

CARCINOMA ESPINOCELULAR DO COLO UTERINO SUBMETIDO A CIRURGIA RADICAL ISOLADA OU EM COMBINAÇÃO COM RADIOTERAPIA

ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES PROGNÓSTICOS

Multivariate analysis of the prognostic factors of squamous cell cervical cancer treated by radical hysterectomy or combined radiation therapy

FRANCISCO RICARDO GUALDA COELHO¹ EDUARDO LUIZ FRANCO² LUIZ PAULO KOWALSKI³ LUIZ CARLOS ZEFERINO⁴ MARIA MITZI BRENTANI⁵ FAUZER SIMÃO ABRÃO⁶

Foram estudados retrospectivamente, através de análise multivariada, 629 casos consecutivos de mulheres com carcinoma espinocelular invasivo e primário do colo uterino, admitidas para tratamento cirúrgico radical e/ou combinado no Departamento de Ginecologia do Hospital Antonio Cândido de Camargo, em São Paulo, Brasil, no período entre 1953 e 1982. Foram analisados os fatores demográficos, clínicos, anatomopatológicos e terapêuticos, os quais foram de importância prognóstica na sobrevida das pacientes. O conjunto de fatores de maior importância prognóstica para o risco de óbito na casuística estudada foi representado pela década de admissão da paciente seguido pelo tipo de tratamento realizado, tumor residual na peça operatória e estágio clínico do tumor. Outros fatores avaliados, tais como o grupo étnico, idade da menarca, menopausa, número de gestações, tipo de parto, número de abortos e tipo de abortos, não tiveram valor significativo. A década de admissão das pacientes foi a variável de maior importância prognóstica na análise multivariada. O estudo da presença do tumor residual na peça operatória foi mais importante no impacto prognóstico das pacientes quando comparado com a disseminação linfonodal para o risco de óbito na análise multivariada. Houve uma redução na sobrevida global do grupo de pacientes com idade superior a 45 anos, sem contudo expressar valor prognóstico. As evidências indicam que o tratamento radioterápico pode eliminar o tumor primário, bem como linfonodos metastáticos, em uma grande quantidade de pacientes, contudo sem precisar o local (colo uterino e/ou linfonodos) e em qual subgrupo de paciente. Assim sendo, relativo ao resultado anatomopatológico da peça operatória, resta um particular grupo de mulheres, onde a citorredução completa do tumor somente é obtida através da complementação cirúrgica radical.

Unitermos: Espinocelular - cancer cervical . Colo do útero - histerectomia . Radioterapia . Análise multivariada.

Keywords: Squamous cell - cervical cancer . Cervix uteri - hysterectomy . Radiotherapy . Multivariate analysis.

Introdução

O câncer do colo uterino, ainda que apresentando uma certa estabilidade na sua mortalidade nos últimos 20 anos, apresenta cifras de mortalidade importante, ficando abaixo apenas do carcinoma de mama, se considerarmos as neoplasias como causa de óbito no Estado de São Paulo (34). Da mesma forma, dados dos Registros de Câncer de São Paulo mostram que a despeito do câncer de mama predominar, a incidência do câncer do colo uterino ainda é elevada, preocupante e vergonhosa (53).

O câncer do colo uterino é uma doença grave, contudo possível de ser detectada nos seus estádios clínicos iniciais, através da adoção de programas de rastreamento com custos bastante aceitáveis (20, 27, 62, 66, 71).

No Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, a ocorrência do câncer do colo uterino é de 82,14% dentre todos os tumores ginecológicos registrados no Departamento de Ginecologia, e infelizmente com um predomínio das formas avançadas da doença (estádio clínico

- 1 - Médico Titular do Depto de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 2 - Diretor da Divisão de Epidemiologia do Depto de Oncologia - McGill University Montreal - Canadá.
- 3 - Diretor do Depto de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 4 - Professor Assistente Doutor do Depto de Tocoginecologia da FMUNICAMP.
- 5 - Professora Associada da Disciplina de Oncologia do Depto de Radiologia da Faculdade de Medicina de São Paulo - FMUSP.
- 6 - Diretor do Depto de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo - FAP.

Endereço para correspondência: Dr. Francisco Ricardo Gualda Coelho - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

IIIb), provavelmente retratando a mesma situação do restante do país (4, 21).

A história do tratamento cirúrgico do câncer do colo uterino tem início quando a anestesia tornou-se um procedimento de rotina e as limitações da dor foram desaparecendo (2). Caberia, contudo, a *Wertheim* publicar sua célebre série de 500 casos de histerectomia radical, com uma mortalidade operatória de 11,5% das pacientes, iniciando assim a padronização em cirurgia ginecológica oncológica (80).

Os riscos da mortalidade operatória daquela época, o eventual efeito devastador das infecções e os bons resultados do tratamento radioterápico fizeram com que os cirurgiões passassem os subseqüentes 25 anos sem publicarem grandes casuísticas.

A utilização da cirurgia para o tratamento do câncer do colo uterino seria efetivamente reativada por *Meigs*, ao publicar a técnica combinada da histerectomia, publicada por *Wertheim*, e a linfadenectomia descrita por *Taussig*, e que ficou mundialmente conhecida como a histerectomia radical de *Wertheim-Meigs* (52, 75, 80).

As taxas de sobrevida, observadas pós-tratamento, são importantes indicadores da eficácia das diferentes formas de terapêutica em qualquer tipo de tumor. De uma maneira geral, nos casos em que existem resultados semelhantes, prefere-se a terapêutica que possua menor índice de complicação. Quando a opção terapêutica for mais agressiva, havendo necessidade da combinação da cirurgia radical e outros tratamentos complementares (radioterapia e quimioterapia), os possíveis ganhos e perdas da sobrevida devem ser cuidadosamente analisados.

Enquanto cirurgia e radioterapia apresentam resultados similares relativos à sobrevida das pacientes, o tratamento cirúrgico oferece benefícios conservadores adicionais, incluindo a preservação dos ovários e da integridade funcional do terço médio e distal da vagina quando possível (1, 2, 23).

O sucesso do tratamento dos carcinomas do colo uterino estágio clínico Ib e Ia estará na dependência do controle da massa tumoral central, bem como da eliminação de possíveis focos de metástases, localizados nos linfonodos regionais (36, 65).

A análise relativa aos 5 anos de sobrevida mostra, após a avaliação de algumas séries, resultados para o estágio clínico Ib variando entre 80% para 90% de sobrevida (4). Destas pacientes tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, entre 10% a 20% do total poderão apresentar recidiva da doença após 5 anos de seguimento (17).

O controle da recidiva do carcinoma do colo uterino é consideravelmente difícil e dependerá, basicamente, de fatores tais como o tratamento previamente realizado, das condições gerais da paciente e do intervalo livre da doença.

A cirurgia realizada para a tentativa de resgate das pacientes com recidiva pode ser feita apenas nas lesões centrais, e ainda nas mulheres relativamente jovens com boas condições gerais de saúde (42). Mesmo assim a cirurgia quando inicialmente indicada poderá ser realizada em apenas 1/3 das pacientes, sendo a sua realização impossibilitada pela presença de linfonodos metastáticos extrapélvicos, no momento da laparotomia exploradora (39).

Muitos pesquisadores têm procurado pelos fatores que poderiam indicar um bom ou mau prognóstico, nos casos iniciais de câncer do colo uterino, tratados através da cirurgia radical (3, 9, 16, 24, 41, 56, 60 e 69).

A maioria dos resultados do tratamento do carcinoma do colo uterino é avaliada e estratificada, baseada apenas no sistema de estadiamento clínico adotado pela *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO). Diversos autores têm encontrado outros parâmetros, influenciando o controle da doença pélvica e/ou a sobrevida das pacientes (8, 78).

A existência de um grande número de informações, discrepantes ou não, deve ser levada em consideração. Muitas das variáveis com importância prognóstica consideradas pelos autores citados estão provavelmente inter-relacionadas. A frequência de metástases linfáticas, por exemplo, é dependente de outros fatores, tais como o grau de diferenciação histológica, localização da lesão e estágio clínico do tumor primário.

O uso racional de computadores para o rápido processamento das informações tornou mais fácil a análise de um grande número de dados, através de técnicas sofisticadas de análise multivariada (19).

A identificação de variáveis independentes, com importância prognóstica, e seu uso para a predição da evolução de casos individuais, é relevante não só para o planejamento e execução de estudos clínicos como também para a prática diária. Estes fatores prognósticos podem ser usados no desenho de estudos prospectivos de avaliação da eficácia do tratamento a ser utilizado, controlando-se o efeito pelos fatores de confusão. Dúvidas como esta, as quais ainda não puderam ser respondidas de modo convincente com a análise dos dados disponíveis na literatura, estimularam-nos a investigar uma série histórica de 30 anos no Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente - FAP, na tentativa de identificar os fatores disponíveis nesta casuística e que possam estar implicados na sobrevida destas pacientes.

Material e métodos

Foram estudados, através de uma análise retrospectiva, 629 casos consecutivos de mulheres com carcinoma espinocelular primário do colo uterino, admitidas para trata-

mento cirúrgico isolado e/ou combinação com radioterapia no Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, em São Paulo, no período entre 1953 a 1982.

Os seguintes critérios de elegibilidade para a inclusão de casos no estudo foram adotados:

- pacientes com diagnóstico histológico confirmado de carcinoma espinocelular do colo uterino,
- pacientes não tratadas previamente (exceto por radioterapia pré-operatória no próprio Hospital A. C. Camargo),
- pacientes submetidas a cirurgia radical com finalidade curativa (realizada como tratamento principal, associada ou não a radioterapia pré-operatória e/ou complementar).

Foram excluídas deste estudo as pacientes que apresentavam pelo menos uma das características abaixo:

- recusa ao tratamento cirúrgico,
- doença avançada (local ou à distância),
- tumores operados e/ou tratados com radioterapia, sem ser realizada uma histerectomia radical,
- contra-indicação de cirurgia radical (inoperabilidade).

O número de pacientes e sua porcentagem foram distribuídos ao longo da década de 50, 60 e 70, incluindo-se nesta última 2 anos relativos à década de 80 (1953 a 1982), de acordo com o agrupamento a seguir:

- 1953 a 1960 - 221 casos (35,1%),
- 1961 a 1970 - 205 casos (32,5%),
- 1971 a 1982 - 203 casos (32,2%).

A idade das pacientes variou de 18 a 72 anos (média de 44,13 anos e mediana de 44,00).

No que se refere ao grupo étnico, 446 pacientes (70,9%) eram brancas, 22 amarelas (3,4%), 87 não-brancas (13,8%) e 74 delas (11,7%) de raça ignorada.

De acordo com o sistema de estadiamento clínico proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO, as 629 pacientes foram classificadas como: 186 (29,5%) no estágio clínico I, 322 (51%) no estágio clínico II, 107 (17%) no estágio clínico III e 14 (2,2%) casos com estadiamento clínico ignorado.

O material obtido do tumor primário através de biópsia era rotineiramente corado através da hematoxilina-eosina. Dentre os diagnósticos histopatológicos pré-tratamento, 593 (94,2%) pacientes eram portadoras de carcinomas espinocelulares e apenas 36 (5,7%) casos foram catalogados como carcinomas indiferenciados do colo uterino.

Os linfonodos das peças cirúrgicas foram rotineiramente dissecados. Contudo, a separação por cadeias linfáticas específicas não era bem detalhada ou inexistente, principalmente nas duas primeiras décadas do estudo, impossibilitando assim uma análise diferenciada entre as cadeias de drenagem.

Foram identificados linfonodos metastáticos em 144 pa-

cientes (22,8%). Destas, 46 pacientes (7,3%) apresentavam um linfonodo comprometido; em 22 casos (3,4%) havia de 2 a 3 linfonodos e em 76 mulheres (12%) a média de linfonodos positivos variou de 4 a 9. Em 50 pacientes (7,9%), não havia qualquer informação disponível referente ao exame anatomopatológico.

O resultado anatomopatológico da peça operatória nas pacientes submetidas a cirurgia isolada ou em combinação com radioterapia foi estudado, sendo que 157 pacientes apresentavam doença residual no laudo diagnóstico. Destas, 26 possuíam cirurgia isolada e em 131 mulheres havia o antecedente de algum tipo de radioterapia pré-operatória. Na maioria das pacientes, ou seja, 469 casos (74,5%), não foi verificado qualquer tipo de doença residual no colo uterino e/ou linfonodos locorregionais.

As informações utilizadas na análise do estudo foram coletadas de maneira retrospectiva, entre as fichas clínicas das pacientes, utilizando-se um questionário padronizado.

As pacientes eram encaminhadas ao Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo de diversos Estados do Brasil. Todas elas eram examinadas por um ou mais médicos da equipe especializada do hospital. Na admissão das pacientes era feita a história clínica. O nível de detalhamentos variou ao longo das décadas. Após a obtenção do relato espontâneo das queixas e duração dos sintomas, eram formuladas questões específicas referentes a antecedentes ginecológicos e obstétricos. Muitas questões consideradas hoje como de importância epidemiológica não foram indagadas pelo médico atendente, principalmente nas duas primeiras décadas de existência do hospital.

No que concerne aos antecedentes ginecológicos, as pacientes apresentavam as seguintes características:

- idade da menarca - menor ou igual a 13 anos, 239 pacientes (37,9%); maiores de 13 anos, 114 (18,1%) e ignoradas, 276 (43,8%) casos,
- menopausa - quando do diagnóstico, 465 pacientes (73,9%) não se encontravam na menopausa. As restantes 164 (26%) eram menopausadas.

No que se refere a antecedentes obstétricos:

- número de gestações: 49 mulheres (7,7%) eram nuligestas; 477 (75,8%) tinham como antecedente de 1 a 10 e 103 (16,3%) do total das pacientes possuíam acima de 10 gestações,

A distribuição foi de:

- número de partos normais: 569 pacientes (90,4%),
- número de cesarianas: 38 pacientes (6%),
- número total de abortamentos: 326 pacientes (51,8%),
- abortamentos espontâneos: 149 pacientes (23,6%) apresentavam o antecedente de um abortamento, 137 casos (21,7%) oscilavam entre 2 e 12 abortamentos relatados,

• abortamentos provocados: 28 pacientes (4,4%) apresentavam 1 aborto, em 24 casos (3,8%) o número variou entre 2 e 13 abortamentos anotados.

O exame físico locorregional de rotina era realizado e detalhadamente descrito nas fichas clínicas, no que diz respeito à localização, extensão e macroscopia da lesão.

Esses aspectos foram registrados graficamente por meio de carimbos, desenhando-se em azul as áreas de infiltração e em vermelho as áreas ulceradas (estas informações pouco variaram ao longo das três décadas).

As biópsias foram realizadas em todos os casos. As pacientes foram submetidas rotineiramente aos seguintes exames:

- Exame físico completo,
- RX de tórax em PA e perfil,
- Hemograma,
- Tempo de sangramento,
- Tempo de coagulação,
- Dosagem plasmática de uréia, creatinina e glicose,
- Urina tipo I,
- Cistoscopia e
- Retossigmoidoscopia.

Outros exames, tais como o eletrocardiograma, somente foram introduzidos na rotina a partir da década de 70. Em casos onde se julgou necessário, outros exames extras foram solicitados.

Em 37 casos (5,8%) a cirurgia foi realizada como tratamento isolado; em 228 casos (36,2%) foi indicada braquiterapia pré-operatória seguida de cirurgia; em 262 casos (41,6%) foi feita braquiterapia, seguida de radioterapia externa e após a cirurgia; em 40 casos (6,3%) o procedimento inicial foi braquiterapia, seguida de cirurgia e posteriormente complementado com radioterapia externa; em 8 casos (1,27%) foi feita a cirurgia e a seguir braquiterapia. Em 54 (8,5%) das pacientes foram realizadas outras combinações de tratamento, sendo chamadas de miscelânea. Aqui estão agrupados os 13 casos (2%) nos quais foi realizada quimioterapia tardiamente. Todas as cirurgias indicadas nos 629 casos estudados foram hysterectomias radicais pela técnica de Wertheim-Meigs.

A radioterapia para o carcinoma do colo uterino, quando indicada, foi feita da seguinte forma: a associação da radioterapia externa de megavoltagem e a braquiterapia intracavitária.

A irradiação externa era realizada com unidade de Cobalto ou aceleradores lineares em arranjo de dois ou quatro campos pélvicos, a depender das dimensões da paciente e volume de irradiação. O volume irradiado incluía todo o útero e anexos, o terço superior da vagina, paramétrios, a parede posterior da bexiga, anterior do reto e cadeias de drenagem linfática ilíaca. Nas pacientes com extensão tumoral à vagina, os campos se estendiam inferiormente, ultrapassando o tumor e procurando-se obter margem de segurança, em torno de 2

centímetros. Até o ano de 1972, a irradiação pélvica era realizada através de unidades de Cobalto operando a 60 centímetros de distância foco-superfície (DFS). A partir desta época, passou-se a utilizar no tratamento das pacientes acelerador linear de fótons com 4 Mev e operando com DFS de 80 centímetros associado ao uso de portal-filme para controle. Com o advento dos simuladores, a partir de 1975, os campos de irradiação passaram a ser traçados em função das referências anatômicas ósseas, ficando o limite inferior ao nível do bordo inferior do forame obturador, o limite posterior na transição L5/S1 ou L4/L5 e os laterais incluindo 2 centímetros além dos vasos ilíacos. A radioterapia pélvica até 1985 empregava dose total de 4.000 cGy dividida em 20 frações de 200 cGy.

Desde esta época até os dias de hoje passou a ser empregada com dose de 4.500 cGy, distribuída em 25 frações de 180 cGy. Todavia, as pacientes estudadas nesta análise receberam o esquema radioterápico empregado até o ano de 1985.

A braquiterapia intracavitária utilizada segue a escola de Manchester com definição de dose nos chamados pontos A e B (55). Os aplicadores originais usados nesta técnica (sonda uterina e colpostatos) eram pré-carregados com fontes de Radium 226 e assim utilizados até o início da década de 70. Desde então passou-se a utilizar o Césio 137 em substituição ao Radium 226 e a introdução rotineira do sistema de carga deferida (after loading). Os aplicadores de Fletcher-Suit, os quais possuem proteção anterior e posterior de tungstênio, a fim de redução da dose liberada na bexiga e reto, tornaram-se de emprego comum a partir de meados da década de 80, constituindo o sistema de braquiterapia de baixa taxa de dose usado até a presente data (55). Algumas poucas pacientes desta casuística, em tratamento no início dos anos 80, foram beneficiadas com esta nova técnica de aplicação. As dosagens recomendadas para se obter um tratamento exclusivo são de 7.500-8.000 cGy no ponto A, somando-se às dosagens empregadas com o uso da radioterapia externa pélvica e da braquiterapia. Dose de 4.500 cGy é liberada à pelvis e de 3.000-3.500 cGy são complementadas através da braquiterapia quando é utilizada sonda intra-uterina e colpostatos vaginais. Nos casos de tratamento pós-operatório, emprega-se o mesmo esquema de irradiação pélvica associada à braquiterapia do fundo vaginal através de um par de colpostatos, os quais liberam 4.500 cGy na mucosa, em uma única inserção.

O acompanhamento das pacientes foi realizado em consultas ambulatoriais, geralmente trimestrais nos dois primeiros anos de seguimento. O acompanhamento posterior era feito a cada seis meses durante dois anos e depois apenas comparecimentos anuais. Todas as pacientes eram alertadas para o retorno ao ambulatório antes dos prazos estipulados caso apresentassem qualquer manifestação que pudesse sugerir a possibilidade de recidiva da doença. Nestas consultas,

Tabela 1 - Resultado da sobrevida global após a estratificação ao longo das décadas de admissão das pacientes.

Variável	Categoria	Sobrevida global (%)*		p **
	Número Pacientes %	5 Anos	10 Anos	
Década	1953-60 221 (35,1)	69,9	64,5	0,0014
	1961-70 205 (32,5)	64,5	58,8	
	1971-82 203 (32,2)	83,8	78,0	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958).

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972)

as pacientes eram avaliadas clinicamente e através da colheita de colpocitologia oncológica.

Anualmente, era realizado rX do tórax em PA e perfil. Em alguns casos também era solicitada uma urografia excretora, quando da suspeita de complicações tardias do sistema urinário (rins, vias excretoras e bexiga). Dores ósseas ou articulares foram sempre razão para a indicação de estudo radiológico da área suspeita.

A análise das associações das diferentes variáveis disponíveis na ficha clínica das 629 pacientes foi feita em um microcomputador, utilizando-se de programas específicos para o gerenciamento do banco de dados e análise estatística.

Os dados deste estudo foram exaustivamente analisados quanto à coerência das informações. Em seguida buscou-se identificar independência entre as variáveis, selecionando-se aquelas que melhor pudessem contribuir para a discriminação dos fatores determinantes do prognóstico. Nesta fase procurou-se, fundamentalmente, constatar a existência de vieses de informação. As variáveis foram empiricamente distribuídas em categorias, buscando-se obter o maior número possível de informações que pudessem ser analisadas nas condições do tamanho da amostra estudada e da estratégia desenvolvida para a sua análise.

O tempo, em meses, decorrido entre a data do início do tratamento e o óbito, ou até a última informação objetiva do seguimento, correspondeu à sobrevida global.

Os cálculos dos estimadores atuariais da sobrevida foram feitos pela técnica de Kaplan; Meier (43).

Comparações entre distribuições de sobrevida para categorias de uma mesma variável foram feitas através de teste de Mantel-Cox (22, 50). Valores exatos de P foram obtidos através do cálculo da área residual, utilizando-se a distribuição do qui-quadrado. Empregou-se para esta análise o programa de microcomputador KMSURV (19).

Após a análise das associações de cada variável individualmente com a sobrevida, procedeu-se à investigação dos

modelos multifatoriais que contivessem valor prognóstico máximo em relação à experiência conjunta de sobrevida das pacientes estudadas.

Resultados

A sobrevida global das pacientes variou de menos de 1 mês a 368 meses (mediana de 74,2 meses). No final do período de seguimento, 410 pacientes (65%) estavam assintomáticas e 219 (34,8%) faleceram em função do tumor ou em decorrência das complicações do tratamento. O seguimento das mesmas foi considerado de 100% até o término da realização deste trabalho (nenhuma perda ao seguimento).

Em seis casos, a sobrevida foi considerada como zero, pois as pacientes faleceram no período transoperatório ou no pós-operatório imediato. Elas não foram incluídas na análise de sobrevida.

Os resultados da análise de sobrevida atuarial, assim como a determinação do modelo multivariado com valor prognóstico máximo, são apresentados em seqüência a seguir.

Os resultados da análise de sobrevida global segundo as variáveis estudadas são apresentados nas tabelas de 1 a 7.

Tendo em vista o ano de admissão das pacientes, decidimos agrupar o total das mesmas em 3 décadas, a saber: 50, 60 e 70.

As taxas de sobrevida global entre os casos tratados na década de 70 e início de 80 foram melhores do que aquelas verificadas nas décadas restantes (tabela 1).

A idade das pacientes foi dividida em três faixas etárias: menor ou igual a 35 anos, de 36 a 45 anos e acima de 45 anos. Apesar de apresentarem uma significância marginal, as taxas de sobrevida global por grupo etário foram menores naquelas pacientes com idade acima de 45 anos (tabela 2).

A estimativa atuarial de sobrevida global aos 60 meses foi de 73,4% para as pacientes da raça branca, de 85% na amarela e de 72% nas não-brancas (P = 0.10989) (tabela 2).

As pacientes não mostravam qualquer diferença na análise

Tabela 2 - Resultado da sobrevida global em função da faixa etária e grupo étnico das pacientes

Variável	Categoria Número Pacientes %	Sobrevida global (%)*		p**
		5 Anos	10 Anos	
Faixa Etária	< 35 103 (16,3)	76,6	75,2	0,04589
	36 - 45 259 (41,1)	71,5	68,1	
	> 45 267 (42,4)	71,9	62,3	
Grupo Étnico	Branca 446 (70,9)	73,4	68,0	0,10989
	Amarela 22 (3,4)	85,0	72,8	
	Não-branca 87 (13,8)	72,2	63,5	
	Ignorada 74 (11,7)	64,2	58,7	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958).

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972)

se atuarial de sobrevida global quando correlacionada com a idade da menarca (tabela 3). Não se verificou qualquer diferença relativa ao período do climatério (tabela 3).

No tocante ao número de gestações, o número de gravidezes variou de zero a 22.

Nesta categoria não foi correlacionada qualquer diferença estatisticamente significativa quando divididas as pacientes em grupos, variando o número de gestações (tabela 3).

No que se refere ao tipo de parto realizado, não houve diferenças entre o parto normal ou cesariana. O número de partos normais variou de 1 a 22; quando cesariana, variou de 1 a 2 (tabela 3).

O número de abortamentos, bem como a sua subdivisão em espontâneos e provocados, não produziu à análise qualquer diferença estatística. Quando considerados espontâneos, o número variou de 1 a 12. No grupo daqueles provocados, a variação foi de 1 a 13 (tabela 3).

A sobrevida global dos casos catalogados como estágio clínico I foi significativamente melhor quando comparada com os casos estágio clínico II e III. Esta mesma diferença se mantém quando analisamos estes grupos de pacientes quanto a sobrevida de 5 e 10 anos.

Entre os grupos divididos como estágio clínico II e III, não há diferenças quanto a sobrevida. Naqueles casos onde o estadiamento foi considerado ignorado, pela ausência de in-

formações adequadas, o comportamento da sobrevida foi o mesmo do grupo estágio clínico II e III (tabela 4).

As taxas de sobrevida global das pacientes vivas aos 5 anos diminuiu de maneira significativa em relação ao número de linfonodos comprometidos. As pacientes com ausência de linfonodos apresentaram sobrevida nitidamente melhor, quando comparadas com o grupo portador de um linfonodo comprometido. Esta diferença se manteve de maneira progressiva, quando analisado o grupo das pacientes com dois a três linfonodos comprometidos. De maneira paradoxal, a comparação feita com o subgrupo de pacientes portadoras de quatro a nove linfonodos comprometidos não mostrou uma diferença tão grande, embora a significância final ao se analisar esta variável agrupando-se em uma única categoria mostre diferença entre os quatro grupos estudados (tabela 5).

O resultado anatomopatológico da peça operatória mostrou uma sobrevida global a cinco anos, significativa quando não havia tumor residual no produto da cirurgia. Ao contrário, quando existia tumor, identificado como carcinoma espinocelular ou carcinoma indiferenciado, a sobrevida diminuía de maneira significativa. A comparação feita entre o grupo catalogado como espinocelular e o outro identificado como indiferenciado, não mostrou diferença na sobrevida das pacientes. Com uma sobrevida intermediária, ficou o subgrupo considerado como ignorado (tabela 6).

Tabela 3 - Resultados da sobrevida global em função das variáveis relacionadas à história menstrual e obstétrica das pacientes

Variável	Categoria Número Pacientes %	Sobrevida global (%)*		P**
		5 Anos	10 Anos	
Idade da menarca	<= 13 239 (37,9)	71,0	66,5	0,43236
	> 13 114 (18,1)	70,8	64,9	
	Ignorado 276 (43,8)	74,5	67,1	
Menopausa	Não 465 (73,9)	71,9	65,3	0,29278
	Sim 164 (26)	74,7	70,9	
Número de gestações	0 49 (7,7)	61,7	61,7	0,08561
	1 - 10 477 (75,8)	74,0	68,1	
	> 10 103 (16,3)	70,8	61,8%	
Número de parto normal	0 60 (9,5)	65,0	63,0	0,14783
	1 - 3 43 (6,8)	84,4	84,4	
	3 - 10 49 (7,7)	64,6	62,2	
	10 - 22 477 (75,8)	73,3	65,9	
Número de cesariana	0 591 (93,9)	71,7	65,4	0,05004
	1 - 2 38 (6,0)	86,0	86,0	
Número de abortos	0 303 (48,1)	70,3	63,8	0,25505
	1 161 (25,9)	78,3	72,8	
	2 - 13 163 (25,9)	71,1	65,7	
Abortos espontâneos	0 343 (54,5)	70,0	62,8	0,11951
	1 149 (23,6)	78,6	75,9	
	2 - 12 137 (21,7)	72,2	66,8	
Abortos provocados	0 577 (91,7)	72,5	67,0	0,83440
	1 28 (4,4)	76,9	62,4	
	2 - 13 24 (3,8)	66,6	61,1	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958)

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972)

Ao se analisar todas as categorias relacionadas ao tratamento, o subgrupo de pacientes onde foi realizada cirurgia isolada mostrou uma sobrevida global significativamente melhor, quando comparada com aquelas mulheres cujo tratamento utilizou radioterapia associada, no período pré-ope-

tório ou pós-operatório. Quando a comparação foi realizada nos grupos onde a radioterapia estava indicada, não houve diferença da sobrevida entre braquiterapia pré-operatória versus braquiterapia pré-operatória associada à radioterapia externa pré-operatória versus braquiterapia pós-operatória.

Tabela 4 - Sobrevida global correlacionada com o estágio clínico das pacientes

Variável	Categoria Número Pacientes %	Sobrevida global (%)*		P**
		5 Anos	10 Anos	
Estadiamento clínico	EC I 186 (29,5)	85,2	80,3	0,00055
	EC II 322 (51)	68,7	62,7	
	EC III 107 (17)	62,4	55,0	
	Ignorados 14 (2,2)	68,5	68,5	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958)

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972)

A diferença torna-se maior, com conseqüente diminuição da sobrevida global nos dois subgrupos identificados como braquiterapia pré-operatória associada à radioterapia externa pós-operatória e àquelas pacientes agrupadas como miscelânea (tabela 7).

A comparação realizada com a variável genérica radioterapia, sem outras subdivisões, quando estudada em relação à sua associação ou não, seja no período pré-operatório, ou mesmo no pós-operatório, não mostrou qualquer diferença estatística (tabela 7). No que concerne às variações subdivididas entre braquiterapia e radioterapia externa, bem como a indicação do período pré ou pós-operatório, também não evidenciaram significância estatística (tabela 7).

A quimioterapia, realizada a um pequeno grupo de pacientes, não demonstrou alteração nas taxas de sobrevida (tabela 7).

Os resultados da análise multivariada da razão entre o risco de óbito segundo as variáveis demográficas, clínicas,

anatomopatológicas e terapêuticas são resumidos na tabela 8. Para a análise multivariada usaram-se as variáveis identificadas na análise univariada como de maior efeito prognóstico para a sobrevida global.

O modelo matemático estatístico de melhor propriedade para expressar o valor prognóstico determinante do risco de óbito para os 629 casos estudados está resumido na tabela 8. O risco de óbito foi influenciado de forma independente por quatro variáveis: década de admissão das pacientes, tipo de tratamento realizado, resultado anatomopatológico da peça operatória e estágio clínico da paciente.

O risco de óbito para pacientes admitidas na década de 50 e 60 não mostrou diferença quando comparadas entre si. Já no grupo de pacientes admitidas na década de 70 e início dos anos 80 o risco relativo de óbito caiu para a metade. Dentre os fatores prognósticos avaliados, esta variável foi a mais significativa entre todas, assumindo o maior valor (tabela 8).

Tabela 5 - Resultados da sobrevida global em função do número de linfonodos comprometidos

Variável	Categoria Número Pacientes %	Sobrevida global (%)*		P**
		5 Anos	10 Anos	
Número de linfonodos comprometidos	0 485 (77,1)	76,0	70,4	0,00058
	1 46 (7,3)	53,9	51,1	
	2 - 3 22 (3,4)	48,1	43,3	
	4 - 9 76 (12)	64,1	56,7	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958).

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972).

Tabela 6 - Resultado anatomopatológico da peça operatória e a sobrevida global das pacientes submetidas a cirurgia radical isolada ou em combinação com radioterapia pré-operatória

Variável	Categoria Número Pacientes %	Sobrevida global (%) *		P**	
		5 Anos	10 Anos		
anatomopatológico	Ausência Tumor	469 (74,5)	77,4	71,7	0,00039
	Carcinoma espinocelular	124 (19,7)	58,0	51,2	
	carcinoma indiferenciado	33 (5,2)	55,1	47,3	
	Ignorados	3 (0,4)	66,6	66,6	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958)

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972)

A diferença da taxa de sobrevida na análise univariada, quando observado o estágio clínico da doença, se mostrou progressiva para o risco de óbito, com a doença avançada. Porém, esta diferença foi a menos significativa, quando comparados os diversos testes feitos pelo estudo multivariado (tabela 8). Para as categorias relativas ao tipo de tratamento agrupadas nesta série, o risco de óbito variou de 1,0 a 2,8 vezes, apresentando significado estatístico.

O grupo de pacientes submetidas à cirurgia apenas obteve o menor risco, enquanto o maior deles foi verificado naquelas consideradas como miscelânea de tratamento (tabela 8).

O risco de óbito foi maior naquelas pacientes cujo produto da ressecção cirúrgica mostrou a persistência de tumor residual após radioterapia pré-operatória.

Quando analisados sob o ponto de vista histológico, ou seja, relativo à persistência de carcinoma espinocelular ou do carcinoma indiferenciado na peça operatória, os riscos de óbito foram iguais (tabela 8).

Os resultados anatomopatológicos da peça operatória das diversas pacientes foram distribuídos em função do estágio clínico, presença ou não de tumor residual, sua localização e tipo de tratamento realizado. A distribuição é mostrada na tabela 9.

A distribuição das 37 (5,8%) pacientes submetidas à cirurgia isolada mostrou que em 7 casos apenas (1,1% do total e 18,9% das operadas) não havia tumor residual no produto da cirurgia radical. Destas, 5 pacientes foram previamente submetidas à amputação crônica diagnóstica. Em 2 casos específicos, a ausência do tumor residual foi atribuída à biópsia

prévia, onde existiu a provável remoção completa do foco tumoral preexistente e confirmado pelo exame anatomopatológico. Todas as 7 pacientes eram catalogadas como estágio clínico I (tabela 9). Relativamente aos linfonodos estudados, não foi verificado neste grupo de 7 pacientes nenhum linfonodo locorreional comprometido (tabela 9).

A distribuição das pacientes irradiadas no período pré-operatório, no que concerne à ausência de tumor residual, mostrou que em 469 (74,5%) não havia tumor residual no colo uterino e nem tampouco nos linfonodos estudados (tabelas 6 e 9).

Em 133 casos (21,1%) das pacientes previamente irradiadas à cirurgia havia doença residual no colo uterino e/ou nos linfonodos locorreionais (tabela 10).

Destes, 72 casos (11,4%) foram previamente submetidos à braquiterapia isoladamente. Em 36 mulheres (5,7%) com tumor residual a forma de tratamento pré-operatória foi braquiterapia seguida de radioterapia externa. Nos últimos 25 casos (3,9%) as diversas combinações de radioterapia foram consideradas como miscelânea (tabela 10).

Referente à localização específica do tumor residual em 69 pacientes (10,9%) havia persistência do tumor no colo uterino e em linfonodo locorreional (P(+) e N(+)) (tabela 10). Em 40 casos (6,3%) o residual era no colo uterino, porém com linfonodos negativos (P(-) e N(-)) (tabela 10). Após, verificou-se um grupo de 16 mulheres (2,5%) cujo resultado mostrou tumor em linfonodos apenas (P(-) e N(+)) (tabela 10). Para finalizar, um último grupo de 8 pacientes (1,2%) confirmou tu-

mor residual no colo uterino, porém com informação ignorada relativa aos linfonodos locorreionais (tabela 10).

A presença do tumor residual, quando observada a distribuição por estágio clínico, mostrou 32 casos (5,0%) catalogados como estágio clínico I. Em 81 casos (12,8%) o estágio clínico era II. Em 16 mulheres (2,5%) o estágio clínico era

considerado como III. Nos últimos 4 casos (0,6%) o estágio clínico era ignorado (tabela 10).

Em 8 casos isolados, (1,2%) fez-se cirurgias seguidas de braquiterapia pós-operatória isolada. Todos os casos não possuíam tumor residual após a cirurgia radical (P(-) e N(-)) (tabela 9). Todavia, por se tratarem de tumores estágio clínico

Tabela 7 - Resultado da sobrevida global das pacientes e o tipo de tratamento realizado

Variável	Categoria	Sobrevida global (%)*		P**
	Número Pacientes %	5 Anos	10 Anos	
Seqüência de Tratamento	Cirurgia 37 (5,8)	85,6	85,6	0,00010
	Braquiterapia + Cirurgia 228 (36,2)	76,7	72,1	
	Braquiterapia + Radioterapia Externa + Cirurgia 262 (41,6)	73,9	66,6	
Radioterapia	Cirurgia + Braquiterapia 8 (1,27)	75,0	75,0	
	Braquiterapia + Cirurgia + Radioterapia Externa 40 (6,3)	56,4	49,7	
	Miscelânea 54 (8,5)	48,7	40,4	
Radioterapia externa pré-operatória	Não realizou 37 (5,8)	85,6	85,6	0,15407
	Realizou 592 (94,1)	71,7	65,5	
Radioterapia externa pós-operatória	Não realizou 367 (87,9)	75,0	69,8	0,20355
	Realizou 262 (41,6)	69,9	63,0	
Braquiterapia pré-operatória	Não realizou 553 (87,9)	75,2	69,7	0,00000
	Realizou 76 (12)	51,8	42,4	
Braquiterapia pós-operatória	Não realizou 59 (9,3)	85,3	78,0	0,10780
	Realizou 570 (90,6)	71,3	65,4	
Quimioterapia	Não realizou 611 (97,1)	72,4	66,7	0,47532
	Realizou 18 (2,8)	75,0	57,1	
Quimioterapia	Não realizou 616 (97,9)	73,4	67,3	0,019
	Realizou 13 (2,0)	33,3	33,3	

* Pela técnica de Kaplan & Meier (1958).

** Significância estatística pelo método de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972).

Tabela 8 - Fatores de maior valor prognóstico na determinação do risco de óbito pela análise multivariada. Resultados pelo método de regressão de Cox

Variável	Categoria	Risco Relativo de Óbito	(a) INF IC(a)	SUP 95%	(b) p(b)
Década de admissão	50	1,0	(Ref.)	(Ref.)	0,0001
	60	1,0	0,8	1,4	
	70/80	0,5	0,3	0,7	
Tratamento	Cirurgia	1,0	(Ref.)	(Ref.)	0.0005
	Braquiterapia + Cirurgia	1,0	0,5	2,1	
	Braquiterapia + Radioterapia Externa + Cirurgia	1,3	0,6	2,7	
	Cirurgia + Braquiterapia	0,8	0,2	3,8	
	Braquiterapia + Cirurgia + Radioterapia Externa	1,8	0,8	4,0	
	Miscelânea	2,8	1,3	6,1	
Anatomopatológico da peça operatória	Ausência de tumor	1,0	(Ref)	(Ref)	0,0055
	Carcinoma Espinocelular	1,7	1,3	2,4	
	Carcinoma Indiferenciado	1,7	1,0	2,8	
	Ignorados	1,2	0,2	8,8	
Estádio clínico	EC I	1,0	(Ref)	(Ref)	0.0575
	EC II	1,6	1,1	2,4	
	EC III	1,9	1,1	3,0	
	Ignorados	1,1	0,4	3,3	

(a) Intervalo de confiança

(b) Pelo teste de razão de verossimilhança entre o presente modelo e um reduzido excluindo a variável

II, foi indicada a braquiterapia complementar especificamente nestes casos. Não foram encontradas no prontuário das pacientes outras informações relativas a outros fatores prognósticos considerados naquela oportunidade, os quais pudessem acrescentar justificativa para esta indicação terapêutica complementar pós-operatória.

Discussão

Boyce e cols. enfatizam em seu estudo a análise de fatores prognósticos como sendo um objetivo fundamental na identificação de subgrupos de pacientes com melhor ou pior evolução (9). Neste mesmo trabalho, salientam que os diversos resultados apresentados em várias publicações não podem ser inteiramente atribuídos ao tratamento realizado, a menos que exista uma criteriosa avaliação dos fatores envolvidos. Os autores comentam que a identificação separada de fatores prognósticos se torna impossível em muitos estudos, isto porque as variáveis são interdependentes e quando um grande grupo de pacientes é estratificado em outros muito pequenos, a análise estatística fica com o poder do teste prejudicado.

O modelo de riscos proporcionais de Cox é uma forma de regressão logística aplicável à análise de ocorrência de determinado evento, como por exemplo recidiva ou óbito (22). Sua grande vantagem é permitir o estudo de casos com períodos diversos de seguimento (19).

Os resultados observados ao longo das décadas de admissão das pacientes, tanto na análise univariada como na multivariada, mostraram resultados melhores no grupo de pacientes tratadas a partir de 1970, quando comparadas com aquelas tratadas nas décadas de 50 e 60 (tabela 1 e tabela 8). Isto reflete a melhoria do padrão global de atendimento no Hospital A. C. Camargo, não somente no que diz respeito ao desenvolvimento tecnológico (suporte pré, trans e pós-operatório), mas também à melhoria do diagnóstico e tratamento (estadiamento clínico, indicação da cirurgia adequada, desenvolvimento da técnica cirúrgica e da técnica radioterápica). Na nossa casuística esta variável obteve na análise multivariada o melhor valor prognóstico (tabela 8).

A presença do carcinoma invasivo do colo uterino em mulheres jovens apresenta certas facetas ao diagnóstico, bem

Tabela 9 - Distribuição das pacientes de acordo com o resultado anatomopatológico da peça operatória

EC	Local do Tumor Residual	Cirurgia Isolada	Cirurgia + Braqui	Braqui	Radioterapia	
					Braqui Externa	Miscelânea
I	P(-) N(-)	7	0	68	45	3
	P(+) N(-)	16	0	3	3	3
	P(-) N(+)	0	0	3	1	1
	P(+)N(+)	1	0	9	6*	2
	P(+)N?	0	0	0	1	0
	P(-)N?	0	0	5	4	0
II	P(-)N(-)	0	8	82	111	18
	P(+)N(-)	6	0	14	5	4
	P(-)N(+)	0	0	6	2	0
	P(+)N(+)	1	0	26	14*	5
	P(+)N?	0	0	2	1	2
	P(-) N?	0	0	14	11	2
III	P(-) N(-)	0	0	24	56	4
	P(+) N(-)	1	0	4	0	3
	P(-) N(+)	0	0	3	0	0
	P(+) N(+)	0	0	2	1	2
	P(+) N?	0	0	0	1	0
	P(-) N?	0	0	1	5	0
IG	P(-) N(-)	4	0	2	0	2
	P(+) N(-)	1	0	0	1	0
	P(-) N(+)	0	0	0	0	0
	P(+) N(+)	0	0	0	0	2
	P(+) N?	0	0	0	0	1
	P(-) N?	0	0	0	0	0
Total	635	37	8	268	268	54

P - Peça operatória

N - Linfonodos

P(-) Ausência de tumor residual no colo uterino

P(+) Presença de tumor residual no colo uterino

N(-) Ausência de linfonodos comprometidos

N(+) Presença de linfonodos comprometidos

N? linfonodos ignorados

EC estágio clínico

IG Ignorado

* Estão incluídas 6 pacientes (duas EC I e quatro EC II) as quais morreram no período transoperatório e portanto não estão incluídas nas curvas de sobrevida (sobrevida igual a zero)

como na seleção do seu tratamento. Alguns médicos que tratam pacientes com carcinoma do colo uterino acreditam que o prognóstico deste grupo de mulheres é pior (26, 45, 49). De maneira oposta, Sigurdsson e cols. observaram uma melhor sobrevida entre as mulheres mais jovens (69).

A despeito da controvérsia existente, a avaliação dos diversos estudos mostra, porém, que outros fatores além do simples fator psicológico devem estar envolvidos nas observações clínicas dos diversos autores.

Os resultados obtidos no nosso estudo de 629 pacientes mostraram na análise univariada uma sobrevida global menor naquelas pacientes com idade acima de 45 anos (tabela 2). Contudo, a importância prognóstica da idade tornou-se pouco significativa, não obtendo importância na análise multivariada.

A importância da compreensão da história natural do câncer invasor do colo uterino em pacientes com a idade inferior a 35 anos ainda está por ser melhor esclarecida. Apesar de que a literatura tem reportado uma incidência crescente de casos nesta faixa etária, os mesmos não têm ultrapassado os 10% do total de pacientes diagnosticadas, dificultando assim uma melhor análise (69).

No que se refere ao grupo étnico das pacientes, publicações estudando o risco para o câncer do colo uterino e sem avaliação prognóstica têm demonstrado algumas diferenças que nos chamam a atenção. O US Department of Health and Human Services (1990) publicou que a média de mortalidade nos Estados Unidos por câncer do colo uterino nas mulheres negras é o dobro daquela observada entre as mulheres brancas (período avaliado entre 1980 e 1987) (77).

A freqüente associação da cor negra a aspectos sociais muitas vezes relevantes (grupo socioeconômico menos favorável), pode explicar assim a observação feita em certos casos, entre a correlação de cor e condições sanitárias e de higiene, educação das mulheres, distribuição geográfica com conseqüente falta de acesso a serviços de saúde e uma possível maior incidência de câncer do colo uterino nesses grupos de mulheres.

No nosso meio, *Souen e cols.* pesquisaram a associação de fatores, como o nível socioeconômico e as condições de higiene e sanitária, com o câncer do colo uterino (72). Neste estudo foi verificada uma maior incidência nas pacientes procedentes do nordeste e da área rural brasileira, com menor rendimento "per capita".

Estudando, através de análise multivariada 17.119 casos de câncer do colo uterino, *Kosary* salienta que destes casos obtidos do National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER), a sobrevida das pacientes não-brancas tem diminuído (46). Conclui que os fatores envolvidos continuam a ser desconhecidos, contudo aqui também está considerada a possibilidade do pouco acesso a serviços de saúde.

A despeito da vasta literatura existente especular um possível risco aumentado para o surgimento do câncer do colo uterino entre mulheres menos favorecidas, no nosso estudo, apesar da situação socioeconômica não ter sido avaliada de forma específica, a correlação prognóstica envolvendo o grupo étnico não demonstrou na nossa casuística qualquer valor prognóstico (tabela 2).

No material de tese defendida por *Focchi* são salientados diversos antecedentes que poderiam estar implicados na história natural do câncer do colo uterino (33). São eles: hereditariedade, idade de menarca e da menopausa, presença e lacerações cervicais, tabagismo, promiscuidade sexual, uso de contraceptivos hormonais e de métodos de barreira, influência do esperma e do esmegma e número de abortamento.

Estão também relacionados antecedentes de infecção, tais como a tricomoníase, levedurose, gonorréia, sífilis e infecção por clamídia, micoplasma, citomegalovírus, herpes vírus tipo II e atualmente pelo papilomavírus humano (HPV).

Autores publicaram ao longo do tempo a possível suscetibilidade do epitélio do colo uterino ao traumatismo do coito durante a adolescência (10, 81).

A importância não apenas da precocidade sexual, mas tam-

Tabela 10 - Distribuição das pacientes de acordo com o resultado anatomopatológico da peça operatória e presença de tumor residual

Estádio Clínico	Local do Tumor Residual	Radioterapia pré-operatória		
		Braqui	Braqui Externa	Miscelânea
I	P(-) N(+)	3	1	1
	P(+) N(+)	9	6*	2
	P(+) N(-)	3	3	3
	P(+) N?	0	1	0
II	P(-) N(+)	6	2	0
	P(+) N(+)	26	14	5
	P(+) N(-)	14	5	4
	P(+) N?	2	1	2
III	P(-) N(+)	3	0	0
	P(+) N(+)	2	1	2
	P(+) N(-)	4	0	3
	P(+) N?	0	1	0
Ignorado	P(-) N(+)	0	0	0
	P(+) N(+)	0	0	2
	P(+) N(-)	0	1	0
	P(+) N?	0	0	1
Total	133	72	36	25

P - Peça operatória

L - Linfonodos

P(-) Ausência de tumor residual no colo uterino

P(+) Presença de tumor residual no colo uterino

N(-) Ausência de linfonodos comprometidos

N(+) Presença de linfonodos comprometidos

N? Linfonodos ignorados

* Estão incluídas 6 pacientes (duas EC I e quatro EC II) as quais morreram no período transoperatório e portanto não estão incluídas nas curvas de sobrevida (sobrevida igual a zero)

bém da promiscuidade nos adolescentes, foi salientada por *Moghissi; Mack* (54). *Souen e cols.* salientaram que a precocidade sexual, a multiparidade e o número de abortamentos são relevantes na etiopatogenia desse carcinoma (71).

As implicações dos possíveis carcinógenos (contraceptivos orais e tabagismo) envolvidos na gênese do câncer do colo uterino, assim como os antecedentes infecciosos, também demandam estudos futuros, em busca de resultados mais conclusivos. Quando pesquisada a literatura a este respeito, pudemos encontrar trabalhos avaliando apenas o risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino, sem avaliação prognóstica (12, 37).

A participação de agentes infecciosos sexualmente transmitidos, e com possível papel oncogênico, foi correlacionada por *Herrero e cols.* (38). Chama a atenção entre os agentes infecciosos implicados o papilomavírus humano-HPV.

Estes agentes infecciosos, transmitidos durante o coito, poderiam ocasionar modificações celulares no colo uterino, mais precisamente nas células de reserva ou subcilíndricas, as quais com o decorrer do tempo poderiam desencadear transformações celulares atípicas.

No nosso estudo, as informações relativas aos diversos antecedentes discutidos anteriormente foram testadas apenas quando a informação era disponível no prontuário das pacientes. Muitas informações importantes de fato não existem, ou demandariam, por si sós, um estudo retrospectivo específico. A melhoria das informações concernentes aos antecedentes das pacientes começa a aparecer nos prontuários a partir da década de 70. Assim sendo, em face das informações disponíveis, podemos avaliar apenas a importância da menarca, climatério, número de gestações, tipo de parto realizado, bem como sua quantidade e os abortamentos espontâneos e provocados. Em nenhuma descrita acima foi verificada qualquer diferença estatística que pudesse justificar um pior prognóstico para o câncer do colo uterino (tabelas 3 e 8).

As primeiras verificações mais detalhadas concernentes à sobrevida global das pacientes portadoras de câncer do colo uterino em função do seu estágio clínico e o tipo de tratamento realizado começaram a ser publicadas a partir do início da década de 50, quando desde então diferenças na sobrevida entre o estágio clínico I e II já eram observadas (14, 44, 47, 51, 59).

Muitos estudos baseados em análise multivariada são semelhantes ao relacionar o impacto do estágio clínico e a sobrevida das pacientes, sendo obrigatório em todos os estudos heterogêneos o ajustamento das variáveis em função dos diversos estádios clínicos implicados (41, 46, 56, 60, 69). A despeito do estágio clínico do câncer do colo uterino estar significativamente envolvido com a sobrevida das pacientes, variações devidamente ajustadas permanecem por ser melhor esclarecidas (46).

O volume tumoral e suas implicações também devem ser cuidadosamente avaliados. Desde que, com raras exceções, estágio clínico está frequentemente associado a volume tumoral, autores têm procurado distinguir os dois aspectos, volume e estadiamento clínico, em separado, bem como o seu impacto na sobrevida das pacientes (25, 78). Da mesma forma, através de competente análise multivariada, *Perez e Burghardt* demonstraram a importância da interpretação dos achados prognósticos distintos do volume tumoral e estágio clínico da doença (16, 60). Nestes estudos as médias de sobrevida foram associadas de maneira mais consistente com o volume tumoral do que com o estágio clínico da doença.

Dargent e cols. introduziram muito bem em seu estudo a tendência de algumas escolas, principalmente a alemã, em propor uma nova classificação para o carcinoma do colo uterino em função do estudo do volume tumoral (25).

Na casuística estudada do Hospital A. C. Camargo carcinomas microinvasores com menos de 3,0 mm de profundidade e invasão foram considerados como estágio clínico Ia e, quando eram devidamente confirmados pelo exame anatomopatológico, foram retirados desta amostra estudada. Nos casos onde não havia informação suficiente relativa a profundidade de invasão, o estadiamento clínico era considerado como Ib e a paciente foi envolvida no nosso estudo. Das nossas 629 pacientes classificadas de acordo com o estágio clínico da doença, 107 (17%) foram catalogadas como estágio clínico III e em 14 casos (2,2%) foram consideradas como estágio clínico ignorado. As pacientes avaliadas como sendo estágio clínico III foram diagnosticadas na sua maioria durante a década de 50, sendo que apenas 17 casos pertencem ao início dos anos 60. Tendo em vista que o estadiamento do câncer do colo uterino é clínico, fica prejudicada a reavaliação destes casos no que se refere a uma provável superestimação da invasão tumoral locorregional. Nenhum tumor foi catalogado no prontuário como pertencente ao estágio clínico IIIa. Assim sendo, fica por conta da nossa especulação imaginar que estas pacientes, consideradas naqueles anos como estágio clínico IIIb, eram na realidade pacientes pertencentes ao estágio clínico IIb. Na nossa análise estatística, respeitamos os parâmetros evidenciados naquela oportunidade e mantivemos o estadiamento originalmente catalogado.

A análise de nossas pacientes permitiu se encontrar informações relativas ao volume tumoral nos relatórios anatomopatológicos dos prontuários. Contudo, a falta de padronização adequada das medidas ao longo das décadas de estudo inviabilizou análise adequada deste importante fator prognóstico para o câncer do colo uterino. De qualquer maneira, na avaliação relativa ao estágio clínico da doença, a diferença concernente ao risco de óbito aumentou progressivamente na análise univariada para os casos com estágio clínico mais avan-

gado, porém na nossa análise multivariada o seu valor prognóstico foi o menor verificado entre as diversas comparações realizadas (tabela 4 e 8).

O significado dos estudos comparativos para a doença câncer requer uma uniformidade de critérios baseados em uma nomenclatura padronizada.

A definição da graduação histológica para o carcinoma espinocelular do colo uterino tem sido motivo de numerosos e conflitantes estudos, desde o início deste século (24). A maioria das neoplasias incidentes no colo uterino é o carcinoma espinocelular; outras neoplasias menos frequentes são compostas total ou parcialmente por tecido glandular, sendo que raramente a célula de origem é desconhecida, quando então o tumor é considerado como indiferenciado.

No nosso levantamento, 593 (94,2%) pacientes estudadas eram portadoras de carcinoma espinocelular e apenas 36 (5,7%) casos foram considerados como carcinomas indiferenciados do colo uterino. A comparação feita entre os dois grupos pós-tratamento não mostrou qualquer diferença relativa à sobrevida das pacientes ou valor prognóstico (tabelas 6, 8). É evidente que nesta análise devemos considerar a pequena quantidade de pacientes catalogadas como carcinoma indiferenciado.

Desde as primeiras propostas de classificação, outros autores têm identificado parâmetros morfológicos de classificação.

Os pequenos esforços realizados para a comparação dos valores preditivos relativos à graduação histológica, bem como da sua reprodutibilidade, têm sido salientados por *Zaino* (82).

A avaliação da invasão do espaço vascular e linfático, bem como a sua associação prognóstica no câncer do colo uterino, foi relatada por *Friedell e Parsons* com uma certa reserva relativa aos resultados preliminares (35).

Caberia a *Barber* e cols. relatarem uma série de 191 casos de carcinoma invasor do colo uterino, onde a associação da presença de invasão linfática e/ou vascular diminuiu drasticamente a sobrevida das pacientes estágio clínico Ib (7). Os próprios autores, assustados com o resultado obtido, consideraram a possibilidade da existência de tendências na amostra avaliada. *Van Nagell* também confirmaria neste mesmo ano resultados consoantes com mau prognóstico (78).

Somente na década de 80, *Boyce* e cols. identificaram através da análise multivariada importante correlação entre o prognóstico das pacientes e a invasão do espaço vascular em todos os tamanhos de lesão (9).

A atividade inflamatória peritumoral, bem como a eosinofilia, também tem sido fonte de especulações, com relação ao prognóstico do câncer do colo uterino.

Underwood, revisando a literatura, salienta que o fenômeno não é esclarecido e provoca especulação há 100 anos (76). Estudos com desenho estatístico inadequado e com

pouco número de pacientes têm evidenciado certas tendências longe de configurar qualquer correlação prognóstica. Os estudos avaliados na literatura com análise multivariada também falharam em correlacionar evidências sugestivas de melhor ou pior prognóstico destes tumores (24, 82).

Da mesma forma com que a avaliação da atividade inflamatória no foco tumoral gera especulações de difícil mensuração, a importância da resposta imunológica do hospedeiro com câncer do colo uterino também tem sido sugerida (61). O preciso significado destas respostas ainda necessita de estudos mais complexos e envolvendo um número maior de pacientes.

As informações relativas à graduação histológica, bem como outros parâmetros morfológicos, apresentaram-se ao longo das décadas do nosso estudo de maneira muito heterogênea e eventualmente escassa. Assim sendo, como 94,2% das pacientes eram portadoras de carcinoma espinocelular, decidimos pela avaliação da sobrevida global das pacientes considerando-se apenas o número de linfonodos comprometidos no total. A descrição específica relativa a cada cadeia de drenagem linfática também está bastante prejudicada na nossa amostra. As taxas de sobrevida global de pacientes vivas aos cinco anos diminuíram de maneira significativa na análise univariada realizada no nosso estudo, quando foram associadas ao número de linfonodos comprometidos (tabela 5).

Brunschwig, revisando sua casuística em estádios clínicos considerados como iniciais para carcinoma do colo uterino, observou uma redução de 50% da sobrevida das pacientes para 5 anos quando havia a presença de linfonodos comprometidos (13). Nesta série avaliada, as pacientes não foram submetidas a terapêutica complementar.

Na nossa casuística, as pacientes com ausências de linfonodos apresentaram sobrevida nitidamente melhor, quando comparadas entre o grupo portador de um linfonodo comprometido (tabela 5). Esta clássica tendência da sobrevida das pacientes em função do envolvimento linfonodal, bem como sua quantificação, também é confirmada através de outros estudos usando a análise multivariada (5, 56, 82).

A associação do envolvimento linfonodal e pior sobrevida das pacientes com carcinoma espinocelular do colo uterino, por si só, já está bem discutida pela literatura acima. Considerando como via final comum a partir de outros fatores prévios, procura-se saber através da análise multivariada quais seriam as variações, dentre as quais poderiam associar a uma maior predisposição para a disseminação linfonodal, bem como maior invasão parametrial e/ou órgãos circunvizinhos.

Na nossa casuística, a presença de tumor residual no resultado anatomopatológico da peça operatória mostrou uma sobrevida global a cinco anos significativa, quando não havia tumor residual no produto da cirurgia. De maneira oposta,

quando havia a persistência do tumor, na peça operatória e identificado como carcinoma espinocelular ou mesmo indiferenciado, a sobrevida diminuiu de maneira significativa e o risco para óbito aumentou para 1,7 vezes (tabelas 6, 8). O grupo de 7 pacientes sem radioterapia prévia e ausência de tumor residual após a cirurgia radical pode ser considerado como de excelente prognóstico, pois todas elas foram submetidas a procedimentos diagnósticos prévios à cirurgia (biópsia e amputação crônica do colo uterino), sendo que em todos os casos estes procedimentos diagnósticos foram suficientes para a erradicação do tumor inicial em função de provável pequeno volume tumoral (tabela 9). O fato do tumor inicial ter sido erradicado não significa o total controle da doença (biópsia e/ou amputação crônica). Outros parâmetros avaliados, no momento da biópsia inicial permitiam que se classificassem os casos acima descritos como sendo carcinoma invasivo e assim considerados como estágio clínico I. A discussão relativa à divisão em estágio clínico Ia1, Ia2 e Ib fica prejudicada, principalmente nas décadas de 50 e 60, onde os parâmetros de mensuração do tumor microinvasor ainda não eram bem considerados e discriminados nos resultados anatomopatológicos. Provavelmente, nas cinco pacientes submetidas previamente a amputação crônica do colo uterino e posteriormente submetidas a histerectomia radical, outras dúvidas pairavam naquela época sobre cada resultado anatomopatológico dos cones diagnósticos previamente feitos. Assim sendo, a decisão do Serviço de Ginecologia foi naquela oportunidade a de superestimar o resultado duvidoso, indicando a cirurgia radical como complementação terapêutica.

Do total das 592 (94,1%) pacientes irradiadas, a grande maioria recebeu alguma forma de radioterapia pré-operatória. Dentre as pacientes irradiadas, 133 mulheres (21%) apresentaram doença residual no colo uterino e/ou linfonodos locorreionais (tabela 10).

Sweeney e *Douglas* publicaram resultados relativos à presença de tumor residual após radioterapia (externa e braquiterapia) (73). Em 24% dos casos os resultados foram (P(+)) e N(-)), 11,8% (P(+)) e N(+)) e em 4,9% (P(-)) e N(+)). Nesse estudo, a sobrevida global aos 5 anos de seguimento foi de 82,1% no estágio clínico I e de 66,7% no estágio clínico II. Naquelas pacientes portadoras de linfonodos positivos, a sobrevida era de 35,2% apenas. Para *Decker*, a presença de tumor residual pós-radioterapia associado à presença de linfonodos positivos foi um evento fatal, ainda que este grupo de pacientes fosse pequeno e com pequeno poder de teste (27).

A correlação do estágio clínico e uma maior possibilidade de persistência de tumor residual foi estudada por *Parker* (58). Neste estudo, as pacientes catalogadas como sendo estágio clínico I apresentaram doença metastática linfonodal em 8% dos casos.

Já naquelas consideradas como sendo estágio clínico II, o número de casos com linfonodos positivos aumentava para 28% do total avaliado. Na avaliação da presença de doença residual no colo uterino e também nos linfonodos, o verificado foi que nas pacientes submetidas à radioterapia pré-operatória completa (externa e braquiterapia), a incidência de doença residual foi de 25% e a persistência de linfonodos positivos era de 16% dos casos. Quando foi realizada apenas radioterapia externa, o tumor residual aumentava para 49% das pacientes e com 22% de linfonodos comprometidos e persistentes. Na eventualidade da braquiterapia ser feita de maneira isolada, o tumor residual era verificado em 24% do total de casos e os linfonodos permaneceriam contaminados em 16% das pacientes. Outros autores se sucederam com resultados semelhantes (15). Apenas *Calais*, em seu estudo, não verificaram valor prognóstico entre a presença ou não do tumor residual no colo uterino previamente irradiado (18).

Na nossa casuística, o maior grupo de persistência de doença residual (colo uterino e linfonodos locorreionais) foi verificado entre aquelas pacientes submetidas à braquiterapia isoladamente (tabela 10). Finalizando, foi identificado um grupo de 16 mulheres (2,5%) cujo resultado mostrou tumor residual em linfonodos apenas (P(-)) e N(+)) (tabela 10).

A despeito do tratamento radioterápico apresentar uma boa porcentagem de controle da doença local (74% das pacientes irradiadas no pré-operatório) e exercido principalmente através do efeito da associação entre braquiterapia e radioterapia externa pré-operatória, um subgrupo de pacientes permaneceu com doença residual seja ela no colo uterino e/ou nos linfonodos locorreionais (21% das pacientes irradiadas no pré-operatório). No nosso estudo decidimos por não avaliar o risco de óbito em cada subgrupo específico com doença residual, isto porque apesar de existir proporcionalidade entre as categorias braquiterapia isolada e braquiterapia associada à radioterapia externa, a diferença entre as outras categorias a ser consideradas, tais como as diversas combinações entre doença residual no colo uterino e/ou nos linfonodos locorreionais, não demonstra uma proporcionalidade necessária quando distribuídas em função do estágio clínico e nas três décadas de terapêutica (tabela 10).

A possibilidade de tratamento do câncer do colo uterino com cirurgia radical ou radioterapia tem sido possível desde o início deste século. Desde então, muitas gerações de investigadores têm discutido controvérsias relativas às vantagens e desvantagens de cada tipo de tratamento (30). Até o desenvolvimento da radioterapia, a terapêutica cirúrgica era a única opção para o tratamento do câncer invasor do colo uterino. Atualmente, evidências suportam que tanto o tratamento cirúrgico quanto o tratamento radioterápico são efetivos nas pacientes portadoras de tumores com estágio clínico inicial e

pequeno volume tumoral (31). Diversas combinações de radioterapia e cirurgia têm sido usadas no tratamento do câncer do colo uterino, principalmente no estágio clínico Ib (14, 15, 27, 32, 58, 73).

Contudo, estes estudos não apresentaram um desenho adequado, mostrando problemas relativos à seleção e operabilidade das pacientes.

Perez, em estudo aleatório, comparando os resultados entre radioterapia seguida de cirurgia radical e radioterapia exclusiva, como tratamento do carcinoma do colo uterino estádios clínicos Ib e IIa, não verificaram nenhuma diferença significativa entre as duas modalidades de terapêutica (59).

No que concerne à indicação cirúrgica em função do estadiamento clínico das pacientes, na nossa amostra haviam 322 (51%) pacientes catalogadas como estágio clínico II. Neste grupo de pacientes não havia em muitos prontuários distinção entre os estádios clínicos IIa e IIb. Este tipo de informação começou a ser anotado a partir da metade da década de 60. Tendo em vista que, desde o passado, no Hospital A. C. Camargo sempre que possível a associação de radioterapia e cirurgia é realizada na terapêutica do carcinoma do colo uterino estágio clínico IIb, optamos por considerar o grupo todo de pacientes como sendo estágio clínico II. Naturalmente que algumas pacientes desse grupo eram de pior prognóstico em função do seu volume tumoral, em geral mais evidente entre aquelas portadoras do estágio clínico IIb. A grande proporcionalidade de casos estágio clínico II na nossa série de casos estudados (51%), também explica em parte a ampla indicação do tratamento radioterápico, seja ele no período pré-operatório ou no pós-operatório (tabela 9).

No nosso estudo, ao se analisar de maneira agrupada todas as variáveis existentes nesta categoria, o subgrupo de pacientes onde foi realizada cirurgia apenas mostrou uma sobrevida global significativamente melhor, quando comparadas com aquelas outras, cujo tratamento utilizou radioterapia associada no período pré-operatório ou pós-operatório (tabela 7). Estes resultados em parte se explicam em função do provável estágio clínico mais favorável e a ausência de doença linfonodal, pois do total de 37 pacientes submetidas à cirurgia isolada, 24 delas pertenciam ao estágio clínico I e em apenas 2 casos das 37 mulheres estudadas foi verificado linfonodo metastático (tabela 9). Na análise multivariada realizada, este grupo de pacientes apresentou o menor risco para óbito (tabela 8). Quando a comparação foi realizada nos grupos onde a radioterapia estava indicada, não houve diferença da sobrevida entre braquiterapia pré-operatória versus braquiterapia pré-operatória associada a radioterapia externa pré-operatória versus braquiterapia pós-operatória (tabela 7). O grupo considerado como miscelânea apresentou a pior sobrevida global e risco para óbito de 2,8 vezes (tabela 7 e

tabela 8). A explicação para os piores resultados verificados neste grupo, chamado de miscelânea, fica por conta de especulações, pois nestas pacientes diversas variáveis de confusão estão presentes, prejudicando a avaliação do resultado. Felizmente este grupo é pequeno, contendo apenas 54 mulheres. Porém, para conhecimento, dentre as 54 pacientes aqui estudadas, 25 delas apresentavam algum tipo de tumor residual no produto da sua peça operatória. Nestes casos, diversas formas de radioterapia foram oferecidas ao subgrupo, de maneira não padronizada e aleatória, muitas vezes sem justificativa adequada referente à sua indicação nos prontuários estudados. Aqui também foram verificados os casos de persistência tumoral e/ou recidiva da doença em pacientes que aceitaram e receberam alguma forma de complementação terapêutica totalmente individualizada e de acordo com as condições técnicas e conhecimento daquela oportunidade na tentativa de se promover o resgate terapêutico das pacientes. Se reúnem também aquelas pacientes onde a quimioterapia antineoplásica foi realizada tardiamente e sem qualquer alteração da sobrevida (tabela 7).

A eficiência da quimioterapia no tratamento do câncer do colo uterino, mesmo nos dias atuais, ainda espera por seus melhores resultados, embora respostas objetivas possam ocorrer em algumas pacientes, os resultados tendem a ser breves, inconsistentes e não-reprodutivos (57).

As implicações concernentes à obesidade de determinadas pacientes, podendo ou não alterar o prognóstico deste particular subgrupo, foi motivo de análise por *Soisson* (70). Foram avaliadas as dificuldades técnicas para a realização da cirurgia radical.

Como resultados, apenas a perda sangüínea foi maior entre as obesas, contudo nenhuma alteração da sobrevida das pacientes foi observada. No Hospital A. C. Camargo, obesidade não substituiu a cirurgia por outro tipo de tratamento, exceto nos casos extremos, porém este dado não é disponível com clareza nos prontuários estudados.

A importância prognóstica da conservação dos ovários tem demonstrado que nas pacientes portadoras de carcinoma espinocelular do colo uterino o risco de metástases é muito baixo (74). Na nossa casuística, todas as 629 pacientes envolvidas no estudo foram submetidas à ooforectomia bilateral e em nenhum caso foi verificada a presença de metástase. Durante praticamente os 30 primeiros anos de funcionamento do Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo, a conduta preconizada era a da retirada de ambos os ovários, mesmo nas pacientes pré-menopausadas. Somente a partir da década de 80 é que a conduta mudou. Contudo, devemos lembrar que especificamente neste estudo muitas pacientes receberam alguma forma de radioterapia pré-operatória, muitas vezes já podendo contribuir para a ablação actínica dos ová-

rios, facilitando assim a indicação cirúrgica para a retirada dos mesmos.

No tratamento das pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero, segundo alguns autores, o controle da situação linfonodal é um problema muito maior do que quando existe a persistência e/ou recidiva da doença central (39, 67).

As médias de positividade para os linfonodos no estágio clínico Ib são variáveis, oscilando entre 4,3% e 34,2% (28). Neste mesmo trabalho, a sobrevida das pacientes a 5 anos, quando encontradas para ter linfonodos positivos, variou entre 38% e 61% dos casos levantados (28). Apesar destas variações nas médias de sobrevida dependerem de outros fatores prognósticos, tais como o tamanho do tumor e extensão da dissecação linfonodal, a cirurgia isolada pode curar pacientes com doença locorregional metastática em uma grande porcentagem de casos (13, 44, 52). Por outro lado, alguns trabalhos mostram que radioterapia também pode ser efetiva na esterilização de linfonodos metastáticos (15, 27, 48). Muitos destes estudos retrospectivos sugerem que as pacientes que foram submetidas à radioterapia anterior à cirurgia apresentavam uma porcentagem menor de linfonodos comprometidos quando comparadas com aquelas submetidas à cirurgia isolada, sem radioterapia prévia. Tendo em vista a ampla variação das médias de linfonodos no produto das linfadenectomias previamente irradiadas ou não, fica muito difícil julgar os efeitos da radiação ionizante nos linfonodos metastáticos.

As questões relativas ao número, localização e extensão dos linfonodos, como já discutido anteriormente, têm mostrado que podem alterar o prognóstico no estágio clínico Ib, em função da uni ou bilateralidade dos linfonodos, assim como a sua quantidade (28). Deve ser também salientado que o prognóstico dos linfonodos pélvicos será importante somente se os linfonodos paraaórticos forem negativos (67).

Apesar destes resultados, um problema já avaliado é a adequação do estudo anatomopatológico realizado nos produtos das peças operatórias (28). As variações encontradas nos resultados dos diversos autores podem significar também variações na análise anatomopatológica. Muitas vezes a fixação e armazenagem inadequada do monobloco da peça operatória acabam por contribuir da mesma forma para falhas. Atualmente, para reduzir este tipo de problema, o produto da peça operatória não é mais retirado em monobloco, estando as diversas cadeias linfonodais dissecadas de maneira separada e preferencialmente com a dissecação de cada linfonodo

realizada pelo próprio cirurgião, logo após o término da cirurgia.

A comparação dos resultados da radioterapia com séries históricas de cirurgias também é difícil, isto porque a situação dos linfonodos das pacientes antes do procedimento radioterápico pré-operatório é desconhecida. Enquanto existem evidências de que radioterapia pode esterilizar linfonodos metastáticos em qualquer estágio da doença, não existem informações indicando a quantidade de linfonodos metastáticos antes do início do procedimento radioterápico. Resumindo, as evidências da literatura indicam que o tratamento radioterápico pode esterilizar um número considerável de linfonodos metastáticos, mas não todos, e também não em todas as pacientes.

Referente especificamente à radicalidade da cirurgia, especulações ainda pairam sobre o nível da parametrectomia a ser realizada, principalmente em certos casos selecionados como de melhor prognóstico e/ou com associação radioterápica prévia (30, 40, 63, 68).

Apesar de novas técnicas cirúrgicas terem surgido, na tentativa de quantificar e reduzir a radicalidade da cirurgia de Wertheim-Meigs, as modificações apresentadas se restringem na grande maioria das vezes ao nível de ressecção dos parâmetros, vagina e ligamentos vesicouterinos (63). Relativo à dissecação linfonodal, não pudemos verificar na literatura qualquer alteração que modifique os parâmetros clássicos descritos originalmente (52, 75).

De qualquer maneira, a porcentagem de casos com doença residual pós-radioterapia, na nossa série estudada, chama a atenção para um subgrupo de pacientes onde a terapêutica cirúrgica radical se faz necessária, não somente para o controle da doença local (colo uterino) mas também daquela locorregional (linfonodos pélvicos).

Análise multivariada da nossa amostra mostrou contudo um valor prognóstico na determinação do risco de óbito maior para aquelas pacientes com a presença de tumor residual no colo uterino após radioterapia, quando comparadas com aquele grupo onde havia linfonodos metastáticos (tabela 8). Este resultado não diminuiu a importância da metástase linfonodal locorregional, muito pelo contrário, vem reforçar ainda mais a necessidade da realização da linfadenectomia pélvica, pois provavelmente se esta não tivesse sido realizada adequadamente na nossa casuística, o seu valor prognóstico iria adquirir um valor maior, suplantando assim provavelmente outras variáveis aqui estudadas.

Summary

Six hundred and twenty nine cases of invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri were studied in a retrospective analysis (1953-1982) at the A. C. Camargo Hospital, Antonio Prudente Foundation, São Paulo, Brazil. The patients were submitted to radical surgery and radiation therapy, individually or in combination. A multivariate analysis of the different

variables were performed according to the Cox's regression method. The variables of prognosis value, in decreasing order of importance, were: the decade of patient's admission, the modality of therapy employed, the presence of residual tumor in the surgical specimens and the clinical stage of the disease. Other variables like ethnic group, age of first menstrual flux, menopause, number of pregnancy, kind of delivery, number and kind of abortion, were found to be of no prognostic importance. The decade of admission was of independent prognostic significance. The presence of residual tumor in the surgical specimens was more important than lymph nodes spreading, but the overall survival was affected by the increase in the number of positive lymph nodes.

Patient's age was a weak prognostic factor accounting for a reduction in the survival time among cases with age upper to 45 years old. Radiation therapy sterilizes a considerable number of lymph nodes but not all of them in every patient. There are a specific group of patients where the radical surgery is necessary in order to carry a complete debulking of the disease.

Referências bibliográficas

- 1 - ABITBOL, M. M.; DAVENPORT, J. H. - *Sexual dysfunction after therapy for cervical carcinoma*. Am J Obstet Gynecol., 119:181-9, 1974.
- 2 - ABRÃO, F. S.; COELHO, F. R. G. - *Princípios e cuidados gerais em cirurgia oncológica ginecológica*. In: ABRÃO, F. S. ed. Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo, Roca, p. 129, 1995.
- 3 - ALVAREZ, R. D. 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., 35:130-5, 1989.
- 4 - Annual report on the results of treatment on gynecological cancer - FIGO. Petterson, F. ed. Int J Gynecol Obstet., 38:302-8, 1991.
- 5 - AYHAN, A. et al. - *Prognostic value of mitotic activity, eosinophilic and inflammatory reaction in stage I cancer of the uterine cervix*. Eur J Surg Oncol., 18:264-6, 1992.
- 6 - BALTZER, J.; KOEPCKE, W. - *Tumor size and lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. Arch Gynecol., 227:271-8, 1979.
- 7 - BARBER, H. R. K. et al. - *Vascular invasion as a prognostic factor in stage Ib cancer of the cervix*. Obstet Gynecol., 52:343-8, 1978.
- 8 - BLOSS, J. D. et al. - *Bulky stage Ib cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy*. Gynecol Oncol., 47:21-7, 1992.
- 9 - BOYCE, J. G. et al. - *Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix*. Cancer, 53:1175-80, 1984.
- 10 - BOYD, J. T.; DOLL, R. A. - *A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri*. Br J Cancer, 18:419-34, 1964.
- 11 - BRENTANI, R. R. et al. - *Prevenção e detecção precoce do câncer no Estado de São Paulo: proposta para a década de 90*. Acta Oncol Bras., 12:61-7, 1992.
- 12 - BRINTON, L. A. et al. - *Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer*. Int Epidemiol., 19:4-11, 1990.
- 13 - BRUNSCHWIG, A. - *Surgical treatment of stage I cancer of the cervix*. Cancer, 13:34-6, 1960.
- 14 - BRUNSCHWIG, A.; BARBER, H. R. K. - *Surgical treatment of carcinoma of the cervix*. Obstet Gynecol., 27:21-9, 1966.
- 15 - BURCH, J. C.; CHALFANT, R. L. - *Preoperative Radium irradiation and radical hysterectomy in the treatment of cancer the cervix*. Am J Obstet Gynecol., 106:1054-64, 1970.
- 16 - BURGHARDT, E. et al. - *Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry*. Cancer, 70:648-55, 1992.
- 17 - BURKE, T. W. et al. - *Evaluation of the scalene lymph nodes in primary and recurrent cervical carcinoma*. Gynecol Oncol., 28:312-7, 1987.
- 18 - CALAIS, G. et al. - *Carcinoma of the uterine cervix stage Ib and early stage II: prognostic value of the histological tumor regression after initial brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 17:1231-5, 1989.
- 19 - CAMPOS-FILHO, N.; FRANCO, E. L. - *Epidemiologic programs for computers and calculators*. Am J Epidemiol., 129:439-44, 1989.
- 20 - COELHO, F. R. G. - *A prevenção do câncer*. Acta Oncol Bras., 14:105-18, 1994.
- 21 - COELHO, F. R. G. et al. - *Análise de sobrevida de uma amostra de 2 mil casos de câncer tratados no Hospital A. C. Camargo de 1980 a 1987*. Acta Oncol Bras., 13:8-16, 1993.
- 22 - COX, D. R. - *Regression models and life-tables*. J R. Stat Soc Br., 34:187-220, 1972.
- 23 - CREASMAN, W. T. et al. - *Radical hysterectomy as therapy for early carcinoma of the cervix*. Am J Obstet Gynecol., 155:964-9, 1986.
- 24 - CRISSMAN, J. D.; MAKUCH, R.; BUDHRAJA, M. - *Histologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix an evaluation of 70 stage Ib patients*. Cancer, 55:1590-6, 1985.
- 25 - DARGENT, M. J.; FROBERT, J. L.; 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., 22:15-22, 1985.
- 26 - DATTOLI, M. J. et al. - *Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage Ib cervical cancer: age as a major determinant*. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 17:41-7, 1989.
- 27 - DECKER, D. G. et al. - *Sequential radiation and operation in carcinoma of the uterine cervix*. Am J Obstet Gynecol., 92:35-43, 1965.
- 28 - DELGADO, G. - *Stage Ib squamous cancer of the cervix: the choice of treatment*. Obstet Gynecol Surv., 33:174-83, 1978.
- 29 - DISAIA, P. J.; TOWNSEND, D. E.; MORROW, C. P. - *The rationale for less than radical treatment for gynecologic malignancy in early reproductive years*. Obstet Gynecol Surv., 29:581-93, 1974.
- 30 - DISAIA, P. J. - *Surgical aspects of cervical carcinoma*. Cancer, 48:548-59, 1981.
- 31 - EIFEL, P. J. et al. - *Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors < = 4 cm in diameter*. Gynecol Oncol., 41:199-205, 1991.
- 32 - EINHORN, N.; PATEK, E.; SJOBERG, B. - *Outcome of different treatment modalities in cervix carcinoma stage Ib and Iia*. Cancer, 55:949-55, 1985.
- 33 - FOCCHI, J. - *Influência da gestação e do parto na localização da zona de transformação atípica colposcópica*. São Paulo, 1983. Tese (mestrado) Escola Paulista de Medicina.
- 34 - FONSECA, L. A.; MAMERI, C. P. - *Tendências da mortalidade por câncer no Estado de São Paulo*. Oncol Atual., 3:138-48, 1993.
- 35 - FRIEDEL, G. H.; PARSONS, L. - *The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant histological sections*. Cancer, 14:42-54, 1961.
- 36 - FULLER, A. F. et al. - *Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stages Ib and Iia: implications for prognosis and treatment*. Gynecol Oncol., 13:165-74, 1982.
- 37 - HERRERO, R. et al. - *Injectable contraceptives and risk of invasive cervical cancer: evidence of an association*. Int J Cancer, 46:5-7, 1990a.
- 38 - HERRERO, R. et al. - *Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population*. Cancer, 65:380-6, 1990b.
- 39 - IBSEN, T. B. et al. - *Operative treatment of recurrent cancer of the uterine cervix after radiotherapy*. Acta Obstet Gynecol Scand., 67:389-93, 1988.
- 40 - JAKOBSEN, A. et al. - *Is radical hysterectomy always necessary in early cervical cancer*. Gynecol Oncol., 39:80-1, 1990.
- 41 - JARREL, M. A. et al. - *Squamous cell carcinoma of the cervix: HPV 16 and NA ploidy as predictors of survival*. Gynecol Oncol., 46:361-6, 1992.
- 42 - JONES, W. B. - *Surgical approaches for advanced of recurrent cancer of the cervix*. Cancer, 60:2094-103, 1987.
- 43 - KAPLAN, E. L.; MEIER, P. - *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc., 53:457-81, 1958.
- 44 - KELSO, J. W. - *The surgical management of carcinoma of the cervix*. Am J Obstet Gynecol., 63:955-66, 1952.

- 45 - KODAMA, S. et al. - *Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix.* Cancer, 68:2481-5, 1991.
- 46 - KOSARY, C. L. - *FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina.* Sem Surg Oncol., 10:31-46, 1994.
- 47 - KOTTMEIER, H. L. - *Surgical and radiation treatment of carcinoma of the uterine cervix.* Acta Obstet Gynecol Scand Suppl., 43:1-48, 1964.
- 48 - LAGASSE, L. D. et al. - *The effect of radiation therapy on pelvic lymph node involvement in stage I carcinoma of the cervix.* Am J Obstet Gynecol., 119:328-34, 1974.
- 49 - LINDELL, A. - *Carcinoma of the uterine cervix incidence and influence of age: a statistical study.* In: The morbidity rate for various ages and during different periods of time. Stockolm, Radiumhemmet, 1952 p.87-91.
- 50 - MANTEL, N. - *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.* Cancer Chemother Rep., 50:163-70, 1966.
- 51 - MARTINS, A. F. - *Tratamento combinado de radioterapia e cirurgia no câncer do colo uterino.* Rev Bras Cir., 51:113-6, 1966.
- 52 - MEIGS, J. V. - *Carcinoma of the cervix the Wertheim operation.* Surg Gynecol Obstet., 78:195-9, 1944.
- 53 - MIRRA, A. P.; FRANCO, E. L. - *Incidência de câncer no município de São Paulo, Brasil.* São Paulo, Ludwig Institute for Cancer Research, 1985. 119 p. (LICR Cancer Epidemiology Monographs Series, 1).
- 54 - MOGHISSI, K. S.; MACK, H. C. - *Epidemiology of cervical cancer study of a prison population.* Am J Obstet Gynecol., 1:607-12, 1968.
- 55 - NOVAES, P. E. R. S. - *Princípios gerais da radioterapia.* In: Abrão, F.S. ed. Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo, Roca, 1995.
- 56 - O'BRIEN, D. M.; CARMICHAEL, J. A. - *Presurgica prognostic factors in carcinoma of the cervix, stages Ib and IIa.* Am J Obstet Gynecol., 158:250-4, 1988.
- 57 - OMURA, G. A. - *Chemotherapy for cervix uteri.* Sem Oncol., 21:54-62, 1994.
- 58 - PARKER, R. T. et al. - *Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with and without preoperative radiotherapy for cervical cancer.* Am J Obstet Gynecol., 99:933-43, 1967.
- 59 - PEREZ, C. A. et al. - *Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage Ib and IIa carcinoma of the uterine cervix: final report.* Gynecol Oncol., 27:129-40, 1987.
- 60 - PEREZ, C. A. et al. - *Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone.* Cancer, 69:2796-806, 1992.
- 61 - PILLAI, M. R. et al. - *Development of an immunological staging system to prognosticate disease course in malignant cervical neoplasia.* Gynecol Oncol., 37:200-5, 1990a.
- 62 - PINOTTI, J. A.; ZEFERINO, L. C. - *Resultados globais e análise de custos.* In: Programa de controle de câncer cérvico uterino. Campinas, Unicamp, 1987. p.12-18.
- 63 - PIVER, M. S.; RUTLEDGE, F.; SMITH, J. P. - *Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer.* Obstet Gynecol., 44:265-72, 1974.
- 64 - REAGAN, J. W.; HAMONIC, M. J.; WENTZ, W. B. - *Analytical study of the cells in cervical squamous-cell cancer.* Lab Invest., 6:241-50, 1957.
- 65 - REMY, J. C. et al. - *Adjunctive radiation after radical hysterectomy in stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix.* Gynecol Oncol., 38:161-5, 1990.
- 66 - RESTREPO, H. et al. - *Epidemiologia y control del cancer del cuello uterino en America Latina y el Caribe.* Bol Oficina Sanit Panam., 102:578-93, 1987.
- 67 - RUBIN, S. C.; HOSKINS, W. J.; LEWIS Jr, J. L. - *Radical hysterectomy for recurrent cervical cancer following radiation therapy.* Gynecol Oncol., 27:316-22, 1987.
- 68 - RUTLEDGE, F. N.; WHARTON, J. T.; FLETCHER, G. H. - *Clinical studies with adjunctive surgery and irradiation therapy in the treatment of carcinoma of the cervix.* Cancer, 36:596-602, 1976.
- 69 - SIGURDSSON, K. et al. - *Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factors based on Icelandic population data, 1964-1988.* Gynecol Oncol., 43:64-70, 1991.
- 70 - SOISSON, A. P. et al. - *Radical hysterectomy in obese women.* Obstet Gynecol., 80:940-3, 1992.
- 71 - SOUEN, J. S. et al. - *Estudo epidêmico do carcinoma invasivo do colo do útero.* Ginecol Obstet Bras., 1:95-105, 1978a.
- 72 - SOUEN, J. S. et al. - *Fatores socioeconômicos, condições de higiene e situação sanitária, associados ao câncer do colo do útero.* Ginecol Obstet Bras., 1:107-24, 1978b.
- 73 - SWEENEY, W. J.; DOUGLAS, R. G. - *Treatment of carcinoma of the cervix with combined radiation and extensive surgery.* Am J Obstet Gynecol., 84:981-91, 1962.
- 74 - TABATA, M. et al. - *Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uteri cervix.* Gynecol Oncol., 28:255-61, 1987.
- 75 - TAUSSIG, F. J. - *Iliac lymphadenectomy for group II cancer of the cervix.* Am J Obstet Gynecol., 45:733-48, 1943.
- 76 - UNDERWOOD, J. C. E. - *Lymphoreticular infiltration in human tumors: prognostic and biological implications: a review.* Br J Cancer., 30:538-48, 1974.
- 77 - U.S. Department of Health and Human Services. *Black-white differences in cervical cancer mortality - United States, 1980-1987.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 39:245-8, 1990.
- 78 - Van NAGEL, Jr, J. R. et al. - *The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery.* Gynecol Oncol., 5:142-51, 1977.
- 79 - VILLA, L. L. - *O papel do papilomavírus na neoplasia genital feminina.* In: Abrão, F.S. ed. Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo, Roca, 1995, p.38.
- 80 - WERTHEIM, E. - *The extended abdominal operation for carcinoma uteri.* Am J Obstet Gynecol., 66:167-232, 1912.
- 81 - WYNDER, E. L. et al. - *A study of environmental factors in carcinoma of the cervix.* Am J Obstet Gynecol., 68:1016-47, 1954.
- 82 - ZAINO, R. J. et al. - *Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix.* Cancer, 69:1750-8, 1992.