

**ESTUDO DO VALOR PROGNÓSTICO
DA EXPRESSÃO IMUNOISTOQUÍMICA
DE P53 E P16 NO CARCINOMA
DO COLO DO ÚTERO ESTÁDIOS IB E IIA**

PABLO ROBERTO NOVIK

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr.
Ademar Lopes

São Paulo
2003

**EXEMPLAR
ESPECIAL**

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Novik, Pablo Roberto

**Estudo do valor prognóstico da expressão imunoistoquímica de p53 e p16
no carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa / Pablo Roberto Novik --**
São Paulo, 2003.

108p.

Dissertação(mestrado)–Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Ademar Lopes.

Descritores: 1. NEOPLASIAS DO COLO UTERINO 2. PROTEÍNA P53. 3.
PROTEÍNA P16. 4. PROGNÓSTICO

*À minha esposa Marta que incentivou este momento,
Corpo e Alma de nossa Família.*

EXEMPLAR
ESPECIAL

FUNDAÇÃO ANTONIO
PRUDENT
BIBLIOTECA

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Dr. Ricardo Renzo Brentani por ter dado a oportunidade de prosseguir meu trabalho.

Ao Dr. Luiz Fernando Lima Reis pelo seu apoio em cada uma das fases da minha pós-graduação.

Ao Prof Dr. Ademar Lopes por ter me acolhido e incentivado neste estudo.

À Prof^a. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre pelos ensinamentos, e colaboração durante o planejamento e elaboração deste estudo.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares pela dedicação e disponibilidade ao rever e confeccionar todo o material anatomopatológico.

À Prof^a. Dra. Luiza Lina Villa pelas opiniões durante a elaboração do estudo, e pelo material didático e laboratorial.

Ao Prof. Dr. Humberto Torloni pela prestesa em disponibilizar material humano e técnico para a manufatura das reações imunoistoquímicas.

Ao Prof. Dr. Magnus VonKnebel Doeberitz por ter cedido os reagentes para a pesquisa imunoistoquímica de p16.

Ao Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani pela colaboração e participação neste estudo.

À Dra Karina de Kássia Braga Ribeiro pela colaboração direta e indireta neste estudo.

Ao Dr. Fábio de Oliveira Ferreira pela ajuda na elaboração deste estudo.

À Sra. Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari e à Sra. Márcia Miwa Hiratani pelo apoio e incentivo em cada uma das fases da minha pós-graduação.

À Sra. Suely Francisco pela ajuda na confecção, formatação e revisão bibliográfica desta dissertação.

Aos funcionários da Biblioteca: Sra. Rosinéia Aguiar Carneiro, Srta. Maria Adriana Martins Bassols, Sra. Francyne Pólen Gomes de Lima, Sr. Alessandro José Francisco sem os quais não teria acesso às informações necessárias para escrever esta dissertação.

À Sra. Hirde Contesini por sua prestatividade, organização, eficiência, durante a revisão dos prontuários e levantamento da casuística para este e outros tantos estudos.

Aos funcionários do SAME : Erminda, Vicentina, Marisa Mendes, Marisa Célia, Edna, Lucileide, Patrícia, Aurora, Eliete, Deise, Alice, Sizuko, Jandira, Rozenilda e Luis que sempre ajudaram na pesquisa nos arquivos neste e em outros tantos estudos.

À Sra. Iza C. Sconza e à Sra. Maria Rita de Cássia G. Santos pelo apoio e ajuda durante a elaboração desta dissertação.

À Dra. Suely Nonogaki pela manufatura das reações imunoistoquímicas, sua dedicação e amor à arte.

À Miyuki Fukuda da Silva, Carlos Ferreira Nascimento e Severino Ferreira da Silva pela confecção das lâminas para o estudo anatomopatológico.

Aos meus pais e meus irmãos, que apesar da distância acreditam em mim.

À minha esposa Marta Cristina Graner Novik, sem a qual não haveriam motivos nem incentivos suficientes para a elaboração deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, por financiar parte deste projeto.

RESUMO

Novik PR. **Estudo do valor prognóstico da expressão imunoistoquímica de p53 e p16 no carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa.** São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

O carcinoma do colo do útero representa doença de grande importância devido à sua alta incidência e mortalidade nos países em desenvolvimento. Por causa da sua apresentação geralmente em estádios avançados, diversas abordagens terapêuticas vêm sendo empregadas na tentativa de melhorar os resultados no tratamento desta doença. A pesquisa de inúmeros fatores prognósticos propicia o conhecimento de pacientes que se beneficiariam de tratamentos mais agressivos. Vários fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos vêm sendo estudados e correlacionados com a sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero.

Este trabalho visa estudar o valor prognóstico da expressão imunoistoquímica de p53 e p16, que são proteínas que atuam no controle do ciclo celular.

Duzentas e quarenta e seis pacientes portadoras de carcinoma de colo do útero nos estádios Ib e IIa foram estudadas, correlacionando a expressão imunoistoquímica de p53 e de p16 com variáveis clínicas e anatomopatológicas: estadiamento clínico, tipo histológico, metástase linfonodal, idade, menopausa e número de gestações, variáveis que tiveram significância como fatores prognósticos.

As idades variaram de 18 a 72 anos, com média de 44,43. 72,4% das pacientes se encontravam no menacme, 90,2% no estágio Ib e 9,8% no estágio IIa (sobrevida livre de doença de 80,53% e 90,91%, respectivamente com $p=0,2496$). Não houve diferença quanto à positividade imunoistoquímica para p53 e p16 nos estádios Ib e IIa (9,5% e 4,2% para p53 com $p=0,388$, e 86,5% e 83,3% para p16 com $p=0,671$). A expressão imunoistoquímica de p53 e p16 não se encontra alterada quando comparada com as variáveis clínicas e anatomopatológicas estudadas: Tipo histológico, metástase linfonodal idade menor de 35 anos, número de gestações e menopausa. Não houve correlação entre a expressão imunoistoquímica de p16 e p53 com o prognóstico das pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero nos estádios Ib e IIa.

SUMMARY

Novik PR. **Estudo do valor prognóstico da expressão imunoistoquímica de p53 e p16 no carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa** [A study of the prognostic value of immunohistochemical expression of p53 and p16 in Ib and IIa cervical cancer]. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Carcinoma of uterine cervix represents a disease of great importance due to its high incidence and mortality in developing countries. Because of the usual presentation in advanced stages, several therapeutic approaches have been employed in the attempt of improving treatment results. Research of several prognostic factors allows the knowledge of those patients which would benefit from more aggressive treatments. Various clinical and pathological prognostic factors have been studied and correlated to survival in patients with cervical carcinoma. This study intends to evaluate the prognostic value of immunohistochemical expression of p53 and p16, which are proteins involved in cell cycle control. 246 FIGO stage Ib and IIa cervical carcinoma women were studied and immunohistochemical expression of p53 and p16 in cervical carcinoma were correlated with several clinical and pathological variables: clinical stage, histologic type, lymph node metastasis, age, menopause and pregnancy number, variables that had significance as prognostic factor.

Age varied from 18 to 72 years old with average of 44.43. 72.4% still premenopausal, 90.2% were staged as FIGO Ib and 9.8% IIa (5-year disease free survival of 80.53% and 90,91%, respectively with $p=0.2496$). There was no difference regarding immunohistochemical reaction to p53 and p16 in stages Ib and IIa (9.5% and 4.2% in p53 detection, $p=0.3888$, and 86.5% and 83.3% in p16 detection, $p=0.671$, respectively). Immunohistochemical expression of p53 and p16 is not altered when compared to the selected clinical and pathological variables of this study: Histologic type, lymph node metastasis, age under 35 years old, pregnancy number and menopause. There was no correlation between immunohistochemical expression of p53 and p16 with the prognosis of patients with Ib and IIa cervical carcinoma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mortalidade feminina por neoplasia maligna no Brasil (1980-1999)	2
Figura 2	Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2002, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero)	3
Figura 3	Distribuição da incidência do câncer de colo do útero no mundo, conforme idade e estágio (Fonte: <i>Annual Report 2001</i>)	7
Figura 4	Representação do HPV 16	11
Figura 5	SV 40 por difração de raios X segundo Grant, Crainic e Hogle	12
Figura 6	Mecanismo de ação de pRb	14
Figura 7	Interação ciclina-CDK no ciclo celular	15
Figura 8	Mecanismo de controle do ciclo celular	16
Figura 9	Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa	39

- Figura 10** Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o tipo histológico 41
- Figura 11** Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com presença de metástase linfonodal 42
- Figura 12** Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o resultado da reação imunoistoquímica para p53 48
- Figura 13** Fotomicrografia de carcinoma epidermóide do colo do útero com reação imunoistoquímica para p53 em 20% das células (aumento de 400X) 51
- Figura 14** Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o resultado da reação imunoistoquímica para p16 56

- Figura 15** Fotomicrografia de células glandulares de adenocarcinoma do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 90% das células (aumento de 400X) 59
- Figura 16** Fotomicrografia de carcinoma epidermóide do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 50% das células (aumento de 100X) 60
- Figura 17** Fotomicrografia de carcinoma epidermóide endocervical do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 90% das células (aumento de 200X) 60
- Figura 18** Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com as combinações dos resultados das reações imunoistoquímicas para p53 e p16 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Taxa de incidência de carcinoma de colo do útero no Brasil em 2001(em 100.000 mulheres, por estado)	4
Tabela 2	Números absolutos e taxas brutas das incidências e óbitos por câncer de colo do útero no mundo em 2000	5
Tabela 3	Tipos de HPV e locais de seu isolamento	10
Tabela 4	Genes supressores de tumores e seus <i>Loci</i>	13
Tabela 5	Anos de vida perdidos pela doença por faixa etária	17
Tabela 6	Nomenclatura dos tipos histológicos de carcinoma do colo do útero	18
Tabela 7	Número de pacientes por estágio e tipo histológico (Fonte: <i>Annual Report 2001</i>)	19
Tabela 8	Situação clínica das 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa ao final do estudo	40

Tabela 9	Presença de recidiva das 246 portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa distribuídas em cada estágio clínico	44
Tabela 10	Intensidade da reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos	45
Tabela 11	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos	45
Tabela 12	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de metástase linfonodal	46
Tabela 13	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estágio clínico	47
Tabela 14	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de recidiva	49

Tabela 15	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo número de gestações	49
Tabela 16	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estado menstrual	50
Tabela 17	Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelas suas idades	51
Tabela 18	Intensidade da reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos	53
Tabela 19	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos	53
Tabela 20	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de metástase linfonodal	54

Tabela 21	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estágio clínico	55
Tabela 22	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de recidiva	57
Tabela 23	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo número de gestações	57
Tabela 24	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estado menstrual	58
Tabela 25	Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelas suas idades	59

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	2
1.2	Etiologia	8
1.2.1	HPV	9
1.2.2	PRb e P16	12
1.2.3	P53	15
1.3	Aspectos Clínicos	17
1.3.1	Idade	17
1.3.2	Tipo Histológico	18
1.3.3	Estadiamento	20
1.3.4	Tratamento	20
1.3.5	Fatores Prognósticos	21
2.	OBJETIVOS	24
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1	Delineamento do Estudo	27
3.2	População de Estudo	27
3.3	Critérios de Inclusão e de Exclusão	27
3.3.1	Foram incluídas no estudo	27
3.3.2	Foram excluídas do estudo	28
3.4	Metodologia	28
3.5	Variáveis de Estudo	35
3.6	Análise Estatística	35
3.7	Questões Éticas	36

4.	RESULTADOS	37
4.1	Casuística	38
4.2	Imunoistoquímica para P53	44
4.3	Imunoistoquímica para P16	52
5.	DISCUSSÃO	62
6.	CONCLUSÕES	77
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

ANEXOS

- Anexo 1** Estadiamento do Câncer do Colo do Útero (FIGO)
- Anexo 2** Ficha de coleta de dados
- Anexo 3** Banco de dados das 246 pacientes com carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O tratamento e a prevenção do câncer do colo do útero representa um contínuo desafio para os países em desenvolvimento. Representa uma causa importante de morbidade e de letalidade entre as mulheres (Figura 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002c).

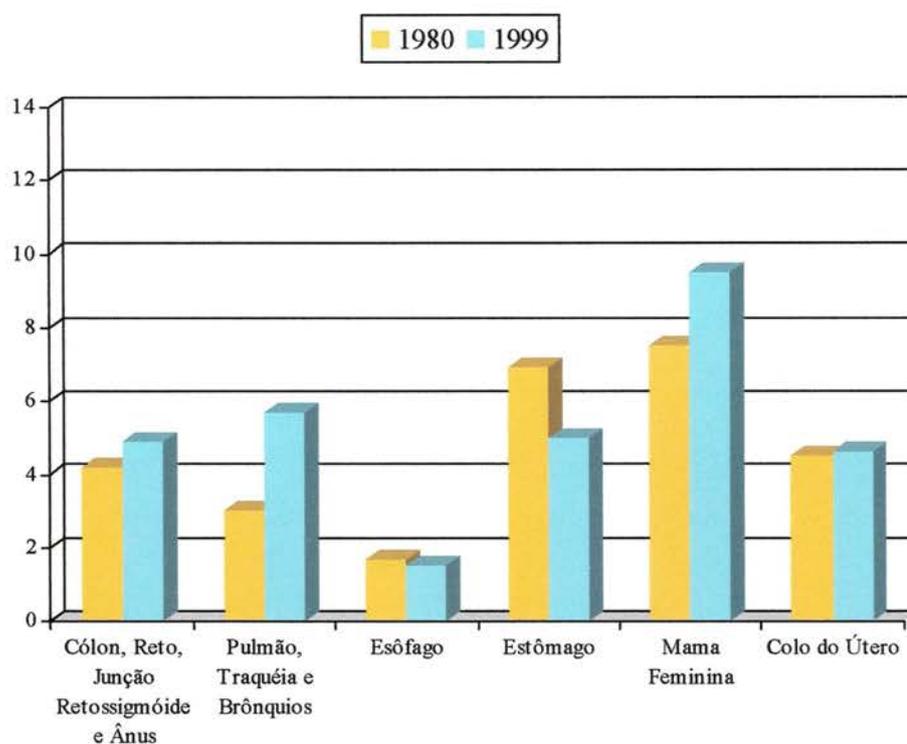


Figura 1 - Mortalidade feminina por neoplasia maligna no Brasil (1980-1999) (fonte: Ministério da Saúde 2002).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais comum nas mulheres, superado pelo câncer de mama (36.090 novos casos e 3.600 óbitos) e de pele não melanoma (30.750 novos casos e 9.115 óbitos). São esperados para 2002, 17.600 novos casos com uma taxa bruta de incidência de 19,82/100.000 mulheres, e 4.005 óbitos com taxa de 4,49/100.000 mulheres, dados que se mantêm estáveis nos últimos 15 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002c). No Brasil, a incidência do câncer de colo do útero varia conforme a acessibilidade aos meios de diagnóstico e tratamento (Figura 2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002d).

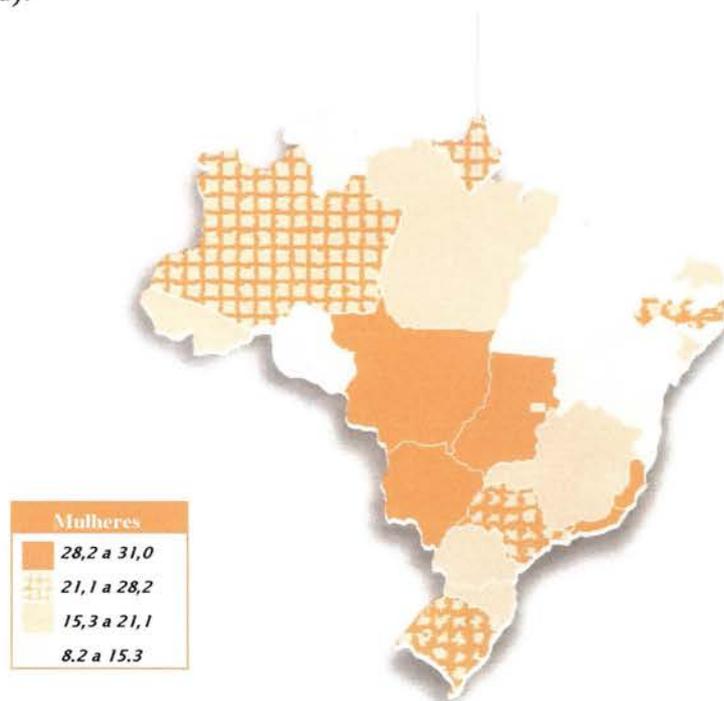
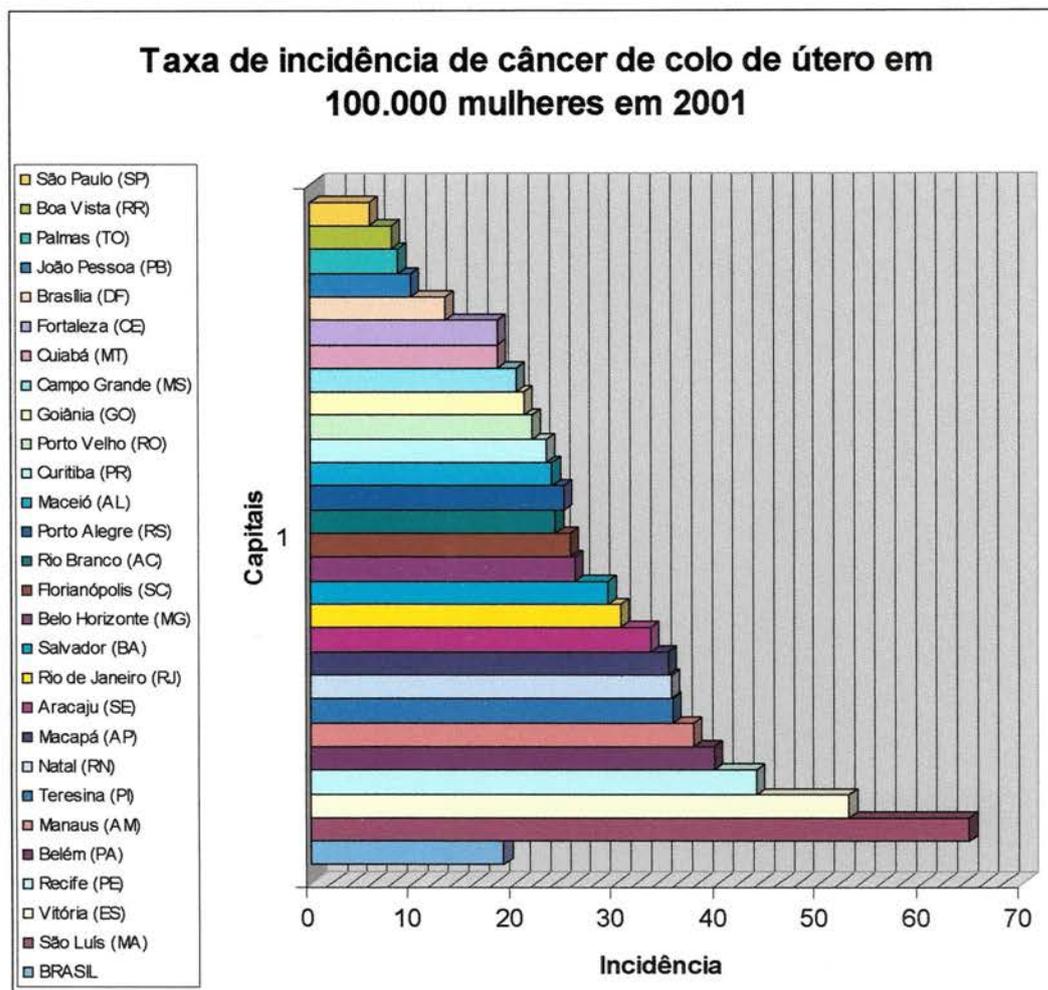


Figura 2 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2002, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002b).

Dados do Ministério da Saúde mostram a distribuição segundo as capitais no ano de 2001 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002a) (Tabela 1).

Tabela 1 - Taxa de incidência de carcinoma de colo do útero no Brasil em 2001(em 100.000 mulheres, por estado).



As incidências em São Luís (64,6), Vitória (52,8) e Recife (43,7), são comparáveis àquelas dos países em desenvolvimento, como mostram os dados do *International Agency for Research on Cancer-IARC* (IARC 2002) (Tabela 2).

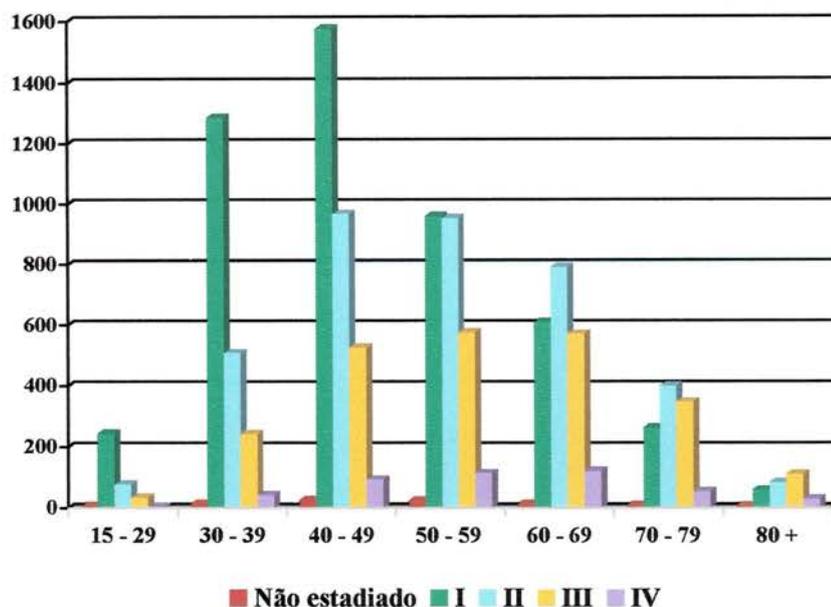
Tabela 2 - Incidência e óbito por câncer de colo do útero no mundo em 2000.

País	casos novos	taxa bruta	óbitos	taxa bruta
Haiti	2.428	58,04	1.326	31,68
Nicarágua	997	39,11	392	15,36
Barbados	54	39,01	27	18,92
Jamaica	489	37,53	209	16,05
Guine.	293	35,02	626	16,96
Tanzânia	5.612	33,21	2.943	17,42
México	16.448	32,93	6.650	13,31
Israel	187	6,30	124	3,92
China	33.373	5,38	19.585	3,16
Catar	6	3,22	3	1,62
Arábia Saudita	290	3,0	151	1,56
Síria	1,62	2,03	77	0,97
Iêmen	242	2,70	122	1,36

Muitos países tiveram as suas taxas de incidência e de mortalidade diminuídas devido à implantação de programas de rastreamento de doença (como o exame de citologia cervical oncológica – Papanicolaou) assim como observamos em São Paulo com taxa de incidência de 5,8 em 100.000 mulheres ao ano, comparável aos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, segundo a IARC (2002), em 2000 a incidência do câncer de colo de útero foi de 7,84 em 100.000 mulheres, com taxa de óbito de 3,29 em 100.000 mulheres, enquanto no Canadá foram respectivamente 8,25 e 2,77. Nos Estados Unidos as taxas de incidência e de mortalidade têm variado conforme os aspectos sócio-econômicos, mostrando uma pequena queda na incidência entre os brancos nos últimos 26 anos, passando de 16 para 8/100.000

mulheres ao ano, enquanto as negras tiveram quedas maiores, passando de 37 para 14/100.000 mulheres ao ano. A disparidade na assistência se faz notar pela diferença na taxa de mortalidade de 2,894/100.000 mulheres para as brancas e 6,876/100.000 mulheres para as negras (com um total de 3,298/100.000 mulheres ao ano) segundo dados do *National Cancer Institute* (NCI 2002). Ainda segundo o IARC (2000), a incidência mundial do câncer do colo do útero para o ano de 2000 foi estimada em 470.606 novos casos com uma taxa de 15,66/100.000 mulheres, e 233.372 óbitos, com taxa de 7,76/100.000 mulheres.

A distribuição segundo idade mostrada no *Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer*, BENEDET et al. (2001) mostra um predomínio na incidência do câncer do colo do útero em pacientes na pré-menopausa (Figura 3), e uma concentração entre os 30 e 60 anos, correspondendo a 67,36% dos casos. Segundo ELUF-NETO e NASCIMENTO (2001), o pico na incidência desta doença nos países em desenvolvimento é aos 60 anos.



Grupos Etários	Não Estadiado	Ia1	Ia2	Ib	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	Total
15-29	5	53	24	98	49	19	21	55	1	32	2	2	361
30-39	13	246	87	609	227	117	139	369	8	233	26	15	2089
40-49	25	252	105	741	323	155	215	742	18	508	50	42	3176
50-59	22	114	49	506	202	89	263	690	27	548	66	47	2623
60-69	12	85	33	327	128	37	231	560	32	538	63	58	2104
70-79	7	28	11	160	45	18	99	301	34	313	34	20	1070
80+	5	9	4	29	12	5	25	58	11	99	17	12	286
Total	89	787	313	2470	986	440	993	2775	131	2271	258	196	11709

Figura 3 - Distribuição do câncer de colo do útero conforme idade e estágio.

Ainda segundo o *Annual Report*, a sobrevida em 5 anos no tratamento do câncer do colo do útero era de 55,7% entre 1973 e 1975, e passou a 72,2% de 1993 a 1995.

No Departamento de Ginecologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, de 1993 a 1995 foram admitidas para tratamento 184 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero sendo 112 nos

estádios I e II (60,87%) e 72 (39,13%) nos estádios III e IV. Nos estádios I e II houve recorrência em 29 pacientes (25,89%) e nos estádios III e IV, houve recorrência em 39 pacientes (54,1%) em 5 anos de seguimento com sobrevida de 14,28% e 43,39%, respectivamente, dados estes semelhantes aos da literatura (BENEDET et al. 2001).

1.2 ETIOLOGIA

Hoje em dia é outorgada a maior responsabilidade pela gênese do câncer do colo do útero ao Vírus do Papiloma Humano (*Human papillomavirus – HPV*). A cada ano que passa mais estudos mostram a correlação deste tumor com a infecção por alguns tipos de HPVs, ditos oncogênicos como o HPV 16, 18, 31 e 33, a ponto de autores sugerirem que virtualmente todos os cânceres de colo do útero são precedidos por infecção pelo HPV, com dados que variam desde 95% segundo CHEN et al. (1994), FRANCO et al. (1999) e SCHOELL et al. (1999), até 99,7 % segundo WALBOOMERS et al. (1999), a ponto da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2002) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002b) concordarem que virtualmente todos os carcinomas do colo do útero têm origem em infecção persistente pelo HPV.

Dos tipos de HPV encontrados no câncer do colo do útero, 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% segundo estudo de MUÑOZ (2000). Em nosso meio, estudo realizado por ELUF-NETO et al. (1994) mostra um risco de cerca de 70 vezes maior de se ter câncer do colo do útero, quando ocorre infecção pelo HPV 16, 18, 31 e 33.

Apesar da infecção pelo vírus HPV ser condição necessária para o desenvolvimento do carcinoma do colo do útero, não é condição única, visto que pequena quantidade das portadoras desta infecção desenvolverá câncer se não tratadas, seguindo assim o mesmo modelo de carcinogênese proposto por FEARON e VOGELSTEIN em 1990 para o câncer colo-retal. Há necessidade de um primeiro estímulo para provocar uma alteração no genoma das células do indivíduo, fazendo aparecer lesões pré neoplásicas, que após vários outros estímulos e sem uma ação dos mecanismos de defesa do organismo, mutações se acumulam, dando origem ao câncer. FRANCO et al. (1999) mostram que numa população de 887 pacientes admitidas com citologia cervico-vaginal normal e presença de algum tipo de HPV, em São Paulo, apenas cerca de 10% das pacientes tiveram evolução para lesões intra-epiteliais. O início precoce das atividades sexuais, a multiplicidade de parceiros sexuais o número elevado de gestações, o uso prolongado de contraceptivos hormonais, baixo nível sócio-econômico, deficiência nutricional, de β -caroteno e de vitamina C foram identificados como fatores de risco para o aparecimento do câncer de colo do útero (SCHOELL et al. 1999; BRINTON e HOOVER 2000; ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001), dentre outros como infecções genitais de repetição e a ação do vírus da herpes genital.

1.2.1 HPV

O HPV é um DNA vírus da família *papovaviridae*, capaz de provocar tumores benignos (verrugas) e malignos em diversos animais, inclusive no homem conforme Tabela 3 (VILLA 1995).

Tabela 3 - Tipos de HPV e locais de seu isolamento.

Tipos de HPV	Localização	Isolado a partir de	Tipos de HPV	Localização	Isolado a partir de
1	Cutânea	Verruga plantar	35	Mucosa genital	Adenocarcinoma cervical
2	Cutânea	Verruga vulgar e plantar	36	Cutânea	Ceratose actínica
3	Cutânea	Verruga plana	37	Cutânea	Ceratoacantoma
4	Cutânea	Verruga vulgar e plantar	38	Cutânea	Melanoma maligno
5	Cutânea	Lesão macular, similar a ptíriase Versicolor (paciente EV)	39	Mucosa genital	Papulose bowenoide
6	Mucosa genital	Condiloma	40	Mucosa genital	NIP
7	Cutânea	Verrugas em mãos de açougueiro	41	Cutânea	Verrugas disseminadas
8	Cutânea	Lesão macular (EV)	42	Mucosa genital	Papiloma vulvar
9	Cutânea	Lesões de EV	43	Mucosa genital	Hiperplasia vulvar
10	Cutânea	Verruga plana	44	Mucosa genital	Condiloma vulvar
11	Mucosa genital	Papiloma de laringe	45	Mucosa genital	NIC
12	Cutânea	Lesões maculares (EV)	46	Cutânea	Lesão macular (paciente Hodgkin's)
13	Mucosa oral	Hiperplasia epitelial focal	47	Cutânea	Lesões e verrugas maculares (EV)
14	Cutânea	Verrugas planas (EV)	48	Cutânea	Carcinoma escamoso cutâneo (transplantado renal)
15	Cutânea	Verrugas planas (EV)	49	Cutânea	Verruga plana (paciente imunodeprimido)
16	Mucosa genital	Carcinoma cervical	50	Cutânea	EV (benigno)
17	Cutânea	Lesões maculares (EV)	51	Mucosa genital	NIC I
18	Mucosa genital	Carcinoma cervical	52	Mucosa genital	NIC
19	Cutânea	Lesões maculares (EV)	53	Mucosa genital	Mucosa cervical normal
20	Cutânea	Verrugas planas (EV)	54	Mucosa genital	Condiloma
21	Cutânea	Verrugas	55	Mucosa genital	Papulose bowenoide
22	Cutânea	Lesão macular (EV)	56	Mucosa genital	NIC I
23	Cutânea	Lesão macular (EV)	57	Mucosa oral e genital; cutânea	Papiloma invertido do seio maxilar
24	Cutânea	Lesão macular (EV)	58	Mucosa genital	NIC
25	Cutânea	Lesão macular (EV)	59	Mucosa genital	NIV
26	Cutânea	Verruga vulgar	60	Cutânea	Cisto
27	Cutânea	Verruga de paciente imunodeprimido	61		
28	Cutânea	Verruga plana	62	Mucosa genital	NIC
29	Cutânea	Verruga vulgar	63	Cutânea	Myrmecia
30	Mucosa genital	Carcinoma de laringe	64	Mucosa genital	NIVA
31	Mucosa genital	NIC I	65	Cutânea	Myrmecia
32	Mucosa oral	Hiperplasia epitelial focal	66	Mucosa genital	Carcinoma cervical
33	Mucosa genital	Carcinoma cervical	67	Mucosa genital	Condiloma
34	Mucosa genital, Cutânea	Doença de Bowen	68	Mucosa genital	Lesão genital

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical; NIV = neoplasia intra-epitelial vulvar; NIVA = neoplasia intra-epitelial vaginal; NIP = neoplasia intra-epitelial peniana; EV = epidermodisplasia verruciforme.

Seu genoma é constituído de DNA em dupla hélice, circular, de cerca de 7.900 pares de bases como descrito por ZUR HAUSEN (1996) (Figura 4).

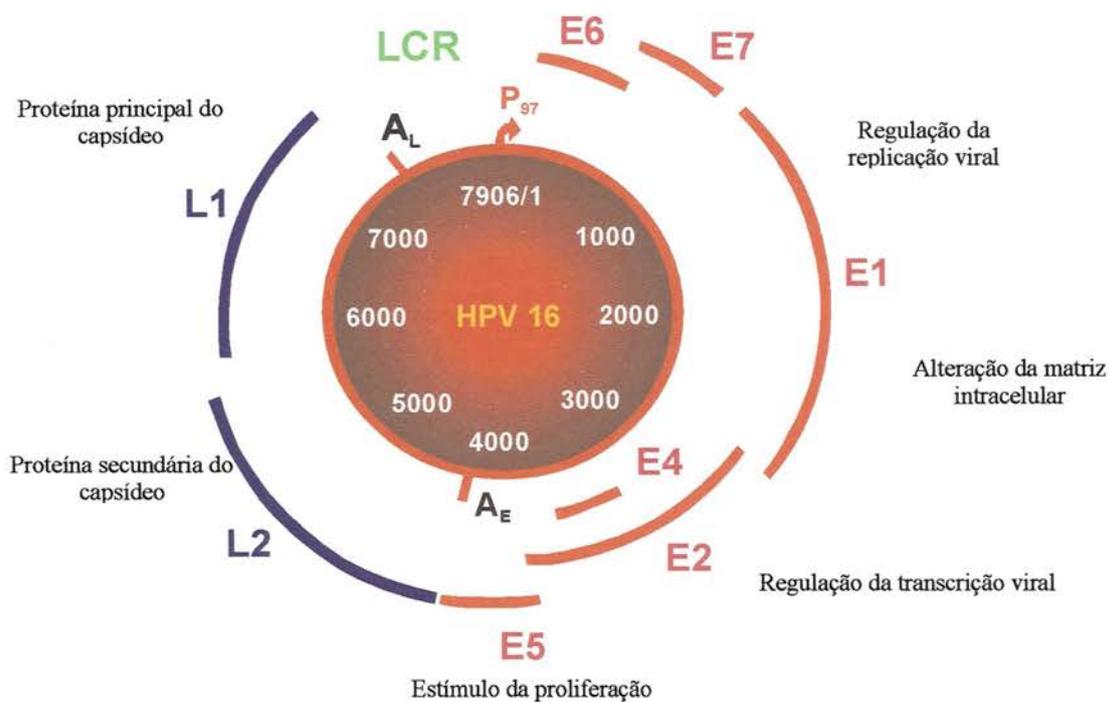


Figura 4 - Representação do HPV 16, segundo ZUR HAUSEN (1996).

Acredita-se que o potencial oncogênico deste vírus está correlacionado com as proteínas codificadas em seu genoma e a inserção quer seja na forma epissomal ou integrada ao genoma do hospedeiro (SCHWARZ et al. 1985; BAKER et al. 1987). Assumem especial importância na carcinogênese as proteínas E6 e E7, pois foi demonstrada a interação de E6 e E7 com as proteínas p53 e pRb, respectivamente, conforme demonstrado por DYSON et al. (1989); SCHEFFNER et al. (1990) e WERNESS et al. (1990). As Proteínas E6 e E7 foram encontradas pela primeira vez como partes de um grande antígeno T do Vírus 40 dos Simios (SV40) (LANE e CROWFORD 1979).

O SV 40 é um DNA vírus da família *poliomaviridae*, porém de características semelhantes ao HPV em sua aparência e em sua forma de ação (WERNESSE et al. 1990) conforme mostrado na Figura 5.

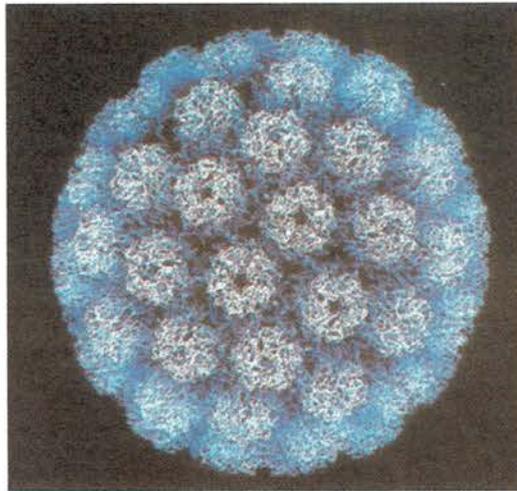


Figura 5 - SV 40 por difração de raios X segundo Grant, Crainic e Hogle

1.2.2 pRb e p16

A partir de 1971 passou-se a discutir a ação de oncogenes e de anti-oncogenes na origem de diversos tumores. KNUDSON (1971); HETHCOTE e KNUDSON (1978), com base em estudos populacionais mostraram que o retinoblastoma apresenta duas formas: a hereditária e a esporádica. Para a ocorrência da forma hereditária de retinoblastoma, uma mutação em um alelo do gene Rb ocorreria em todas as células do corpo (caráter germinativo) e uma segunda mutação ocorreria no outro alelo, de forma somática na retina, levando ao aparecimento da doença em um ou ambos os olhos e em idade precoce. Na forma esporádica as duas mutações deveriam ocorrer simultaneamente, de forma

independente na mesma célula (não sendo herdada), o que leva ao aparecimento da doença geralmente em somente um olho e numa idade mais avançada. Esta mutação foi descoberta no cromossomo 13q14. O produto deste gene é uma fosfoproteína chamada pRb, de presença nuclear e de 105 kDa, e a partir de então passou a ser encontrada inativada em diversos tumores (LEE et al. 1987, 1988; HOROWITZ 1990). Definiu-se assim os genes supressores de tumores e desde então já foram clonados vários destes genes como mostrado na Tabela 4:

Tabela 4 - Genes supressores de tumores e seus *Loci*

GENE	CROMOSSOMO	GENE	CROMOSSOMO
Rb	13q14	WT1	11p13
p53	17p13	APC	5q21 e 22
VHL	3p25 e 26	BRCA1	17q12-21
BRCA2	13q12	NF1	17q11
DPC4	18q21	PTEN	10q24
MSh2	2p21	MLH1	3p21
PMS2	7p22	MSH6	2p21

Esta proteína pRb está presente no núcleo celular, de forma não fosforilada. Desta forma ela retém uma proteína reguladora de gene, da família E2F no seu interior, mantendo-a inativada como na Figura 6 (ALBERTS 1997). Com o aumento de Ciclinas que ocorre na saída de G1 para a fase de síntese, Kinases dependentes de Ciclinas (CDK) passam a fosforilar a pRb, esta agora inativada libera a proteína

regulatória de gene, tornando-a ativa e passando a transcrever genes requeridos para a proliferação celular como os genes *fos* e *myc*. Após a fase M, a quantidade de Ciclinas diminui, assim como a atividade das CDK pela ação das proteínas inibidoras de CDK (CDK-I) como, por exemplo, a proteína p16 (KLAES et al. 2001) (Figura 7).

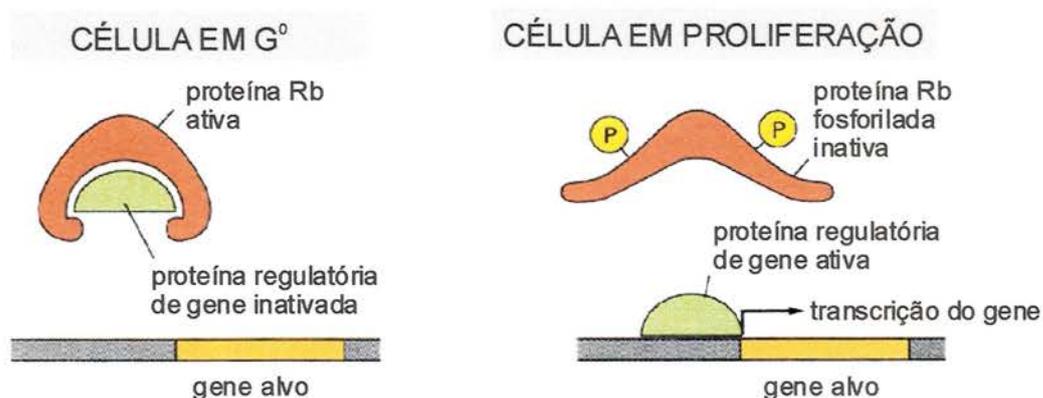


Figura 6 - Mecanismo de ação de pRb segundo (ALBERTS 1997).

Quando existem alterações genéticas incompatíveis com as funções celulares normais (danos causados por agentes físicos como radiações, agentes químicos, ou biológicos) a proteína pRb permanece ativa impedindo a proliferação celular.

Nos HPV de alto risco para desenvolvimento de câncer (HPV 16, 18, 31 e 33) a proteína E7 mostra grande afinidade para ligar-se a pRb SCHWARZ et al. (1985), tornando-a inativada, assim como se estivesse fosforilada, o que acarretaria uma elevação de CDK-I.

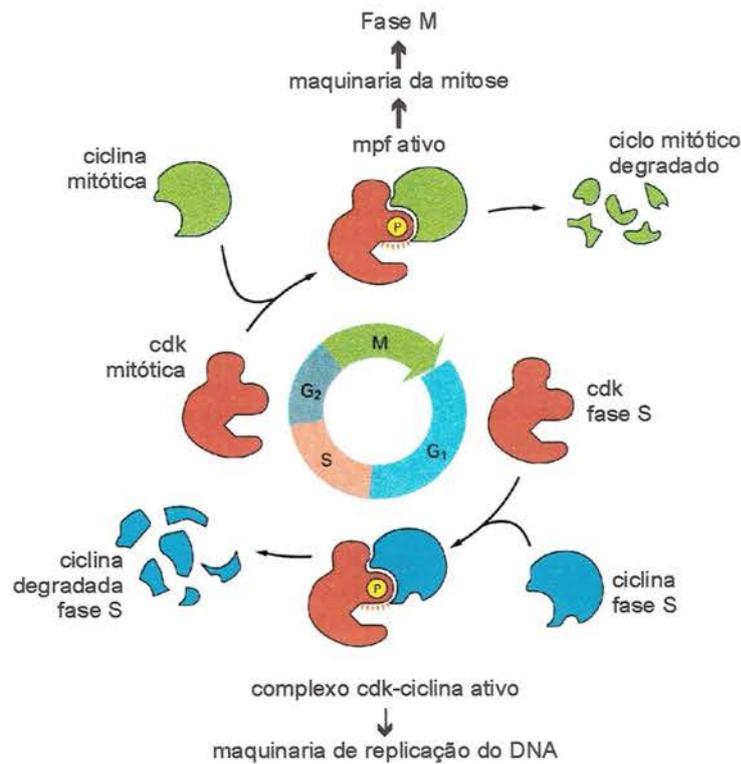


Figura 7 - Interação ciclina-CDK no ciclo celular.

1.2.3 p53

O gene mapeado no cromossomo 17 (17p13) é responsável pela produção da fosfoproteína p53, encontrada no núcleo celular, de 53 kD (LAMB e CROWFORD 1986) e foi descoberta estudando-se o vírus SV40, e na época foi considerado um oncogene. Hoje sabemos que inativações da proteína p53 levam ao descontrole da replicação celular. A proteína p53 é conhecida como guardião do genoma (ALBERTS 1997). Sua função é a de parar a replicação de DNA caso haja lesão, levando a reparo na seqüência alterada ou a uma morte celular programada (apoptose), devido à ação de dois genes regulados por p53: o Bcl2 e Bax da mesma forma que a proteína pRb. Quando a célula tem seu DNA lesado ocorre ativação do gene Waf1/Cip1, que transcrito produz a proteína p21 (HUNTER e PINES 1994).

Esta proteína é uma CDK-I, o que leva a uma parada da progressão no ciclo celular, evitando a replicação da célula com DNA lesado. As proteínas E6 dos HPV de alto risco ligam-se à p53, promovendo a sua degradação mediada por ubiquitina, o que desbloqueia a proliferação celular, com ou sem DNA lesado, ficando assim mais susceptível ao acúmulo de mutações. Esta degradação se dá de maneira mais eficiente nos HPV 16 do que nos 18, que por sua vez, mais eficiente ainda que nos HPV de baixo risco (6 e 11).

Ambas as proteínas (p53 e pRb) atuam no chamado *Check-point G1*, que é o momento no qual a célula dispõe de mecanismos para impedir a entrada na fase S (síntese de DNA) e deflagrar o resto do ciclo celular como mostrado na figura 8 (ALBERTS 1997).

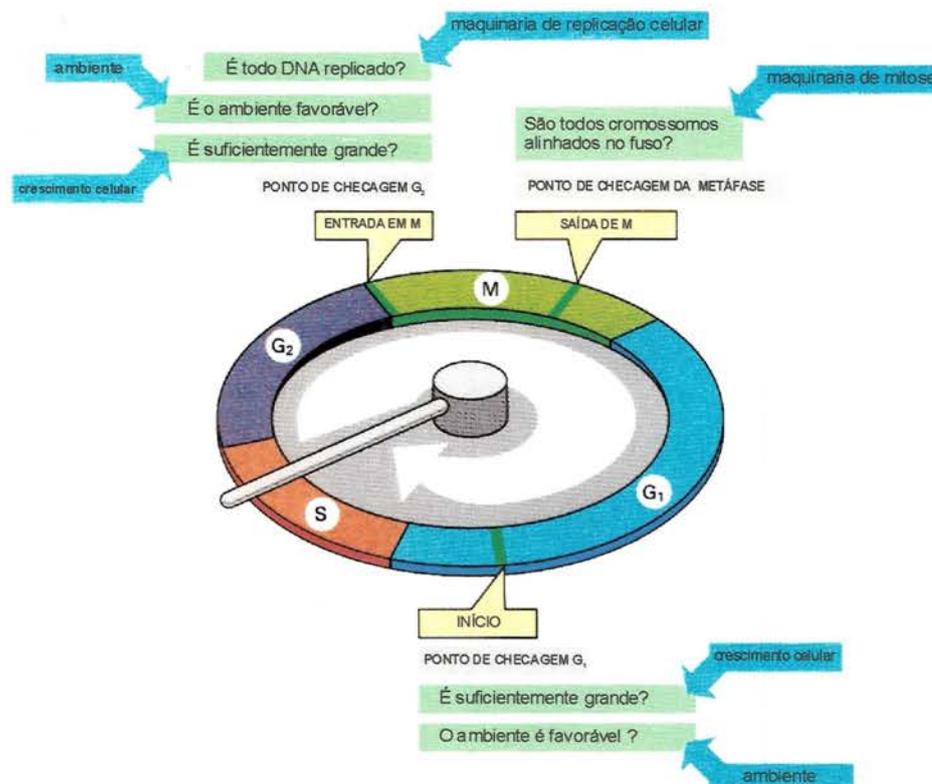


Figura 8 - Mecanismo de controle do ciclo celular.

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

1.3.1 Idade

A incidência do câncer do colo do útero aumenta com a idade, dos 20 aos 29 anos, atingindo o seu máximo em torno dos 45 aos 49 anos em populações européias (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). No nosso meio, o início do aparecimento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é por volta dos 25 anos de idade, presumindo-se que seja dez anos após o início das atividades sexuais, portanto é uma afecção que atinge as mulheres tanto no seu período reprodutivo como no auge de sua produção econômica, havendo perda nos anos potenciais de vida, o que representa grande transtorno social (Tabela 5).

Tabela 5 - Anos de vida perdidos pela doença por faixa etária

Faixa Etária	APVP	TAPVP
1 – 4 anos	0	0,00
5 – 9 anos	0	0,00
10 – 14 anos	266	0,01
15 – 19 anos	492	0,01
20 – 29 anos	24,462	0,34
30 – 39 anos	92,928	1,53
40 – 49 anos	140,488	3,22
50 – 59 anos	99,312	3,52
60 – 69 anos	46,648	2,40
70 – 79 anos	8,588	0,83
Total 1 – 79 anos	413,184	1,05

APVP – Anos Potenciais de Vida Perdidos

TAPVP – Taxas de Anos Potenciais de VIDA perdidos

COELHO (1995) apresenta uma casuística do Hospital do Câncer A. C. Camargo de 629 casos de 1953 a 1982 com idades variando de 18 a 72 anos e média de 44,13 anos.

1.3.2 Tipos Histológicos

Os tipos histológicos de carcinoma de colo de útero são os epidermóides, que correspondem de 90 a 95% dos tumores primários do colo do útero, os adenocarcinomas que correspondem de 4 a 8%, e os outros com menos de 1% ABRÃO (1995) como na tabela 6.

Tabela 6 - Tipos histológicos

1. Carcinoma epidermóide
Carcinoma verrucoso
Carcinoma papilífero
Carcinoma linfoepitelioma like
2. Adenocarcinoma
Mucinoso
Endometrióide
Células claras
Seroso
Mesonéfrico
3. Outros carcinomas
Adenoescamoso
Adenóide cístico
Basoadenóide
Neuroendócrino (carcinóide)
Pequenas células
Indiferenciado

Na casuística de COELHO (1995) a população do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo era composta de 94,2% pacientes portadoras de carcinoma epidermóide. Ainda no Hospital do Câncer, de 1993 a 1995, das 184 pacientes admitidas para tratamento de câncer de colo do útero, 76,63% eram portadoras de carcinoma epidermóide, 7,06% de adenocarcinoma, 1,63% de adenoescamoso, 0,54% de células claras, e 0,54 de outros tipos e 13,58% não tiveram seus tipos histológicos definidos. Segundo o Annual Report (BENEDET et al. 2001), a distribuição dos tipos histológicos em 11.709 em vários centros de tratamento de câncer no mundo, se deu da seguinte forma (Tabela 7).

Tabela 7 - Número de pacientes por estágio e tipo histológico (Fonte: *Annual Report 2001*).

Tipo Histológico	Estádio												Total	%
	Sem	Ia1	Ia2	Ib	Ib1	Ib2	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb		
Não Especificado	16	102	22	359	8	3	21	121	6	89	30	23	8020	6,8
Epidermóide	53	613	259	1634	745	352	860	2337	107	1946	203	135	9244	78,9
Adenocarcinoma	14	50	23	336	170	66	71	224	10	145	14	17	1140	9,7
Adenoescamoso	1	19	6	96	51	11	30	58	3	49	4	9	337	2,9
Células Claras	0	0	2	10	4	3	3	13	0	17	0	6	58	0,6
Outros	5	3	1	35	8	5	8	22	5	25	7	6	130	1,1
Total	89	787	313	2470	986	440	993	2775	131	2271	258	196	11709	100

1.3.3 Estadiamento

Em 1929 um sub-comitê das Ligas das Nações propôs um estadiamento do câncer do colo do útero que foi dividido em 4 estádios. Estes estádios foram então revistos em 1937 e 1950, e desde então a *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), a Organização Mundial da Saúde e a União Internacional Contra o Câncer (UICC) foram encarregadas das revisões desta estratificação. A última revisão do estadiamento se deu em Montreal em 1994 e foi publicada por CREASMAN (1995) conforme ANEXO 1.

1.3.4 Tratamento

De acordo com Wertheim (1912) citado por SHINGLETON (1998), em sua publicação de 500 casos de câncer de colo do útero submetidas à cirurgia histerectomia radical com início em 1899 o tratamento consagrado do carcinoma do colo do útero nos estádios iniciais (Ib e IIa), é cirúrgico. A partir das experiências do casal Curie com radio-isótopos e seu emprego em câncer, especialmente com câncer do colo do útero, e devido às altas taxas de morbi-letalidade das cirurgias de grande porte, especialmente no que concerne em se tratar de época anterior ao uso dos antibióticos e transfusões, em 1903 deixou-se de lado as cirurgias e passou-se a empregar a radioterapia, até que em 1939 Joe Vincent Meigs operou uma paciente com câncer de colo de útero que não teria respondido adequadamente ao tratamento com radioterapia. MEIGS (1951) publicou a descrição da linfadenectomia ilíaca bilateral para o tratamento desta patologia, ficando assim conhecida a cirurgia de Wertheim-Meigs, técnica esta descrita em seu livro de 1954. PIVER et al. (1974) descreveram quatro níveis diferentes de histerectomia, desde a histerectomia

extrafacial (nível I) feita para o tratamento de patologias benignas, histerectomia radical (nível II), para patologias malignas iniciais, ou no nosso serviço, aquelas pacientes submetidas à radioterapia prévia, Wertheim-Meigs (nível III), aquela realizada no carcinoma do colo do útero nos estádios Ib e IIa, e a exenteração pélvica (nível IV), utilizada nas recidivas tumorais, ou raramente nos estádios IVa do carcinoma do colo do útero (SHINGLETON 1998). Várias modalidades de tratamento neo e pós-adiuvante com radioterapia e quimioterapia foram descritas, ABRÃO et al. (2000) publicaram as rotinas para tratamento do câncer ginecológico adotadas no Hospital do Câncer, sendo preconizada radioterapia adjuvante nos casos tratados inicialmente com cirurgia nas quais foram detectados fatores de mau prognóstico para a evolução da doença.

1.3.5 Fatores Prognósticos

No último *Annual Report*, BENEDET et al. (2001), analisaram os fatores prognósticos de 11.709 casos de câncer de colo do útero em todos os estádios e foram identificadas 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 cita ainda outros fatores relacionados com o prognóstico da doença:

- parâmetros relacionados ao estado dos linfonodos (PIVER e CHUNG 1975; INOUE 1984; RUSSELL et al. 1984; TANAKA et al. 1984; INOUE e MORITA 1990; KAMURA et al. 1992; LAI et al. 1993;

SEVIN et al. 1996; LIN et al. 1996; TSAI et al. 1999; AOKI et al. 2000);

- parâmetros relacionados com a idade das pacientes (STANHOPE et al. 1980; KODAMA et al. 1991);
 - parâmetros relacionados com o volume tumoral (DARGENT et al. 1985);
 - condições de saúde, extensão tumoral para o endométrio, 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 tumoral no estroma do colo do útero (INOUE 1984; DELGADO et al. 1989, 1990; LIN et al. 1996; SEVIN et al. 1996; SAMLAL et al. 1997a, b; YUAN et al. 1998, 1999; KRISTENSEN et al. 1999; LAI et al. 1999);
 - processo inflamatório tecidual, oncogenes como o *cmyc* e *ras*, e mais recentemente genes supressores de tumores e outros marcadores biomoleculares como p53, p16, mdm2, c-erb2, hipóxia, lavado peritoneal (CROOK e VOUSDEN 1992, BREMER et al. 1995, MILDELANGOSCH et al. 1995, HUNT et al. 1996, BEJAMIN et al. 1996; DE JONGE et al. 1999; OKA et al. 2000b, HELLAND et al. 2000, YAZIJI e GOWN 2001, LUO et al. 2001, BOABANG et al. 2001, HAENSGEN et al. 2001, HELLIWELL 2001, KLAES et al. 2001), porém o fator preditivo de mau prognóstico de maior importância foi o estadiamento clínico, que apesar de suas falhas, por ser um método eminentemente clínico, realizado através de exame físico, é universalmente aceito.
-

Cumprer salientar que a análise das variáveis demográficas, clínicas e patológicas como fatores prognóstico no carcinoma do colo do útero nos estádios Ib e IIa, na casuística do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo, foi extensivamente estudada por FREGNANI (2002), com pacientes atendidas e tratadas entre 1980 e 1997. Os resultados desta análise multivariada de 278 pacientes mostrou como variáveis independentes, relacionadas com a sobrevida, apenas a idade inferior a 35 anos, vigência de menopausa ao diagnóstico do carcinoma, mais de 4 gestações e metástase linfonodal, resultando na criação de um escore preditivo de prognóstico.

A grande disparidade nos resultados das pesquisas no que diz respeito à análise de marcadores imunoistoquímicos como fatores prognósticos motivou-nos a realizar este estudo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Avaliar a expressão imunohistoquímica de p16 e p53 nos estádios clínicos Ib e IIa do carcinoma do colo do útero.
 2. Avaliar a associação da expressão imunohistoquímica de p16 e p53 com variáveis clínicas e anatomopatológicas estudadas.
 3. Avaliar a associação da expressão imunohistoquímica de p16 e p53 com o prognóstico das pacientes portadoras de câncer do colo do útero nos estádios Ib e IIa.
-

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo longitudinal.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram revistos os prontuários de 418 pacientes portadoras de carcinoma de colo do útero nos estádios Ib e IIa, submetidas a histerectomia radical nível III de Piver e Rutledge e linfadenectomia ilíaco-obturatória bilateral (cirurgia de Wertheim-Meigs), no Centro de Pesquisa e Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo de janeiro de 1980 a dezembro de 1997. Excluimos 172 pacientes por não estarem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1 Foram incluídas no estudo

Pacientes com diagnóstico e carcinoma do colo do útero, confirmado pelo Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo.

Pacientes com estadiamento FIGO Ib e IIa

Pacientes vivas com pelo menos cinco anos de seguimento ou mortas pela doença no período.

3.3.2 Foram excluídas do estudo

Pacientes com prontuários incompletos (sem dados suficientes para identificação ou sem peças anatomopatológicas)

Pacientes submetidas a tratamento prévio ao tratamento cirúrgico no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo.

3.4 METODOLOGIA

1. 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 que constavam 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 (ANEXO 2), previamente padronizado, contendo informações sócio-demográficas, 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 ao 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: Ia (48 casos), IIb (26 casos), IIIb (5 casos) e IVa (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 em estudo preliminar fosse composta por 278 pacientes.

2. As peças cirúrgicas incluídas em parafina foram recuperadas dos arquivos do Departamento de Patologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo.
 3. Foram feitas novas lâminas para avaliação microscópica e encaminhadas para coloração de hematoxilina-eosina. As lâminas foram revistas por um único patologista, Prof. Dr. Fernando Soares, diretor do Departamento de Patologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, e identificadas quanto à
-

presença de câncer, sendo descartadas mais 32 pacientes, por não haver tumor nos blocos de parafina, e, portanto nas novas lâminas constituídas, fazendo com que o número de pacientes avaliadas quanto à presença da expressão de p53 e p16 fosse de 246.

4. Um par de lâminas de cada espécime com tumor foi confeccionado para as reações de imunistoquímica como segue (modificado de SANTOS et al. 1999):

A. Processamento para p53

Cortes de 5µm foram montados em lâminas previamente tratadas com 3-aminopropil-trietoxisilano, desparafinados em três banhos com xilol e reidratados em três banhos de álcool etílico absoluto e um a 95%, sendo posteriormente mergulhados em água destilada. A recuperação antigênica foi induzida pelo calor, mergulhando-se as lâminas em solução de ácido cítrico 0,01M, pH 6,0 e aquecida em panela de pressão (Eterna, Nigro) sob pressurização total por 5 minutos. O bloqueio da peroxidase endógena foi feito mergulhando-se as lâminas em água oxigenada (10V) em 4 banhos de 5 minutos cada e após lavagem com água destilada, seguiu-se um banho de PBS, pH 7,4 com duração de 5 minutos. As lâminas foram incubadas em câmaras úmidas por 18 horas a uma temperatura de 4°C com anticorpo monoclonal antiproteína p53 humana (Clone DO-7-DAKO-Corp, M7001, Dinamarca) diluído a 1:100 em solução de soroalbumina bovina (BSA) 1% (SIGMA, A9647, EUA); após três banhos de 3 minutos em PBS, pH 7,4, procedeu-se à incubação dos cortes, por 30 minutos a 37° C, com anticorpo biotilado anti-imunoglobina de camundongo (DAKO-Corp, K492, Dinamarca) em diluição de

1:200. Após três novos banhos de 3 minutos em PBS, os cortes foram incubados com o complexo estreptoavidina-biotina-peroxidase (DAKO Corp-Kit LSAB2) por 30 minutos a 37° C. A reação foi revelada com tetrahidrocloro de diaminobenzidina (Sigma, D-5637, EUA) 60mg%, com substância cromógena por um 5 minutos. Os cortes foram contracorados com hematoxilina de Harris e a lamínula montada com Entellan (Merck, 1.07961, Alemanha) após desidratação em etanol absoluto e xilol.

As reações foram acompanhadas de controles positivos, em tecidos sabidamente positivos para o anticorpo antiproteína p53 testado e um controle negativo. O primeiro deles foi realizado pelo não uso do anticorpo primário e, o segundo, pela retirada do anticorpo secundário durante os passos da reação.

Foi empregado o microscópio óptico Labophot-Nikon com ocular CFW 10x e objetiva 40 (0.65,160/0.17) para a avaliação da reação. A leitura da reação foi feita por um observador com a contagem média de 500 células neoplásicas para cada lâmina.

A avaliação foi qualitativa, considerando-se positivas as células neoplásicas que apresentaram núcleos acastanhados, com variação da tonalidade. A expressão nuclear da proteína e p53 foi determinada em campos histológicos onde houvesse maior número de células neoplásicas com núcleos corados *hot spot*.

O número final de células reativas foi definido em porcentagem em relação ao universo inicial de 500 células (média).

A interpretação final da reatividade imunoistoquímica para o anticorpo antiproteína p53 foi definida em dois grupos e cada um 5 subdivisões (de 0 a 4) como se segue:

a. Quanto à sua intensidade

0 – Ausente

1 – Pouca

2 – Moderada

3 – Forte

4 – Muito forte

b. Quanto ao número de células

0 – 0 células

1 – menos de 10% das células

2 – entre 10% e 50% das células

3 – entre 51% e 90% das células

4 – mais de 90% das células

Foi considerada como reação positiva quando mais de 10% das células tumorais encontravam-se coradas, não importando a sua intensidade.

B. Processamento para p16

Cortes de 5µm foram montados em lâminas previamente tratadas com 3-aminopropil-trietoxisilano, desparafinados em três banhos com xilol e reidratados em três banhos de álcool etílico absoluto e um a 95%, sendo posteriormente mergulhados em água destilada. A recuperação antigênica foi induzida pelo calor, mergulhando-se as lâminas em solução recuperação de epítipo (tampão de citrato com antimicrobiano) em banho-maria a 95-99° C por 40 minutos. Após retirar as lâminas do banho-maria e dispô-las por 20 min à temperatura ambiente elas foram lavadas com solução tamponada própria (tampão Tris/HCl com detergente e antimicrobiano). O bloqueio da peroxidase endógena foi feito aplicando 299µL de

reagente bloqueador da peroxidase (3% de peróxido de hidrogênio e 15mmol/L de NaN_3 por 5 min e lavado com água destilada. As lâminas foram incubadas em 200 μL de reagente anti p16INK4 (Clone E6H4-DAKO-Corp.) (anticorpos de camundongo anti p16INK4 humano) com 0,05 mmol/L de Tris/HCl, 15mmol/L de NaN_3 , em pH 7,2 com proteína estabilizante por 30 min e lavado com água destilada. Para a visualização da reação com o anticorpo foi utilizado 200 μL do reagente de visualização (polímero conjugado de dextran com imunoglobulinas anti-camundongo de ovelhas com tampão Tris/HCl e proteína estabilizadora por mais 30 min e lavadas com água destilada. As lâminas foram reveladas com solução cromógena própria (solução DAB cromógena 3,3-diaminobenzidina) por 10 min. Os cortes foram contracorados com hematoxilina de Harris e a lamínula montada com Entellan (Merck, 1.07961, Alemanha) após desidratação em etanol absoluto e xilol.

As reações foram acompanhadas de controles positivos, em tecidos sabidamente positivos para o anticorpo antiproteína p16 testado e um controle negativo. O primeiro deles foi realizado pelo não uso do anticorpo primário e, o segundo, pela retirada do anticorpo secundário durante os passos da reação.

Foi empregado o microscópio óptico Labophot-Nikon com ocular CFW 10x e objetiva 40 (0.65,160/0.17) para a avaliação da reação. A leitura da reação foi feita por um observador com a contagem média de 500 células neoplásicas para cada lâmina.

A avaliação foi qualitativa, considerando-se positivas as células neoplásicas que apresentem núcleos acastanhados, com variação da tonalidade. A expressão nuclear da proteína p16 foi determinada em campos histológicos onde houvesse maior número de células neoplásicas com núcleos corados *hot spot*.

O número final de células reativas foi definido em porcentagem em relação ao universo inicial de 500 células (média).

A interpretação final da reatividade imunistoquímica para o anticorpo antiproteína p16 foi definida em dois grupos e cada um 5 subdivisões (de 0 a 4) como se segue:

a. Quanto à sua intensidade

0 – Ausente

1 – Pouca

2 – Moderada

3 – Forte

4 – Muito forte

b. Quanto ao número de células

0 – 0 células

1 – menos de 10% das células

2 – entre 10% e 50% das células

3 – entre 51% e 90% das células

4 – mais de 90% das células

Foi considerada como reação positiva quando mais de 10% das células tumorais encontravam-se coradas, não importando a sua intensidade.

A seguir os dados foram tabulados utilizando-se o software *SPSS for Windows* versão 10.0, 2000.

3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

-Variáveis Dependentes: Tempo decorrido até a recorrência.

-Variáveis Independentes: Estadiamento Clínico (FIGO), Positividade para p16, Positividade para p53, Tipo histológico, Metástase linfonodal, Idade menor de 35 anos, Menopausa, Número de Gestações.

3.6 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, 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, usando o teste de *log rank* para a comparação entre as curvas (KAPLAN e MEIER 1958). A associação das variáveis qualitativas foi feita com o teste do qui-quadrado, assumindo-se níveis de significância menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

3.7 QUESTÕES ÉTICAS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo sob número 467/03. Por se tratar de trabalho retrospectivo, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento pós-informado.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram analisadas 246 pacientes portadoras de câncer de colo de útero nos estádios Ib e IIa, atendidas e operadas entre janeiro de 1980 e dezembro de 1997. As pacientes que seriam perdidas de vista foram contatadas por telefone ou carta pelo SAME (Serviço de Arquivos Médicos e Estatística). As pacientes apresentaram idades variando de 18 a 72 anos com média de 44,43 anos e mediana de 44 anos (dp=10,03). As pacientes tiveram uma média de 5,5 gestações com mediana de 5 (dp=3,61). Cento e setenta e oito pacientes (72,4%) encontravam-se na pré-menopausa, sendo a idade média da menopausa de 47,91 anos (dp=5,07). A distribuição por estádios mostrou 222 pacientes no estágio Ib e 24 no estágio IIa (90,2 e 9,8% respectivamente). A análise de sobrevida estimada pelo método de Kaplan Meier indica uma sobrevida livre de doença de 80,53% em 5 anos para o estágio Ib e de 90,91% para o estágio IIa, sem diferença entre as populações (p=0,2496) como mostrado na figura 9.

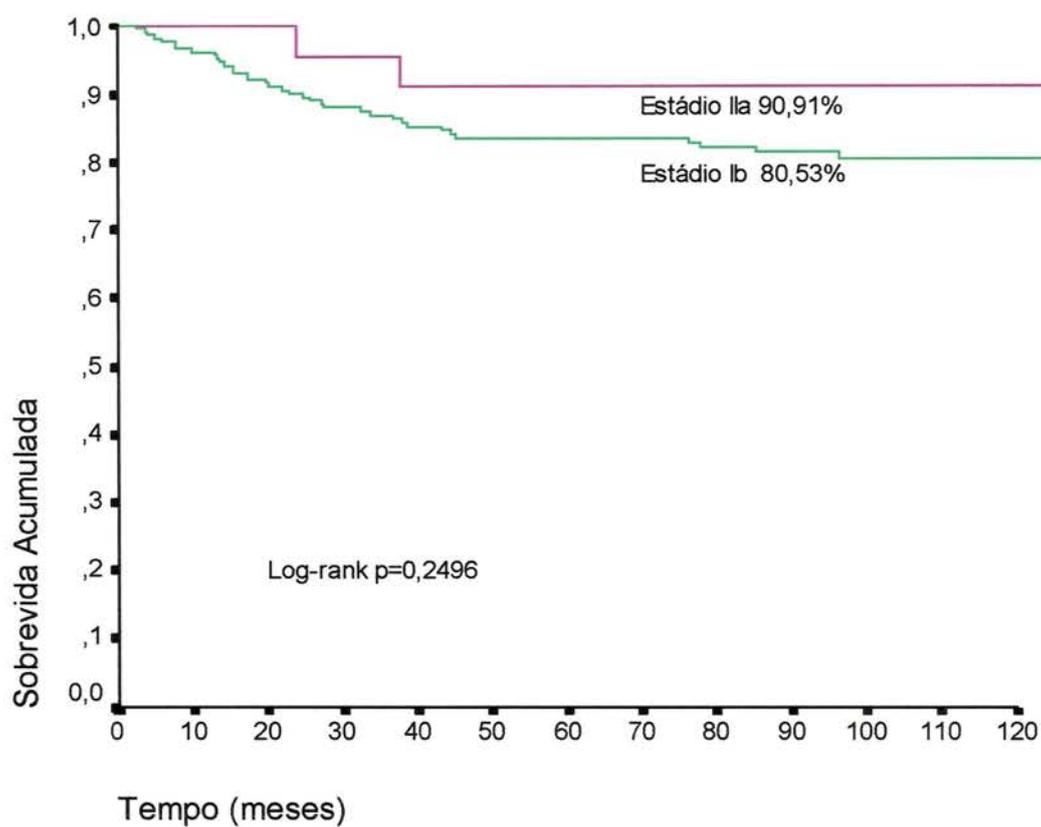


Figura 9. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa.

Não houve pacientes perdidas de vista pois as pacientes que não retornaram à consulta foram contatadas pelo SAME, que obteve as informações pertinentes. A situação clínica das pacientes ao final deste estudo é mostrada na tabela 8.

Tabela 8. Situação clínica das 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa ao final do estudo.

	No de Pacientes	Porcentagem
Vivo sem Câncer	211	85,8
Vivo com Câncer	7	2,8
Morte por Câncer	22	8,9
Morte por Outras Causas	6	2,4
Total	246	100,0

Ocorreram 28 óbitos (11,3%), dos quais 22 pelo câncer. Dos casos de morte por câncer, 19 foram causadas diretamente pelo tumor e 3 pelo tratamento (1 óbito pós-operatório por infecção e 2 por seqüelas actínicas).

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%), porém não houve diferenças quanto à sobrevida das pacientes portadoras de carcinoma de colo do útero com cada tipo histológico ($p=0,4438$) conforme figura 10. 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 de 3 cm, variando de 0,7 a 9 cm ($dp=1,5$). Os linfonodos ilíaco-obturatórios estavam comprometidos em 39 casos (15,9%). O número de linfonodos metastáticos por paciente variou de 1 a 20, sendo a maioria dos casos com 1 ou 2 linfonodos (82,0%). A sobrevida de pacientes com linfonodos comprometidos foi de 61,92% e sem linfonodos comprometidos 85,15% ($p=0,0190$) como mostrado na figura 11. O paramétrio estava infiltrado pelo tumor em 7 casos (2,8%). 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.

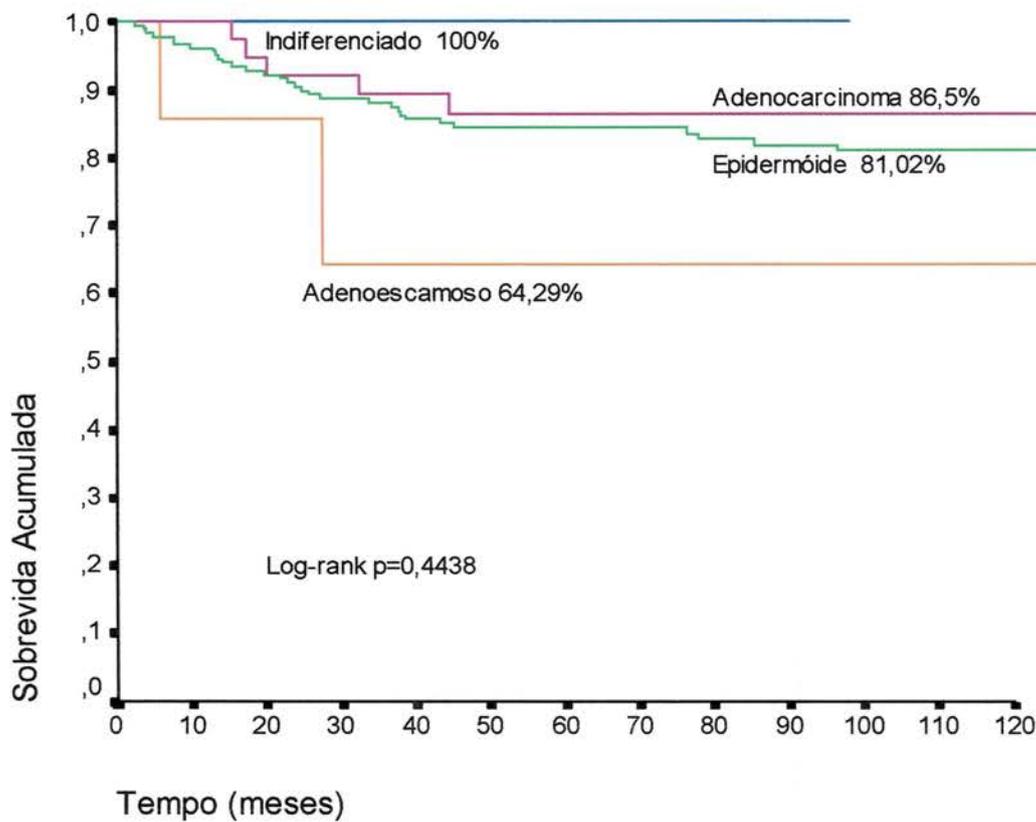


Figura 10. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o tipo histológico.

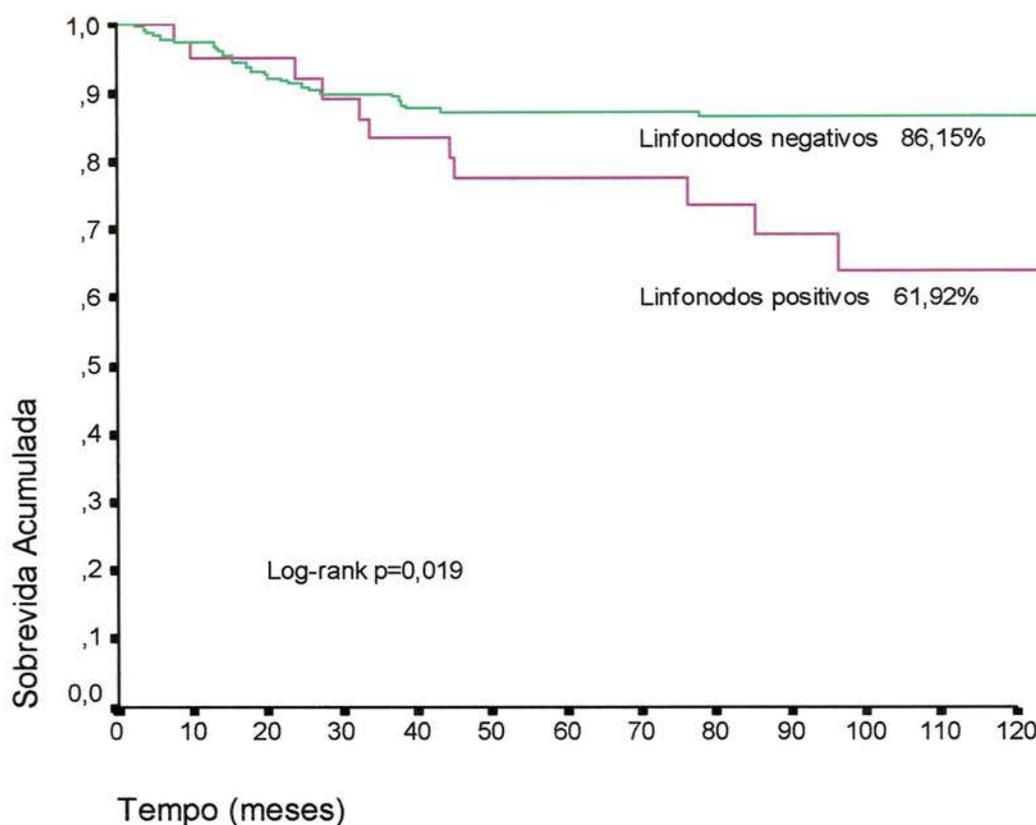


Figura 11. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com presença de metástase linfonodal.

Em 90,6% das pacientes o diagnóstico do carcinoma do colo do útero foi feito por biópsia em ambulatório, nas restantes procedeu-se a conização diagnóstica. O padrão de histerectomia radical utilizada com maior frequência foi a do tipo III de Piver-Rutledge (97,2%) sendo que as demais pacientes foram submetidas a histerectomias do tipo II. O número médio de linfonodos dissecados por cirurgia foi de 19,78 (dp=8,67). A duração média do ato operatório foi 375 minutos (dp=88,87), variando de 180 a 640 minutos. Foi necessária hemotransfusão durante a cirurgia ou no período pós-operatório em 175 pacientes (71,1%). Houve conservação dos ovários em cerca de 25% das vezes.

A radioterapia adjuvante foi empregada em 92 pacientes (37,39% da população) em virtude de fatores anatomopatológicos adversos, como presença de metástase linfonodal, invasão do paramétrio e margem cirúrgica comprometida ou exígua, entre outros. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos grupos com ou sem radioterapia adjuvante (SLD 5 anos de 82,6% e 80,26% respectivamente com $p=0,3156$). Em 73 casos utilizou-se a teleterapia associada a braquiterapia (79,34% das irradiadas), em 12, a braquiterapia isolada (13,04%) e em 7, a teleterapia isolada (7,6%). 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, passou-se 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, com média de 42,8 dias ($dp=26,1$). Em nenhum caso a radioterapia foi associada à quimioterapia.

Foram registradas 40 recorrências da doença (16,3%), sendo 23 em topografia pélvica (57,5%), 9 à distância (22,5%), 6 simultaneamente pélvico e à distância (15,0%) e 2 em local ignorado (5,0%). Quando as recorrências foram distribuídas por estadiamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,268$) como mostrado na tabela 9. Dos casos nos quais houve recorrência, em 28 (70,0%) não havia metástase nos linfonodos pélvicos. A comprovação histopatológica da recorrência foi realizada em 25 pacientes (62,5%).

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).

Tabela 9. Presença de recidiva das 246 portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa distribuídas em cada estágio clínico.

Estádio	RECIDIVA		Total (%)
	não (%)	sim (%)	
Ib	184 (89,3%)	38 (95,0%)	222 (90,2%)
IIa	22 (10,7%)	2 (5,0%)	24 (9,8%)
Total	206 (100%)	40 (100%)	246 (100%)

4.2 IMUNOISTOQUÍMICA PARA P53

Na tabela 10 vemos a distribuição das 246 biópsias testadas por imunistoquímica para a presença de p53, no que diz respeito à intensidade da reação para p53: 222 biópsias (90,2%) não apresentaram nenhuma forma de reação, 6 (2,4%) tiveram reação de fraca intensidade, 17 (6,9%) tiveram reação de moderada intensidade e 1 (0,4%) teve reação de forte intensidade. Dentre as 246 biópsias testadas com imunistoquímica para a presença de p53, 2 (0,8%) apresentaram até 10% das células reagentes, 11 (4,5%) tiveram entre 10% e 50% das células reagentes e 11 (4,5%) tiveram entre 51% e 90% das células reagentes. Na tabela 11 vemos a distribuição das biópsias quanto à sua qualidade da reação

para p53 (negativas ou positivas) em cada tipo histológico, sem diferença entre os grupos ($p=0,287$).

Tabela 10. Intensidade da reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos.

Tipo histológico	Intensidade				Total n (%)
	nenhuma n (%)	fraca n (%)	moderada n (%)	forte n (%)	
Epidermóide	173 (77,9%)	6 (100%)	16 (94,1%)	1 (100%)	196 (79,7%)
Adenocarcinoma	39 (17,6%)		1 (5,9%)		40 (16,3%)
Adenoescamoso	7 (3,2%)				7 (2,8%)
Indiferenciado	3 (1,4%)				3 (1,2%)
Total	222 (100%)	6 (100%)	17 (100%)	1 (100%)	246 (100%)

Tabela 11. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos.

Tipo histológico	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
Epidermóide	175 (78,1%)	21 (95,5%)	196 (79,7%)
Adenocarcinoma	39 (17,4%)	1 (4,5%)	40 (16,3%)
Adenoescamoso	7 (3,1%)		7 (2,8%)
Indiferenciado	3 (1,4%)		3 (1,2%)
Total	224 (100%)	22 (100%)	246 (100%)

Duzentas e sete pacientes não tiveram comprometimento linfonodal e destas 189 (91,3%) não tiveram reatividade para p53, enquanto 18 (8,7%) tiveram reação para p53. Das 39 pacientes com metástase linfonodal, 35 (89,7%) não tiveram reação para p53 enquanto 4 (10,3%) tiveram reação para p53, não havendo diferença nos grupos ($p=0,754$) com ou sem metástase linfonodal no que diz respeito à pesquisa de p53 como mostrado na tabela 12.

Tabela 12. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de metástase linfonodal.

Metástase linfonodal	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
ausente	189 (84,37%)	18 (81,81%)	207 (84,14%)
presente	35 (15,63%)	4 (18,19%)	39 (15,86%)
Total	224 (100%)	22 (100%)	246 (100%)

A distribuição da reação imunoistoquímica para p53 segundo o estágio clínico é mostrado na tabela 13. No estágio Ib 90,5% das biópsias apresentaram ausência de reação para p53, e no estágio IIa 95,8% das biópsias apresentaram ausência de reação para p53, não havendo diferença estatisticamente significativa na distribuição da reação de p53 entre os estádios Ib e IIa ($p=0,388$).

Tabela 13. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estágio clínico.

Estádio	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
Ib	201 (89,73%)	21 (9,45%)	222 (90,24%)
IIa	23 (10,27%)	1 (4,55%)	24 (9,76%)
Total	224 (100%)	22 (100%)	246 (100%)

A sobrevida segundo a ausência ou presença de reação para p53 pode ser vista na figura 12, onde notamos 85,74% de sobrevida para pacientes com reação negativa para p53, e 84,52% para pacientes com reação positiva para p53, sem diferença entre os grupos ($p=0,6400$).

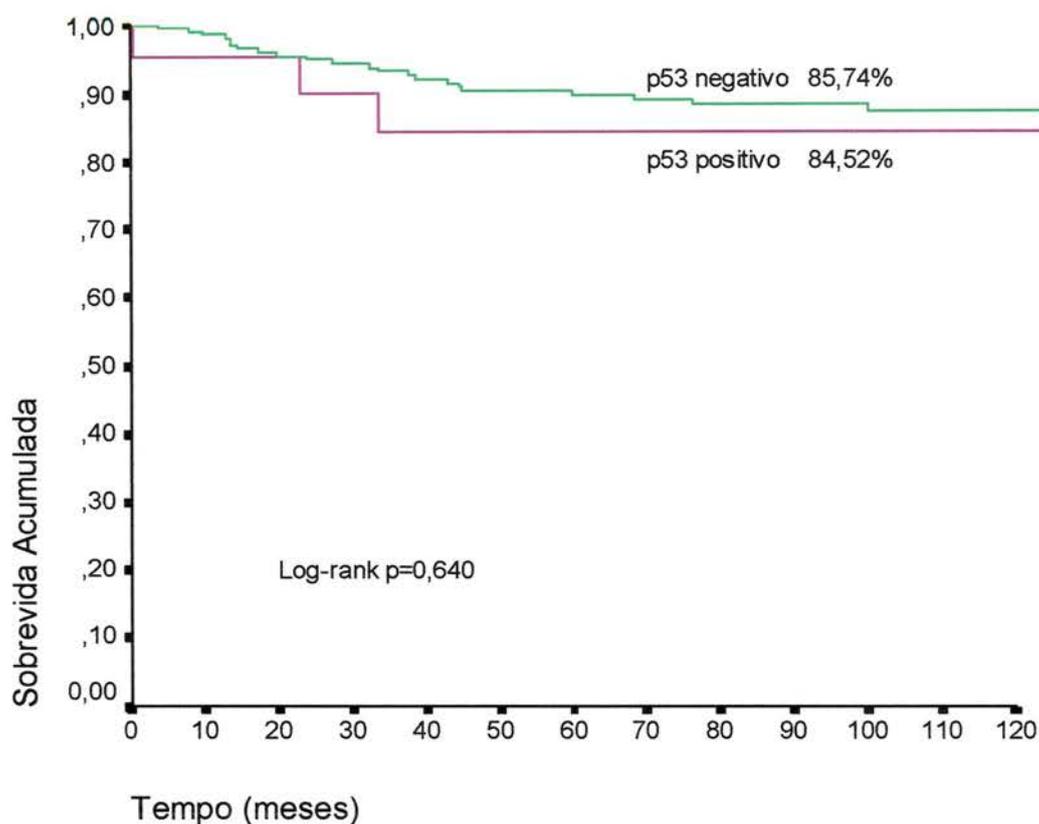


Figura 12. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o resultado da reação imunoistoquímica para p53.

Das pacientes que não apresentaram recidiva, 91,7% tiveram reação negativa para p53 e 8,3% tiveram reação positiva para p53, enquanto que das pacientes que tiveram recidiva 87,5% tiveram reação negativa para p53 e 12,5% tiveram reação positiva para p53 nas biópsias, sem diferença estatística entre os grupos como vemos na tabela 14 ($p=0,37$)

Tabela 14. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de recidiva.

Recidiva	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
ausência	189 (84,4%)	17 (77,3%)	206 (83,7%)
presença	35 (15,6%)	5 (22,7%)	40 (16,3%)
Total	224 (100%)	22 (100%)	246 (100%)

A reação de p53 em pacientes com menos de quatro gestações foi negativa em 92,9% das biópsias e positiva em 7,1%, enquanto que nas pacientes com quatro gestações ou mais, a reação foi negativa em 90,0% e positiva em 10,0% das biópsias, sem diferença entre os grupos ($p=0,431$), de um total de 242 dados recuperados dos prontuários, como visto na tabela 15.

Tabela 15. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo número de gestações.

Número de gestações	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
menos de 4	104 (47,1%)	8 (38,1%)	112 (46,3%)
mais de 4	117 (52,9%)	13 (61,9%)	130 (53,7%)
Total	221 (100%)	21 (100%)	242 (100%)

Obs: Sem dados sobre número de gestações em 4 pacientes

Pacientes no menacme tiveram 90,4% de ausência de reação para p53 e 9,6% de presença de reação para p53, enquanto pacientes na menopausa tiveram 91,8% de ausência de reação para p53 e 8,2% de presença de reação, de um total de 239 prontuários com os dados recuperados, como mostrado na tabela 16, sem diferença entre os grupos ($p=0,752$).

Tabela 16. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estado menstrual.

Estado menstrual	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
menacme	161 (74,2%)	17 (7,3%)	178 (74,5%)
menopausa	56 (25,8%)	5 (2,8%)	61 (25,5%)
Total	217 (100%)	22 (100%)	239 (100%)

Obs: Sem dados sobre estado menstrual em 7 pacientes

A reação imunoistoquímica para p53 teve uma distribuição similar em pacientes acima ou abaixo dos 35 anos sendo negativa em 91,8% e positiva em 8,2% das biópsias em pacientes maiores de 35 anos, enquanto que nas pacientes com idades abaixo dos 35 anos a reação foi negativa em 87,2% e positiva em 12,8% dos casos, sem diferença entre os grupos ($p=0,355$) conforme tabela 17.

Tabela 17. Presença de reação imunoistoquímica para p53 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelas suas idades.

Idade	P53		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
>35	190 (84,8%)	17 (77,3%)	207 (84,1%)
<35	34 (15,2%)	5 (22,7%)	39 (15,9%)
Total	224 (100%)	22 (100%)	246 (100%)

A reação de p53 é eminentemente nuclear, detectando-se reação quase que exclusivamente em carcinoma epidermóide como mostrado na figura 13 (apenas um adenocarcinoma foi imunoreagente).

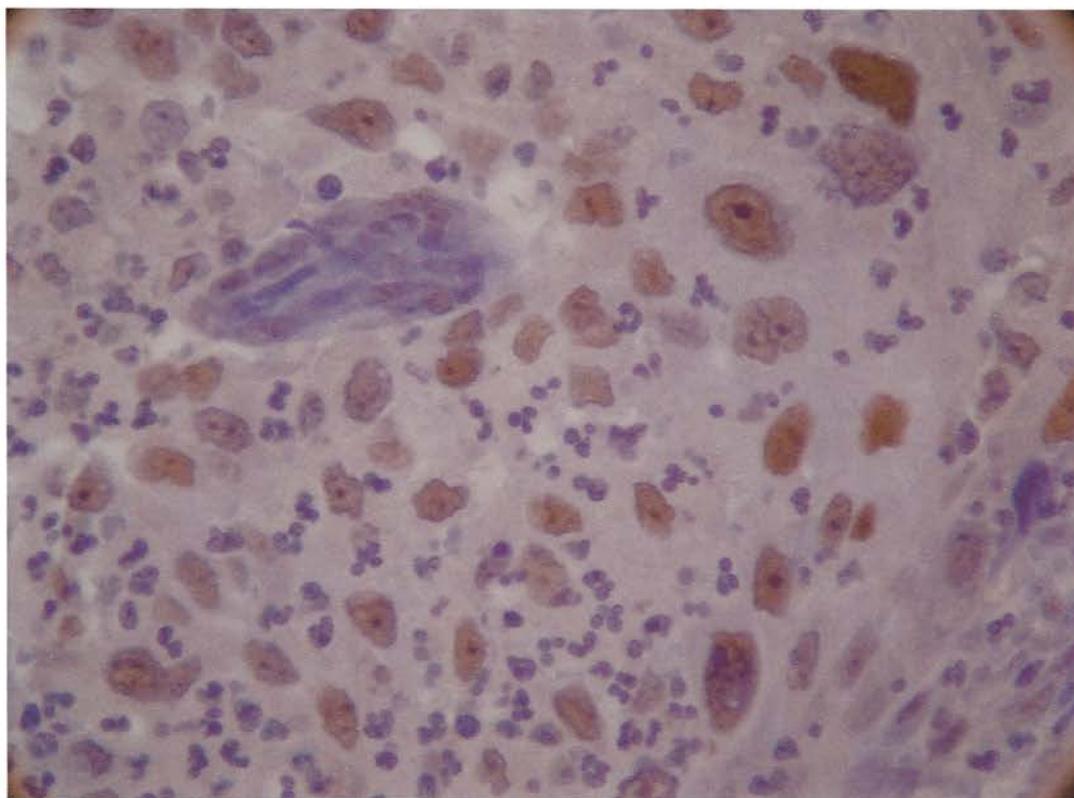


Figura 13. Fotomicrografia de carcinoma epidermóide do colo do útero com reação imunoistoquímica para p53 em 20% das células (aumento de 400X).

4.3 IMUNOISTOQUÍMICA PARA P16

A positividade para a presença da proteína p16 foi mensurada segundo a intensidade da coloração e quantidade das células coradas, porém consideradas como reagentes (positivas) para fins de elaboração de cálculos, apenas quando houvesse mais de 10% em 500 células tumorais coradas para p16.

Na tabela 18 vemos a distribuição das 246 biópsias testadas por imunistoquímica para a presença de p16, no que diz respeito à intensidade da reação para p16: 18 (7,3%) não apresentaram nenhuma forma de reação, 25 (10,2%) tiveram reação de fraca intensidade, 64 (26,%) tiveram reação de moderada intensidade, 102 (41,5%) tiveram reação de forte intensidade, e 37 (15%) tiveram reação de muito forte intensidade. Dentre as 246 biópsias testadas com imunistoquímica para a presença de p16, 18 (7,31%) não foram coradas, 16 (6,51%) apresentaram até 10% das células coradas, 60 (24,39%) tiveram entre 10% e 50% das células reagentes, 118 (47,97%) tiveram entre 51% e 90% das células reagentes e 34 (13,82%) tiveram mais de 90% das células reagentes. Na tabela 19 vemos a distribuição das biópsias quanto à sua qualidade da reação para p16 (negativas ou positivas), em cada tipo histológico, sem diferença entre os grupos ($p=0,069$).

Tabela 18. Intensidade da reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos.

Tipo histológico	Intensidade					Total n (%)
	nenhuma n (%)	fraca n (%)	moderada n (%)	forte n (%)	muito forte n (%)	
Epidermóide	11 (61,1%)	22 (88,0%)	51 (79,9%)	83 (81,4%)	29 (78,4%)	196 (79,7%)
Adenocarcinoma	4 (22,2%)	3 (12,0%)	12 (18,8%)	13 (12,7%)	8 (21,6%)	40 (16,3%)
Adenoescamoso	2 (11,1%)		1 (1,6%)	4 (3,9%)		7 (2,8%)
Indiferenciado	1 (5,6%)			2 (2,0%)		3 (1,2%)
Total	18 (100%)	25 (100%)	64 (100%)	102 (100%)	37 (100%)	246 (100%)

Tabela 19. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelos seus tipos histológicos.

Tipo histológico	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
Epidermóide	23 (67,6%)	173 (81,6%)	196 (79,7%)
Adenocarcinoma	7 (20,6%)	33 (15,6%)	40 (16,3%)
Adenoescamoso	3 (8,8%)	4 (1,9%)	7 (2,8%)
Indiferenciado	1 (2,9%)	2 (0,9%)	3 (1,2%)
Total	34 (100%)	212 (100%)	246 (100%)

Dentre os 40 casos de adenocarcinoma, 33 (82,5%) foram corados para p16 diferentemente da reação para p53 .

Duzentas e sete pacientes não tiveram comprometimento linfonodal e destas 27 (13,0%) não tiveram reatividade para p16, enquanto 180 (87,0%) tiveram reação para p16. Das 39 pacientes com metástase linfonodal, 7 (17,9%) não tiveram reação para p16 enquanto 32 (82,1%) tiveram reação para p16, não havendo diferença nos

grupos ($p=0,416$) com ou sem metástase linfonodal no que diz respeito à pesquisa de p16 como mostrado na tabela 20.

Tabela 20. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de metástase linfonodal.

Metástase linfonodal	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
ausente	27 (79,4%)	180 (84,9%)	207 (84,1%)
presente	7 (20,6%)	32 (15,1%)	39 (15,9%)
Total	34 (100%)	212 (100%)	246 (100%)

A distribuição da reação imunoistoquímica para p16 segundo o estágio clínico é mostrado na tabela 21, onde se encontrou no estágio Ib 13,5% das biópsias com ausência de reação para p16, e no estágio IIa 16,7% das biópsias com ausência de reação para p16, não havendo diferença estatisticamente significativa na distribuição da reação de p16 entre os estádios Ib e IIa ($p=0,671$).

Tabela 21. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estágio clínico.

Estádio	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
Ib	30 (88,2%)	192 (90,6%)	222 (90,2%)
IIa	4 (11,8%)	20 (9,4%)	24 (9,8%)
Total	34 (100%)	212 (100%)	246 (100%)

A sobrevida segundo a ausência ou presença de reação para p16 pode ser vista na figura 14, onde notamos 82,68% de sobrevida para pacientes com reação negativa para p16, e 86,31% para pacientes com reação positiva para p16, sem diferença entre os grupos ($p=0,4349$).

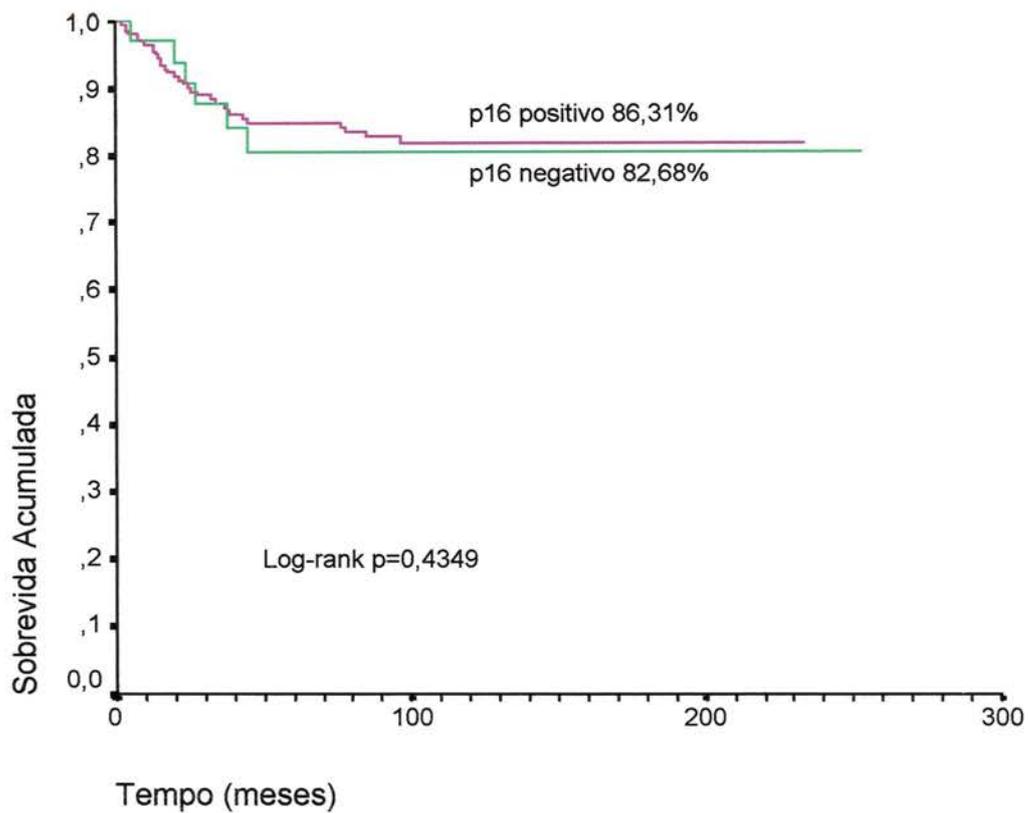


Figura 14. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com o resultado da reação imunoistoquímica para p16.

No que diz respeito à recidiva, das pacientes que não apresentaram recidiva 13,6% tiveram reação negativa para p16 e 86,4% tiveram reação positiva para p16, enquanto que das pacientes que tiveram recidiva 15,0% tiveram reação negativa para p16 e 85,0% tiveram reação positiva para p16 nas biópsias, sem diferença estatística entre os grupos como vemos na tabela 22 ($p=0,813$).

Tabela 22. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pela presença de recidiva.

Recidiva	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
não	28 (82,4%)	178 (84%)	206 (83,7%)
sim	6 (17,6%)	34 (16%)	40 (16,3%)
Total	34 (100%)	212 (100%)	246 (100%)

A reação de p16 em pacientes com menos de quatro gestações foi negativa em 15,2% das biópsias e positiva em 84,8%, enquanto que nas pacientes com quatro ou mais gestações a reação foi negativa em 10,8% e positiva em 89,2% das biópsias, sem diferença entre os grupos ($p=0,306$), de um total de 242 dados recuperados dos prontuários, como visto na tabela 23.

Tabela 23. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo número de gestações.

Número de gestações	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
menos de 4	17 (54,8%)	95 (45%)	112 (46,3%)
mais de 4	14 (45,2%)	116 (55%)	130 (53,7%)
Total	31 (100%)	211 (100%)	242 (100%)

Obs: Sem dados sobre número de gestações em 4 pacientes

Pacientes no menacme tiveram 12,4% de ausência de reação para p16 e 87,6% de presença de reação para p16, enquanto pacientes na menopausa tiveram 18,0% de ausência de reação para p16 e 82,0% de presença de reação, de um total de 239 prontuários com os dados recuperados, como mostrado na tabela 24, sem diferença entre os grupos ($p=0,268$).

Tabela 24. . Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelo seu estado menstrual.

Estado menstrual	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n (%)	
menacme	22 (66,7%)	156 (75,5%)	178 (74,5%)
menopausa	11 (33,3%)	50 (24,3%)	61 (25,5%)
Total	33 (100%)	206 (100%)	239 (100%)

Obs: Sem dados sobre estado menstrual em 7 pacientes

A reação imunoistoquímica para p16 teve uma distribuição similar em pacientes acima ou abaixo dos 35 anos, sendo negativa em 15,0% e positiva em 85,0% das biópsias quando as pacientes eram maiores de 35 anos, enquanto que nas pacientes com idades abaixo dos 35 anos a reação foi negativa em 7,7% e positiva em 92,3% dos casos, sem diferença entre os grupos ($p=0,227$) conforme tabela 25.

Tabela 25. Presença de reação imunoistoquímica para p16 nas 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, distribuídas pelas suas idades.

Idade	P16		Total n (%)
	negativo n (%)	positivo n(%)	
> 35	31 (91,2%)	176 (83%)	207 (84,1%)
<35	3 (8,8%)	36 (17%)	39 (15,9%)
Total	34 (100%)	212 (100%)	246 (100%)

Vários padrões de reação imunoistoquímica para p16 foram encontrados como mostrado nas figuras abaixo (Figuras 15 a 17).

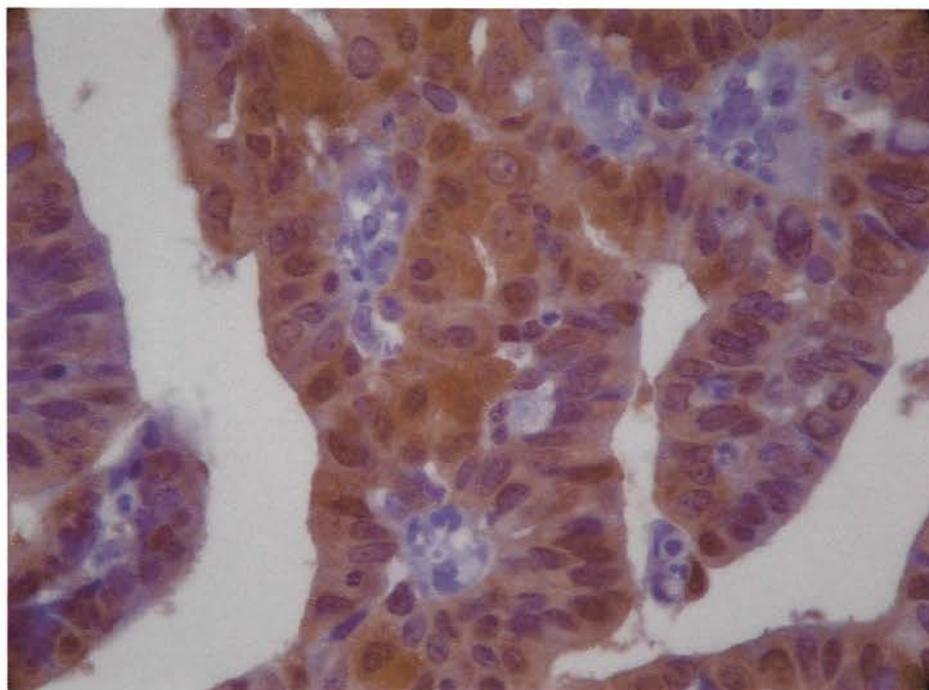


Figura 15. Fotomicrografia de células glandulares de adenocarcinoma do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 90% das células (aumento de 400X).

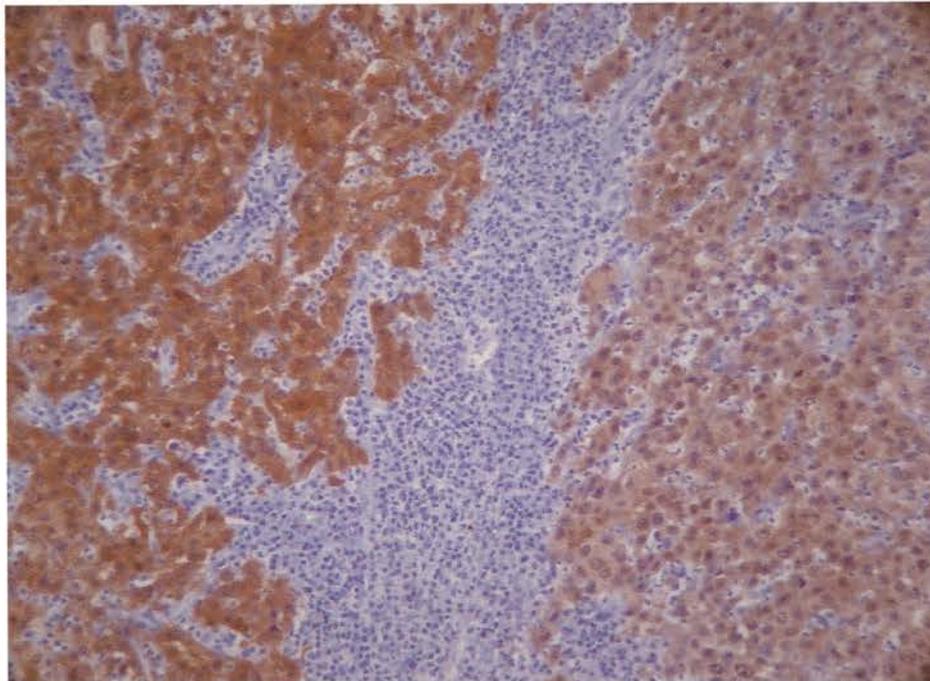


Figura 16. Fotomicrografia de carcinoma epidermóide do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 50% das células (aumento de 100X).

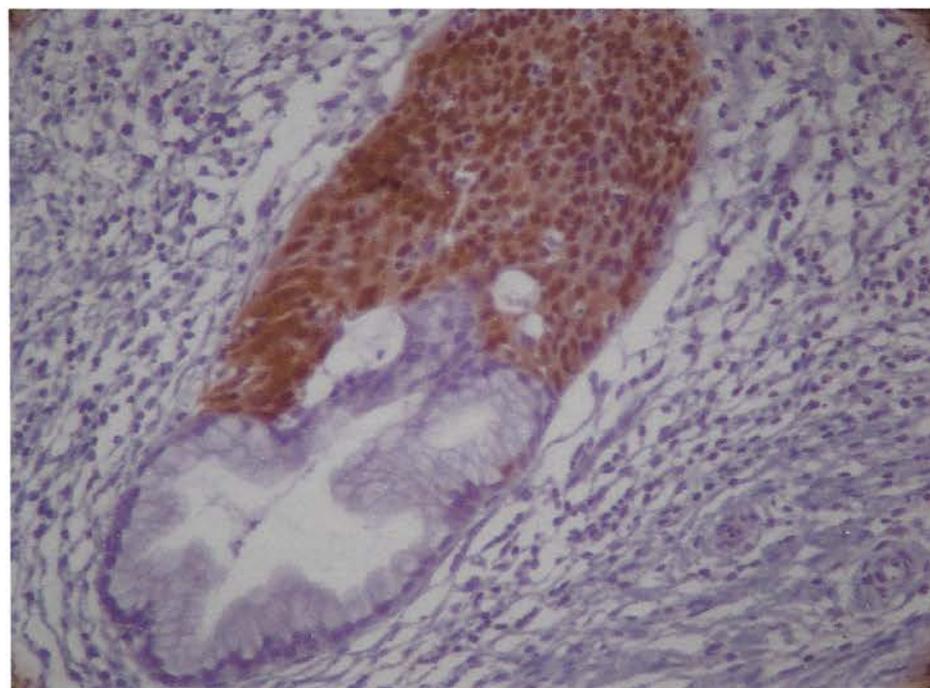


Figura 17. Fotomicrografia de carcinoma epidermóide endocervical do colo do útero com reação imunoistoquímica para p16 em 90% das células (aumento de 200X).

A análise de sobrevida para cada uma das combinações dos estados das reações imunoistoquímicas é mostrada na figura 18, com sobrevida em pacientes com reações negativas para p53 e p16 de 81,37%. Nas pacientes com reações negativas para p53 porém positivas para p16 foi 86,65%. Nas pacientes com reações positivas para p53 e negativas para p16 de 100% e positivas para p53 e p16 de 82,70%, porém sem diferença entre os grupos ($p=0,5999$).

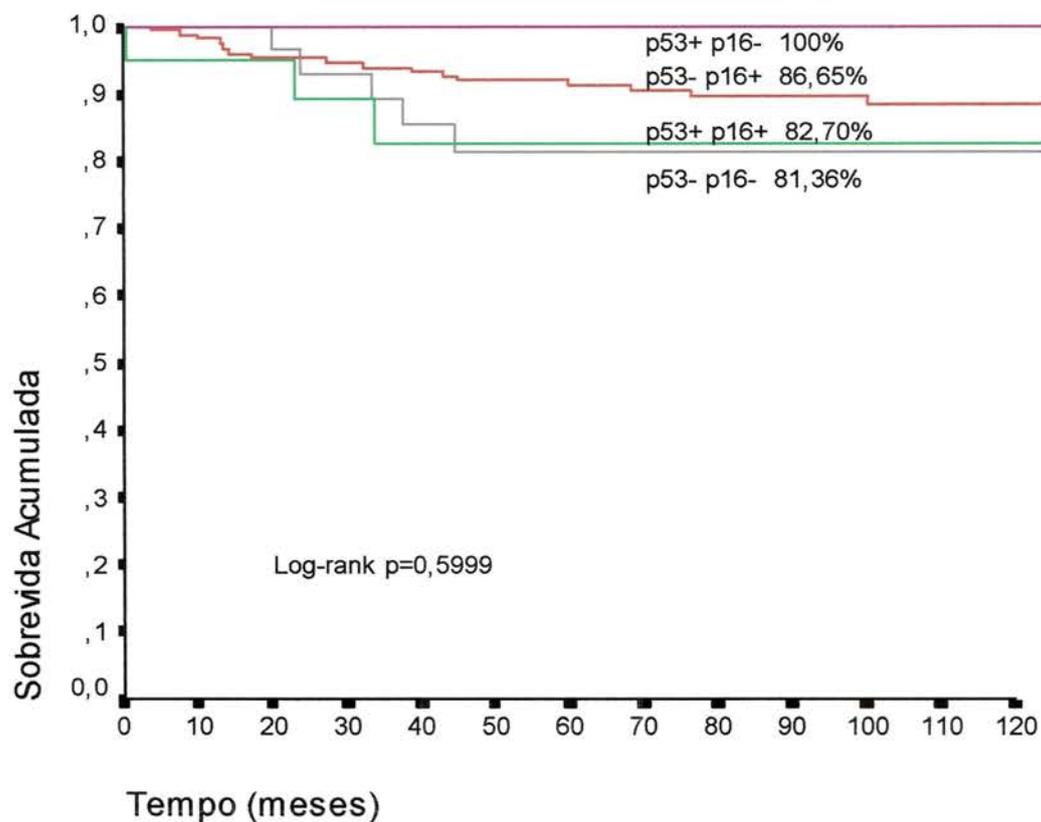


Figura 18. Curva atuarial de sobrevida livre de doença em 5 anos para 246 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estádios Ib e IIa, de acordo com as combinações dos resultados das reações imunoistoquímicas para p53 e p16.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os vários estudos sobre a influência das alterações nas expressões da proteína p53 em diversos tumores tem sido freqüente desde a descrição da síndrome de Li Fraumeni

BACHEGA (2000) não mostrou correlação entre a expressão da proteína p53 e a presença de linfonodos comprometidos por neoplasia em 48 casos de câncer de pênis, sabendo que a metástase linfonodal é o fator prognóstico de maior importância.

LOPES (2001) em 82 pacientes portadores de câncer de pênis mostrou que a detecção por imunistoquímica de p53 está associada ao risco de metástase para linfonodos e que a concomitância de p53 com ausência de infecção por HPV está associada ao maior risco de óbito.

KLEIHUES et al. (1997) relataram alterações nas expressões de p53 em carcinoma de mama (24%), sarcoma ósseo (12,6%), tumor em cérebro (12%), sarcomas de partes moles (11,6%) e tumores de trato gastrointestinal (6,9%).

KOBAYASHI et al. (1999) reportaram sobrevida maior nos pacientes com câncer de esôfago p53 negativo ($p < 0,05$), sendo de 51% em 5 anos para os pacientes p53 negativos e de 35,7% em 5 anos para pacientes p53 positivos.

GAO et al. (1994) não encontraram nenhum caso de alteração na expressão de p53 em 475 casos de câncer de orofaringe, porém LINGEN (2000) mostrou

aumento de p53 em 81% dos pacientes com câncer, porém sem fatores de risco para câncer de orofaringe.

SARKIS et al. (1993) mostraram que pacientes com positividade para p53 em mais de 20% das células têm maior probabilidade de progressão de doença, no câncer de bexiga superficialmente invasivo T1. Enquanto FONSECA (1998) encontrou expressão de p53 em apenas 11,5% dos 26 pacientes com carcinoma de bexiga T1, impedindo maiores análises quanto ao seu papel como fator prognóstico.

FONSECA (2000) demonstrou que a expressão da proteína p53 estava associada com a progressão local do tumor em 150 casos de carcinoma de próstata.

SCHNEIDER et al. (2000) detectaram mutações de p53 utilizando o seqüenciamento de DNA, em 44,7% dos carcinomas de pulmão.

SBRAGIA NETO (1998) não encontrou valor prognóstico na expressão de p53 nos tumores da córtex de supra-renal na infância. Também ASSUMPÇÃO (2001) não encontrou valor prognóstico na expressão de p53, nem PCNA ou bcl-2 na evolução de 135 carcinomas de tireóide, enquanto CARVALHO em 1999 observou que a alta expressão de p53 estava correlacionada com a diminuição da sobrevida de pacientes operados de adenocarcinoma do pulmão

No que tange aos tumores ginecológicos, enquanto FANNING et al. (2002) mostraram que em 62 carcinomas de endométrio de alto risco, entre 265 casos do total estudado, a detecção de p53 por imunohistoquímica não foi fator prognóstico, assim como receptores de estrogênio e de progesterona, Her-2neu, c-myc, bcl2, ou Ki67, a não ser o estadiamento clínico, GEISLER et al. (1996) e CLIFFORD et al. (1997) mostraram a presença de p53 como fator prognóstico independente e capaz de prever recorrência nessa doença.

SEMCZUK et al. (1999) mostraram em relato de caso, um caso de sarcoma botrióide de colo de útero com mutação de p53 e não de K-ras, bem como o aumento da expressão de p53.

SCHEISTROEM et al. (1999) mostraram em 167 pacientes que o aumento na expressão de p53 por imunistoquímica está correlacionado com a piora na sobrevida nos estádios avançados de câncer de vulva ($p=0,004$) e sem relação com sobrevida nos estádios iniciais ($p=0,6$ no estágio I e $p=0,96$ no estágio II).

ROSEN et al. (1998) mostraram que a pesquisa de p53 por imunistoquímica não revela impacto na sobrevida de 48 pacientes com carcinoma de tuba uterina.

NORDAL et al. (1998) mostraram que a pesquisa de p53 não se presta para a detecção de fator prognóstico nos sarcomas de útero, porém apresenta diferenças na sua distribuição conforme o tipo de tumor: carcinosarcoma (73%), mioossarcoma (38%), sarcoma endometrial (27%).

GEISLER et al. (2000) demonstraram em 103 casos de carcinoma de ovário que a expressão de p53 é fator prognóstico independente ($p=0,0032$) e GEISLER et al. (2001), que a expressão de p53 é inversa à de p21.

BAEKELANDT et al. (1999) também mostraram p53 como fator prognóstico independente nos 185 casos de câncer de ovário estudados.

GERSHENSON et al. (1999) estudaram 112 casos de carcinoma *borderline* de ovário, chegando à conclusão que a expressão de p53 aumenta em 4 vezes o risco de progressão de doença e em 6 vezes o risco de morte pela doença.

Autores como ESRIG et al. (1993) defendem que mutações no gene do p53 seriam responsáveis pelo acúmulo desta proteína nas células já que a meia vida da p53 mutada é de 4 a 20 vezes maior do que a da p53 selvagem (não mutada). PINHEIRO e VILLA (2001) mostraram em 122 biópsias de câncer de colo de útero HPV positivas, que a mutação de p53 nos exons 5-8 pela técnica de *single-stranded conformation polymorphism* (SSCP) PINHEIRO et al. (1999) estava presente em apenas 4 pacientes (3,27%).

Muitos artigos foram publicados nos últimos 3 anos com respeito a mutações de p53, seu valor prognóstico, e a sua influência na evolução da infecção pelo HPV. Vários autores relatam que o polimorfismo no códon 72 onde prevalecem as isoformas arginina e prolina não traz influência na evolução da infecção pelo HPV nem na evolução do câncer de colo de útero (MINAGUCHI et al. 1998; TACHEZY et al. 1999; YAMASHITA et al. 1999; NGAN et al. 1999, 2000; GIANNOUDIS et al. 1999; KLAES et al. 1999; DYBIKOWSKA et al. 2000; NISHIKAWA et al. 2000; KUCERA et al. 2000; WONG et al. 2000; MALCOLM et al. 2000; BAEK et al. 2000; MADELEINE et al. 2000; YANG et al. 2001; GUSTAFSSON et al. 2001; PEGORARO et al. 2000, 2002). Outros autores relatam um risco de 2,5 a 8 vezes maior em desenvolver câncer de colo do útero em pacientes portadoras de homozigose de arginina no códon 72, e uma piora no prognóstico por ser esta isoforma mais susceptível à degradação pela E6 quando comparada com a heterozigose arginina-prolina (ZEHBE et al. 1999; VAN DUIN et al. 2000; DOKIANAKIS e SPANDIDOS 2000; AGORASTOS et al. 2000; SZARKA et al. 2000; KLUG et al. 2001; CALHOUN et al. 2002; SARANATH et al. 2002; BHATTACHARYA et al. 2002).

GODOY (2001) estudando p53 e c-erb-2 em carcinoma de mama no estágio I notou uma correlação de p53 com sobrevida global e sobrevida livre de doença ($p < 0,01$ em ambos). Pesquisando a expressão de c-erb-2 observou correlação apenas com diminuição da sobrevida livre de doença ($p = 0,00001$). SALINA (2001) analisando carcinoma de mama em vários estádios notou que a presença de receptores de estrogênio estava associada com fatores de bom prognóstico como estágio I, baixo grau histológico e expressão de p53.

BEJAMIN et al. (1996) relataram que em biópsias de câncer de colo de útero com super expressão de p53, apenas 1,7% dos casos apresentavam mutação na proteína p53 quando examinada por SSCP.

No que concerne aos estudos com imunoistoquímica, os resultados são variados, não havendo conclusões significativas na literatura.

GARZETTI et al. (1996) referiram que em pacientes com expressão aumentada de p53 em câncer de colo de útero, haveria uma maior sensibilidade ao tratamento com quimioterapia.

NKANO et al. (1998) relataram não haver diferença no tratamento com radioterapia nas pacientes com câncer de colo de útero com aumento da expressão de p53. OKA et al. (2000a) demonstraram que quando o p53 é expresso em baixa porcentagem ou mesmo não é expresso, aumenta a sensibilidade ao tratamento com radioterapia, e MUKHERJEE et al. (2001) mostraram que a expressão de p53 em câncer de colo de útero determina resistência ao tratamento com radioterapia exclusiva.

GARZETTI et al. (1997) demonstraram que nas pacientes portadoras de lesões precursoras de câncer de colo do útero e que apresentam expressão de p53 e

ausência de HPV, apresentam maior chance de progressão da doença. VECCHIONE et al. (1994); BREMER et al. (1995); SKOPELITOU et al. (1997); FERREIRA (1999); DIMITRAKAKIS et al. (2000); e HUANG et al. (2001) referem um aumento na porcentagem de pacientes com super expressão de p53 conforme aumenta o grau da lesão intraepitelial de colo de útero até o carcinoma invasor e conforme aumenta o estadiamento do carcinoma, enquanto KURVINEN et al. (1996), ABD EL ALL et al. (1999) e NGAN et al. (2001) referem diminuição da porcentagem de pacientes com super expressão de p53 conforme aumenta o grau da lesão intraepitelial de colo de útero até o carcinoma invasor e conforme aumenta o estadiamento do carcinoma. DELLAS et al. (1997) mostraram que apesar de p53 ser mais expresso em carcinoma do colo do útero do que nas lesões pré-invasivas, a expressão de p53 não se presta como fator prognóstico.

UCHIYAMA et al. (1997) demonstraram que as pacientes que apresentam adenocarcinoma do colo do útero com super expressão de p53 ou ausência de HPV têm pior prognóstico na evolução da doença.

OKA et al. (1993) analisaram 192 pacientes com Câncer de colo do útero no estágio clínico III e relataram que a expressão de p53 não guarda relação com a sobrevida das pacientes.

KAINZ et al. (1995) mostraram que em 109 pacientes com carcinoma de útero nos estádios I e II, a expressão de p53 não guarda relação com o estágio clínico ou sobrevida.

BEJAMIN et al. (1996) publicaram o resultado da expressão de p53 em 132 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero nos estádios Ib e IIa, que

tiveram 44% de super expressão da proteína (30% no estágio I e 14% no estágio II), porém sem representar diferença no prognóstico.

EBARA et al. (1996) referiram que de 46 pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero estágio clínico IIIb, 29 apresentavam super expressão de p53, e tinham uma sobrevida global em 5 anos de 52,9% com sobrevida específica de 70,4%, o que não difere das pacientes sem expressão de p53 (58,2% e 69% respectivamente).

HUNT et al. (1996) estudaram 82 casos de carcinoma de colo do útero nos estádios Ib e IIa, que apresentaram em 17,1% das pacientes, expressão de p53 sem correlação com tipo histológico, metástase linfonodal ou sobrevida.

AVALL-LINDQVIST et al. (1997) mostraram que a expressão de p53 teve correlação com o estágio clínico e com a sobrevida em análise univariada de 113 pacientes nos estádios Ib e IIa de carcinoma de colo do útero, porém esta correlação não foi encontrada na análise multivariada.

DE JONGE et al. (1999) em 93 pacientes com carcinoma de colo do útero no estágio Ib mostraram 50,6% de reatividade para p53; 21,7% para mdm-2; e 14,5% para c-erb-2, sem relação com sobrevida nem com metástase linfonodal.

HOVE et al. (1999) em estudo de 20 pacientes com carcinoma do colo do útero no estágio Ib demonstraram que a pesquisa da expressão de p53 e de c-erb-2, não tem valor prognóstico na evolução da doença.

YUKI et al. (2000) mostraram que ao contrário das expressões de bax, caspase 1 e caspase 3, as expressões de p53 e bcl-2 não guardam correlação com índice de apoptose em carcinoma de colo do útero estágio clínico IIIb após

radioterapia. O índice de apoptose pós-radioterapia tem correlação com a sobrevida global ($p=0,02$).

CHEN et al. (2000) estudaram 27 pacientes com carcinoma do colo do útero no estágio Ib, mostrando super expressão de p53 em 33,3% dos casos, baixa expressão em 11,1% e ausência de expressão em 55,6%. Nos casos de super expressão de p53 houve uma diminuição de sobrevida ($p=0,0315$), porém sem significância em análise multivariada.

HORN et al. (2001) reportaram estudo de 114 pacientes portadoras de carcinoma de colo do útero nos estádios Ib e IIa, submetidas à cirurgia sem terapia adjuvante, mostrando 44,4% das pacientes no estágio Ib e 71,7% no estágio IIa com expressão de p53, dados que mostram diferença em sua expressão nos diferentes estádios ($p=0,007$), porém sem relação com metástase linfonodal ou sobrevida, concluindo que existe relação na expressão de p53 com a extensão local da doença.

Da mesma forma, BRENNAN et al. (2002) em 220 pacientes com carcinoma de colo do útero nos estádios I, II e III mostraram expressão de p53 em 21%, 28% e 51% das pacientes respectivamente, mostrando correlação com extensão local da doença, porém sem peso em análise multivariada na sobrevida global, sobrevida específica em cada estágio.

GRAFLUND et al. (2002) referiram que na pesquisa de 172 pacientes com carcinoma de colo do útero nos estádios I e II, 8,9% apresentavam positividade para p53, 43,5% para bcl-2 e 25% para p21, e nenhum marcador pode prever metástase linfonodal ou alteração na sobrevida.

Neste estudo notamos que de 246 casos, sendo esta a maior casuística estudada até o momento, apenas 8,9% das biópsias de colo do útero tiveram

positividade para p53 em reação de imunistoquímica. A evolução da doença não sofreu influência com a presença ou ausência de imunorreatividade para p53, já que não houve diferença na curva de sobrevida e nas recidivas ($p=0,64$ e $p=0,37$ respectivamente). Quando analisamos a presença de p53 nos diferentes estádios clínicos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,388$), estando presente em 9,5% de um total de 222 carcinomas no estágio Ib, e 4,2% de 24 carcinomas no estágio IIa. Também não houve alteração na expressão de p53 em grupos com diferentes prognósticos na evolução da doença, como mostrado por FREGNANI (2002) em análise multivariada deste mesmo banco de dados, quer seja idade menor de 35 anos ($p=0,355$), vigência de menopausa ($p=0,752$), número de gestações ($p=0,431$), metástase linfonodal ($p=0,754$), ou tipos histológicos ($p=0,287$).

Assim a detecção de p53 por imunistoquímica não se presta como fator prognóstico, o que está de acordo com o racional deste estudo, onde mostramos que o câncer de colo de útero se origina na infecção das células genitais pelo HPV, e na vigência de infecção pelo HPV, há produção de proteínas virais (E6) que levam à degradação mediada pela ubiquitina da proteína p53 (notemos que em 91,1% das biópsias não detectamos presença de p53), não devendo mais ser encontrada nas células que devem estar produzindo proteínas virais por incorporação de partes do genoma viral em seu próprio genoma. Diferente do que vemos na literatura, a presença de p53 não variou de acordo com o estadiamento e portanto não influenciou nos resultados do tratamento do carcinoma do colo do útero, o que deve ocorrer nos vários estudos citados, é uma variação na positividade das reações

imunoistoquímicas, devido à técnica empregada para a detecção de p53 nas peças estudadas.

Este raciocínio vem de encontro com estudos já citados, nos quais detectou-se baixa taxa de mutação no gene do p53 nas pacientes portadoras de carcinoma do colo do útero.

Como achado surpreendente não houve imunorreatividade para p53 nos casos de adenocarcinoma, sem que haja algum motivo aparente para o fato.

Os estudos da importância da presença de p16 no câncer de colo do útero tiveram início em 1996 com KHLEIF et al. mostrando que em câncer de colo do útero haveria um bloqueio da proteína pRb, levando a aumento da proteína de transcrição gênica E2F1, e que esta por sua vez eleva a detecção de p16, que é uma quinase dependente de ciclina (CDK). NAKAO et al. (1997) detectaram aumento da presença de p16 durante a indução da imortalização de ceratinócitos pelos HPV16 e 18, sem alteração na sua expressão após a sua malignização, mostrando que a corrupção da “cascata” p16-pRb ocorre logo após a infecção pelo HPV durante a imortalização de células epiteliais.

Para mostrar se alterações na expressão de p16 poderiam ocorrer por mutações, KIM et al. (1998a) examinaram 57 casos de câncer de colo de útero por *Polimerase Chain Reaction* (PCR) e seqüenciamento genético. Não detectaram nenhuma mutação ou deleção no gene do p16, o mesmo ocorrendo com MUNIRAJAN et al. (1998) que encontraram 9% de mutações no gene do p53 enquanto nada foi detectado no gene do p16 em 93 casos de câncer de colo do útero. SANO et al. (1998a) em 98 biópsias de colo de útero relataram que a expressão de p16 é grande em lesões intraepiteliais de alto grau e em carcinomas, enquanto a sua

expressão tende a ser pequena nas lesões de baixo grau, levando à conclusão que a inativação de p16 por mutação é pouco provável.

SANO et al. (1998b) estudaram em 139 casos de lesões de colo de útero imunohistoquímica para detecção de p16 e PCR para HPV, verificando que câncer e lesões intraepiteliais com infecção por HPV de alto risco tiveram grande expressão de p16, enquanto condilomas e lesões intraepiteliais com HPV de baixo risco tiveram baixa expressão de p16.

KIM et al. (1998b) estudaram CDK-I (p16 e p21) por imunohistoquímica em 46 pacientes com câncer de colo do útero, 30 com lesões intraepiteliais, e 22 pacientes submetidas a histerectomia por doenças benignas. Notou que as expressões de CDK-I é menor nos casos de câncer e maior nos casos com colicitose. Em especial, p16 aumentou quando se detectou a presença de HPV ($p < 0,05$).

WONG et al. (1999) estudaram a hipermetilação do promotor do gene p16 (por PCR) já que a inativação por mutação ou deleção é pouco frequente. Assim detectaram hipermetilação do promotor de p16 em 31% de 98 casos de câncer de colo do útero, 20% de 49 casos de câncer de endométrio, e 4% de 49 casos de câncer de ovário. A inativação do promotor de p16 nos casos de câncer de colo do útero e de endométrio deu-se tardiamente (estádios III e IV), e houve correlação com sobrevida das pacientes. MCCLUSKEY et al. (1999) mostraram por imunohistoquímica que em ovário, 33% dos casos (5 em 15) de tumor de baixo potencial de malignidade há hipermetilação do gene p16, enquanto que em 5% (2 em 37) dos casos de carcinoma de ovário ocorre a hipermetilação, com diferença

significativa ($p=0,02$), sendo mais acentuada nos tipos histológicos mucinosos ($p=0,001$).

Nos últimos dois anos a utilização da imunoistoquímica para a detecção da expressão de p16 passou a ser usada para a diferenciação em casos de dúvida no diagnóstico de lesões intraepiteliais. KLAES et al. (2001) detectaram em 100% dos casos de NIC I a presença de expressão de p16 por imunoistoquímica (exceto NIC I com HPV de baixo risco), em 100% de NIC II e III e em 58 de 60 casos de câncer de colo do útero. Não foi encontrada a expressão de p16 em nenhum caso de processo inflamatório. KEATING et al. (2001) estudaram as expressões de Ki-67, Ciclina E e p16 por imunoistoquímica nos casos de NIC I, II, III de difícil caracterização, metaplasia e atrofia. Os três marcadores tiveram expressão nas lesões de alto grau e em infecções por HPV. Tecidos normais tiveram 7,7%; 8,0% e 12% de expressão respectivamente; lesões de baixo grau tiveram 68,4%; 96,7% e 100% respectivamente; de alto grau 94,7%; 91,6% e 100% respectivamente, em na presença de HPV 82,4%; 89,5% e 91,4%, respectivamente. O valor preditivo para a presença de HPV, quando pesquisado p16 e Ciclina E foi de 88,7%.

VON KNEBEL DOEBERITIZ 2000, 2002, mostrou que em casos específicos nos quais há confusão de diagnóstico interobservador pode-se usar a imunoistoquímica para p16 na detecção de lesões intraepiteliais e mesmo nas progressões para câncer. KLAES et al. (2002) pesquisaram 194 produtos de conizações de colo do útero submetidos à avaliação e 5 patologistas diferentes, notaram que a discrepância encontrada entre os seus laudos, ou mesmo as dúvidas poderiam ser solucionadas ao se utilizar imunoistoquímica junto com a avaliação anatomopatológica habitual (Hematoxilina-eosina).

Neste estudo, a detecção imunoistoquímica de p16 mostrou não ter variado nos diferentes estádios clínicos, e foi de 86,5% no estágio Ib e de 83,3% no estágio IIa ($p=0,671$). Não houve também alteração na expressão de p16 em cada tipo histológico ($p=0,069$), nem quanto à presença de metástase linfonodal ($p=0,416$), nem nos demais fatores prognósticos mostrados em análise multivariada por FREGNANI (2002) como idade menor de 35 anos ($p=0,227$), vigência de menopausa ($p=0,268$), mais de quatro gestações ($p=0,306$). Não houve alteração na curva de sobrevida na presença ou ausência de reação para p16 (86,31% e 82,68% respectivamente, $p=0,4349$), nem alterações no número de recidivas ($p=0,813$).

É de se esperar que em pacientes com ação do vírus HPV, a proteína E7 passe a interferir no estado de fosforilação da proteína pRb, e a célula entendendo que se trata de um sinal para a transcrição de DNA incessante, tenda a aumentar as proteínas responsáveis pela parada na atividade de transcrição. Neste estudo pesquisamos em especial uma proteína conhecida como Inibidora da Quinase Dependente de Ciclina (CDK-I) que é a p16. Como já demonstrado na literatura, o gene do p16 tem baixa incidência de mutações ou deleções, por isso o achado desta proteína por imunoistoquímica corresponde ao aumento de sua produção na tentativa de restabelecer o controle sobre o ciclo celular, desestruturado pela infecção do HPV (em decorrência da produção da proteína E7). Por estes motivos a pesquisa por imunoistoquímica de p16 não tem valor prognóstico no câncer de colo do útero.

Na composição de quadro imunoistoquímico com as quatro possibilidades de combinações nos resultados de p53 e p16 (ambos positivos, ambos negativos ou um

positivo e outro negativo) vimos que a sobrevivência não se altera em cada uma das categorias ($p=0,5999$).

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Nas condições em que o presente estudo foi feito podemos concluir que:

1. Não houve associação estatisticamente significativa entre a expressão imunohistoquímica de p16 e p53 com os estádios clínicos Ib e IIa do carcinoma do colo do útero.
 2. A expressão imunohistoquímica não se associou significativamente com nenhuma das variáveis clínicas e anatomopatológicas estudadas.
 3. Não houve associação estatisticamente significativa entre a expressão imunohistoquímica das proteínas p16 e p53 com o prognóstico das pacientes portadoras de câncer do colo do útero nos estádios Ib e IIa.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abd El All H, Rye A, Duvillard P. p53 immunohistochemical expression of Egyptian cervical carcinoma. **Pathol Oncol Res** 1999; 5:280-4.

Abrão FS. **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo: Roca; 1995. Tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero; p.289-303.

Abrão F, Jales AFC, Oyagawa L, Abrão MS, Novik PR, Breitbarg RC. Rotina do Departamento de Ginecologia do Hospital A.C.Camargo-Fundação Antonio Prudente. **Acta Oncol Bras** 2000; 20:158-70.

Agorastos T, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Kotsis A, Bontis JN. p53 codon 72 polymorphism and risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia in Greek women. **Eur J Cancer Prev** 2000; 9:113-8.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. Câncer. In: **Biologia molecular da célula**. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p.1255-94.

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.

Assumpção LV. **Carcinoma de tireóide: avaliação clínica, histopatológica e imunohistoquímicas (PCNA, p53 e bcl-2) e suas correlações com o prognóstico.** Campinas; 2001. [Dissertação de Doutorado-Universidade Estadual de Campinas]

Avall-Lundqvist EH, Silversward C, Aspenblad U, Nilsson U, Auer GU. The impact of tumor angiogenesis, p53 overexpression and proliferative activity (MIB-1) on survival in squamous cervical carcinoma. **Eur J Cancer** 1997; 33:1799-804.

Bachega Jr W. **Estudo da associação do vírus papiloma humano e do acúmulo nuclear da proteína p53 com o acometimento metastático dos linfonodos regionais do câncer de pênis.** São Paulo; 2000. [Tese de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Trpe CG, Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:2061.

Baek WK, Cho JW, Suh SI, et al. P53 codon 72 polymorphism and risk of cervical carcinoma in Korean women. **J Korean Med Sci** 2000; 15:65-7.

Baker CC, Phelps WC, Lindgren V, Braun MJ, Gonda MA, Howley PM. Structural and transcriptional analysis of human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. **J Virol** 1987; 61:962-71.

Bejamin I, Saigo P, Finstad C, et al. Expression and mutational analysis of p53 in stage Ib and IIa cervical cancers. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175:1266-71.

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

Bhattacharya P, Duttagupta C, Sengupta S. Proline homozygosity in codon 72 of p53: a risk genotype for human papillomavirus related cervical cancer in Indian women. **Cancer Lett** 2002; 188:207-11.

Boabang P, Kurbacher CM, Waida A, Amo-Takyi BK. Detection of aberrations of chromosome 17 and p53 gene expression and their correlation to histologic grading and prognosis in primary invasive squamous cell carcinoma of the cervix. **Gynecol Obstet Invest** 2001; 51:233-9.

Bremer GL, Tieboschb AT, Van Der Putten HW, De Haan J, Arends JW. p53 tumor suppressor gene protein expression in cervical cancer: relationship to prognosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1995; 63:55-9.

Brenna SM, Zeferino LC, Pinto GA, et al. P53 expression as a predictor of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:299-303.

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

Calhoun ES, McGovern RM, Janney CA, et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. **Clin Chem** 2002; 48:1218-24.

Carvalho PEO. **Valor prognóstico de parâmetros clínicos morfológicos e marcadores biológicos na sobrevida de doentes operados de adenocarcinoma do pulmão**. São Paulo; 1999. [Dissertação de Doutorado-Universidade Federal de São Paulo].

Chen CA, Chen TM, Wu CC, Chang CF, Hsieh CY. Human papillomavirus DNA and p53 status in stage IB bulky cervical cancer. **J Cancer Res Clin Oncol** 1994; 120:678-82.

Chen HY, Hsu CT, Lin WC, Tsai HD, Chang WC. Prognostic value of p53 expression in stage Ib1 cervical carcinomas. **Gynecol Obstet Invest** 2000; 49:266-71.

Clifford SL, Kaminetsky CP, Cirisano FD, et al. A racial disparity in overexpression of the p53 tumor suppressor gene in stage I endometrial cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1997; 176:229-32.

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].

Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, Maini M, de Barros LA, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. **Int J Gynecol Cancer** 1998; 8:23-6.

Creasman WT. New gynecologic cancer staging. **Gynecol Oncol** 1995; 58:157-8.

Crook T, Vousden KH. Properties of p53 mutations detected in primary and secondary cervical cancers suggest mechanisms of metastasis and involvement of environmental carcinogens. **EMBO J** 1992; 11:3935-40.

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

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

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** 1998; 35:314-20.

Dellas A, Schultheiss E, Almendral AC, et al. Altered expression of mdm-2 and its association with p53 protein status, tumor-cell-proliferation rate and prognosis in cervical neoplasia. **Int J Cancer** 1997; 74:421-5.

Dimitrikakis C, Kymionis G, Diakomanolis E, et al. The possible role of p53 and bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions. **Gynecol Oncol** 2000; 77:129-36.

Dokianakis DN, Spandidos DA. P53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of HPV-associated cervical cancer. **Mol Cell Biol Res Commun** 2000; 3:111-4.

Dybikowska A, Dettlaff A, Konopa K, Podhajska A. p53 codon polymorphism in cervical cancer patients and healthy women from Poland. **Acta Biochim Pol** 2000; 47:1179-82.

Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The Human Papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science** 1989; 243:934-7.

Ebara T, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected p53 protein expression in stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. **Gynecol Oncol** 1996; 63:216-8.

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.

Esrig D, Spruck CH, Nichols PW, et al. P53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. **Am J Pathol** 1993; 143:1389-97.

Fanning J, Brown S, Phibbs G, Kramer T, Zaher A. Immunohistochemical evaluation is not prognostic for recurrence in fully staged high-risk endometrial cancer. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:286-9.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell** 1990; 61:759-67.

Ferreira SNH. **Lesões malpighianas invasivas (CEC), intraepiteliais de alto grau (LIMAG) e de baixo grau (LIMBG) do colo uterino: avaliação da proliferação celular (MIB-1) e da expressão da proteína p53, segundo a idade: achados colposcópicos e cito-histopatológicos: ocorrência do HPV (sinetes estritos e hibridização in situ-HIS).** Ceará; 1999. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal do Ceará].

Fonseca FP. **Valor prognóstico da expressão da imunohistoquímica do p53 em pacientes portadores do carcinoma superficial de bexiga estágio T1 tratados com ressecção endoscópica e BCG liofilizado.** São Paulo; 1998. [Dissertação de Mestrado-Universidade de São Paulo].

Fonseca GV. **Papel dos genes c-erb B-2, bcl-2, p53 e PCNA na avaliação prognostica dos pacientes com adenocarcinoma da próstata.** São Paulo; 2000. [Dissertação de Doutorado - Universidade Federal de São Paulo].

Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. **Rev Panam Salud Publica** 1999; 6:223-31.

Fregnani JHTC. **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].

Gao YT, McLaughlin JK, Blot WJ, et al. Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China: role of cigarette smoking and alcohol drinking. **Int J Cancer** 1994; 58:192-6.

Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, et al. Expression of p53 and apoptosis of tumor cells in locally advanced cervical carcinoma after cisplatin based neoadjuvant chemotherapy. **Anticancer Res** 1996; 16:3229-34.

Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, et al. p53 immunostaining, and HPV detection by PCR in cervical intraepithelial neoplasia: clinical implications of a combined evaluation. **Anticancer Res** 1997; 17:555-60.

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.

Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 1996; 61:245-8.

Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z, Crabtree W. p53 and BCL-2 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicators at a median follow-up of 60 months. **Gynecol Oncol** 2000; 77:278-82.

Geisler HE, Geisler JP, Miller GA, et al. p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone. **Cancer** 2001; 92:781-6.

Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, et al. Prognostic significance of p53 expression in advanced-stage ovarian serous borderline tumors. **Clin Cancer Res** 1999; 5:4053-8.

Godoy AB. **Detecção do produto de TP53 e C-erbB-2, em carcinoma mamário estágio clínico I e sua correlação clínica.** São Paulo; 2001. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Graflund M, Sorbe B, Karlsson M. Immunohistochemical expression of p53, bcl-2, and p21 (WAF1/CIP1) in early cervical carcinoma: correlation with clinical outcome. **Int J Cancer** 2002; 12:290-8.

Gustafsson AC, Guo Z, HU X, et al. HPV-related cancer susceptibility and p53 codon 72 polymorphism. **Acta Derm Venereol** 2001; 81:125-9.

Giannoudis A, Graham DA, Southern SA, Herrington CS. P53 codon 72 ARG/PRO polymorphism is not related to HPV type or lesion grade in low- and high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive squamous carcinoma of the cervix. **Int J Cancer** 1999; 83:66-9.

Giarre M, Caldeira S, Malanchi I, Ciccolini F, Leao MJ, Tommasino M. Induction of pRb degradation by the human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to

efficiently overcome p16INK4a-imposed G1 cell cycle arrest. **J Virol** 2001; 75:4705-12.

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

Helland A, Kraggerud SM, Kristensen GB, et al. Primary cervical carcinomas show 2 common regions of deletion at 3P, 1 within the FHIT gene: evaluation of allelic imbalance at FHIT, RB1 and TP53 in relation to survival. **Int J Cancer** 2000; 88:217-22.

Helliwell TR. Molecular markers of metastasis in squamous carcinomas. **J Pathol** 2001; 194:289-93.

Hethcote HW, KnudsonAGJ. Model for the incidence of embryonal cancer: application to retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1978; 75:2453-7.

Horn LC, Fischer U, Hanel C, Kuhn H, Raptis G, Bilek K. P53 in surgically treated and pathologically staged cervical cancer: correlation with local tumor progression, but not with lymphatic spread. **Pathol Res Pract** 2001; 197:605-9.

Horowitz JM, Park SH, Bogenmann E, et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 1990; 87:2775-9.

Hove MG, Dinh TV, Hannigan EV, et al. Oncogene expression and microvessel count in recurrent and nonrecurrent stage IB squamous cell carcinoma of the cervix.

J Reprod Med 1999; 44:493-6.

Huang LW, Chow YY, Chao SL, Chen TJ, Lee TT. p53 and p21 expression in precancerous lesions and carcinomas of the uterine cervix: over expression of p53 predicts poor disease outcome. **Gynecol Oncol** 2001; 83:348-54.

Hunt CR, Hale RJ, Buckley CH, Hunt J. P53 expression in carcinoma of the cervix.

J Clin Pathol 1996; 49:971-4.

Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer II: cyclin D and CDK inhibitors come of age.

Cell 1994; 79:573-82.

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.

International Agency for Research on Cancer: **Cancer incidence mortality and prevalence worldwide (2000 estimatives)**. Globocan 2000. Available from:<URL: <http://www.dep.iarc.fr/globocan/database.pdf>> [2002 out 17]

Kainz C, Kohlberger P, Gitsch G, Sliutz G, Breitenecker G, Reinthaller A. Mutant p53 in patients with invasive cervical cancer stages Ib to IIb. **Gynecol Oncol** 1995; 57:212-4.

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.

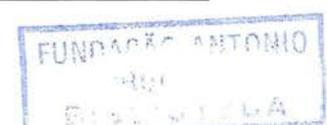
Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Keating JT, Cviko A, Riethdorf L, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papillomavirus-related cervical neoplasia. **Am J Surg Pathol** 2001; 25:884-91.

Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996; 93:4350-4.

Kim JW, Namkoong SE, Ryu SW, et al. Absence of p15INK4B and p16INK4A gene alterations in primary cervical carcinoma tissues and cell lines with human papillomavirus infection. **Gynecol Oncol** 1998a; 70:75-9.

Kim YT, Cho NH, Park SW, Kim JW. Underexpression of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors in cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1998b; 71:38-45.



Klaes R, Ridder R, Schaefer U, Benner A, Von Knebel Doeberitz M. On evidence of p53 allele-specific predisposition in human papillomavirus-associated cervical cancer. **J Mol Med** 1999; 77:299-302.

Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. **Int J Cancer** 2001; 92:276-84.

Klaes R, Benner A, Friederich T, et al. p16INK4a Immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Surg Pathol** 2002; 26:1389-99.

Kleihues P, Cshauble B, Zur Hausen A, Esteve J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. **Am J Pathol** 1997; 150:1-13.

Klug SJ, Wilмотte R, Santos C, et al. Tp53 polymorphism, HPV infection, and risk of cervical cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2001; 10:1009-12.

Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1971; 68:820-8.

Kobayashi S, Koide Y, Endo M, Isono K, Ochiai T. The p53 gene mutations of prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma patients in unified stages of curability. **Am J Surg** 1999; 177:497-502.

Kodama S, Kanazawa K, Honma S, Tanaka K. Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Cancer** 1991; 68:2481-5.

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 E, Tong D, Reinthaller A, Leodolter S, Zeillinger R, Sliutz G. p53 polymorphism at codon 72-does it constitute a risk for squamous intraepithelial lesions and invasive cancer of the cervix in Central Europeans? **Wien Klin Wochenschr** 2000; 112:817-20.

Kurvinen K, Syrjanen K, Syrjanen S. P53 and bcl-2 proteins as prognostic markers in human papillomavirus-associated cervical lesions. **J Clin Oncol** 1996; 14:2120-30.

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.

Lamb P, Crawford LV. Characterization of the human p53 gene. **Mol Cell Biol** 1986; 6:1379-84.

Lane DP, Crawford LV. T-antigen is bound to host protein in SV40-transformed cells. **Nature** 1979; 278:261-3.

Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shen JY, Lee EYHP. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification and sequence. **Science** 1987; 235:1394-9.

Lee EYHP, To H, Shew JY, Bookstein R, Scully P, Lee WH. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in human breast cancers. **Science** 1988; 241:218-21.

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.

Lingen MW, Chang KW, McMurray SJ, et al. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. **Head Neck** 2000; 71:279-86.

Lopes A. **Avaliação imunohistoquímica do p53 no prognóstico de pacientes portadores de carcinoma de pênis submetidos à amputação e linfadenectomia bilateral**. São Paulo; 2001. [Tese de Livre Docência-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Luo ML, Sakuragi N, Shimizu M, et al. Prognostic significance of combined conventional and immunocytochemical cytology for peritoneal washings in endometrial carcinoma. **Cancer** 2001; 93:115-23.

Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, et al. The p53 Arg 72 Pro polymorphism, human papillomavirus, and invasive squamous cell cervical cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2000; 9:225-7.

Malcolm EK, Baber GB, Boyd JC, Stoler MH. Polymorphism at codon 72 of p53 is not associated with cervical cancer risk. **Mod Pathol** 2000; 13:373-8.

McCluskey LL, Chen C, Delgadillo E, Felix JC, Muderspach LI, Dubeau L. Differences in p16 gene methylation and expression in benign and malignant ovarian tumors. **Gynecol Oncol** 1999; 72:87-92.

Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection: a report of 100 patients operated on five or more years ago. **Am J Obstet Gynecol** 1951; 62:854-65.

Milde-Langosch K, Albrecht K, Joram S, Schlechte H, Giessing M, Loning T. Presence and persistence of HPV infection and p53 mutation in cancer of the cervix uteri and the vulva. **Int J Cancer** 1995; 63:639-45.

Minaguchi T, Kanamori Y, Matsushima M, Yoshikawa H, Taketani Y, Nakamura Y. On evidence of correlation between polymorphism at codon 72 of p53 and risk of cervical cancer in Japanese patients with human papillomavirus 16/18 infection. **Cancer Res** 1998; 58:4585-6.

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil. 1979-1999**. Rio de Janeiro: INCA; 2002a.

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer do colo do útero**. Disponível em <URL:<http://www.inca.gov.br/cancer/utero>> [2002b out 17]

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Disponível em

<URL:<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2002/brasil.html#tabela8>>
[2002c out 17].

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.**

Disponível em

<URL:<http://www.inca.gov.br/epidemiologia/estimativa2002/utero.html>> [2002d out. 17]

Mukherjee G, Freeman A, Moore R, et al. Biologic factors response to radiotherapy in carcinoma of the cervix. **Int J Gynecol Cancer** 2001; 11:187-93.

Munirajan AK, Kannan K, Bhuvaramurthy V, et al. The status of human papillomavirus and tumor suppressor genes p53 and p16 in carcinomas of uterine cervix from India. **Gynecol Oncol** 1998; 69:205-9.

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

Nakao Y, Yang X, Yokoama Y, et al. Induction of p16 during immortalization by HPV 16 and 18 and not during malignant transformation. **Br J Cancer** 1997; 75:1410-6.

National Cancer Institute. **Statistics.** Available from:

<URL:<http://www.nci.nih.gov/statistics>> [2002 out. 17]

Nkano T, Oka K, Ishikawa A, Morita S. Immunohistochemical prediction of radiation response and local control in radiation therapy for cervical cancer. **Cancer Detect Prev** 1998; 22: 120-8.

Ngan HY, Liu VW, Liu SS. Risk of cervical cancer is not increased in Chinese carrying homozygous arginine at codon 72 of p53. **Br J Cancer** 1999; 80:1828-9.

Ngan HY, Liu VW, Liu SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC. Homozygous arginine at codon 72 of p 53 has no prognostic significance in cervical cancer. **Tumor Biol** 2000; 21:135-8.

Ngan HY, Cheung AN, Liu SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC. Abnormal expression of pan-ras, c-myc, and tp53 in squamous cell carcinoma of cervix: correlation with HPV and prognosis. **Oncol Rep** 2001; 8:557-61.

Nishikawa A, Fujimoto T, Akutagawa N, et al. p53 polymorphism (codon-72) has no correlation with the development and the clinical features of cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer** 2000; 10:402-7.

Nordal RR, Kristensen GB, Stenwig AE, Trope CG, Nesland JM. Immunohistochemical analysis of p53 protein in uterine sarcomas. **Gynecol Oncol** 1998; 70:45-8.



Oka K, Nakano T, Arai T. P53CM1 expression is not associated with prognosis in uterine cervical carcinoma. **Cancer** 1993; 72:160-4.

Oka A, Harima Y, Harima K, et al. Determination of p53-mediated transactivational ability in radiation-treated cervical cancer. **Cancer Detect Prev** 2000a; 24:275-82.

Oka K, Suzuki Y, Nakano T. Expression of p27 and p53 in cervical squamous cell carcinoma patient treated with radiotherapy alone: radiotherapeutic effects and prognosis. **Cancer** 2000b; 88:2766-73.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. **Eur J Cancer** 2001; 8:4-66.

Pegoraro R, Moodley J, Naiker S, Lanning P, Rom L. The p53 codon 72 polymorphism in black South African Women and the risk of cervical cancer. **BJOG** 2000; 107:1164-5.

Pegoraro RJ, Rom L, Lanning Pa, Moodley M, Naiker S, Moodley J. P53 codon 72 polymorphism and human papillomavirus type in relation to cervical cancer in South African Women. **Int J Gynecol Cancer** 2002; 12:383-8.

Pinheiro NA, Moura RP, Monteiro E, Villa LL. Detection of point mutation by non-isotopic single strand conformation polymorphism. **Braz J Med Biol Res** 1999; 32:55-8.

Pinheiro NA, Villa LL. Low frequency of p53 mutations in cervical carcinomas among Brazilian Women. **Braz J Med Biol Res** 2001; 34:727-33.

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

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

Rosen AC, Ausch C, Hafner E, et al. A 15-year overview of management and prognosis in primary fallopian tube carcinoma: Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. **Eur J Cancer** 1998; 34:1725-9.

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.

Samlal RA, Van Der Velden J, Schilthuis MS. 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.

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Immunohistochemical, overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. **Pathol Int** 1998a; 48:580-5.

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. **Am J Pathol** 1998b; 153:1741-8.

Santos RTM, Wakamatsu A, Kanamura CT, Pinto GA. Procedimentos laboratoriais em imunohistoquímica e hibridização in situ. In: Alves AF, Bachi CE, Vassalo J, editores. **Manual de imunohistoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999. p.237-40.

Saranath D, Khan Z, Tandle AT, et al. HPV16/18 prevalence in cervical lesions/cancers and p53 genotypes in cervical cancer patients from India. **Gynecol Oncol** 2002; 86:157-62.

Sarkis AS, Dalbagni G, Sevin BU, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85:53-59.

Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell** 1990; 63:1129-36.

Scheistroem M, Trope C, Pettersen EO, Nsland JM. p53 protein expression in squamous cell carcinoma of the vulva. **Cancer** 1999; 85:1133-8.

Schneider PM, Praeyer HW, Stoeltzing O, et al. Multiple molecular marker testing (p53, C-Ki-ras, c-erbB2) improves estimation of prognosis in potentially curative resected non-small cell lung cancer. **Br J Cancer** 2000; 83:473-9.

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

Schwarz E, Freese UK, Gissman L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. **Nature** 1985; 314:11-4.

Salina JR. **Avaliação comparativa dos achados anátomo patológicos e imunohistoquímicos em carcinomas ductais invasivos da mama**. Botucatu; 2001. [Dissertação de Mestrado-Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho].

Sbragia Neto L. **Avaliação clínica, cirúrgica e imunohistoquímica do p53, BCL-2, KI67, cerb2 em tumores de cortex da supra renal na infância**. Campinas; 1998. [Dissertação de Doutorado-Universidade Estadual de Campinas].

Semczuk A, Baranowski W, Berbec H, Marzec B, Skomra D, Miturski R. Analysis of p53 and K-ras genes and their proteins in a sarcoma botryoides of the uterine cervix. **Eur J Gynaecol Oncol** 1999; 20:311-4.

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.

Shingleton HM. Distinguished professor series. surgery for cervical cancer: a time for reassessment. **Gynecol Oncol** 1998; 69:8-13.

Skopelitou A, Kamina S, Krikoni O, Alexopoulou V, Agnatis NJ. p53 DO-1 immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant cervical lesions. **Anticancer Res** 1997; 17:269-75.

Stanhope CR, Smith JP, Wharton JT, Rutledge FN, Fletcher GH, Gallager HS. Carcinoma of the cervix: the effect of age on survival. **Gynecol Oncol** 1980; 10:188-93.

Surveillance epidemiology, and end results. Available from:

<URL:<http://www.seer.cancer.gov>> [2002 out 17].

Szarka K, Veress G, Juhasa A, et al. Integration status of virus DNA and p53 codon 72 polymorphism in human papillomavirus type 16 positive cervical cancers. **Anticancer Res** 2000; 20:2161-7.

Tachezy R, Mikyskova I, Salakova M, VanRanst M. Correlation between human papillomavirus-associated cervical cancer and p53 codon 72 arginine/proline polymorphism. **Hum Genet** 1999; 105:564-6.

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.

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.

Uchiyama M, Iwasaka T, Matsuo N, Hachisuga T, Mori M, Sugimori H. Correlation between human papillomavirus positivity and p53 gene overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 1997; 65:23-9.

Van Duin M, Snijders PJ, Vossen MT, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 E6 variants in relation to p53 codon 72 polymorphism genotypes in cervical carcinogenesis. **J Gen Virol** 2000; 81:317-25.

Vecchione A, Cermele C, Giovagnoli MR, et al. P53 expression and genetic evidence for viral infection in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 1994; 55:343-8.

Villa LL. Papel do papilomavírus na neoplasia genital feminina. In: Abrão FS, editor. **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo: Roca; 1995. p.39-48.

Von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. **Dis Markers** 2000; 17:123-8.

Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualize the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. **Eur J Cancer** 2002; 38:2229-42.

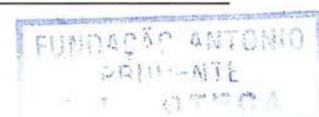
Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol** 1999; 189:12-9.

Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. **Science** 1990; 248:76-9.

Wertheim ME. The extended abdominal operation for uterin carcinoma (based on 500 operation cases). **Am J Obstet** 1912; 66:169.

Wong YF, Chung TK, Cheung TH, et al. Methylation of p16INK4A in primary gynecologic malignancy. **Cancer Lett** 1999; 136:231-5.

Wong YF, Chung TK, Cheung TH, et al. P53 polymorphism and human papillomavirus infection in Hong Kong women with cervical cancer. **Gynecol Obstet Invest** 2000; 50:60-3.



World Health Organization. **Cancer**. Available from:

<URL:<http://www5.who.int/cancer/main.cfm?p=0000000045>> [2002 out 17].

Yamashita Y, Yaginuma Y, Saitoh Y, et al.. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesion and invasive cancer of the uterine cervix. **Carcinogenesis** 1999; 20:1733-6.

Yang YC, Chang CL, Chen ML. Effect of p53 polymorphism on the susceptibility of cervical cancer. **Gynecol Obstet Invest** 2001; 51:197-201.

Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors. **Int J Gynecol Pathol** 2001; 20:64-78.

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.

Yuki H, Fujimura M, Yamakawa Y, Hidaka T, Saito S. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after

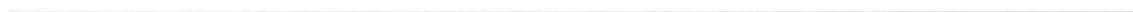
irradiation therapy in stage IIIb uterine cervical cancer. **Jpn J Cancer Res** 2000; 91:127-34.

Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tommasino M. Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer. **Lancet** 1999; 354:218-9.

Zur Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. **Biochim Biophys Acta** 1996; 1288:F55-78.



ANEXOS



ANEXO 1. Estadiamento do Câncer do Colo do Útero (FIGO)

Estádio 0: Carcinoma *in situ*.

Estádio I: Carcinoma restrito ao colo.

la) Carcinoma pré-clínico do colo do útero. Carcinomas diagnosticados apenas pela microscopia.

la1) Invasão estromal menor que 3mm e extensão menor que 7mm.

la2) Invasão estromal maior que 3mm e menor que 5mm, com extensão menor que 7mm

lb) Lesões macroscopicamente visíveis, ou maiores que la2.

lb1) Lesões menores que 4cm no seu maior eixo.

lb2) Lesões maiores que 4cm no seu maior eixo

Estádio II: Tumor estendendo-se para fora do útero sem atingir a parede pélvica ou o terço inferior da vagina.

IIa) Sem invasão parametrial.

IIb) Com invasão parametrial.

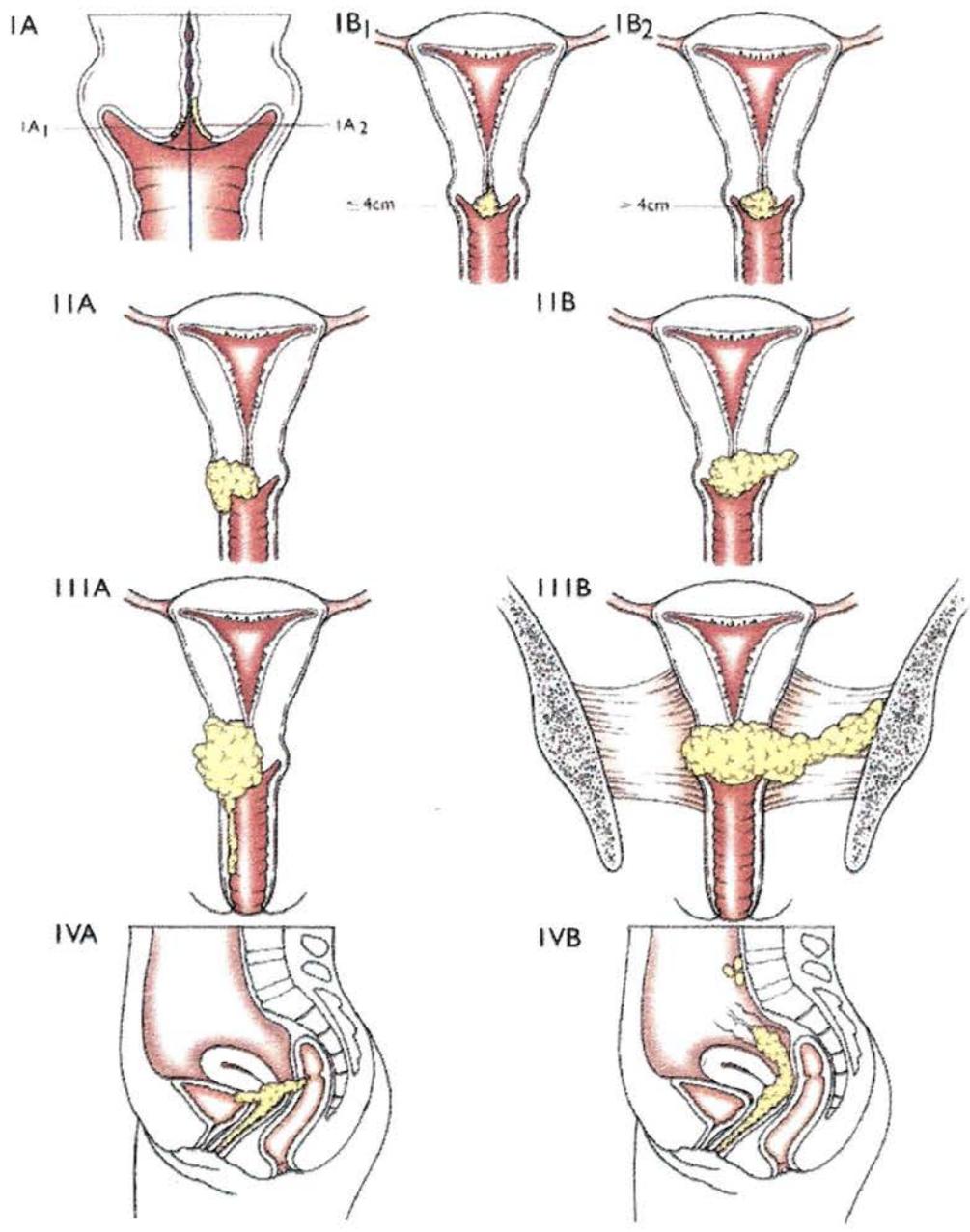
Estádio III: Tumor estende-se até a parede pélvica e/ou até o terço inferior da vagina.

IIIa) Tumor envolvendo terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica.

IIIb) Tumor estende-se até a parede pélvica ou causa hidronefrose ou exclusão renal.

Estádio IVa: Tumor invade a *mucosa* retal ou vesical, ou com extensão fora da pélvis verdadeira.

Estádio IVb: Metástase à distância.



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. TRANSUSÃO PRÉ-OPERATÓRIA (volume – ml)				[] tran_pré	
38. TRANSUSÃO INTRA-OPERATÓRIA (volume – ml)				[] tran_op	
39. LINFONODOS PÉLVICOS (na cirurgia).....	(0) sem evidência de metástase.....			[] ln_pelve	
	(1) metástase macroscópica ressecável					
	(2) metástase macroscópica irresssecável	(99) ignorado				
40. LINFONODOS PARA-AÓRTICOS (na cirurgia).....	(0) sem evidência de metástase.....			[] ln_aorta	
	(1) metástase macroscópica ressecável					
	(2) metástase macroscópica irresssecável	(99) ignorado				
41. BRAQUITERAPIA PÓS-OPERATÓRIA.....	(0) não	(1) LDR	(2) HDR.....	[] braqui	
	DOSE DE BRAQUITERAPIA (cGy).....			[] dose_braq	
	DATA DE INÍCIO.....			[] ini_braq	
	DATA DE TÉRMINO.....			[] fim_braq	
42. TELETERAPIA PÓS-OPERATÓRIA.....	(0) não	(1) sim.....		[] tele	

DOSE DE TELETERRAPIA (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..... [] linfasc

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. PARAMÉTRIO (invasão)..... (0) livre (1) unilateral (2) bilateral (99) ignorado..... [] parametr

62. CORPO UTERINO (invasão)..... (0) ausente (1) presente (99) ignorado..... [] corpo

63. MIOMÉTRIO (invasão)..... (0) ausente (1) presente (99) ignorado..... [] miome

64. ENDOMÉTRIO (invasão)..... (0) ausente (1) presente (99) ignorado..... [] endome

65. VAGINA. (comprometimento)..... (0) ausente (1) invasivo (2) in situ (9) 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..... [] In_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. TELETERAPIA (na recidiva)..... (0) não (1) sim [] tele_rec
 DOSE DE TELETERAPIA (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 (1) vivo com câncer [] status
 (10) morte por câncer (12) morte por outra causa
 (99) perdido de vista
 81. DATA DA ÚLTIMA NOTÍCIA..... [] status_d

ANEXO 3. Banco de Dados

nome	ano	registro	admissao	idade	id_menor	id_menop	menopa	gesta	gest_mai	estadio	num_ap	ps3	pt6	histolog	estado	status_d	recidiva	evento_f	sobr_l	in_po2	in_pos
1	LFM	97	4375	7/11/1987	66	0,00	48	4	0,00	1	597,08376	0,00	0,00	1	1,00	9/8/2001	0	9/8/2001	44,18	1,00	1
2	MMS	97	2327	18/6/1997	39	0,00	0	3	0,00	1	597,04633	0,00	0,00	1	1,00	27/6/2001	0	27/6/2001	47,14	1,00	1
3	JPA	97	929	11/3/1987	52	0,00	1	12	1,00	1	597,01973	0,00	1,00	1	2,00	17/9/2001	1	11/5/2000	36,94	0,00	0
4	MMF	97	894	7/3/1997	55	0,00	42	1	3	0,00	597,01472	0,00	1,00	1	1,00	7/8/2001	0	7/8/2001	52,53	0,00	0
5	VAS	98	4225	9/9/1996	67	0,00	52	1	4	0,00	340110	0,00	1,00	2	1,00	28/4/2000	0	28/4/2000	41,74	0,00	0
6	MAP	96	3806	9/8/1996	56	0,00	48	1	4	0,00	338683	0,00	1,00	1	1,00	24/10/2001	0	24/10/2001	61,55	0,00	0
7	VE	98	3603	30/7/1996	36	0,00	52	7	1,00	1	339211	0,00	1,00	1	1,00	18/10/2001	0	18/10/2001	60,66	0,00	0
8	LBSA	96	3073	29/6/1996	66	0,00	52	1	6	1,00	337127	0,00	1,00	1	1,00	25/9/2000	0	25/9/2000	50,53	0,00	0
9	MLNC	96	2073	24/4/1996	49	0,00	48	9	1,00	1	336012	0,00	1,00	2	1,00	9/8/2001	0	9/8/2001	62,37	0,00	0
10	ASF	96	939	27/2/1996	58	0,00	48	1	0	0,00	334051	0,00	1,00	1	1,00	13/6/2001	0	13/6/2001	62,57	0,00	0
11	EPJ	96	571	5/2/1996	31	1,00	48	0	0	0,00	332595	0,00	1,00	2	1,00	25/9/2001	0	25/9/2001	67,37	0,00	0
12	JMS	96	37	3/1/1996	36	0,00	48	0	0	0,00	331281	0,00	1,00	1	1,00	26/8/1997	0	26/8/1997	19,61	0,00	0
13	MBFF	95	4932	20/11/1995	47	0,00	48	0	2	0,00	330454	0,00	1,00	1	1,00	26/2/2000	0	26/2/2000	50,76	0,00	0
14	AMGBM	95	3486	9/8/1995	40	0,00	48	0	2	0,00	327076	0,00	0,00	1	1,00	6/3/2002	0	6/3/2002	78,59	1,00	5
15	IPS	95	2610	14/6/1995	56	0,00	50	1	8	1,00	325744	0,00	1,00	1	1,00	5/7/2001	0	5/7/2001	71,81	0,00	0
16	LMS	95	1748	20/4/1995	43	0,00	48	0	3	0,00	323977	0,00	1,00	2	1,00	22/2/2001	0	22/2/2001	69,05	0,00	0
17	MJTS	95	1623	17/4/1995	50	0,00	48	1	7	1,00	324012	0,00	1,00	1	1,00	15/10/1998	0	15/10/1998	40,63	0,00	0
18	MAG	95	1782	16/3/1995	44	0,00	48	0	5	1,00	322318	0,00	1,00	1	1,00	20/10/1997	0	20/10/1997	30,46	0,00	0
19	DMG	95	1130	14/3/1995	56	0,00	48	0	3	0,00	322477	0,00	1,00	1	4,00	16/11/1997	1	16/5/1996	12,89	0,00	0
20	JFMR	95	871	24/2/1995	46	0,00	45	0	1	0,00	323216	0,00	1,00	1	1,00	10/5/1996	0	10/5/1996	12,11	1,00	2
21	IRB	95	811	17/2/1995	47	0,00	45	1	4	0,00	320979	0,00	1,00	1	1,00	23/1/2001	0	23/1/2001	71,05	0,00	0
22	AT	95	803	22/2/1995	50	0,00	45	0	4	0,00	323446	0,00	1,00	1	1,00	14/2/2002	0	14/2/2002	81,15	0,00	0
23	EMC	95	279	13/1/1995	54	0,00	53	1	3	0,00	319963	0,00	0,00	2	1,00	27/7/1999	0	27/7/1999	53,32	0,00	0
24	BAR	94	5309	12/12/1994	60	0,00	50	1	1	0,00	322329732	0,00	0,00	1	1,00	17/10/2001	0	17/10/2001	76,28	0,00	0
25	TNU	94	5019	24/11/1994	45	0,00	40	0	3	0,00	318736	0,00	0,00	1	1,00	10/3/1999	0	10/3/1999	51,05	0,00	0
26	MCZB	94	4642	27/10/1994	69	0,00	40	1	3	0,00	317944	0,00	1,00	2	1,00	28/2/2002	0	28/2/2002	87,43	0,00	0
27	JVG	94	4037	14/9/1994	39	0,00	40	0	7	1,00	317161	0,00	1,00	2	1,00	29/1/2002	0	29/1/2002	87,40	1,00	1
28	VBM	94	3927	2/9/1994	54	0,00	50	1	1	0,00	315926	0,00	1,00	2	1,00	28/1/1999	0	28/1/1999	52,60	0,00	0
29	RPR	94	2934	17/7/1994	59	0,00	58	1	16	1,00	313964	0,00	0,00	1	1,00	17/1/2002	0	17/1/2002	90,36	0,00	0
30	ED	94	2713	16/6/1994	67	0,00	50	1	13	1,00	314439	0,00	1,00	1	2,00	21/3/2002	1	31/8/2001	85,26	1,00	5
31	ACM	94	1847	20/4/1994	72	0,00	50	1	4	0,00	312047	0,00	1,00	1	1,00	29/4/2002	0	29/4/2002	95,79	1,00	0
32	MJPM	94	1700	14/4/1994	49	0,00	40	0	10	1,00	311850	0,00	1,00	1	1,00	8/8/2001	0	8/8/2001	87,34	1,00	2
33	MSA	94	1699	13/4/1994	44	0,00	40	1	6	1,00	312390	0,00	1,00	1	1,00	12/4/2002	0	12/4/2002	94,87	0,00	0
34	CO	94	1263	22/3/1994	52	0,00	40	1	6	1,00	317612	0,00	1,00	3	1,00	14/3/2002	0	14/3/2002	88,29	0,00	0
35	CMP	94	473	2/2/1994	47	0,00	45	0	10	1,00	309868	0,00	0,00	1	3,00	12/6/1997	1	21/2/1996	23,88	1,00	1
36	OMN	93	4639	25/11/1993	61	0,00	45	1	4	0,00	308503	0,00	0,00	1	1,00	26/2/2002	0	26/2/2002	97,43	0,00	0
37	GVS	93	4472	12/11/1993	49	0,00	45	0	17	1,00	308797	0,00	1,00	1	1,00	14/3/2002	0	14/3/2002	98,29	0,00	0
38	MJM	93	4701	18/10/1993	38	0,00	45	0	8	1,00	307910	0,00	1,00	1	1,00	26/3/2002	0	26/3/2002	99,61	0,00	0
39	MBL	93	4040	17/10/1993	49	0,00	45	0	2	0,00	307006	0,00	1,00	1	1,00	19/11/2001	0	19/11/2001	96,48	0,00	0
40	UW	93	3729	17/9/1993	58	0,00	45	0	3	0,00	305764	1,00	1,00	1	1,00	5/2/2002	0	5/2/2002	100,66	0,00	0
41	ATS	93	3713	20/9/1993	60	0,00	45	1	9	1,00	308108	0,00	1,00	1	1,00	24/10/2000	0	24/10/2000	82,34	0,00	0
42	ED	93	3865	14/9/1993	45	0,00	45	0	1	0,00	305835	0,00	1,00	2	1,00	20/11/2001	0	20/11/2001	98,06	0,00	0
43	ABS	93	2748	16/6/1993	48	0,00	45	1	1	0,00	303839	0,00	0,00	3	1,00	17/10/2001	0	17/10/2001	99,01	1,00	2

Continua

nome	ano	registro	admissao	idade	id_menor	id_menop	menopa	gesta	gestma	estador	num_ap	p3	p16	histolog	estado	status_d	recidiva	evento_f	sof	in_poz	in_pos
44	LDF	93	2553	1/6/1993	48	0	0	0	0	0	303505	2	1	0	1	0	0	8/1/2001	0	8/1/2001	1
45	GLS	93	2328	20/5/1993	35	0	0	0	0	0	305392	1	1	0	1	0	0	11/10/2001	0	11/10/2001	0
46	ATMC	93	2220	14/5/1993	33	1	0	0	0	0	302497/30	2	1	0	1	0	0	5/1/1994	1	5/1/1994	1
47	LPB	93	1767	12/4/1993	48	0	0	0	0	0	303830	1	1	0	1	0	0	17/8/1993	0	17/8/1993	0
48	MGL	93	1352	19/3/1993	51	0	0	0	0	0	301374	1	1	0	1	0	0	12/5/1999	0	12/5/1999	0
49	TRA	93	9024	26/2/1993	40	0	0	0	0	0	301003	1	1	0	1	0	0	11/11/1999	0	11/11/1999	0
50	ORA	93	788	16/2/1993	55	0	0	0	0	0	302638/30	1	1	0	1	0	0	10/12/2002	0	10/12/2002	0
51	INP	93	752	12/2/1993	45	0	0	0	0	0	300264	1	1	0	1	0	0	14/9/2001	0	14/9/2001	0
52	ECC	93	680	11/2/1993	36	0	0	0	0	0	300006	1	1	0	1	0	0	28/2/2002	0	28/2/2002	0
53	MG	93	604	8/2/1993	38	0	0	0	0	0	300065	1	1	0	1	0	0	11/12/2000	0	11/12/2000	0
54	ACR	93	513	3/2/1993	38	0	0	0	0	0	302167	1	1	0	1	0	0	16/9/2001	0	16/9/2001	0
55	DLBI	93	176	8/1/1993	53	0	0	0	0	0	298790	1	1	0	1	0	0	30/3/1995	0	30/3/1995	0
56	JSR	93	52	6/1/1993	42	0	0	0	0	0	300528	1	1	0	1	0	0	13/5/1993	0	13/5/1993	0
57	LSO	92	5745	21/12/1992	53	0	0	0	0	0	299169	1	1	0	1	0	0	13/12/1996	1	28/10/1996	1
58	VFF	92	5069	15/12/1992	53	0	0	0	0	0	299542	1	1	0	1	0	0	3/7/1995	0	3/7/1995	0
59	NFS	92	4211	26/10/1992	68	0	0	0	0	0	297271	1	1	0	1	0	0	1/3/2002	1	17/5/1999	0
60	RBS	92	3953	13/10/1992	42	0	0	0	0	0	298871	1	1	0	1	0	0	1/2/2001	0	1/2/2001	0
61	MNP	92	3860	5/10/1992	69	0	0	0	0	0	297212	2	1	0	1	0	0	2/4/1997	0	2/4/1997	0
62	EKH	92	3819	2/10/1992	49	0	0	0	0	0	296687	1	1	0	1	0	0	19/3/2001	0	19/3/2001	0
63	LD	92	3028	4/6/1992	37	0	0	0	0	0	295548	1	1	0	1	0	0	13/1/2001	0	13/1/2001	0
64	SOF	92	2977	31/7/1992	38	0	0	0	0	0	295190	1	1	0	1	0	0	13/9/2001	0	13/9/2001	0
65	MCR1	92	2973	30/1/1992	32	1	0	0	0	0	296176	1	1	0	1	0	0	15/12/1993	0	28/1/1994	0
66	CC	92	2412	23/6/1992	40	0	0	0	0	0	294871	1	1	0	1	0	0	4/3/2002	0	4/3/2002	0
67	MCS	92	2368	22/6/1992	37	0	0	0	0	0	294301	1	1	0	1	0	0	30/8/1999	0	30/8/1999	0
68	MJHB	92	1835	26/10/1992	42	0	0	0	0	0	297926	1	1	0	1	0	0	21/3/2002	0	21/3/2002	0
69	CLC	92	1839	28/4/1992	37	0	0	0	0	0	292475	1	1	0	1	0	0	28/2/2002	0	28/2/2002	0
70	FJO	92	1589	23/4/1992	31	1	0	0	0	0	292154	1	1	0	1	0	0	31/1/2002	0	31/1/2002	0
71	VJCF	92	1225	8/4/1992	38	0	0	0	0	0	291678	1	1	0	1	0	0	26/11/2001	0	26/11/2001	0
72	MS	92	1202	24/3/1992	42	0	0	0	0	0	291464	1	1	0	1	0	0	6/2/2002	0	6/2/2002	0
73	MEC	92	1088	17/3/1992	37	0	0	0	0	0	291190	1	1	0	1	0	0	14/2/2002	0	14/2/2002	0
74	ECL	92	933	9/3/1992	49	0	0	0	0	0	291243	1	1	0	1	0	0	17/1/2002	0	17/1/2002	0
75	AMS	92	911	5/3/1992	53	0	0	0	0	0	292737	1	1	0	1	0	0	19/12/2001	0	19/12/2001	0
76	AB	92	804	25/2/1992	49	0	0	0	0	0	290481	2	1	0	1	0	0	21/11/2001	0	21/11/2001	1
77	MOC	92	788	24/2/1992	47	0	0	0	0	0	290172	3	3	0	1	0	0	5/7/1998	0	5/7/1998	0
78	MPS	92	167	14/1/1992	35	0	0	0	0	0	289344	1	1	0	1	0	0	20/12/2001	0	20/12/2001	0
79	OLC	91	3381	20/8/1991	40	0	0	0	0	0	285826	1	1	0	1	0	0	15/9/1999	1	2/2/1998	3
80	LTR	91	3356	19/8/1991	48	0	0	0	0	0	285168	1	1	0	1	0	0	12/1/2001	0	12/1/2001	0
81	JSG	91	3291	15/8/1991	24	1	0	0	0	0	286543	0	0	0	1	0	0	7/5/2001	0	7/5/2001	0
82	MCMS	91	3086	7/8/1991	46	0	0	0	0	0	285016	1	1	0	1	0	0	14/10/1991	0	14/10/1991	0
83	RMS	91	3042	6/6/1991	36	0	0	0	0	0	284817	1	1	0	1	0	0	7/5/2001	0	7/5/2001	0
84	NMC	91	3027	5/8/1991	34	1	0	0	0	0	284559	0	0	0	1	0	0	4/1/2002	0	4/1/2002	0
85	PMS	91	2998	1/6/1991	49	0	0	0	0	0	284513	1	1	0	1	0	0	1/5/1995	0	1/5/1995	0
86	EST	91	2796	24/7/1991	56	0	0	0	0	0	286401	0	0	0	1	0	0	22/1/1993	0	22/1/1993	0

Continuação

nome	ano	registro	admissao	idade	id_menor	id_menop	menopa	gesta	gest.mai	estadio	num_ap	ps3	p16	histolog	estacio	status_d	recidiva	evento_r	sobr_l	in_po2	in_pos
87	EJA	91	2591	15/7/1991	58	0,00	51	10	1,00	1	284028	0,00	1,00	2	1,00	21/11/2001	0	21/11/2001	123,82	0,00	0
88	TMPS	91	2532	11/7/1991	32	1,00		6	1,00	1	285254	0,00	1,00	1	1,00	16/2/2001	0	16/2/2001	13,52	0,00	0
89	VFL	91	2509	2/7/1991	61	0,00	53	4	0,00	2	284312	0,00	1,00	1	1,00	14/3/2002	0	14/3/2002	127,17	0,00	0
90	JAO	91	1813	5/6/1991	51	0,00		6	1,00	1	283296	0,00	1,00	1	1,00	27/6/1995	0	27/6/1995	47,57	1,00	1
91	MMG	91	1447	16/5/1991	39	0,00	54	4	0,00	1	282193	0,00	1,00	2	1,00	1/2/2000	0	1/2/2000	103,88	0,00	0
92	OSF	91	1180	25/6/1991	55	0,00		5	1,00	1	284677	0,00	1,00	1	1,00	21/1/2002	0	21/1/2002	125,20	0,00	0
93	RSM	91	967	19/4/1991	45	0,00		7	1,00	1	281957	0,00	1,00	1	1,00	2/6/1997	0	2/6/1997	58,65	0,00	0
94	MPL	91	830	12/4/1991	28	1,00		7	1,00	1	281957	0,00	1,00	1	1,00	2/6/1997	0	2/6/1997	72,07	0,00	0
95	LFOS	91	773	10/4/1991	30	1,00		4	0,00	1	281895	0,00	1,00	1	1,00	31/7/1991	0	31/7/1991	2,07	0,00	0
96	RM	91	689	8/4/1991	34	1,00		4	0,00	1	281895	0,00	1,00	1	1,00	10/10/2001	0	10/10/2001	124,97	0,00	0
97	TFP	90	6788	18/12/1990	44	0,00		4	0,00	2	281542	0,00	1,00	4	4,00	19/10/1996	0	19/10/1996	68,55	1,00	2
98	GMS	90	6568	7/12/1990	33	1,00		5	1,00	1	278932	0,00	1,00	1	1,00	28/3/2002	0	28/3/2002	133,75	0,00	0
99	AMS	90	6465	3/12/1990	59	0,00	55	3	0,00	1	279080	0,00	1,00	1	1,00	19/4/1994	0	19/4/1994	38,59	0,00	0
100	RVM	90	6256	22/11/1990	35	0,00		7	1,00	1	278947	0,00	1,00	1	1,00	19/4/1994	0	19/4/1994	38,59	0,00	0
101	MLS	90	5964	8/11/1990	63	0,00	47	2	0,00	1	278656	0,00	1,00	3	3,00	20/11/1993	1	7/5/1993	27,47	1,00	1
102	SMS	90	5615	22/10/1990	32	1,00		5	1,00	1	278437	0,00	1,00	1	1,00	11/12/2001	0	11/12/2001	130,99	0,00	0
103	AZBR	90	5487	15/10/1990	64	0,00	37	6	1,00	1	278328	0,00	1,00	1	1,00	4/12/2002	0	4/12/2002	131,94	0,00	0
104	APXS	90	5279	1/10/1990	53	0,00	50	7	1,00	1	277391	1,00	1,00	1	1,00	6/8/1997	0	6/8/1997	78,06	1,00	1
105	CPDM	90	4685	30/8/1990	54	0,00	46	7	1,00	1	277142	0,00	1,00	1	1,00	3/4/1996	0	3/4/1996	84,08	0,00	0
106	JPS	90	4605	28/8/1990	42	0,00		4	0,00	1	276050	0,00	1,00	1	1,00	13/4/1993	0	13/4/1993	29,28	0,00	0
107	IB	90	4313	1/8/1990	39	0,00		10	0,00	1	274622	0,00	1,00	1	1,00	26/11/2001	0	26/11/2001	134,24	0,00	0
108	SMX	90	4308	14/8/1990	46	0,00		7	1,00	1	274148	0,00	1,00	4	1,00	4/3/2002	0	4/3/2002	137,93	0,00	0
109	EMBL	90	3933	3/6/1990	35	0,00		4	0,00	1	274841	0,00	1,00	1	1,00	15/4/1991	0	15/4/1991	6,55	0,00	0
110	MDS	90	3792	17/7/1990	39	0,00		2	0,00	1	273600	0,00	1,00	1	1,00	22/4/1992	0	22/4/1992	19,87	0,00	0
111	EBRR	90	3632	10/7/1990	47	0,00		10	1,00	1	273023	0,00	1,00	1	1,00	23/9/1991	0	23/9/1991	13,36	1,00	1
112	SLO	90	3482	2/7/1990	50	0,00		8	1,00	1	278355	0,00	1,00	1	1,00	15/1/2002	0	15/1/2002	132,11	0,00	0
113	AGL	90	3236	20/6/1990	45	0,00		5	1,00	1	272687	0,00	1,00	1	3,00	29/5/1994	1	22/10/1993	38,68	0,00	0
114	JPCS	90	3056	11/6/1990	52	0,00		10	1,00	2	272476	0,00	1,00	1	3,00	17/10/1993	1	23/9/1993	37,63	0,00	0
115	GFS	90	3044	11/6/1990	57	0,00		5	1,00	1	272329	1,00	1,00	1	1,00	28/3/2001	0	28/3/2001	128,26	0,00	0
116	RSF	90	2635	22/5/1990	54	0,00	50	7	1,00	2	270716	0,00	1,00	1	1,00	1/12/1996	0	1/12/1996	77,89	0,00	0
117	DR	90	2350	9/5/1990	48	0,00		10	1,00	1	270514	0,00	1,00	1	1,00	6/3/2002	0	6/3/2002	141,22	0,00	0
118	CNS	90	2273	4/5/1990	40	0,00		7	1,00	1	271623	0,00	1,00	1	1,00	14/8/1990	0	14/8/1990	1,28	0,00	0
119	MGC	90	2234	3/5/1990	57	0,00	47	3	0,00	2	271142	0,00	1,00	1	1,00	12/8/1998	0	12/8/1998	97,80	0,00	0
120	MLLS	90	2229	2/5/1990	42	0,00		6	1,00	1	269922	0,00	1,00	1	1,00	13/3/2002	0	13/3/2002	142,01	0,00	0
121	TMA	90	2085	24/4/1990	40	0,00		9	1,00	1	275310	0,00	1,00	2	1,00	23/11/1990	0	23/11/1990	1,28	0,00	0
122	MJPS	90	2019	23/4/1990	35	0,00		3	0,00	1	270894	0,00	1,00	1	1,00	2/10/1990	0	2/10/1990	3,72	0,00	0
123	DALH	90	1562	23/3/1990	42	0,00		2	0,00	1	268932	0,00	1,00	1	1,00	23/2/2002	1	23/6/1993	38,16	0,00	0
124	RHPS	90	1064	2/3/1990	43	0,00		1	0,00	1	270229	0,00	1,00	2	1,00	28/4/1997	0	28/4/1997	83,13	0,00	0
125	ARV	90	996	20/2/1990	53	0,00		11	1,00	1	268038	0,00	1,00	1	1,00	14/3/2002	0	14/3/2002	143,78	0,00	0
126	HI	90	954	19/2/1990	44	0,00		3	0,00	1	268236	0,00	1,00	1	3,00	18/5/1991	1	18/5/1991	13,62	0,00	0
127	MJS	90	902	15/2/1990	36	0,00		6	1,00	1	268148	0,00	1,00	1	1,00	29/10/1993	0	29/10/1993	43,13	0,00	0
128	HSC	90	698	6/2/1990	45	0,00		5	1,00	1	268327	0,00	1,00	3	1,00	12/10/1990	0	12/10/1990	6,35	0,00	0
129	DCS	90	426	22/1/1990	47	0,00		8	1,00	1	268218	0,00	1,00	1	1,00	26/4/1990	0	26/4/1990	0,89	0,00	0

Continuação

nome	ano	registro	admissao	idade	id_menor	id_menop	menopa	gesta	gest.mai	estadio	num_ap	ps3	p16	histolog	estado	status_d	recidiva	evento_r	sobr_1	in_pos	in_pos
130	ELV	90	340	18/1/1990	45	0,00	0	5	1,00	1	288493	1,00	1,00	1	3,00	5/3/1993	1	26/1/1993	33,75	1,00	8
131	EMA	90	295	16/1/1990	39	0,00	0	3	0,00	1	266811	0,00	1,00	1	1,00	4/6/1998	0	4/6/1998	99,74	1,00	2
132	MNCV	90	5	2/1/1990	47	0,00	0	10	1,00	1	266439	0,00	1,00	1	1,00	23/4/1991	0	23/4/1991	14,54	1,00	1
133	NFJ	90	5	2/1/1990	33	1,00	0	4	0,00	1	266072	0,00	1,00	1	1,00	5/7/2001	0	5/7/2001	137,57	0,00	0
134	MPZ	89	5951	9/1/1989	50	0,00	0	1	1,00	1	265101	0,00	1,00	1	1,00	14/1/2001	0	14/1/2001	143,06	1,00	1
135	MN	89	5677	26/10/1989	42	0,00	0	1	0,00	1	264674	0,00	1,00	2	1,00	27/7/2000	0	27/7/2000	127,83	0,00	0
136	ACFA	89	6633	24/10/1989	31	1,00	0	6	1,00	1	266665	0,00	1,00	3	1,00	28/5/1990	0	28/5/1990	7,83	0,00	0
137	MGA	89	5131	28/9/1989	48	0,00	45	5	1,00	1	262870	1,00	1,00	1	1,00	11/7/1992	1	9/8/1991	21,94	0,00	0
138	BS	89	4743	12/9/1989	57	0,00	0	6	1,00	1	262312	0,00	1,00	1	1,00	19/4/1995	0	19/4/1995	66,84	0,00	0
139	MIPR	89	4454	24/8/1989	35	0,00	0	4	0,00	1	262634	26	0,00	1	1,00	17/9/2001	0	17/9/2001	143,62	1,00	2
140	MFO	89	4387	22/8/1989	28	1,00	0	3	0,00	1	263861	0,00	1,00	1	1,00	4/12/1996	0	4/12/1996	84,80	0,00	0
141	MAS	89	4338	18/8/1989	32	1,00	0	0	0,00	1	261898	0,00	0,00	2	1,00	27/4/2001	0	27/4/2001	139,61	0,00	0
142	MAL	89	4075	4/8/1989	37	0,00	44	8	1,00	1	261232	26	0,00	1	1,00	19/9/1990	0	19/9/1990	12,24	1,00	2
143	ES	89	3984	1/8/1989	46	0,00	0	4	0,00	1	259569	0,00	1,00	2	1,00	8/8/2001	0	8/8/2001	145,30	0,00	0
144	MNFO	89	3505	26/6/1989	49	0,00	0	2	0,00	2	259215	0,00	0,00	4	1,00	28/8/1997	0	28/8/1997	98,19	0,00	0
145	SY	89	2952	6/6/1989	47	0,00	0	2	0,00	1	260262	0,00	1,00	1	1,00	26/2/1999	0	26/2/1999	115,20	0,00	0
146	ASC	89	2728	24/5/1989	38	0,00	0	2	0,00	1	259461	0,00	0,00	2	3,00	29/4/1993	1	17/3/1993	44,51	1,00	20
147	HBC	89	2284	4/5/1989	38	0,00	46	2	0,00	1	258034	0,00	1,00	1	1,00	26/3/2002	0	26/3/2002	154,41	0,00	0
148	GOF	89	2219	2/5/1989	49	0,00	41	5	1,00	1	259404	1,00	1,00	1	2,00	3/6/1991	1	29/11/1989	5,00	0,00	0
149	TFN	89	2125	25/4/1989	43	0,00	0	2	0,00	1	258132	0,00	1,00	2	1,00	1/2/2001	0	1/2/2001	140,56	0,00	0
150	STA	89	1655	4/4/1989	35	0,00	0	5	1,00	1	256885	0,00	1,00	2	1,00	4/2/1991	0	4/2/1991	21,74	0,00	0
151	LPS	89	1401	21/3/1989	39	0,00	0	7	1,00	1	256860	0,00	1,00	2	1,00	25/2/2002	0	25/2/2002	154,84	0,00	0
152	NMS	89	1178	8/3/1989	39	0,00	0	3	0,00	1	253823	0,00	1,00	1	1,00	22/1/2002	0	22/1/2002	156,58	0,00	0
153	RCV	89	1112	9/1/1989	50	0,00	0	3	0,00	1	257120	0,00	1,00	1	3,00	31/7/1990	1	4/7/1990	14,34	0,00	0
154	DOS	89	741	15/2/1989	27	1,00	0	4	0,00	1	255937	1,00	1,00	1	1,00	13/10/1997	0	13/10/1997	103,03	0,00	0
155	MCS	89	740	15/2/1989	34	1,00	0	0	0,00	1	255166	0,00	1,00	1	1,00	11/2/1999	0	11/2/1999	119,70	0,00	0
156	EFF	89	494	30/1/1989	31	1,00	0	1	0,00	1	254352	1,00	1,00	1	1,00	19/2/2002	0	19/2/2002	156,94	0,00	0
157	MLS	88	5791	27/12/1988	22	1,00	0	8	1,00	1	254263	0,00	1,00	1	3,00	22/1/1994	0	22/1/1994	59,97	1,00	5
158	MLS	88	5624	15/12/1988	47	0,00	0	2	0,00	1	253678	0,00	1,00	1	1,00	7/3/2002	0	7/3/2002	158,16	0,00	0
159	MAGC	88	5483	8/12/1988	23	1,00	50	2	0,00	2	253005	0,00	1,00	2	1,00	20/11/1990	0	20/11/1990	23,22	0,00	0
160	APS	88	5334	30/1/1988	55	0,00	0	6	1,00	1	253195	0,00	1,00	2	1,00	3/1/2002	0	3/1/2002	156,61	0,00	0
161	ASO	88	5086	18/11/1988	43	0,00	0	5	1,00	1	252506	0,00	1,00	1	1,00	17/1/2001	0	17/1/2001	145,59	0,00	0
162	FSM	88	4912	7/1/1988	53	0,00	0	5	1,00	1	251365	0,00	1,00	1	1,00	7/6/2001	0	7/6/2001	151,32	0,00	0
163	FDS	88	4711	22/9/1988	45	0,00	52	9	1,00	2	249630	0,00	1,00	1	4,00	10/4/1999	0	10/4/1999	127,27	0,00	0
164	MR	88	3782	26/7/1988	56	0,00	50	6	1,00	2	248078	0,00	1,00	1	1,00	28/1/2002	0	28/1/2002	162,34	0,00	0
165	MJCB	88	2851	4/7/1988	43	0,00	0	1	0,00	1	247120	0,00	1,00	1	1,00	3/5/2002	0	3/5/2002	166,38	0,00	0
166	APS	88	2381	1/6/1988	52	0,00	0	6	1,00	1	246219	0,00	1,00	1	1,00	16/4/2002	0	16/4/2002	166,84	0,00	0
167	MIP	88	2030	9/5/1988	26	1,00	0	3	0,00	1	244233	0,00	1,00	1	1,00	17/4/1996	0	17/4/1996	96,71	0,00	0
168	DEPO	88	1315	25/3/1988	29	1,00	0	9	1,00	1	244106	0,00	1,00	1	1,00	18/4/2002	0	18/4/2002	168,98	0,00	0
169	DMR	88	933	4/3/1988	47	0,00	0	2	0,00	1	242141	0,00	1,00	2	1,00	18/7/1997	0	18/7/1997	114,11	0,00	0
170	BWGD	87	5140	21/12/1987	34	1,00	0	9	1,00	1	242350	1,00	1,00	1	1,00	13/4/1988	0	13/4/1988	2,27	0,00	0
171	GCR	87	5125	8/12/1987	47	0,00	48	1	1,00	2	241243	1,00	1,00	1	1,00	11/10/2001	0	11/10/2001	165,36	0,00	0
172	JAS	87	4857	3/12/1987	63	0,00	0	17	1,00	2	241243	1,00	1,00	1	1,00	11/10/2001	0	11/10/2001	165,36	0,00	0

nome	ano	registro	id_menor	id_menop	menopa	gesta	gestmat	estado	num	ap	p55	p16	histolog	estado	status	d	recidiva	evento	softr	in	pos
173	HML	87	3567	10/9/1987	54	0.00	44	1	8	1.00	1	3	239566	0.00	1.00	1	12/8/1994	1	17/6/1991	43.16	0.00
174	EVP	87	3093	10/8/1987	43	0.00		0	6	1.00	1	1	237566	0.00	1.00	1	12/4/1989	0	12/4/1989	19.05	0.00
175	ESP	87	2814	9/7/1987	23	1.00		0	5	1.00	1	1	236295	1.00	3.00	1	23/6/1989	1	6/9/1989	22.89	0.00
176	MLE	87	2071	4/6/1987	59	0.00	46	1	2	0.00	1	1	235902	0.00	1.00	1	6/9/1989	0	6/9/1989	25.56	0.00
177	PSR	87	1847	28/5/1987	62	0.00	53	1	10	1.00	1	1	235063	0.00	1.00	1	7/3/2002	0	7/3/2002	176.58	0.00
178	MBL	87	1724	12/5/1987	34	1.00		0	4	0.00	1	1	234102	0.00	1.00	1	25/2/2002	0	25/2/2002	177.24	0.00
179	MACG	87	1572	30/4/1987	41	0.00		0	6	1.00	2	2	234266	0.00	1.00	1	16/8/2001	0	16/8/2001	170.72	0.00
180	AJO	87	1565	29/4/1987	52	0.00	50	1	1	1.00	1	1	233930	1.00	1.00	1	23/1/1995	0	23/1/1995	92.20	1.00
181	MDS	87	772	10/3/1987	55	0.00		0	5	1.00	1	1	336507	0.00	1.00	1	5/4/2002	0	5/4/2002	180.36	0.00
182	ARF	87	439	10/2/1987	36	0.00		0	4	0.00	2	2	231306	0.00	1.00	1	4/2/2002	0	4/2/2002	179.70	0.00
183	NI	87	306	29/1/1987	47	0.00		0	12	1.00	1	1	231108	0.00	1.00	1	24/2/1995	1	24/2/1995	96.48	1.00
184	JPR	86	5796	17/12/1986	35	0.00		0	4	0.00	1	1	230272	0.00	1.00	3	13/4/1998	0	13/4/1998	135.10	0.00
185	EAA	86	5698	10/12/1986	40	0.00		0	4	0.00	1	1	230272	0.00	1.00	1	19/10/1987	0	19/10/1987	9.08	0.00
186	RMB	86	5115	6/1/1986	18	1.00		0	7	1.00	2	2	228482	0.00	0.00	2	10/9/2001	0	10/9/2001	177.99	0.00
187	TAM	86	4083	8/9/1986	43	0.00		0	7	1.00	1	1	226162	1.22	1.00	1	28/9/1995	0	28/9/1995	108.19	0.00
188	LDAS	86	2682	17/6/1986	43	0.00		0	7	1.00	1	1	224090	1.00	1.00	1	29/8/2001	0	29/8/2001	181.84	1.00
189	DFA	86	2587	11/6/1986	41	0.00		0	8	1.00	2	2	222926	0.00	1.00	1	30/4/1987	0	30/4/1987	8.49	0.00
190	AMD	86	2180	16/5/1986	38	0.00		0	4	0.00	1	1	223206	1.00	1.00	1	3/3/1999	0	3/3/1999	152.73	0.00
191	MHBM	86	1719	22/4/1986	48	0.00		0	3	0.00	2	2	221765	0.00	1.00	2	25/3/2002	0	25/3/2002	190.76	0.00
192	MAF	86	1290	25/3/1986	36	0.00		0	1	0.00	1	1	220903	1.00	1.00	1	25/6/1990	0	25/6/1990	50.43	0.00
193	MDS	86	1235	21/3/1986	51	0.00		0	4	0.00	1	1	220617	0.00	1.00	1	25/3/2002	0	25/3/2002	191.81	0.00
194	ASC	86	1213	19/3/1986	50	0.00	47	1	7	1.00	1	1	221266	0.00	1.00	1	15/10/1998	1	10/8/1987	15.53	0.00
195	MDS	86	1131	14/3/1986	39	0.00		0	6	1.00	1	1	220834	0.00	1.00	1	15/9/2000	0	15/9/2000	173.39	1.00
196	FMJ	86	1066	12/3/1986	38	0.00		0	10	1.00	1	1	220530	0.00	1.00	1	3/4/2002	0	3/4/2002	192.20	1.00
197	TN	85	5261	12/12/1985	53	0.00	52	1	5	1.00	1	1	218870	0.00	1.00	1	29/2/1988	0	29/2/1988	24.41	0.00
198	SJCV	85	4534	18/12/1985	33	1.00		0	8	1.00	1	1	217989	0.00	1.00	1	21/5/2001	0	21/5/2001	184.31	0.00
199	AAS	85	4339	4/1/1985	46	0.00		0	21	1.00	1	1	216459	0.00	1.00	1	23/8/1995	0	23/8/1995	117.04	0.00
200	MCJD	85	3744	9/9/1985	30	1.00		0	5	1.00	1	1	145527	1.21	1.00	1	7/6/2001	1	20/11/1987	24.64	0.00
201	AER	85	2934	22/7/1985	52	0.00		0	9	1.00	1	1	213203	0.00	1.00	1	10/11/2000	0	10/11/2000	183.06	1.00
202	CAY	85	2768	11/7/1985	37	0.00		0	9	1.00	1	1	213055	1.00	1.00	1	5/1/1989	0	5/1/1989	40.66	0.00
203	ATM	85	2257	5/6/1985	45	0.00		0	6	1.00	1	1	211543	0.00	1.00	1	26/7/2001	0	26/7/2001	193.22	0.00
204	ICA	85	2216	4/6/1985	37	0.00		0	2	0.00	1	1	211227	0.00	1.00	1	9/10/2001	0	9/10/2001	195.99	0.00
205	ZPV	85	2121	29/5/1985	43	0.00		0	7	1.00	1	1	211656	0.00	1.00	1	2/4/2002	1	18/10/1985	3.68	0.00
206	OMM	85	2066	27/5/1985	37	0.00		0	3	0.00	1	1	211099	1.00	1.00	1	16/5/2001	0	16/5/2001	191.35	0.00
207	LPG	85	1540	17/4/1985	46	0.00		0	2	0.00	1	2	210154	0.00	1.00	2	18/10/2001	0	18/10/2001	197.53	0.00
208	EP	85	319	22/1/1985	26	1.00		0	6	1.00	1	1	206896	1.00	1.00	1	3/2/1985	0	3/2/1985	0.20	0.00
209	MAS	85	107	9/1/1985	41	0.00		0	6	1.00	1	1	206475	0.00	1.00	1	7/5/2001	0	7/5/2001	196.05	0.00
210	AMC	85	46	4/1/1985	47	0.00		0	6	1.00	1	1	206514	0.00	1.00	1	12/6/2000	0	12/6/2000	185.13	0.00
211	LC	84	4905	20/12/1984	38	0.00		0	7	1.00	1	1	206474	0.00	1.00	1	22/9/1987	0	22/9/1987	32.37	0.00
212	NND	84	4863	19/12/1984	32	1.00		0	6	1.00	1	1	206189	0.00	1.00	1	30/4/1985	0	30/4/1985	3.68	0.00
213	MLS	84	4552	13/1/1984	32	1.00		0	6	1.00	1	1	205699	0.00	1.00	1	6/2/1985	0	6/2/1985	1.97	0.00
214	NR	84	4318	9/1/1984	32	1.00		0	5	1.00	1	1	205804	0.00	1.00	1	5/9/1989	0	5/9/1989	56.84	0.00
215	NRS	84	4088	22/10/1984	42	0.00		0	6	1.00	1	1	205171	0.00	1.00	1	14/8/1995	0	14/8/1995	128.82	0.00

Continuação

nome	ano	registro	admissao	idade	id.menor	id.menop.	menopa	gesta	gest.mai	estadio	num_ap	ps3	pl6	histolog	estado	status_d	recidiva	evento_r	sobri_j	in_po2	in_pos	
216	OBA	84	3199	14/8/1984	48	0	0	47	1	1,00	1	203547	0,00	0,00	3	1,00	14/3/2002	1	19/3/1985	5,72	0,00	0
217	VFS	84	3084	7/8/1984	35	1,00	0	2	2	0,00	1	202743	0,00	1,00	2	1,00	29/10/2001	0	29/10/2001	206,32	0,00	0
218	JJS	84	2930	26/7/1984	30	1,00	0	3	0,00	1	202604	0,00	1,00	1	1,00	13/12/1986	0	13/12/1986	27,80	0,00	0	
219	MAFM	84	2735	16/7/1984	42	0,00	0	5	1,00	1	202349	0,00	0,00	2	4,00	1/6/1987	0	1/6/1987	33,62	0,00	0	
220	VCAS	84	2555	4/7/1984	36	0,00	0	2	0,00	1	201695	0,00	1,00	2	1,00	27/2/1985	0	27/2/1985	7,20	0,00	0	
221	JAF	84	2258	12/6/1984	36	0,00	0	12	1,00	1	201059	0,00	1,00	1	1,00	19/9/1984	0	19/9/1984	122,73	0,00	0	
222	GMC	84	1904	21/5/1984	54	0,00	0	23	1,00	1	200840	0,00	1,00	2	1,00	1/6/1988	0	1/6/1988	47,27	0,00	0	
223	MJSC	84	1495	16/4/1984	48	0,00	0	9	1,00	1	199498	0,00	1,00	1	3,00	15/6/1989	1	15/6/1989	0,00	0,00	0	
224	MGS	84	1485	16/4/1984	32	1,00	0	8	1,00	1	199135	0,00	1,00	1	3,00	20/6/1985	1	20/6/1985	7,70	0,00	0	
225	HROM	84	752	24/2/1984	46	0,00	0	10	1,00	1	198156	1,00	1,00	1	1,00	15/5/1992	0	15/5/1992	97,76	0,00	0	
226	MDA	83	4800	19/12/1983	54	0,00	0	1	0,00	1	195708	1,00	0,00	2	1,00	17/12/1993	0	17/12/1993	119,74	0,00	0	
227	LMT	83	4702	9/12/1983	58	0,00	0	2	0,00	1	195542	0,00	1,00	1	1,00	7/12/1989	0	7/12/1989	71,64	1,00	1	
228	MRS	83	4632	5/12/1983	43	0,00	0	4	0,00	1	195802	1,00	0,00	1	1,00	7/2/2001	0	7/2/2001	205,39	0,00	0	
229	AAA	83	4406	21/11/1983	54	0,00	0	12	1,00	1	195940	0,00	1,00	1	3,00	20/2/1989	1	21/6/1985	17,40	0,00	0	
230	EN	83	4256	9/11/1983	43	0,00	0	3	0,00	1	195435	0,00	1,00	2	1,00	14/9/1987	0	14/9/1987	45,00	0,00	0	
231	EVS	83	3490	8/9/1983	51	0,00	0	6	1,00	1	193711	0,00	1,00	2	1,00	28/9/1995	1	29/3/1985	17,34	0,00	0	
232	STFA	83	3279	24/8/1983	29	1,00	0	4	0,00	2	192487	0,00	1,00	1	1,00	19/7/2001	0	19/7/2001	214,70	0,00	0	
233	LAD	83	2220	16/6/1983	44	0,00	0	9	1,00	1	190817	0,00	1,00	1	1,00	1/8/1989	0	1/8/1989	72,73	0,00	0	
234	MFB	83	2125	9/6/1983	25	1,00	0	2	0,00	1	190489	0,00	1,00	1	1,00	25/6/1985	0	25/6/1985	23,85	0,00	0	
235	DMA	83	1485	25/4/1983	45	0,00	0	8	1,00	1	190266	0,00	0,00	1	1,00	10/12/1984	1	3/10/1985	27,37	0,00	0	
236	TMC	83	804	4/3/1983	46	0,00	0	7	1,00	1	187082	0,00	1,00	1	1,00	14/12/1983	0	14/12/1983	9,14	0,00	0	
237	MNS	83	466	7/2/1983	46	0,00	0	3	0,00	1	187116	0,00	1,00	1	1,00	8/1/1997	0	8/1/1997	166,09	0,00	0	
238	ESV	82	4282	25/11/1982	46	0,00	0	2	0,00	1	184942	0,00	0,00	1	1,00	13/11/1995	0	13/11/1995	154,74	0,00	0	
239	MDM	82	3985	28/10/1982	35	0,00	0	0	0,00	1	183886	0,00	1,00	1	1,00	9/3/2000	0	9/3/2000	207,80	0,00	0	
240	DMM	82	3095	17/8/1982	34	1,00	0	3	0,00	1	182023	0,00	1,00	1	1,00	12/2/2000	0	12/2/2000	209,24	0,00	0	
241	FBM	82	2815	26/7/1982	32	1,00	0	5	1,00	1	181210	0,00	0,00	1	3,00	29/4/1984	1	11/4/1984	19,87	0,00	0	
242	EJPB	82	2775	21/7/1982	53	0,00	0	9	1,00	1	181290	0,00	1,00	1	1,00	6/1/2000	1	29/10/1982	2,37	0,00	0	
243	PMF	82	2803	8/7/1982	51	0,00	0	4	0,00	1	80392718	0,00	1,00	1	1,00	8/4/2001	0	8/4/2001	223,66	0,00	0	
244	CDD	82	903	5/3/1982	53	0,00	0	2	0,00	2	178259	0,00	1,00	1	1,00	16/10/2001	0	16/10/2001	233,75	0,00	0	
245	AFP	81	3781	24/10/1981	52	0,00	0	5	1,00	1	173872	0,00	1,00	1	3,00	21/8/1982	1	21/8/1982	9,87	1,00	2	
246	MSPLA	80	4560	11/12/1980	38	0,00	0	5	1,00	1	166716	0,00	0,00	1	1,00	21/3/2002	0	21/3/2002	252,70	0,00	0	