito de fibrina no espaço extravascular por aumentar a permeabilidade capilar. Os produtos de degradação da fibrina têm atividade pró-angiogênica (RIBATTI et al. 2001; LEVI-SCHAFFER e PE'ER 2001; NORRBY 2002).

Morfológica e funcionalmente, os mastócitos em muito se assemelham aos basófilos. Ambas as células têm o citoplasma metacromático às custas de seus grânulos e têm a degranulação mediada pelos complexos de antígeno-imunoglobulina E. Em virtude desta semelhança, por muito tempo se acreditou que o basófilo e o mastócito fossem a mesma célula (AROCK et al. 2002). No entanto, a biologia molecular provou que mastócitos e basófilos não representam a mesma célula do ponto de vista antigênico. Apesar dos dois tipos celulares expressarem histamina, os mastócitos diferem dos basófilos por também expressarem triptase e c-kit. Por sua vez, os basófilos expressam CD11b e CD123, os quais não estão presentes nos mastócitos (AGIS et al. 1996). Enquanto os basófilos são caracteristicamente células da corrente sanguínea, os mastócitos são dos tecidos (ATHENS 1993; AROCK et al. 2002).

Inúmeros estudos têm demonstrado correlação positiva entre a quantidade de mastócitos no tumor (densidade de mastócitos) e a quantidade de capilares neoformados (densidade de microvasos). A maior densidade de mastócitos no estroma tumoral tem sido implicada na evolução desfavorável de diversas neoplasias como em carcinomas do pulmão (TAKANAMI et al. 2000; TOMITA et al. 2000), estômago (YANO et al. 1999), esôfago (ELPEK et al. 2001), cólon (NIELSEN et al. 1999), e também no CCU (BENITEZ-BRIBIESCA et al. 2001; CABANILLAS-SAEZ et al. 2002).

Mastócitos, basófilos e eosinófilos apresentam os mesmos estímulos de crescimento e diferenciação, principalmente através do GM-CSF, interleucina IL-3, interleucina IL-5 (DENBURG 1990; STEFANINI et al. 1991; VALENT 1995; GENEREAU 2000; AROCK et al. 2002). Além do mais, os três tipos celulares

apresentam células ancestrais pró-genitoras em comum na medula óssea (LI et al. 1998; LUNDERIUS et al. 2000), que expressam CD34 (BUHRING et al. 1999).

A infiltração do tumor pelos mastócitos é decorrente de uma resposta do hospedeiro à neoplasia. Para o recrutamento dos mesmos, subentende-se que seja absolutamente necessário o estímulo medular através de fatores de crescimento e de citocinas, como o GM-CSF e interleucinas, os quais seriam produzidos pelas células tumorais ou por outras células do sistema imunitário. Este estímulo determinaria não apenas a produção e desenvolvimento de mastócitos, mas também, de outras células que expressassem CD34 e que respondessem ao GM-CSF e interleucinas IL-3 e IL-5, como é o caso dos basófilos e dos eosinófilos.

Embora não haja qualquer trabalho na literatura mostrando que a basofilia seja fator prognóstico em tumores sólidos, a eosinofilia no sangue e na medula óssea é fato conhecido, sendo encontrada em cerca de 0,5% das neoplasias malignas (STEFANINI et al. 1991). Já foi descrita em associação com carcinomas do trato digestivo (cólon, reto, pâncreas, estômago, via biliar), cabeça e pescoço, pulmão, tumores ginecológicos (mama e útero), adrenal, tireóide e neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias e mielomas) (STEFANINI et al. 1991; GOLDSMITH et al. 1992). Em geral, está associada com doença neoplásica avançada e com pior evolução (LOWE et al. 1981; STEFANINI et al. 1991; TEOH et al. 2000). DALAL et al. (1992) observaram maior número de eosinófilos no sangue de pacientes com CCU em estádios mais avançados (III e IV) em comparação com aquelas com doença nos estádios I e II. BOSTROM e HART (1981) chamam a atenção para o fato da eosinofilia no sangue ser um fator de pior prognóstico em pacientes com CCU. Paradoxalmente, tumores com infiltração

tumoral por eosinófilos, sem eosinofilia no sangue, evoluem favoravelmente (LOWE et al. 1981; GOLDSMITH et al. 1992; NIELSEN et al. 1999; TEOH et al. 2000; FERNANDEZ-ACENERO et al. 2000), incluindo o CCU (LOWE 1988; BETHWAITE et al. 1993). ISAACSON e RAPAPORT (1946) demonstraram que a infiltração tumoral por eosinófilos não necessariamente se correlaciona com o número de eosinófilos no sangue periférico.

As alterações encontradas no hemograma provavelmente refletem o perfil biomolecular das células neoplásicas. Assim, o encontro de basofilia e eosinofilia no hemograma poderia indicar um perfil tumoral mais agressivo, com células neoplásicas ativamente produtoras de mediadores, não somente de fatores hematopoiéticos, mas também, de fatores pró-angiogênicos. A linfopenia demonstraria um sistema imunitário frágil e permissivo à progressão tumoral. O motivo desta fragilidade poderia estar relacionado com a capacidade imunomoduladora do tumor ou com outras causas de imunodepressão.

A presença de metástase em linfonodos pélvicos é marcador biológico de agressividade das células neoplásicas (HEYS e EREMIN 1992) e determina significativo aumento das taxas de recorrência e redução na sobrevida das pacientes portadoras de CCU (BENEDET et al. 2001). No estudo multicêntrico da FIGO, BENEDET et al. (2001), sem levar em consideração o estadiamento, observaram risco de recorrência 2,51 vezes maior ($IC_{95\%}=2,01-3,14$) e de óbito 2,58 maior ($IC_{95\%}=2,15-3,09$) naquelas pacientes com metástase nos linfonodos pélvicos. As taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram 88,7% para o grupo de pacientes sem

metástase nos linfonodos e de 75,5% com metástase. As respectivas taxas de sobrevida global foram 89,0% e 71,8%.

Nos estádio IB e IIA, a frequência de metástase nos linfonodos pélvicos descrita na literatura varia de 12 a 38%. Em estádios mais avançados, a frequência é maior (EIFEL et al. 1997). Embora a porcentagem de recorrência seja maior no grupo de pacientes com linfonodos positivos em relação àquele com linfonodos negativos, em mais da metade dos casos em que há recorrência, não se observa metástase nos linfonodos (KREBS et al. 1982; BURKE et al. 1987; CZEGLÉDY et al. 1998; VAN TRAPPEN et al. 2001). No presente estudo, em concordância com a literatura, a frequência de linfonodos pélvicos comprometidos foi de aproximadamente 15,0%. Os linfonodos pélvicos estavam livres de metástase em 70% dos casos de recorrência.

DELGADO et al. (1989), em estudo prospectivo do GOG (*Gynecologic Oncology Group*), avaliaram o risco de metástase em linfonodos pélvicos de pacientes com CCU em estágio inicial e que foram submetidas a tratamento cirúrgico radical. Os autores analisaram 940 pacientes, encontrando metástase linfonodal em 15,5% delas. Os fatores de risco para metástase nos linfonodos identificados pelo estudo foram: pacientes com menos de 50 anos, tumores com invasão profunda no estroma cervical, invasão do espaço linfovascular e tumores pouco diferenciados. Outros parâmetros anatomopatológicos também já foram associadas com maior risco de metástase nos linfonodos, como acometimento do paramétrio, tipo histológico desfavorável (adenocarcinoma), tamanho e volume tumoral (INOUE 1984; DARGENT et al. 1985; INOUE e MORITA 1990).

O número de linfonodos comprometidos é conhecido fator prognóstico no CCU. INOUE e MORITA (1990) estudaram 875 pacientes nos estádios IB, IIA e IIB, encontrando taxas de sobrevida em 5 anos de 89% para paciente sem linfonodo comprometido, 81% para 1 linfonodo metastático, 63% para 2 ou 3 linfonodos, e 41% para 4 ou mais. Outros trabalhos também mostraram correlação negativa entre número de linfonodos acometidos e sobrevida (PIVER e CHUNG 1975; INOUE 1984; KAMURA et al. 1992; LAI et al. 1993; SEVIN et al. 1996; TSAI et al. 1999; AOKI et al. 2000). O presente estudo também identificou o número de linfonodos metastáticos como fator de risco independente para recorrência.

Analisando-se especificamente o escore (EPR) proposto neste estudo, é possível notar dois grupos de variáveis. O primeiro é composto pelas variáveis que receberam 1 ponto no escore, como status de menopausa, número de gestações, número reduzido de linfonodos metastáticos (1 ou 2) e eosinofilia. Estas variáveis se caracterizam por não determinar maior risco de recorrência da doença se presentes como fator de risco isolado. Só ocorre aumento do risco se houver associação com outra variável do escore. Por exemplo: uma paciente que se encontre no período pós-menopausal é considerada de baixo risco para recorrência, desde que não haja outro fator de risco. Entretanto, se esta mesma paciente apresentar metástase em 1 linfonodo, ela é classificada como de risco intermediário.

O segundo grupo é composto pelas variáveis que receberam 2 ou 3 pontos no escore, sendo representado pela idade, linfopenia, basofilia e múltiplas metástases linfonodais (3 ou mais). A principal característica das variáveis deste grupo é que determinam maior risco de recorrência, mesmo se estiverem presentes de forma isolada.

Outra característica é que qualquer combinação entre elas torna a paciente de alto risco para recorrência. Por exemplo: uma paciente de 40 anos, com metástase em 4 linfonodos, sem outro fator adverso, é considerada de risco intermediário. Se o mesmo fato ocorrer em uma paciente de 30 anos, o risco de recorrência torna-se alto.

O QUADRO 4 resume as nomenclaturas empregadas para as variáveis do EPR bem como o comportamento das mesmas. As variáveis do primeiro grupo foram denominadas *menores* e as do segundo, *maiores*.

QUADRO 4 - Classificação das variáveis do EPR e descrição dos seus comportamentos.

<i>Tipo de Variável</i>	<i>Variável</i>	<i>Comportamento da variável</i>
Menor (1 ponto)	Menopausa	• Isoladamente não confere maior risco de recorrência
	Número de gestações (>4)	
	Eosinofilia (>10%)	• Combinação com qualquer variável (maior ou menor) determina aumento do risco
	Número de linfonodos metastáticos (1 ou 2)	
Maior (2 ou 3 pontos)	Idade (< 35 anos)	• Isoladamente confere risco intermediário para recorrência
	Linfopenia (<15%)	
	Basofilia (>1%)	
	Número de linfonodos metastáticos (3 ou mais)	• Combinação entre elas confere alto risco

Também é possível definir os grupos de risco para recorrência adotando-se a nomenclatura de variáveis menores e maiores. Aquelas pacientes sem nenhum fator de risco ou com apenas 1 variável menor, são consideradas de baixo risco. As pacientes do grupo de risco intermediário apresentam as seguintes características: 2-3 variáveis menores, ou 1 variável maior, ou 1 variável maior de 2 pontos (idade ou linfopenia) associada a 1 variável menor. O grupo de alto risco é constituído por pacientes que tenham: 4 variáveis menores, ou 2-4 variáveis maiores, ou 1 variável maior de 3 pontos (basofilia ou múltiplos linfonodos com metástase) associada a qualquer variável (QUADRO 5).

QUADRO 5 - Definição dos grupos de risco para recorrência por tipo de variável.

<i>Grupo de risco</i>	<i>EPR</i>	<i>Definição por variável</i>
<i>Baixo risco</i>	<i>Até 1 ponto</i>	<i>Nenhum variável</i> <i>1 variável menor</i>
<i>Risco intermediário</i>	<i>2 ou 3 pontos</i>	<i>2 - 3 variáveis menores</i> <i>1 variável maior</i> <i>1 variável maior (2 pontos *) + variável menor</i>
<i>Alto risco</i>	<i>4 pontos ou mais</i>	<i>4 variáveis menores</i> <i>2 - 4 variáveis maiores</i> <i>1 variável maior (3 pontos **) + variável menor</i>

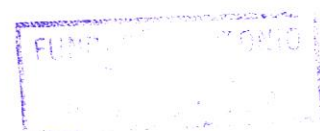
VARIÁVEIS MENORES :
Menopausa
Número de gestações (> 4)
Eosinofilia (> 10%)
Nº de linfonodos metastáticos (1 ou 2)

VARIÁVEIS MAIORES :
** Idade (< 35 anos)*
** Linfopenia (<15%)*
*** Basofilia (>1%)*
*** N° de linfonodos metastáticos (≥3)*

Vale comentar, especificamente, o papel da linfopenia nos três escores. Enquanto no EPR-1 a variável se comportou como menor, nos outros dois escores passou a maior. O ajuste que a linfopenia sofreu de um escore para outro se deveu à inclusão da eosinofilia na análise. Esta inclusão permitiu observar com mais exatidão a interação entre linfócitos, eosinófilos e basófilos. Nos três escores, a basofilia assumiu importância maior na predição da recorrência em relação à linfopenia.

Ao se comparar a linfopenia com a eosinofilia nos escores ERP-2 e EPR-3, a primeira variável teve maior peso em relação à segunda, mas manteve um grau de importância menor em relação à basofilia. Portanto, a condição imunológica das pacientes foi mais importante na determinação da recorrência da doença do que as alterações biomoleculares promotoras da eosinofilia. Por outro lado, foi menos significativa quando comparada aos mecanismos que levaram à basofilia. O fato da basofilia ter assumido maior importância que a eosinofilia na predição de recorrência sugere que os perfis biomoleculares dos tumores indutores de granulócitos podem ser diferentes. Aqueles tumores que induzem a basofilia provavelmente são mais agressivos que aqueles promotores de eosinofilia. Mas, tanto em um, quanto em outro caso, os tumores são de evolução desfavorável. Nenhum outro escore proposto na literatura valorizou o hemograma pré-operatório para prever a recorrência em pacientes submetidas à histerectomia radical.

A idade foi considerada variável maior no EPR e, segundo este modelo, as pacientes mais jovens (menos de 35 anos) apresentaram, no mínimo, risco intermediário para recorrência (10 a 30%). Entre os escores preditivos de recorrência descritos na literatura, apenas o de PENGSA et al. (1990) e o de NG et al. (1992) levam em conta a



idade na pontuação. No entanto, os dois escores diferem do EPR principalmente pela metodologia empregada. Enquanto aqui, as variáveis que compõem o escore foram identificadas através da análise múltipla, no escore de PENGSA et al. (1990) a seleção das variáveis foi realizada apenas por análise univariada. No estudo de NG et al. (1992), os autores não esclarecem como selecionaram as variáveis. Além deste aspecto, no EPR, os pontos atribuídos às variáveis foram objetivamente definidos através do coeficiente de regressão de cada uma delas no modelo múltiplo. Nos outros dois escores, as pontuações foram arbitrárias.

No presente estudo, o número de gestações e o status de menopausa também foram identificados como fatores independentes para recorrência, sendo consideradas variáveis menores. Nenhum outro escore previamente descrito valorizou estas duas variáveis.

Outro aspecto que merece destaque é a metástase linfonodal. Dependendo do número de linfonodos metastáticos, a variável pode ser menor (1 ou 2 linfonodos metastáticos) ou maior (3 ou mais linfonodos). Pelo escore, aquelas pacientes portadoras de CCU, com 1 ou 2 linfonodos pélvicos metastáticos, sem nenhum outro fator de risco, são consideradas de baixo risco para recorrência. Entre os escores descritos na literatura com finalidade de prever a recorrência após a histerectomia radical, apenas o de NG et al. (1992) leva em consideração o número de linfonodos metastáticos na sua pontuação.

A presença de linfonodo pélvico metastático é indicação formal de radioterapia pós-operatória em pacientes com CCU (STEHMAN et al. 2000). Pelos resultados aqui encontrados, surge a seguinte questão: pacientes com até 2 linfonodos metastáticos e sem outro fator adverso para recorrência, desde que tratadas com cirurgia adequada

(histerectomia com parametrectomia radical e dissecação linfonodal pélvica), precisariam ser submetidas à radioterapia complementar ? O NIH (*NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH* 1997) recomenda a irradiação após a histerectomia radical em pacientes com CCU e metástase nos linfonodos pélvicos, porém o próprio instituto alerta para o fato de não se ter evidências de ganho de sobrevida nesta situação. Daí a necessidade de estudos que procurem avaliar o real benefício da radioterapia pós-operatória em tumores da cérvix com metástase linfonodal.

Em resumo, o EPR aqui apresentado se baseia, fundamentalmente, em sete variáveis, das quais, seis podem ser avaliadas no momento da consulta com a paciente. Através da anamnese dirigida e do hemograma, é possível calcular um EPR parcial pré-operatório, levando-se em consideração a idade da paciente, o número de gestações prévias, o status de menopausa e a porcentagem de basófilos, eosinófilos e linfócitos no hemograma. Antes mesmo de se realizar a cirurgia, é possível identificar aquelas pacientes de maior risco para a recorrência. Além disso, este é um escore que é facilmente calculado. Enquanto outros escores exigem a multiplicação ou a soma de valores não inteiros, algumas vezes altos, no EPR basta efetuar a soma de valores inteiros baixos que variam de 0 a 3. Isto torna o escore uma ferramenta prontamente aplicável à prática clínica, não exigindo computadores ou máquinas para efetuar o seu cálculo.

Por tudo, considera-se que esta é uma ferramenta útil aos profissionais encarregados do tratamento de pacientes com CCU estádios IB e IIA, auxiliando no planejamento terapêutico e visando reduzir a probabilidade de recorrência do tumor. Pacientes com risco elevado, identificadas pelo escore, poderão ser candidatas a futuros

protocolos de pesquisa de neoadjuvância ou adjuvância no tratamento do CCU nestes estádios.

Este não é o final de uma proposta de escore. A continuidade deste estudo se dará com a análise de parâmetros anatomopatológicos aqui não incluídos, como a pesquisa de micrometástases nos linfonodos pélvicos e a avaliação do infiltrado inflamatório no tumor, entre outros. A identificação de novos fatores de riscos para recorrência certamente enriquecerá o atual escore.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. As variáveis independentes relacionadas com a recorrência da doença nas pacientes foram: a idade (inferior a 35 anos), a menopausa, o número de gestações prévias (mais de 4), o número de linfonodos metastáticos, a linfopenia relativa (menos de 15%), a basofilia relativa (mais de 1%) e a eosinofilia relativa (mais de 10%) no hemograma pré-operatório.
2. O Escore Preditivo de Recorrência foi formado pelas sete variáveis acima citadas e foi capaz de estratificar as pacientes em três grupos de risco, cujas taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram 91,9% (baixo risco), 82,4% (risco intermediário) e 46,5% (alto risco). A análise estatística mostrou diferença significativa entre as curvas de probabilidade de sobrevida livre de doença para os três grupos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in malignancies of the female genital tract. **Gynecol Oncol** 1999; 72:220-31.

Adachi Y, Itoh F, Yamamoto H, ET AL. Expression of angiomodulin (tumor-derived adhesion factor/mac25) in invading tumor cells correlates with poor prognosis in human colorectal cancer. **Int J Cancer** 2001; 95:216-22.

Agis H, Beil WJ, Bankl HC, et al. Mast cell-lineage versus basophil lineage involvement in myeloproliferative and myelodysplastic syndromes: diagnostic role of cell-immunophenotyping. **Leuk Lymphoma** 1996; 22:187-204.

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.

Alvarez AA, Krigman HR, Whitaker RS, Dodge RK, Rodriguez GC. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma. **Clin Cancer Res** 1999; 5:587-91.

Ancelin M, Buteau-Lozano H, Meduri G, et al. A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. **Proc Natl Acad Sci USA** 2002; 99:6023-8.

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.

Arock M, Schneider E, Boissan M, Tricottet V, Dy M. Differentiation of human basophils: an overview of recent advances and pending questions. **J Leukoc Biol** 2002; 71:557-64.

Athens JW. Eosinophils and basophils. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, editors. **Wintrobe's clinical hematology**. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.299-310.

Austin JP, Degefu S, Torres J, et al. Cervical carcinoma in women less than 35 years of age. **South Med J** 1994; 87:375-9.

Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25-year prospective experience with the Miami technique. **Cancer** 1993; 71(4 Suppl):1422-37.

Balaram P, Pillai MR, Padmanabhan TK, Abraham T, Hareendran NK, Nair MK. Immune function in malignant cervical neoplasia: a multiparameter analysis. **Gynecol Oncol** 1988; 31:409-23.

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.

Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. **Int J Gynaecol Obstet** 2000; 70:209-62

Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix. FIGO Annual Report. **J Epidemiol Biostat** 2001; 6:5-44.

Benitez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. **J Histochem Cytochem** 2001; 49:1061-2.

Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). **Gynecol Oncol** 1984; 19:8-16.

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.

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**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.129-63.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective: International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87:796-802.

Bostrom SG, Hart WR. Carcinomas of the cervix with intense stromal eosinophilia. **Cancer** 1981; 47:2887-93.

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

Bretscher V, Andreutti D, Neuville P, et al. GM-CSF expression by tumor cells correlates with aggressivity and with stroma reaction formation. **J Submicrosc Cytol Pathol** 2000; 32:525-33.

Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. **J Natl Cancer Inst** 1987; 79:23-30.

Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. **Am J Epidemiol** 1989; 130:486-96.

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

Brown MR, Masiero L, Kohn E. Tumor angiogenesis and metastasis. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.87-101.

Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. **J Pathol** 1992; 166:375-81.

Buhring HJ, Simmons PJ, Pudney M, et al. The monoclonal antibody 97A6 defines a novel surface antigen expressed on human basophils and their multipotent and unipotent progenitors. **Blood** 1999; 94:2343-56

Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Bibro MC, Weiser EB, Park RC. Prognostic factors associated with radical hysterectomy failure. **Gynecol Oncol** 1987; 26:153-9.

Buteau-Lozano H, Ancelin M, Lardeux B, Milanini J, Perrot-Applanat M. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by estradiol and tamoxifen in breast cancer cells: a complex interplay between estrogen receptors alpha and beta. **Cancer Res** 2002; 62:4977-84.

Cabanillas-Saez A, Schalper JA, Nicovani SM, Rudolph MI. Characterization of mast cells according to their content of tryptase and chymase in normal and neoplastic human uterine cervix. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:92-8.

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.

Coelho FRG. **Carcinoma espinocelular do colo uterino submetido à cirurgia radical isolada ou em combinação com radioterapia: análise multivariada.** São Paulo; 1995. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Coelho FRG. **Avaliação dos receptores para estrogênio e progesterona, em colo do útero normal, neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, II e III) e carcinoma invasor, associado ou não à presença de papilomavírus humano –HPV.** São Paulo; 1998. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

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

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.

Costa MLV. **Escore prognóstico em câncer gástrico: importância da análise conjunta de fatores clínicos, anátomo-patológicos e terapêuticos.** São Paulo; 2002. [Tese de mestrado - Fundação Antônio Prudente].

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

Czegledy J, Iosif C, Forslund O, Willen R, Hansson BG. Detection of human papilloma virus DNA in lymph nodes extirpated at radical surgery for cervical cancer is not predictive of recurrence. **J Med Virol** 1998; 54:183-5.

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.

Dargent D, Frobert JL, Beau G. V factor (tumor volume) and T factor (FIGO classification) in the assessment of cervix cancer prognosis: the risk of lymph node spread. **Gynecol Oncol** 1985; 22:15-22.

De britton RC, Hildesheim A, De Lao SL, Brinton LA, Sathya P, Reeves WC. Human papillomaviruses and other influences on survival from cervical cancer in Panama. **Obstet Gynecol** 1993; 81:19-24.

Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA, De Grandi P. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1996; 64:201-5.

Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1989; 35:314-20.

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.

Denburg JA. Cytokine-induced human basophil/mast cell growth and differentiation in vitro. **Springer Semin Immunopathol** 1990; 12:401-14.

Dinh TV, Hannigan EV, Smith ER, Hove MJ, Chopra V, To T. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. **ObstetGynecol** 1996; 87:751-4.

Dunphy F, Stack BC Jr, Boyd JH, Dunleavy TL, Kim HJ, Dunphy CH. Microvessel density in advanced head and neck squamous cell carcinoma before and after chemotherapy. **Anticancer Res** 2002; 22:1755-8.

Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT. Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997. p.1433-56

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.

Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. **J Clin Pathol** 2001; 54:940-4

Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. **Br J Cancer** 1994; 69:114-9.

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

Erenoglu C, Akin ML, Uluutku H, Tezcan L, Yildirim S, Batkin A. Angiogenesis predicts poor prognosis in gastric carcinoma. **Dig Surg** 2000; 17:581-6.



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.

Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. **N Engl J Med** 1971; 285:1182-6.

Folkman J. Tumor angiogenesis. **Adv Cancer Res** 1985; 43:175-203.

Folkman J. Angiogenesis and breast cancer. **J Clin Oncol** 1994; 12:441-3.

Fujimoto J, Fujita H, Hosoda S, Okada H, Tamaya T. Prognosis of cervical cancers with reference to steroid receptors. **Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi** 1989; 24:21-31.

Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, et al. Vascular endothelial growth factor expression as a prognostic index in serous ovarian cystadenocarcinomas: relationship with MIB1 immunostaining. **Gynecol Oncol** 1999; 73:396-401.

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.

Genereau T. Hypereosinophilic reactions in cancer [Abstract]. **Rev Prat** 2000; 50:612-5. French.

Gerharz CD, Reinecke P, Schneider EM, Schmitz M, Gabbert HE. Secretion of GM-CSF and M-CSF by human renal cell carcinomas of different histologic types. **Urology** 2001; 58:821-7.

Giatromanolaki A. Prognostic role of angiogenesis in non-small cell lung cancer. **Anticancer Res** 2001; 21:4373-82.

Giglio T, Imro MA, Filaci G, et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. **Life Sci** 1994; 54:1305-12.

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.

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.

Gupta MM, Jain R, Parashari A, Singh V, Sharma S. Circulating immune profile in patients with pre-cancer and cancer of the cervix: a cross sectional study among Indian women. **Bull Cancer** 1993; 80:852-6.

Hagen B, Skjeldestad FE, Tingulstad S, Onsrud M, Halvorsen T. Surgical treatment of cervix cancer: a 6-year material from a regional hospital [Abstract] **Tidsskr Nor Laegeforen** 1994; 114:2603-5. Norwegian.

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 S, Miwa M, Akasofu K, Nishida E. Changes in 40 serum proteins of post-menopausal women. **Maturitas** 1991; 13:23-33.

Hasumi K, Sugano H, Sakamoto G, Masubuchi K, Kubo H. Circumscribed carcinoma of the uterine cervix, with marked lymphocytic infiltration. **Cancer** 1977; 39:2503-7.

Hazelbag S, Fleuren GJ, Baelde JJ, Schuurin E, Kenter GG, Gorter A. Cytokine profile of cervical cancer cells. **Gynecol Oncol** 2001; 83:235-43.

Heys SD, Eremin O. The relevance of tumor draining lymph nodes in cancer. **Surg Gynecol Obstet** 1992; 174:533-40.

Himmelman A, Willen R, Iosif S, Prien-Larsen J, Ranstam J, Astedt B. Prospective histopathologic malignancy grading to indicate the degree of postoperative treatment in early cervical carcinomas. **Gynecol Oncol** 1992; 46:37-41.

Hirakawa T, Kamura T, Kaku T, et al. Prognostic significance of epithelial-stromal vascular cuffing and microvessel density in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 1999; 74:369-74.

Hsieh CY, You SL, Kao CL, Chen CJ. Reproductive and infectious risk factors for invasive cervical cancer in Taiwan. **Anticancer Res** 1999; 19:4495-500.

Hyder SM, Stancel GM. Regulation of angiogenic growth factors in the female reproductive tract by estrogens and progestins. **Mol Endocrinol** 1999; 13:806-11.

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**).

International Agency for Research on Cancer. Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomavirus. Lyon: IARC; 2002. (**IARC Monographs on Cancer Risks n° 83**).

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.

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, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. **Cancer** 1990; 65:1923-7.

Isaacson NH, Rapoport P. Eosinophilia in malignant tumors: Its significance. **Ann Intern Med** 1946; 25:893-902.

Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. **Cancer** 2000; 88:577-83.

Jain R, Gupta MM, Parashari A, Kaur S, Luthra UK. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer--an immunocytochemical study using monoclonal antibodies. **Cancer Lett** 1990; 54:17-20.

Takeji Y, Maehara Y, Sumiyoshi Y, Oda S, Emi Y. Angiogenesis as a target for gastric cancer. **Surgery** 2002; 131:S48-54.

Kaku T, Hirakawa T, Kamura T, et al. Angiogenesis in adenocarcinoma of the uterine cervix. **Cancer** 1998; 83:1384-90.

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.

Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. **Cancer** 2001; 92:2399-405.

Kesic V, Sulovic V, Bujko M, Dotlic R. T lymphocytes in non-malignant, pre-malignant and malignant changes of the cervix. **Eur J Gynaecol Oncol** 1990; 11:191-4.

Khan A, Dhillon A, Hutchins R, Abraham A, Shah S, Snooks S, Davidson B. Prognostic significance of intratumoural microvessel density (IMD) in resected pancreatic and ampullary cancers to standard histopathological variables and survival. **Eur J Surg Oncol** 2002; 28:637.

Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, Shingleton HM, Hatch KD, Partridge EE. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol** 1988; 31:137-53.

Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU, Poliakoff SR, Nadji M, Averette HE. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. **Obstet Gynecol** 1982; 59:422-7.

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.

Kucera H, Vavra N. A risk score for surgically treated stage Ib cervix carcinoma and its significance for postoperative irradiation [Abstract]. **Wien Klin Wochenschr** 1990; 102:432-7. German.

Kuroi K, Sato Y, Takayama T, Baba N, Yamaguchi Y, Toge T. Lymphocyte subpopulations in peripheral blood and the spleen from gastric cancer patients. **Hiroshima J Med Sci** 1990; 39:23-7.

Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Inoue M. A case of cervical cancer with aggressive tumor growth: possible autocrine growth stimulation by G-CSF and Il-6. **Gynecol Oncol** 2000; 78:383-7.

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** 1999; 85:1537-46.

Lebovic DI, Shifren JL, Ryan IP, et al. Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis. **Hum Reprod** 2000; 15 Suppl 3:67-77.

Lee WJ, Chang KJ, Lee CS, Chen KM. Selective depression of T-lymphocyte subsets in gastric cancer patients: an implication of immunotherapy. **J Surg Oncol** 1994; 55:165-9.

Leek RD. The prognostic role of angiogenesis in breast cancer. **Anticancer Res** 2001; 21:4325-31.

Levi-Schaffer F, Pe'er J. Mast cells and angiogenesis. **Clin Exp Allergy** 2001; 31:521-4.

Li L, Li Y, Reddel SW, Cherrian M, Friend DS, Stevens RL, Krilis SA. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. **J Immunol** 1998; 161:5079-86.

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.

Lovecchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1989; 34:43-5.

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

Lowe DG. Carcinoma of the cervix with massive eosinophilia. **Br J Obstet Gynaecol** 1988; 95:393-401.

Lunderius C, Xiang Z, Nilsson G, Hellman L. Murine mast cell lines as indicators of early events in mast cell and basophil development. **Eur J Immunol** 2000; 30:3396-402.

Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, et al. Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients: Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. **J Pain Symptom Manage** 1997; 13:1-9.

Manders P, Beex LV, Tjan-Heijnen VC, et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in 574 node-negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic therapy. **Br J Cancer** 2002; 87:772-8.

Meert AP, Paesmans M, Martin B, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: asystematic review of the literature with meta-analysis. **Br J Cancer** 2002; 87:694-701.

Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. **Physiol Rev** 1997; 77:1033-79.

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. Instituto Nacional do Câncer. **Mortalidade**. [monograph on line]. Available from: <URL: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/mortalidade.html>>. [2001 Jul 24]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2002.

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

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.

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.

Nakagawa S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K. Tumor angiogenesis as an independent prognostic factor after extended radical esophagectomy for invasive squamous cell carcinoma of the esophagus. **Surgery** 2001; 129:302-8.

National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer April 1-3, 1996. **Gynecol Oncol** 1997; 66:351-61.

Ng HT, Shyu SK, Chen YK, Yuan CC, Chao KC, Kan YY. A scoring system for predicting recurrence of cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer** 1992; 2:75-78.

Niedergethmann M, Hildenbrand R, Wostbrock B, et al. High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. **Pancreas** 2002; 25:122-9.

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.

Norrby K. Mast cells and angiogenesis. **APMIS** 2002; 110:355-71.

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.

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.

Parker C, Milosevic M, Panzarella T, et al. The prognostic significance of the tumour infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance. **Eur J Cancer** 2002; 38:2014.

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.

Pengsaa P, Udomthavornsuk B, Titapant V, Pothinam S. Cass scores as a preoperative prediction for recurrences of cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy at Srinagarind Hospital. **J Med Assoc Thai** 1990; 73:335-9.

Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. **Endocr Rev** 2002; 23:90-119.

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

Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. **Obstet Gynecol** 1975; 46:507-10.

Radhakrishna Pillai M, Balaram P, Chidambaram S, Padmanabhan TK, Nair MK. Development of an immunological staging system to prognosticate disease course in malignant cervical neoplasia. **Gynecol Oncol** 1990; 37:200-5.

Ribatti D, Vacca A, Nico B, Crivellato E, Roncali L, Dammacco F. The role of mast cells in tumour angiogenesis. **Br J Haematol** 2001; 115:514-21.

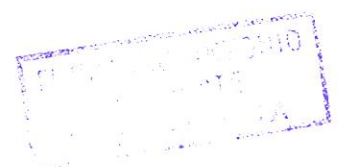
Ribeiro KCB. **Influência de sintomas, comorbidades e características clínicas no prognóstico dos pacientes com carcinoma espinocelular de língua oral e assoalho de boca.** São Paulo; 1999. [Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente].

Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2000; 126:1079-85.

Ribeiro KCB. **Importância de sintomas, comorbidades e outras características clínicas no prognóstico e no risco de complicações peri-operatórias em pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.** São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente].

Rivoltini L, Viggiano V, Spinazze S, et al. In vitro anti-tumor activity of eosinophils from cancer patients treated with subcutaneous administration of interleukin 2: role of interleukin 5. **Int J Cancer** 1993; 54:8-15.

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.



Russell AH, Tong DY, Figge DC, Tamimi HK, Greer BE, Elder SJ. Adjuvant postoperative pelvic radiation for carcinoma of the uterine cervix: pattern of cancer recurrence in patients undergoing elective radiation following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1984; 10:211-4.

Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. **Gynecol Oncol** 1992; 44:123-30.

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 (Paris)** 1993; 22:737-42. French.

Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, et al. Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1997a; 64:463-7.

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** 1997b; 80:1234-40.

Santin AD, Ravaggi A, Bellone S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes contain higher numbers of type 1 cytokine expressors and DR+ T cells compared with lymphocytes from tumor draining lymph nodes and peripheral blood in patients with cancer of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 2001; 81:424-32.

Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. **Semin Surg Oncol** 1999; 16:203-11.

Sebbelov AM, Kjorstad KE, Abeler VM, Norrild B. The prevalence of human papillomavirus type 16 and 18 DNA in cervical cancer in different age groups: a study on the incidental cases of cervical cancer in Norway in 1983. **Gynecol Oncol** 1991; 41:141-8.

Seki N, Kodama J, Hashimoto I, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T. Thrombospondin-1 and -2 messenger RNA expression in normal and neoplastic endometrial tissues: correlation with angiogenesis and prognosis. **Int J Oncol** 2001; 19:305-10.

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.

Shimada H, Takeda A, Nabeya Y, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer** 2001; 92:663-9.

Silva IS. **Cancer epidemiology: principles and methods**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. Confidence intervals and significance tests for epidemiological measures; p.119-33.

Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. **Br J Obstet Gynaecol** 1975; 82:81-99.

Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. **Anticancer Res** 2001; 21:4383-8.

Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffty BG. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **J Clin Oncol** 2000; 18:2046-52.

Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. **Obstet Gynecol** 2000; 95:832-8.

Soygur T, Beduk Y, Baltaci S, Yaman O, Tokgoz G. The prognostic value of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma treated using neoadjuvant M-VEC chemotherapy. **BJU Int** 1999a; 84:1069-72.

Soygur T, Beduk Y, Yaman O, Yilmaz E, Tokgoz G, Gogus O. Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma. **Urology** 1999b; 53:88-91.

Stefanini M, Claustro JC, Motos RA, Bendigo LL. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors: role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factor(s) in two patients. **Cancer** 1991; 68:543-8.

Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. 3th 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.

Studnicka M, Wirnsberger R, Neumann M, Pokieser L, Angerler J. Peripheral blood lymphocyte subsets and survival in small-cell lung cancer. **Chest** 1994; 105:1673-8.

Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. **Cancer** 2000; 88:2686-92.

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.

Teoh SC, Siow WY, Tan HT. Severe eosinophilia in disseminated gastric carcinoma. **Singapore Med J** 2000; 41:232-4.

Thomassen LV, Warshaw J, Lawhead RA Jr, Unger ER. Invasive cervical cancer in young women: clinicopathologic correlation and demonstration of human papillomavirus by in situ hybridization. **J Reprod Med** 1992; 37:901-6.

Tjalma W, Sonnemans H, Weyler J, Van Marck E, Van Daele A, van Dam P. Angiogenesis in cervical intraepithelial neoplasia and the risk of recurrence. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 181:554-9.

Tomita M, Matsuzaki Y, Onitsuka T. Effect of mast cells on tumor angiogenesis in lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2000; 69:1686-90

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.

Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G 3rd, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. **Lancet** 1994; 344:1390-4.

Valent P. Cytokines involved in growth and differentiation of human basophils and mast cells. **Exp Dermatol** 1995; 4(4 Pt 2):255-9.

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.

Vonlaufen A, Wiedle G, Borisch B, Birrer S, Luder P, Imhof BA. Integrin alpha(v) beta(3) expression in colon carcinoma correlates with survival. **Mod Pathol** 2001; 14:1126-32.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol** 1999; 189:12-9.

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

Wilailak S, Tangtrakul S, Srisupundit S, Bullangpoti S, Linasmita V, Bhamarapravati Y. Prognostic factors associated with recurrence in stage IB cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **J Med Assoc Thai** 1993; 76 Suppl 1:74-7.

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.

Woodworth CD, McMullin E, Iglesias M, Plowman GD. Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995; 92:2840-4.

Yano H, Kinuta M, Tateishi H, et al. Mast cell infiltration around gastric cancer cells correlates with tumor angiogenesis and metastasis. **Gastric Cancer** 1999; 2:26-32.

Yasunaga M, Tabira Y, Nakano K, et al. Accelerated growth signals and low tumor-infiltrating lymphocyte levels predict poor outcome in T4 esophageal squamous cell carcinoma. **Ann Thorac Surg** 2000; 70:1634-40.

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 C, Wang P, Lai C, Tsu E, Yen M, Ng H. Recurrence and survival analyses of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. **Gynecol Obstet Invest** 1999; 47:127-32.

Zheng T, Holford TR, Ma Z, et al. The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort phenomenon. **Int J Epidemiol** 1996; 25:252-8.

Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, et al. Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. **Maturitas** 1997; 26:63-71.

ANEXOS

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) analfabeto (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 [_____] sangue
Dor (0) não (1) sim [_____] dor
Secreção (0) não (1) sim [_____] secreção
Odor (0) não (1) sim [_____] odor
Prurido (0) não (1) sim [_____] 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) ignorado..... [_____] aco

16. ETILISMO..... (0) não (1) sim : atual (2) sim : passado (99) ignorado..... [_____] álcool

17. TABAGISMO..... (0) não (1) sim : atual (2) sim : passado (99) ignorado..... [_____] 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 irressecável		(99) ignorado			
40. LINFONODOS PARA-AÓRTICOS (na cirurgia).....	(0) sem evidência de metástase.....			[		] ln_aorta
	(1) metástase macroscópica ressecável					
	(2) metástase macroscópica irressecável		(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..... [] linfvasc
49. INVASÃO PERINEURAL..... (0) ausente (1) presente (99) ignorado..... [] neural
50. INFILTRADO INFLAMATÓRIO..... (0) não (1) leve (2) moderado..... [] inflama
(no tumor) (3) intenso (9) sim (SE) (99) ignorado
51. DESMOPLASIA (0) não (1) leve (2) moderada..... [] desmopla
(no tumor) (3) intensa (9) sim (SE) (99) ignorado
52. NECROSE..... (0) não (1) leve (2) moderada..... [] necrose
(no tumor) (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) mais do que 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. PARÂMETRIO (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) sem especific (99) ignorado..... [] 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. TELETERRAPIA (na recidiva)..... (0) não (1) sim[] tele_rec

DOSE DE TELETERRAPIA (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



SEGUIMENTO :

80. ÚLTIMA NOTÍCIA.....

(0) vivo sem câncer

(10) morte COM câncer

(13) morte por 2º primário

(1) vivo com câncer

(12) morte SEM câncer

(19) morte sem especificação

[

]

status

81. DATA DA ÚLTIMA NOTÍCIA.....

[

]

status_d