

**PAPEL DO RESGATE CIRÚRGICO NO
TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO
LOCALMENTE AVANÇADO**

ALDO VIEIRA BARROS

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

Co-orientador: Dr. Frederico Theobaldo Ramos Rocha

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

B277p Barros, Aldo Vieira

Papel do resgate cirúrgico no tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado / Aldo Vieira Barros - São Paulo, 2021.

36p.

Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Santa Casa de Misericórdia de Maceió - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1. Neoplasias do Colo do Útero/cirurgia/Uterine Cervical Neoplasms/surgery. 2. Neoplasias do Colo do Útero/complicações/Uterine Cervical Neoplasms/complications. 3. Falha da Terapia de Resgate/Failure to Rescue, Health Care. 4. Análise de Sobrevida/Survival Analysis. 5. Recidiva/Recurrence

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém.”

Dalai Lama

DEDICATÓRIA

À minha mulher, Danielle, e aos meus lindos filhos Gabriella e Miguel, por todo o carinho e compreensão nesses períodos de ausência. Vocês me fortalecem a cada dia!!

Aos meus pais, Ademir e Maria José, por não terem medido esforços para prover a melhor educação que eu pude ter, exemplos de determinação mesmo nas adversidades.

Aos meus irmãos, “Denise” e “Mizinho”, pelo apoio e vibração por cada conquista.

À minha linda avó Jaci (*in memoriam*), pelos ensinamentos de vida, sempre com alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Glauco Baiocchi Neto, por ter aceitado e acreditado na ideia desta tese de mestrado, por todos os ensinamentos e orientações, pela rapidez e clareza em que respondia aos meus questionamentos, por ter me mostrado que é possível exercer assistência, ensino e pesquisa com brilhantismo.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Frederico Theobaldo Ramos Rocha, pelas orientações e dicas em todo esse processo de pós-graduação, referência científica no programa de residência médica da Santa Casa de Maceió.

Ao provedor da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Dr. Humberto Gomes, por todo apoio institucional ao ensino e pesquisa.

À gerente de ensino e pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Dra. Maria Alayde M. Rivera, e toda sua equipe, por ter viabilizado esse convênio com o AC Camargo, tornando factível a realização desse mestrado.

Aos colegas da turma de mestrado, Andréa, Carolina, Fabrísia, Flávia, Marcel e Fernanda, por tornar essa jornada mais tranquila e prazerosa.

A todos os professores da pós-graduação do A.C.Camargo, pelas brilhantes aulas, a maioria ministrada a distância.

Aos colegas de trabalho do Núcleo de Cirurgia Avançada – NCA – Amanda, Claudemiro, Diego, Filipe Augusto e Oscar, pela parceria e suporte nos momentos necessários.

Aos meus residentes do PRM em Cirurgia Oncológica, que me ajudaram na coleta dos dados.

A todos os profissionais que compõe o Serviço de Cirurgia Oncológica da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, por toda dedicação aos pacientes.

RESUMO

Barros AV. **Papel do resgate cirúrgico no tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introdução: Cerca de 30% das pacientes com câncer do colo uterino evoluirão com falha terapêutica, seja persistência ou recorrência, e a depender do tratamento prévio o resgate cirúrgico completo pode ter benefício no controle da doença. **Objetivos:** Avaliar o perfil das pacientes que evoluíram com falha do tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado e que foram submetidas ao tratamento cirúrgico de resgate. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas características clínicas, cirúrgicas e patológicas de 46 mulheres, portadoras de câncer do colo uterino localmente avançado, que evoluíram com persistência ou recidiva tumoral e foram submetidas a cirurgia de resgate, na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, no período entre março de 2013 a dezembro de 2020. **Resultados:** A mediana de idade do grupo estudado foi de 47,5 anos (26-69), com predomínio de tipo histológico carcinoma de células escamosas (89,1%) e grau histológico 2 (42,3%). A maioria das pacientes (n=45, 97,8%) foram submetidas a radioterapia no tratamento primário. Apresentaram persistência e recorrência 43,5% e 56,5% dos casos, respectivamente, sendo a região pélvica central o sítio anatômico mais comum desta falência (73,8%). Apesar de todas as pacientes terem sido submetidas a colposcopia e colpocitologia, o diagnóstico da falha do tratamento e a indicação do resgate cirúrgico foram baseados na ressonância magnética da pelve (97,8%). O intervalo livre de doença mediano antes do resgate cirúrgico foi 14,5 meses. Das 46 pacientes levadas ao resgate cirúrgico 5 (10,86%) foram submetidas a cirurgia com caráter paliativo e 41 (89,1%) curativo, sendo realizado histerectomia, simples ou radical, em 48,7%, linfadenectomia isolada, pélvica e/ou retroperitoneal, em 21,9%, e exenteração pélvica em 29,2%. A morbidade e mortalidade cirúrgica foram de 30,4% e 6,5%, respectivamente. Em 41,5% dos casos curativos, os espécimes cirúrgicos não apresentavam sinais de malignidade. No último seguimento foi observado que 65,2% das pacientes estavam vivas e 52,1% estavam vivas e sem evidência de doença. A sobrevida livre de doença e sobrevida global em 2 anos foram de 66,3% e de 55,2%, respectivamente. **Conclusão:** O resgate cirúrgico das pacientes portadoras de câncer do colo uterino que evoluíram com falha do tratamento inicial é factível, principalmente quando esta ocorre na região pélvica central ou linfonodal isolada, com aceitável morbimortalidade. Cirurgias menos radicais que a exenteração pélvica apresentaram menor taxa de complicações e maior sobrevida livre de doença.

Descritores: Neoplasias de colo do útero. Recidiva local de neoplasias. Oncologia cirúrgica. Exenteração pélvica.

ABSTRACT

Barros AV. [Role of surgical salvage in the treatment of locally advanced cervical cancer] [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introduction: About 30% of patients with cervical cancer develop therapeutic failure, whether persistence or recurrence, and depending on previous treatment, complete salvage surgery may improve the disease control. **Objectives:** To evaluate the clinical and pathological factors and outcomes of patients who developed treatment failure for locally advanced cervical cancer and were submitted to surgical resection. **Methods:** We evaluated the clinical and pathological characteristics of 46 women with locally advanced cervical cancer who had persistent or recurrent disease and underwent salvage surgery, in Santa Casa de Misericórdia de Maceió, from March 2013 to December 2020 were evaluated. **Results:** The median age was 47.5 years (range, 26-69), with a predominance of squamous cell carcinoma (89.1%) and histological grade 2 (42.3%). Most patients (n=45, 97.8%) underwent radiotherapy in the primary treatment. They presented persistence and recurrence in 43.5% and 46.5% of the cases, respectively, with the central pelvic region being the most common anatomical site of failure (73.8%). Although all patients underwent colposcopy and colposcopy, the diagnosis of treatment failure and indication for surgical salvage were mostly based on magnetic resonance imaging (97.8%). The median disease-free interval before surgical salvage was 14.5 months. Of the 46 patients that underwent salvage surgery, 5 (10.86%) underwent palliative surgery, and 41 (89.1%) curative; with hysterectomy, simple or radical, in 48.7%; isolated lymphadenectomy, pelvic and/or retroperitoneal, in 21.9%; and pelvic exenteration in 29.2%. Overall surgical morbidity and mortality were 30.4% and 6.5%, respectively. In 41.5% of surgical specimens, there were no evidence of residual malignancy. In the last follow-up, we observed that 65.2% of the patients were alive and 52.1% were alive and without evidence of disease. The 2-year disease-free survival and overall survival were 66.3% and 55.2%, respectively. **CONCLUSION:** Surgical salvage of patients with cervical cancer who developed primary treatment failure is feasible, especially when it occurs in the central pelvic region or isolated lymph node, with acceptable morbidity and mortality. Less radical surgeries than pelvic exenteration have lower complication rates and better disease-free survival.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms, Neoplasm Recurrence Local, Surgical Oncology, Pelvic Exenteration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global	22
Figura 2	Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo o resultado histopatológico do espécime cirúrgico	23
Figura 3	Curva de sobrevida global de acordo com a falha do tratamento	24
Figura 4	Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com complicações cirúrgicas	25
Figura 5	Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com grupos de estadiamento: Estadio I/II e Estadio III/IV)	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estadiamento clínico do câncer de colo uterino (FIGO 2018).....	2
Tabela 2	Características clínico-patológicas da apresentação inicial e tratamento primário.....	12
Tabela 3	Avaliação da falha do tratamento primário e período livre de doença	14
Tabela 4	Avaliação do tratamento de resgate cirúrgico e seguimento.....	16
Tabela 5	Cirurgia de resgate agrupada por tipo	17
Tabela 6	Características dos pacientes sem evidência de doença no espécime cirúrgico	18
Tabela 7	Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em 2 anos	19
Tabela 8	Perfil dos pacientes com recidiva submetidos a resgate cirúrgico curativo..	20
Tabela 9	Análise das pacientes agrupadas por estágio: I/II x III/IV	21
Tabela 10	Correlação dos artigos científicos quanto a casuística, tipo de falha de tratamento, cirurgia de resgate e morbimortalidade.....	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EC	Estadiamento Clínico
EPA	Exenteração Pélvica Anterior
EPP	Exenteração Pélvica Posterior
EPT	Exenteração Pélvica Total
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	<i>Human Papilloma Vírus</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ILV	Invasão Linfovascular
ISC	Infecção do sítio cirúrgico
LACC	<i>Laparoscopic Approach Cervical Cancer</i>
LHP	Laudo Histopatológico
MS	Ministério da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SG	Sobrevida Global
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia.....	1
1.2	Doença Inicial.....	1
1.3	Tratamento Doença localmente avançada	3
1.4	Falha do Tratamento inicial	3
1.5	Tratamento da Recorrência/persistência.....	5
1.6	Hipótese do Estudo	6
1.7	Justificativa	6
2	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivo Geral	7
2.2	Objetivos Específicos	7
3	MATERIAIS E MÉTODOS	8
3.1	Tipo de Estudo	8
3.2	Local do Estudo	8
3.3	População e Período do Estudo	8
3.4	Critérios de Inclusão	8
3.5	Critérios de Exclusão.....	9
3.6	Variáveis do Estudo.....	9
3.6.1	Variáveis sociodemográficas	9
3.6.2	Variáveis clínicas.....	9
3.6.3	Variáveis cirúrgicas	9
3.6.4	Variáveis patológicas do espécime cirúrgico	9
3.7	Coleta de Dados.....	9
3.8	Análise Estatística.....	9
4	RESULTADOS	11
4.1	Avaliação das características clínico-patológicas da apresentação inicial e tratamento primário	11

4.2	Avaliação da falha do tratamento primário e período livre de doença	13
4.3	Avaliação do tratamento de resgate cirúrgico e morbimortalidade	14
4.4	Análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença	18
5	DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÃO	32
7	REFERÊNCIAS.....	33

ANEXO

Anexo 1 Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Protocolo de coletas de dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer do colo uterino é a 10ª neoplasia mais comum no mundo, com quase 0,6 milhões de casos e 0,3 milhões de mortes por ano continua a constituir um grande problema de saúde pública, sendo a quarta causa mais comum de incidência e mortalidade por câncer em mulheres em todo o mundo. Aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical ocorrem em países menos desenvolvidos, onde o risco de morte é três vezes maior ¹.

No Brasil é a mais frequente neoplasia genital feminina com estimativa de 16.590 novos casos anuais para o triênio 2020-2022, correspondendo um risco estimado de 15,43 casos novos a cada 100 mil mulheres ². Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo uterino representa 8,1% das neoplasias femininas, ocupa a primeira posição na região Norte, a segunda nas regiões Nordeste e Centro-oeste, quarta e quinta posição nas regiões Sul e Sudeste, respectivamente. Em território nacional ocorreram, em 2017, 6.385 óbitos devido ao câncer do colo uterino, risco equivalente a 6,17/100 mil mulheres ².

Em geral, acomete mulheres de 35 a 39 anos, cujos principais fatores de risco incluem infecção pelo HPV de alto risco, tabagismo e imunossupressão ³. Os principais tipos histológicos consistem em carcinoma de células escamosas (85-90%) e adenocarcinoma (10-15%) ⁴. Nos países desenvolvidos, presume-se que o declínio substancial na incidência e mortalidade do carcinoma de células escamosas do colo do útero seja o resultado do rastreamento eficaz, embora existam disparidades raciais, étnicas e geográficas ⁵. No entanto, o adenocarcinoma do colo do útero aumentou nas últimas 3 décadas, provavelmente porque os métodos de rastreamento com citologia cervical são menos eficazes para o adenocarcinoma. Rastreamento com métodos que usam o teste de HPV podem aumentar a detecção de adenocarcinoma. A vacinação com vacinas contra o HPV tem impacto na diminuição da incidência do câncer do colo uterino ⁶.

1.2 DOENÇA INICIAL

O tratamento desta patologia baseia-se no estadiamento clínico (EC) (Tabela 1). Pacientes com tumores limitados ao colo uterino (EC I), consideradas em estadios precoces,

são habitualmente tratadas com procedimentos cirúrgicos, com as opções de conização, histerectomia extrafascial (EC IA1), traquelectomia ou histerectomia radical associado a linfadenectomia (EC IA2 ou IB1-2) ⁶. Embora ainda haja dúvidas sobre o uso das técnicas minimamente invasivas, os dados do LACC *trial* concluem que a cirurgia aberta deve ser considerada o padrão de tratamento neste cenário ⁷. A depender de fatores prognósticos baseados na análise anatomopatológica do espécime cirúrgico poderão ser indicados radioterapia ou radioquimioterapia ⁶.

Tabela 1 – Estadiamento clínico do câncer de colo uterino (FIGO ⁸)

Estadio	Descrição
I	O carcinoma é estritamente confinado ao colo uterino (extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão ≤ 5 mm
IA1	Medida da invasão estromal ≤ 3 mm em profundidade
IA2	Medida da invasão estromal >3 mm e ≤ 5 mm em profundidade
IB	Carcinoma invasivo com medida da maior invasão >5 mm (maior que estadio IA), lesão limitada ao colo uterino
IB1	Carcinoma invasivo >5 mm de profundidade de invasão estromal, e ≤ 2 cm na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasivo >2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo >4 cm na maior dimensão
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estende para o terço inferior da vagina ou para parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo ≤ 4 cm em maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo >4 cm em maior dimensão
IIB	Com envolvimento parametrial, mas não até parede pélvica
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou estende-se até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento renal e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja por outra causa conhecida)
IIIC	Envolvimento dos linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos apenas
IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos
IV	O carcinoma estende-se para além da pélvis verdadeira ou envolve (comprovadamente por biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. (Um edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja atribuído ao Estadio IV)
IVA	Metástase para órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Metástase à distância

1.3 TRATAMENTO DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA

Aproximadamente 60% das pacientes com neoplasia do colo uterino no Brasil fazem seu diagnóstico em fases localmente avançadas e desta forma não são candidatas a tratamento cirúrgico⁹. De acordo com várias diretrizes que norteiam o tratamento desta patologia, dentre elas a *National Comprehensive Cancer Network – NCCN*, o tratamento padrão para o estadio localmente avançado (EC: IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC e IVA) (Tabela 1), independente do subtipo histológico, consiste na associação da radioterapia (RT) e quimioterapia (QT). Nas duas últimas décadas este tratamento com radioterapia, externa e braquiterapia, em conjunto com quimioterapia a base de platina tem produzido uma melhora substancial na sobrevida global e controle de recorrência à distância⁶.

Em geral, o tratamento primário do câncer do colo uterino (cirurgia ou radioquimioterapia exclusiva) tem uma sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 80 a 95% em estágio inicial (EC I)¹¹ e de 50 a 70% em estágio localmente avançado¹². A vigilância após terapia curativa primária é recomendada com objetivo principal de detecção precoce das recorrências, o que possibilita terapias de resgates com maiores taxas de sobrevida¹³.

1.4 FALHA DO TRATAMENTO INICIAL

Cerca de 30% dos pacientes evoluirão com falha no tratamento, persistência ou recorrência, com sobrevida em 5 anos de entre 3,2 a 13%¹⁴. O risco desta falha aumenta com o estadio inicial mais avançado. Segundo Muram et al.¹⁵ e Quinn et al.¹⁶ após análise de 322 mulheres submetidas à radioterapia para a doença no estágio IB2, IIA, IIB, III e IVA, evidenciou taxas de falha de 10, 17, 23, 42 e 74% respectivamente. Boers et al.¹⁷ relataram uma taxa de persistência de doença de 24% e 27% de recorrência em sua série. Já Zanini et al.¹⁰ em sua casuística evidenciaram 50,3% de recidiva. A maioria das recorrências ocorrem entre 18 a 24 meses do seguimento¹⁸.

Estudos retrospectivos relataram que os sítios anatômicos de recorrências mais frequentes são o pélvico central (cúpula vaginal ou pelve sem envolvimento da parede lateral) - 22 a 56%; parede pélvica lateral - 28 a 37%, metástases à distância ou múltiplos locais de recorrência - 15 a 41%¹⁶ e o tempo mediano para recidiva variou de 7 a 36 meses após o tratamento primário^{19,20}.

O diagnóstico de falência do tratamento, seja persistência (≤ 6 meses do término do tratamento) ou recorrência de doença (> 6 meses do término do tratamento) ²¹, pode ser clínico (exame físico ou exame de imagem) ou citohistopatológico ²⁰, com biópsias realizadas preferencialmente entre 8 a 10 semanas após o término do tratamento primário ou no momento da suspeita da recorrência, esta muitas vezes dificultada em virtude de estenoses do canal vaginal consequentes ao tratamento radioterápico. Mesmo com este diagnóstico de doença em atividade, cerca de 28% dos pacientes submetidos a resgate cirúrgico não apresentam doença em atividade no espécime cirúrgico ¹⁷.

Exames de imagem são utilizados com o objetivo de identificar pacientes com recorrência da doença ainda em fases assintomáticas, de forma precoce, o que pode impactar no prognóstico quando submetidas ao tratamento de resgate adequado ^{13,20}. Alguns estudos têm mostrado o importante papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) neste diagnóstico precoce. Hu ²² em sua casuística evidenciou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 81% do PET-CT na detecção do câncer recorrente. Diretrizes internacionais ⁶ recomendam em pacientes com estágio II ou maior realizar PET-CT de 3 a 6 meses após o término do tratamento primário, no entanto esta ainda não é a realidade de muitos serviços brasileiros por se tratar de um exame com alto custo.

Um estudo brasileiro publicado recentemente ²³ conclui que o PET-CT é superior a outros exames de imagem (tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)) no diagnóstico de comprometimento linfonodal, recidiva local e pesquisa de lesões metastáticas, e recomenda a inclusão deste como ferramenta diagnóstica.

Por sua superioridade o PET-CT deve ser a primeira técnica de imagem usada para descartar a presença de doença extrapélvica, o que vai impactar na decisão terapêutica. Metástases à distância, na maioria dos casos, excluem a chance de cura ²⁴. Entretanto, em caso selecionados de metástase únicas e factíveis de ressecção completa o resgate cirúrgico poderia ser aventado ²⁵.

A TC ou a RNM têm uma menor acurácia no diagnóstico precoce da recorrência quando comparado ao PET-CT, ficando mais indicado para a avaliação nos pacientes sintomáticos ou no planejamento para o resgate cirúrgico ²⁶. A ressonância magnética é superior à TC para delinear tumor residual ou recorrente, pois fornece contraste superior dos tecidos de partes moles. A RNM pode ser mais precisa do que a TC para avaliar a invasão tumoral da bexiga e reto, o tumor residual apresenta alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2, semelhante ao tumor primário correspondente. Em pacientes que receberam radioterapia, a distinção entre fibrose por radiação e tumor recorrente pode ser difícil e a biópsia pode ser

necessária. Estudos recentes indicam que a RNM ponderada em T1 com contraste dinâmico pode ser útil para fazer essa importante distinção, com acurácia de 82% a 83%. Além disso, a imagem de RNM em série ou de acompanhamento é útil para distinguir a doença recorrente da fibrose induzida por radiação, uma vez que se espera que esta última permaneça estável ou diminua ao longo do tempo ²⁷.

1.5 TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA/PERSISTÊNCIA

Para mulheres que apresentam persistência ou recidiva local central, confinadas ao colo do útero ou vagina, a depender do tratamento prévio da paciente, o resgate cirúrgico completo e com margens cirúrgicas microscópicas livres (R0) direcionado ao local da recorrência tem se mostrado benéfico no controle local da doença ^{24,28}. A análise histopatológica destes espécimes tem fornecido informações prognósticas destes pacientes, diferenciando daqueles que realmente se beneficiam desta abordagem cirúrgica ²⁹.

As pacientes que mais provavelmente se beneficiam de resgate cirúrgico são as que apresentam: recorrência pélvica central sem fixação da parede lateral ou hidronefrose associada; intervalo livre de doença longo; tamanho tumoral da recidiva <3cm ^{30,31}. As opções cirúrgicas incluem histerectomia (se lesões <2cm), ou exenteração pélvica, (lesões > 2cm ou se extensão para órgãos contíguos) ³², em pacientes que receberam radioterapia anterior ou com invasão de órgãos adjacentes. Outra opção é RT naqueles que não receberam irradiação prévia ou não são candidatas a tratamento cirúrgico.

A morbidade neste cenário de resgate cirúrgico de pós-radioquimioterapia não é desprezível, variando de 42% a 76,5% (Tabela 9), principalmente quando submetidos a cirurgias radicais ³³. Entretanto melhores resultados de sobrevida em 5 anos estão sendo obtidos nas últimas décadas devido principalmente aos avanços nas técnicas cirúrgicas, cuidados pós-operatórios mais intensivos e uma melhor definição dos critérios de seleção dos pacientes, facilitada pela disponibilidade de novas técnicas diagnósticas ²⁴.

A sobrevida a longo prazo está associada diretamente a ressecção completa do tumor e ao tempo decorrente entre o tratamento inicial (radioterapia/radioquimioterapia) e a exenteração (quando acima de 2 anos, melhor sobrevida pós-resgate). A sobrevida nas pacientes que se submetem a resgate cirúrgico varia de 30 a 40% ³¹. Mulheres que já foram tratadas com RT e que não são candidatas à ressecção cirúrgica devem receber quimioterapia sistêmica. A abordagem para esses pacientes é idêntica ao tratamento de mulheres com doença metastática

O tratamento da doença metastática recidivada depende da extensão da doença na apresentação. Para pacientes com doença metastática limitada (ou seja, doença linfonodal para-aórtica ou metástase pulmonar isolada), o tratamento pode ser direcionado para a área de recorrência usando RT ou, em casos selecionados, uma abordagem cirúrgica ²⁵. No entanto, para mulheres com doença mais extensa, o tratamento sistêmico passa a ser a opção de tratamento com caráter paliativo ¹⁴.

1.6 HIPÓTESE DO ESTUDO

Pacientes com evidência clínica de falência do tratamento inicial, seja persistência ou recorrência, têm benefício potencial do tratamento cirúrgico para resgate com intenção curativa e com morbidade e mortalidade aceitáveis.

1.7 JUSTIFICATIVA

O tratamento cirúrgico do câncer do colo uterino após persistência ou recidiva de doença localmente avançada ainda é tema importante na literatura e dados de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento ainda são escassos. Desta forma, a caracterização das pacientes com câncer do colo uterino em um centro terciário da região nordeste brasileira pode contribuir para o melhor entendimento e tratamento desse grupo de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil das pacientes que evoluíram com falha do tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado, seja persistência ou recidiva local, e que foram submetidas ao tratamento cirúrgico de resgate.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar os achados clínicos pré-operatórios e o resultado anatomopatológico do espécime cirúrgico das pacientes submetidas ao resgate cirúrgico.
- b) Avaliar as características das pacientes submetidas a resgate cirúrgico que apresentaram ausência de neoplasia no espécime cirúrgico.
- c) Analisar a morbidade e mortalidade do tratamento cirúrgico de resgate.
- d) Avaliar a sobrevida global e sobrevida livre de doença.
- e) Caracterizar os fatores clínicos e patológicos relacionados às sobrevidas global e livre de doença.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center, número do Parecer: 3.760.290 (Anexo 1).

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal e retrospectivo.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, um hospital de alta complexidade com 466 leitos, desses 85 leitos são exclusivamente para pacientes oncológicos atendidos pelo SUS. Trata-se de um centro terciário de câncer que faz entre 1900 a 2100 atendimentos/mês.

3.3 POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO

Foram incluídos os prontuários das pacientes portadoras de neoplasia invasora do colo uterino atendidas da Santa Casa de Maceió, que evoluíram com falha do tratamento e foram levadas a cirurgia de resgate, considerando-se o período entre março de 2013 a dezembro de 2020.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Portadoras do câncer do colo uterino localmente avançado ($EC \geq IB3$, FIGO 2018) ou IB2 (FIGO 2009), que foram tratados com cirurgia ou radioterapia, concomitante ou não à quimioterapia, que evoluíram com falha do tratamento primário, seja persistência ou recorrência da doença, e que foram submetidas a tratamento cirúrgico de resgate, em caráter curativo ou paliativo.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os prontuários com preenchimento incompleto que impossibilitaram a coleta das variáveis, bem como as perdas de seguimento.

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.6.1 Variáveis sociodemográficas

Idade, raça e procedência.

3.6.2 Variáveis clínicas

Tipo histológico, grau de diferenciação, invasão linfovascular, tamanho tumoral inicial, estadiamento FIGO, tratamento inicial realizado, intervalo livre de doença nos casos de recorrência, método diagnóstico da falha do tratamento, local da recidiva.

3.6.3 Variáveis cirúrgicas

Cirurgia realizada, tipo de reconstrução urinária, complicações pós-operatórias.

3.6.4 Variáveis patológicas do espécime cirúrgico

Tipo histológico, ausência de neoplasia, margens cirúrgicas.

3.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados pelo Sistema MV PEP, prontuário eletrônico e sistema de digitalização dos prontuários físicos utilizado na Santa Casa de Maceió, e anotados em uma ficha de protocolo específica (Anexo 1). Após a coleta, foi gerada uma planilha eletrônica no Microsoft Excel.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas como número e porcentagem. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para os cálculos de probabilidade de sobrevida

global e livre de doença em 2 anos. A data da cirurgia de resgate foi considerada como o momento inicial do seguimento. Para o cálculo da sobrevida livre de doença foi considerado a data da cirurgia de resgate até a data da recorrência. Para o cálculo da sobrevida global foi considerado o momento do resgate cirúrgico à data do óbito ou última consulta. Foi classificado como censura o caso em que não se registrou óbito ou recorrência e, nesta situação, o momento final da análise correspondeu a data da última informação clínica. A comparação das curvas de sobrevida das variáveis foi realizada pelo teste de log-rank. Não foi realizada análise multivariada devido ao pequeno número total de casos e eventos. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo para todas as comparações.

Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS® (*Statistical Package for Social Science*), versão 22.0 (SPSS®, Inc, Chicago, IL).

4 RESULTADOS

Os dados de 46 pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado que evoluíram com falha ao tratamento inicial, persistência ou recidiva, submetidas à resgate cirúrgico na Santa Casa de Maceió foram revisados retrospectivamente.

4.1 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DA APRESENTAÇÃO INICIAL E TRATAMENTO PRIMÁRIO

A idade mediana encontrada foi de 47,5 anos, variando de 26 a 69 anos. A maioria das pacientes eram da raça parda (76,1%). Em igual proporção (50%) os pacientes foram procedentes tanto da capital do estado, Maceió, assim como das cidades do interior de Alagoas.

Quanto à histologia, teve o predomínio do carcinoma de células escamosas (89,1%, n=41), seguido do adenocarcinoma com 8,7% (n=4) dos casos. De acordo com o grau de diferenciação 41,3% (n=19) correspondiam ao Grau 2, 41,3% (n=19) Grau 3/4, 8,7% (n=4) Grau 1 e 8,7% (n=4) não foi determinado. Dos 46 casos em estudo apenas 16 (34,8%) apresentavam a informação sobre o status da invasão linfovascular (ILV) no laudo histopatológico, sendo que em 5 casos (10,9%) tinham a presença de ILV.

A maioria das pacientes (58,7%, n=27) apresentava ao diagnóstico inicial, um tamanho tumoral entre 4 e 6cm e 23,9% (n=11) eram > 6cm. Conforme a classificação do estadiamento da FIGO 2018 ⁸, o Estadio IIIB foi o mais prevalente com 37% (n=17) dos casos, seguido do Estadio IIB (23,9%, n=11) e o IVA (13%) (n=6).

Das pacientes em estudo quase 68% (n=31) fizeram inicialmente o tratamento padrão que inclui radioterapia com quimioterapia concomitante seguido de braquiterapia, 10,8% (n=5) fizeram radioterapia externa associada apenas a quimioterapia ou a braquiterapia, pois não toleraram o tratamento completo, e 19,5% (n=9) fizeram o tratamento cirúrgico inicial inadequado em outro serviço, seguido por complementação com o tratamento com radioterapia e quimioterapia concomitante. De qualquer forma, 97,8% pacientes receberam radioterapia pélvica em seu tratamento primário e apenas uma paciente (2,2%) fora submetida a histerectomia radical sem adjuvância.

Tabela 2 – Características clínico-patológicas da apresentação inicial e tratamento primário.

Variáveis		n	Freq. (%)
Número de pacientes		46	100%
Idade, anos	Mediana 47,5 (26-69)		
Raça	Branca	6	13%
	Parda	35	76,1%
	Negra	5	10,9%
Procedência	Capital	23	50%
	Interior	23	50%
Histologia	Carcinoma de células escamosas	41	89,1%
	Adenocarcinoma	4	8,7%
	Neoplasia maligna indiferenciada	1	2,2%
Grau histológico	G1	4	8,7%
	G2	19	41,3%
	G3/4	19	41,3%
	GX	4	8,7%
Invasão linfovascular	Ausente	11	23,9%
	Presente	5	10,9%
	Não relatado	30	65,2%
Tamanho tumoral	<4 cm	7	15,2%
	4-6 cm	27	58,7%
	> 6 cm	11	23,9%
	Não relatado	1	2,2%
Estadiamento FIGO	IB1	3	6,5%
	IB3	2	4,3%
	IIA	3	6,5%
	IIB	11	23,9%
	IIIA	3	6,5%
	IIIB	17	37%
	IIIC1	1	2,2%
	IVA	6	13%
Tratamento inicial	RT + QT + BQT	31	67,4%
	Histerectomia + RT + QT/BQT	9	19,5%
	RT + QT/BQT	5	10,8%
	Histerectomia radical	1	2,2%

Legenda: RT: radioterapia; QT: quimioterapia; BQT: braquiterapia.

4.2 AVALIAÇÃO DA FALHA DO TRATAMENTO PRIMÁRIO E PERÍODO LIVRE DE DOENÇA

Das 46 pacientes analisadas que evoluíram com falha ao tratamento inicial e que tiveram indicação de resgate cirúrgico, 43,5% (n=20) apresentaram persistência de doença, e 56,5% (n=26) evoluíram com recidiva da lesão, ou seja, apresentaram sinais clínicos de doença 6 meses após o término do tratamento primário. O sítio anatômico mais comum da falha do tratamento foi o colo uterino/útero, em 63% (n=29) dos casos, seguido de linfonodos retroperitoneais, em 13% (n=6). A recidiva central ocorreu em 73,8% (n=34), sendo 63% (n=29) no colo uterino/útero, 6,5% (n=3) na vagina e 4,3% (n=2) na bexiga.

Todas as pacientes foram submetidas aos exames de colpocitologia oncótica e colposcopia com biópsia do colo uterino, quando factível, para a documentação da falha do tratamento, no entanto, 84,8% (n=39) delas apresentaram resultados negativos.

A grande maioria do diagnóstico da falha do tratamento foi realizada através de exames de imagem, principalmente pela ressonância magnética da pelve, em 97,8% (n=45) dos casos, que se mostrava com alterações sugestivas de doença em atividade, como alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2. Estas pacientes foram levadas ao resgate cirúrgico mesmo sem a confirmação histológica da persistência/recidiva, em virtude principalmente da impossibilidade da realização desta biópsia devido há alguns fatores, como a estenose vaginal pós-radioterapia ou ainda risco de perfuração de estruturas adjacentes com a abordagem percutânea.

A partir do ano de 2016 tivemos a disponibilidade de realizar exame de PET-CT nas pacientes do estudo, e 23 (50%) o fizeram. Das pacientes que foram submetidas ao PET-CT apenas 03 apresentaram resultado negativo para tumor viável, todos os demais foram positivos.

Quanto a efetividade dos exames diagnósticos observamos que das 45 pacientes que fizeram RNM pélvica com resultado positivo para tumor viável, 17 não apresentaram evidência de doença no espécime cirúrgico, ou seja, a RNM pélvica teve 37% de falso-positivo. Já as que fizeram PET-CT com resultado positivo (n=20), 03 casos, sendo 01 caso de persistência e 2 de recidiva, não apresentaram doença em atividade no resultado anatomopatológico final, sendo 15% de falso-positivo. E as que tiveram um PET-CT negativo (n=3), 01 apresentou doença residual, 33% de falso-negativo.

O intervalo livre de doença entre o término do tratamento primário e a recidiva da lesão teve uma mediana de 14,5 meses.

Tabela 3 – Avaliação da falha do tratamento primário e período livre de doença.

Variáveis		n	Freq. (%)
Tipo de falha do tratamento	Persistência	20	43,5%
	Recidiva	26	56,5%
Sítio anatômico	Colo uterino/Útero	29	63,0%
	Vagina	3	6,5%
	Bexiga	2	4,3%
	Linfonodos retroperitoneais	6	13,0%
	Linfonodos pélvicos	5	10,9%
	Linfonodo inguinal	1	2,2%
Diagnóstico imagem	TC pélvica	1	2,2%
	RNM pélvica	45	97,8%
Diagnóstico cito/histológico	Sim - citológico	3	6,5%
	Sim - histológico	4	8,7%
	Não	39	84,8%
PET-CT	Não	23	50%
	Sim	23	50%
PET-CT (+)	Sim	20	86,9%
	Não	3	13,1%
Intervalo livre de doença, meses	Mediana 14,5 (7-168)		

Legenda: PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética

4.3 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE RESGATE CIRÚRGICO E MORBIMORTALIDADE

As pacientes foram submetidas ao resgate cirúrgico direcionado para o sítio anatômico da falha do tratamento. Vários tipos de cirurgias foram realizados, desde histerectomia, simples ou radical, linfadenectomias, pélvicas ou retroperitoneais, até mesmo exenterações pélvicas, anterior, posterior ou total.

Das 46 pacientes, 41 (89,1%) foram submetidas a cirurgia com caráter curativo e 5 (10,9%), por mudança intraoperatória, foram submetidas a cirurgia paliativa. No grupo de pacientes submetidas a resgate cirúrgico com finalidade curativa, foi realizada histerectomia, simples ou radical, em 48,7% (n=20), linfadenectomia isolada, pélvica e/ou retroperitoneal, em 21,9% (n=9), e exenteração pélvica em 29,2% dos casos (n=12) (Tabela 4). Já no grupo de cirurgia paliativa 3 pacientes (60%) foram submetidas a derivação urinária, sendo 2 casos de

reimplante de ureter e 1 caso de colostomia úmida em alça; e 2 pacientes (40%) foram submetidas a apenas biópsia tumoral (Tabela 4).

Em 43,4% (n=20) dos casos foram necessários a ressecção de alguma estrutura do trato urinário (bexiga ou ureter) com consequente reconstrução: 17,4% (n=8) dos casos com reimplante ureteral (uni ou bilateral), 15,2% (n=7) dos casos com derivação urinária com conduto ileal, e 10,9% (n=5) dos casos foram submetidos a confecção colostomia úmida em alça (Tabela 4).

A morbidade cirúrgica desta casuística, considerada a taxa de complicação em até 30 dias de pós-operatório, foi de 30,4% (n=14). De acordo com a classificação de Clavien-Dindo³⁴, as complicações mais frequentes foram Grau II e IIIb, ambas em 6 casos. Obtivemos 6 casos de fistula urinária (13%), 1 caso de fistula urinária e fecal (2,2%) e 4 casos de infecção do sítio cirúrgico (ISC) (8,6%). A taxa de complicação cirúrgica foi maior no grupo de pacientes submetidos a exenteração pélvica (Tabela 5). A mortalidade cirúrgica foi de 6,5% (n=3), sendo 2 submetidos a cirurgia curativa e 1 a cirurgia considerada paliativa.

Tabela 4 – Avaliação do tratamento de resgate cirúrgico e seguimento.

Variáveis	n	Freq. (%)
Cirurgia de resgate curativa	41	86,1%
Histerectomia simples	5	12,2%
Histerectomia simples com LPB	7	17%
Histerectomia radical	8	19,5%
Linfadenectomia pélvica e retroperitoneal	2	4,8%
Linfadenectomia retroperitoneal	5	12,2%
Linfadenectomia pélvica bilateral	2	4,8%
Exenteração pélvica anterior	5	12,2%
Exenteração pélvica total	6	14,6%
Exenteração pélvica posterior	1	2,4%
Cirurgia de resgate paliativa	5	10,9%
Irressecável com derivação urinária	3	60%
Irressecável com biópsia linfonodal	2	40%
Reconstrução urinária		
Não	26	56,5%
Reimplante de ureter	8	17,4%
Derivação urinária à Bricker	7	15,2%
Colostomia úmida em alça	5	10,9%
Complicações cirúrgicas		
Não	32	69,6%
Fístula urinária	6	13%
Infecção do sítio cirúrgico	4	8,6%
Insuficiência renal aguda	2	4,3%
Fístula urinária e fecal	1	2,2%
Abscesso abdominal	1	2,2%
Óbitos		
Cirurgia curativa	2	4,3%
Cirurgia paliativa	1	2,2%
Laudo histopatológico		
Sem evidência de doença	17	37%
Neoplasia maligna - margens livres	19	41,3%
Neoplasia maligna - margens comprometidas	10	21,7%
Seguimento - status		
Vivo	30	65,2%
Morto	16	34,8%
Doença em atividade		
Ausência	29	63%
Presença	17	37%

Legenda: LPB: linfadenectomia pélvica bilateral.

Tabela 5 – Cirurgia de resgate curativa agrupada por tipo.

Variáveis	n	Freq. (%)	Complicações	SLD meses (mediana)
Histerectomia	20	48,7%	15%	21,5
Linfadenectomia	09	21,9%	11%	9,0
Exenteração	12	29,2%	58%	8,5

Legenda: SLD: sobrevida livre de doença.

A análise histopatológica dos espécimes cirúrgicos das pacientes submetidas ao tratamento de resgate com intenção curativa (n=41), evidenciou que 58,5% (n=24/41) apresentavam neoplasia maligna em atividade, sendo 46,3% (n=19) com margens livres. No entanto, 41,5% (n=17/41) desses espécimes não apresentavam sinais inequívocos de malignidade, ou seja, estavam livres de neoplasia.

Ao analisar apenas esse grupo de pacientes sem evidência de doença no espécime cirúrgico (n=17) foi observado que todas foram submetidas a radioquimioterapia no tratamento inicial, 58,8% (n=10) apresentavam um tamanho tumoral inicial entre 4 a 6cm, 35,2% (n=06) eram inicialmente do Estadio IIB e 70,5% (n=12) não fizeram PET-CT. Das que fizeram este exame (n=05), 60% (n=03) tiveram resultado positivo para tumor viável (Tabela 6).

Tabela 6 – Características dos pacientes sem evidência de doença no espécime cirúrgico.

Variáveis		n	Freq. (%)
Tamanho tumoral inicial	<4cm	2	11,7%
	4-6cm	10	58,8%
	>6cm	4	23,5%
	NR	1	5,8%
Estadiamento	IIA	3	17,6%
	IIB	6	35,2%
	IIIB	5	29,4%
	IVA	3	17,6%
Tratamento inicial	RT + QT + BQT	15	88,3%
	QT + RT	2	11,7%
Falha do tratamento	Persistência	9	52,9%
	Recidiva	8	47,1%
Cito/histologia	Negativa	13	76,4%
	Positiva	4	23,5%
PET CT	Sim	5	29,4%
	Não	12	70,5%
PET CT +	Sim	3	60%
	Não	2	40%
Cirurgia de resgate	Histerectomia	13	76,4%
	Linfadenectomia	1	5,8%
	Exenteração	3	17,6%

Legenda: NR: não relatado; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; BQT: braquiterapia, PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons.

4.4 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

O tempo de seguimento mediano foi de 16 meses, variando de 1 a 68 meses. No último seguimento foi observado que 65,2% das pacientes estavam vivas e 52,1% estavam vivas e sem evidência de doença. A sobrevida livre de doença e sobrevida global em 2 anos foram de 66,3% e de 55,2%, respectivamente (Figura 1).

Pacientes que não tiveram complicações cirúrgicas obtiveram taxa de sobrevida livre de doença e sobrevida global em 2 anos de 76,3% e 66,4%, respectivamente, quando comparado a 0% ($p=0,014$) e 23,4% ($p=0,019$) do grupo que teve complicações cirúrgicas (Figura 4).

Dentre as variáveis estudadas, as que tiveram impacto negativo em sobrevida livre de doença foram a ausência de radioquimioterapia no tratamento inicial, presença de complicações cirúrgicas e margens cirúrgicas comprometidas. Entretanto, as que foram inicialmente tratadas com radioquimioterapia completa, que não tiveram complicações cirúrgicas e que o resultado do espécime cirúrgico era sem evidência de doença ou com margens livres, apresentaram uma melhor sobrevida livre de doença com diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

Já as pacientes sem complicações cirúrgicas e o resultado histopatológico do espécime cirúrgico era sem evidência de doença ou com margens livres apresentaram melhor sobrevida global, estatisticamente significativo (Tabela 7, Figura 2).

Quanto à falha do tratamento, não houve diferença na sobrevida livre de doença ($p=0,75$) nem na sobrevida global ($p=0,91$) quando o paciente apresentou persistência ou recidiva da doença (Figura 3) (Tabela 7).

Tabela 7 – Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em 2 anos.

Variáveis		SLD	p	SG	p
Grau histológico	G1/G2	80%	0,179	69,4%	0,197
	G3	46,3%		46,7%	
Tratamento inicial	Cirurgia	30,5%	0,003	37,5%	0,223
	Radioquimioterapia	77%		65%	
Falha ao tratamento	Persistência	71,2%	0,757	55,1%	0,914
	Recidiva	62,9%		58,3%	
Complicações cirúrgicas	Sim	0%	0,014	23,4%	0,019
	Não	76,3%		66,8%	
Margens cirúrgicas	R0	62,7%	0,009	40,6%	0,018
	R1	26,7%		0%	
	SED	82,5%		85,6%	

Legenda: **SLD:** sobrevida livre de doença; **SG:** Sobrevida global, **SED:** sem evidência de doença; **R0:** margens sem doença residual; **R1:** doença residual microscópica.

Ao avaliar apenas o grupo das pacientes com recidiva da doença e que foram submetidas ao resgate cirúrgico, observamos que as que tiveram uma recidiva pélvica central ou linfonodal retroperitoneal isolada, intervalo livre de doença > 24 meses, laudo histopatológico do espécime cirúrgico sem evidência de doença e que não tiveram complicações cirúrgicas, obtiveram maior sobrevida livre de doença (Tabela 8).

Tabela 8 – Perfil dos pacientes com recidiva submetidos a resgate cirúrgico curativo.

Variáveis		n	Freq. (%)	SLD (mediana)
Total		22	100%	
Local de recidiva	Central (colo, útero e bexiga)	13	59,0%	18 meses
	Linfonodo pélvico	3	13,6%	9 meses
	Linfonodo retroperitoneal	6	27,2%	18 meses
Intervalo livre de doença	< 12 meses	9	40,9%	14 meses
	12 – 24 meses	7	31,8%	7 meses
	> 24 meses	6	27%	15,5 meses
Laudo histopatológico	Sem evidência de doença	8	36,3%	31,5 meses
	Neoplasia maligna - margens livres	12	54,5%	6,5 meses
	Neoplasia maligna - margens comprometidas	2	9,0%	14,5 meses
Complicações	Não	19	86%	15 meses
	Sim (Fístula urinária e ISC)	3	13,6%	5 meses

Legenda: SLD: sobrevida livre de doença; ISC: infecção do sítio cirúrgico.

Agrupando as pacientes por estágio e analisando as variáveis: falha do tratamento, intuito da cirurgia, tipo de cirurgia e complicações pós-operatórias, não houveram diferenças, com significância estatística, entre os dois grupos, assim como também não houve diferença na sobrevida livre de doença e sobrevida global (Tabela 9, Figura 5).

Tabela 9 – Análise das pacientes agrupadas por estágio: I/II x III/IV.

Variáveis		Estádio	Estádio	p
		I/II	III/IV	
Falha do tratamento	Persistência	08 (17,4%)	12 (26%)	0,875
	Recidiva	11 (23,9%)	15 (32,6%)	
Intuito da cirurgia	Curativa	17 (36,9%)	24 (52,1%)	1,000
	Paliativa	2 (4,3%)	3 (6,5%)	
Tipo de cirurgia	Linfadenectomia	5 (10,8%)	4 (8,7%)	0,729
	Histerectomia	8 (17,4%)	12 (26%)	
	Exenteração	4 (8,7%)	8 (17,4%)	
Complicações	Sim	3 (6,5%)	11 (23,9%)	0,70
	Não	16 (34,7%)	16 (34,7%)	
SLD 2 anos		68,5%	52,1%	0,980
SG 2 anos		71,6%	43,9%	0,087

Legenda: SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global.

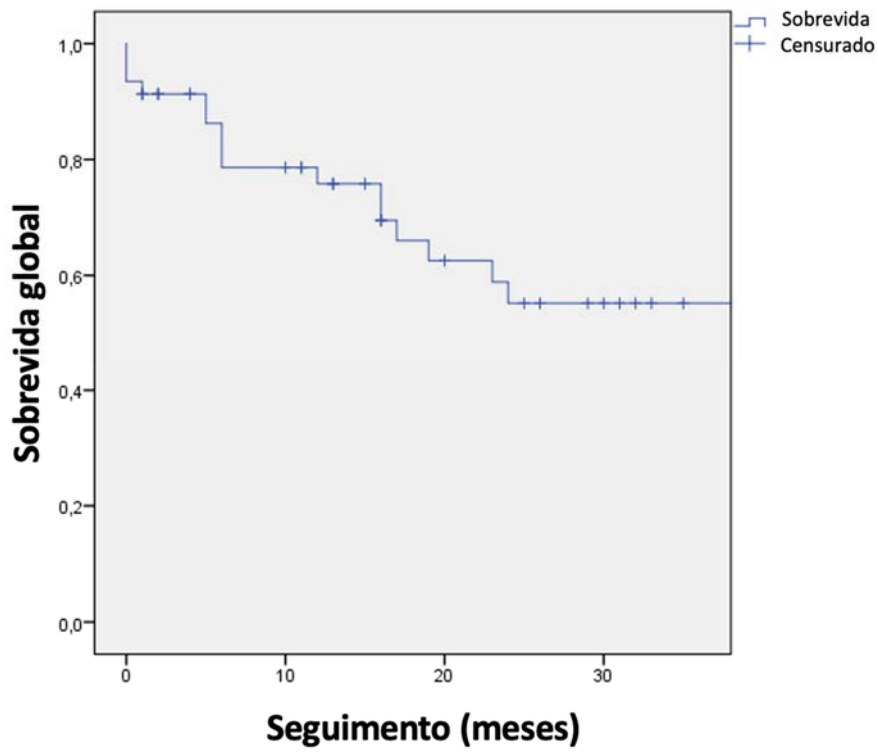
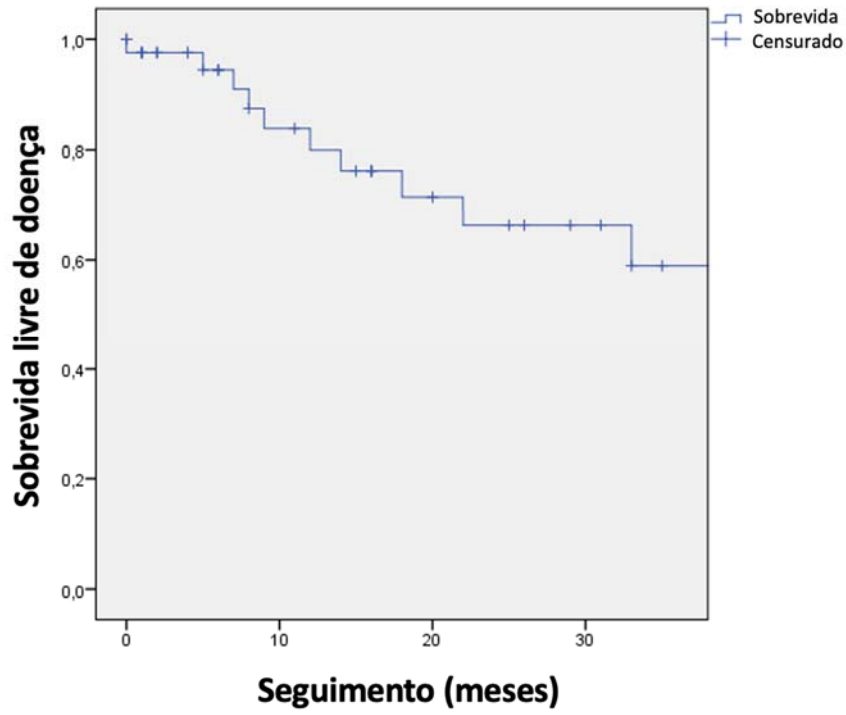


Figura 1 – Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

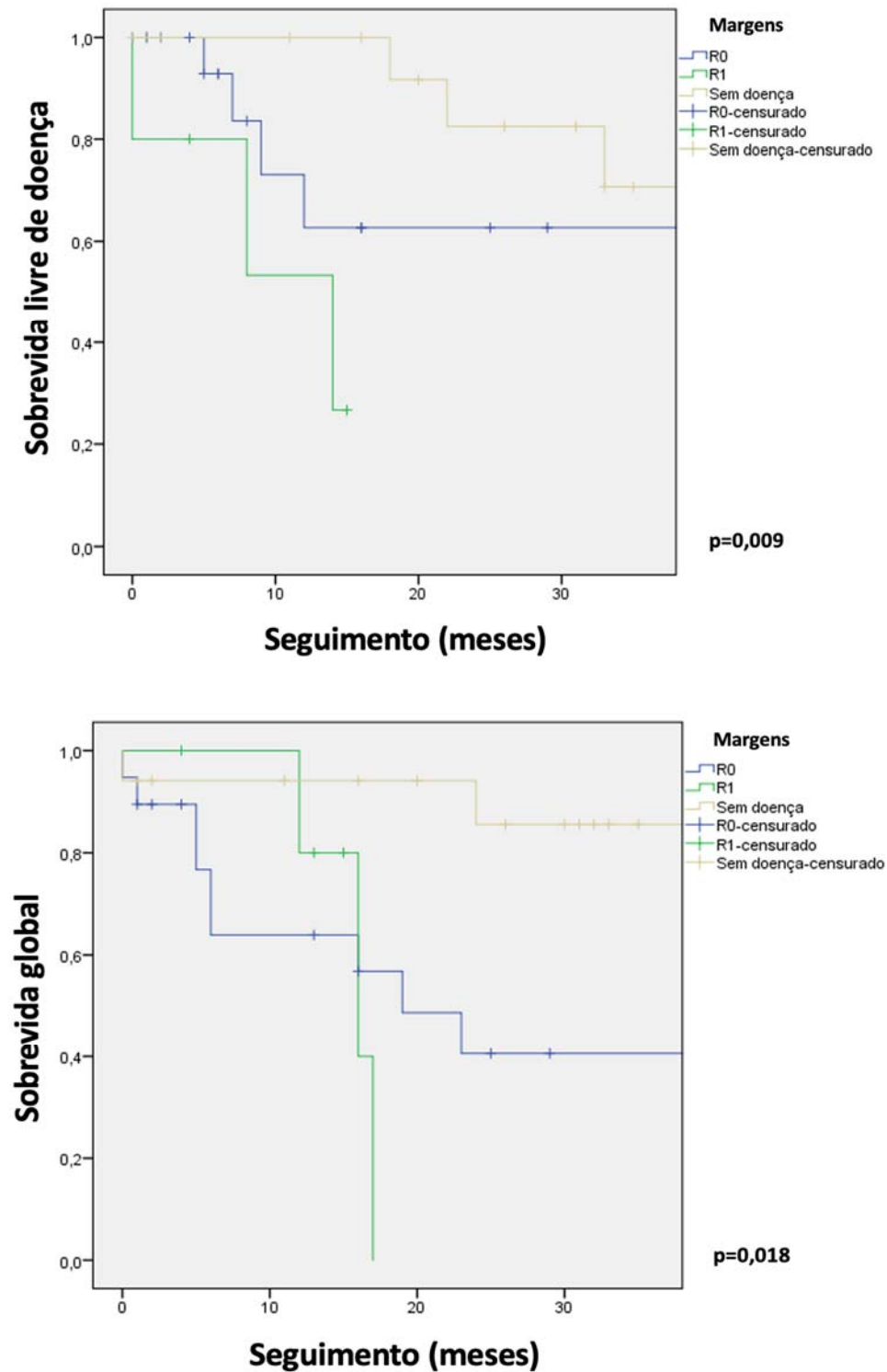


Figura 2 – Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo o resultado histopatológico do espécime cirúrgico.

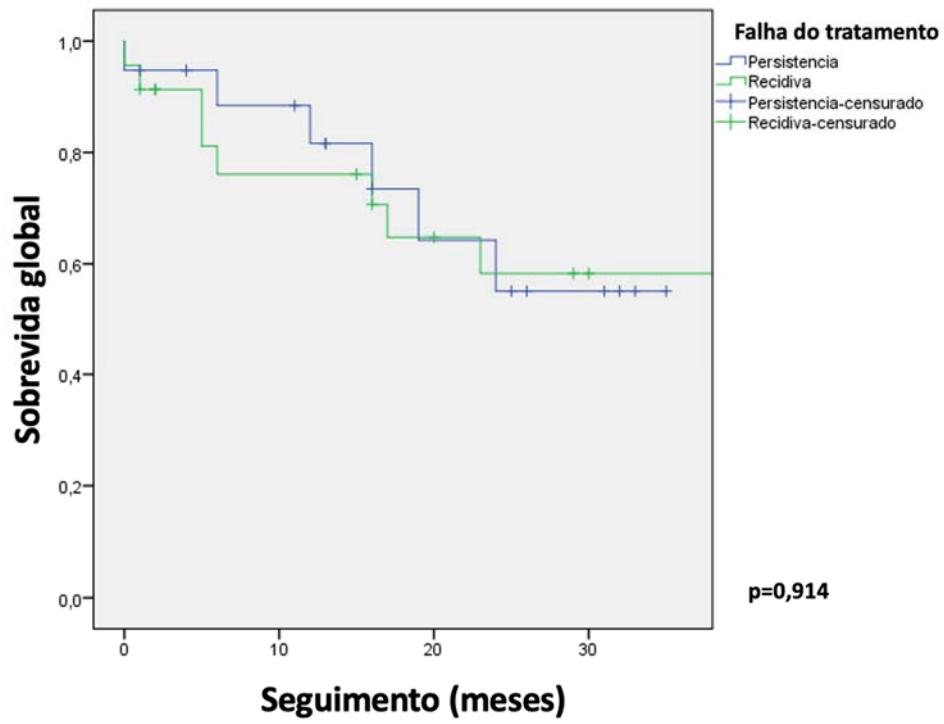


Figura 3 – Curva de sobrevida global de acordo com a falha do tratamento.

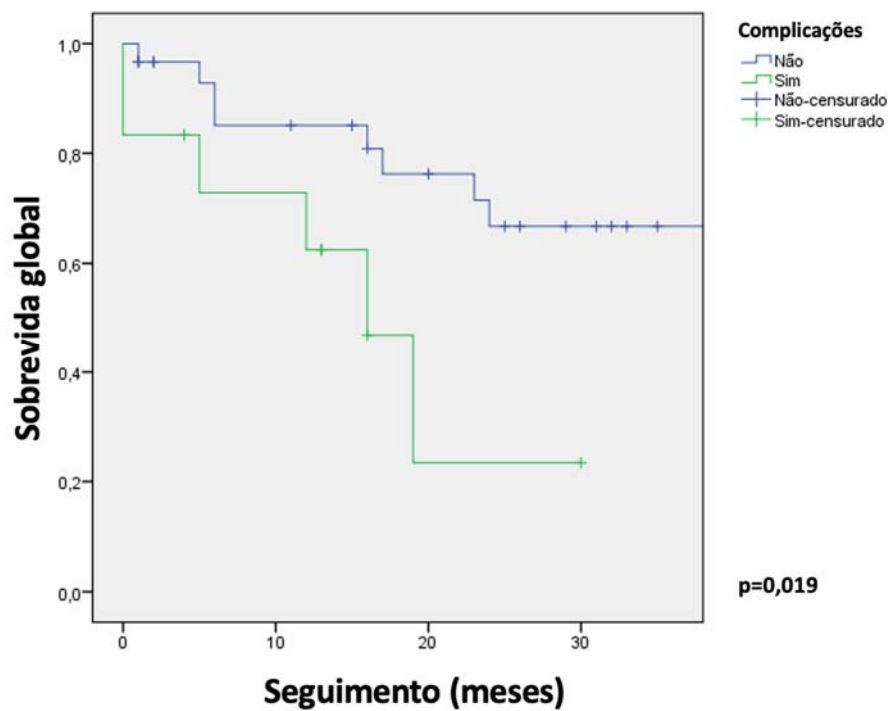
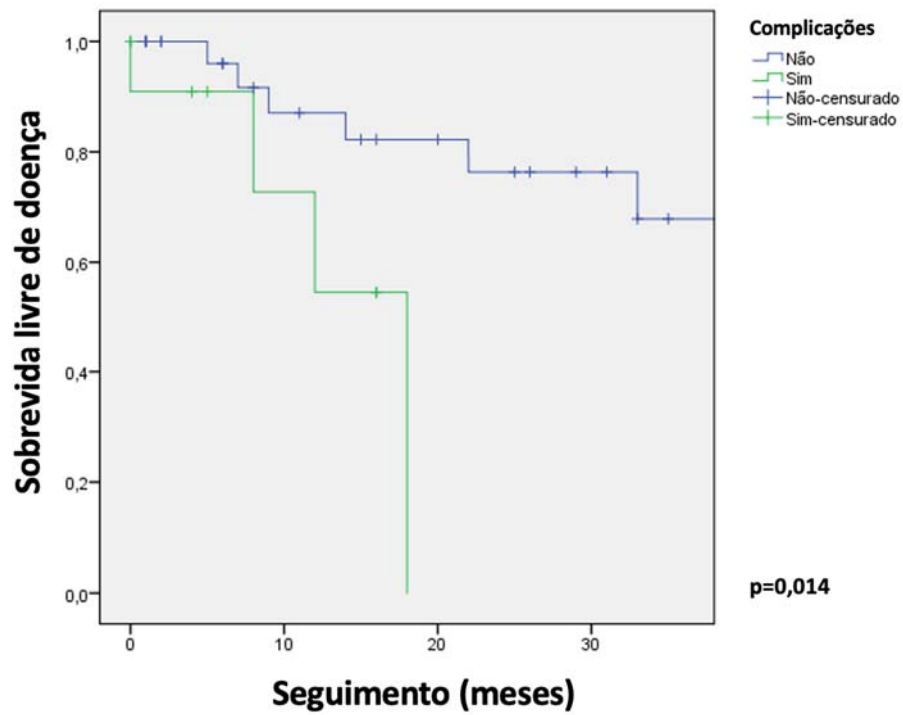


Figura 4 – Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com complicações cirúrgicas.

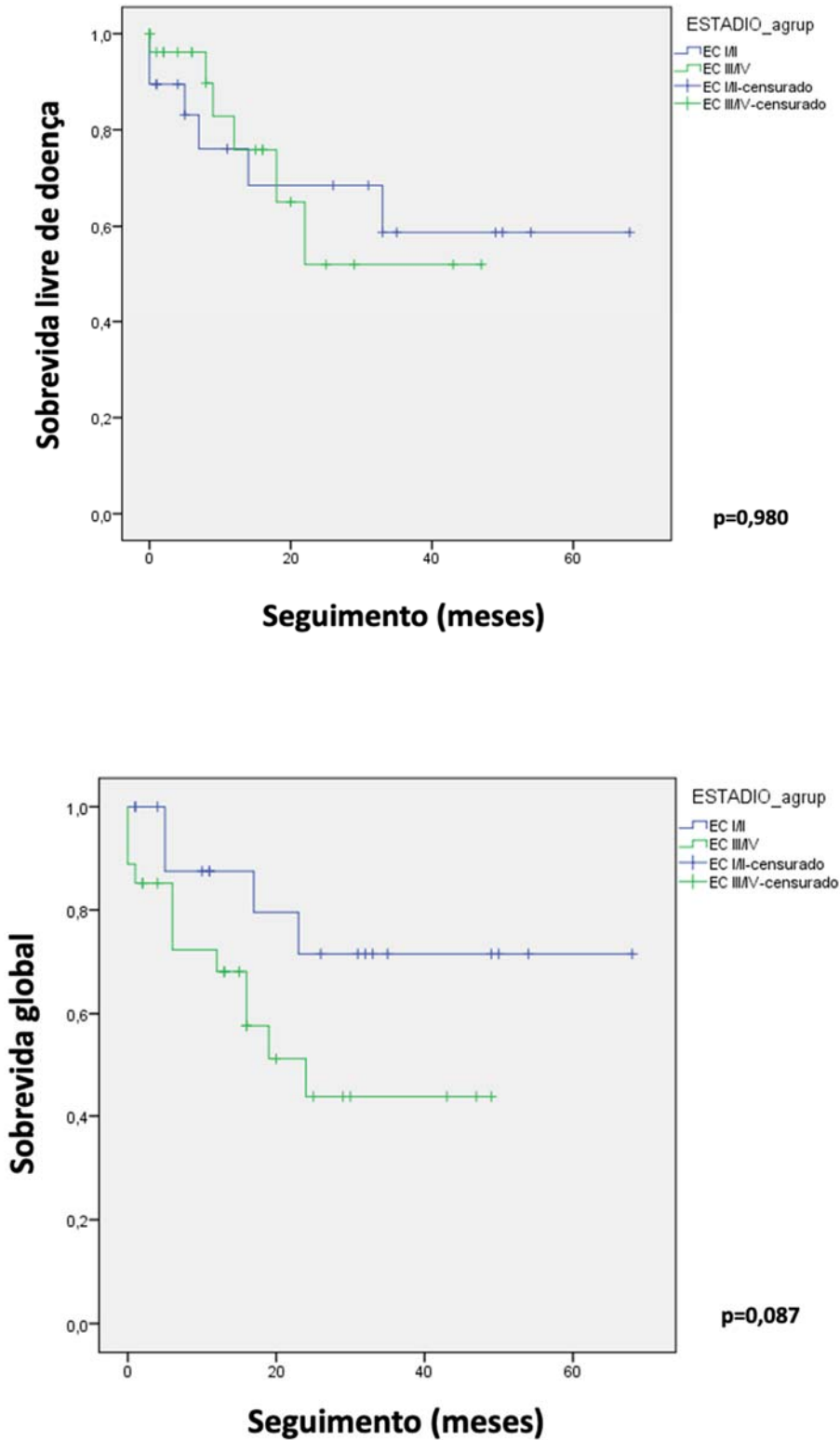


Figura 5 – Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com grupos de estadiamento: Estadio I/II e Estadio III/IV.

5 DISCUSSÃO

Durante os últimos 60 anos a cirurgia de resgate foi comprovada com sucesso em casos selecionados de câncer do colo uterino com falha de tratamento após a radioquimioterapia, obtendo taxas de sobrevida global em 5 anos superiores a 30%^{35,36}. Vários relatos trazem os benefícios desta cirurgia, apesar das casuísticas serem pequenas (Tabela 10). Em concordância com a literatura nosso trabalho traz os resultados da avaliação de 46 mulheres neste cenário que foram levadas a cirurgia.

Existem controvérsias em relação às abordagens convencionais de monitoramento com avaliação citológica e vários métodos de imagem no seguimento desses pacientes pós-tratamento primário. A duração e os cronogramas do acompanhamento diferem entre os países e instituições. De acordo com as recomendações da Society of Gynecologic Oncology (SGO), aconselhar os pacientes sobre os sinais e sintomas continua sendo um componente importante do tratamento de sobrevivência para pacientes com câncer cervical³⁷.

Em nosso serviço todas as pacientes são submetidas a exame físico, colposcopia e colpocitologia oncótica com 10-12 semanas após término do tratamento com radioquimioterapia, assim como a resposta ao tratamento é avaliada com exame de imagem, preferencialmente a RNM da pelve. As pacientes que já estão em proervação e que evoluem com sinais e sintomas de recidiva, solicitamos TC ou RNM de abdome total. Em virtude de custos, principalmente no cenário do paciente da saúde pública (Sistema Único de Saúde – SUS), nós solicitamos o PET-CT apenas nos casos que julgamos aptos para cirurgia de resgate, ou em casos em que o sítio de recidiva não foi documentado. Nas pacientes que apresentam sinais de falha do tratamento, seja com exames de imagem ou cito-histopatológico, de localização pélvica central ou linfonodal ressecável, sem sinais de metástase à distância, e factíveis de ressecção completa (R0), o tratamento cirúrgico é proposto.

No estudo de Chao et al.²⁰ publicado recentemente, a recorrência foi avaliada em relação às queixas de sintomas do paciente, no exame físico, exames de imagem ou análise de biomarcadores séricos. Nesse estudo foi confirmado a recorrência através da realização de uma revisão patológica e/ou avaliações de imagem secundárias e nem todos os casos de recorrência foram confirmados com anatomia patológica.

Boers et al.¹⁷ propuseram a avaliação do tratamento com exame ginecológico sob anestesia e realização de biópsia cervical com 8 a 10 semanas após término da

radioquimioterapia. Para as pacientes que persistiam com doença, e após descartado metástase a distância, foram referenciadas ao tratamento cirúrgico de resgate. Em sua casuística eles observaram que 17 (28%) dos 61 pacientes submetidos a cirurgia não apresentaram doença no espécime cirúrgico final. Em nosso trabalho tivemos 17 (41,5%) das 41 pacientes, submetidas a cirurgia curativa, com ausência de neoplasia no laudo histopatológico, embora apenas 23,5% (n=4) apresentassem a falha do tratamento, recidiva ou persistência, documentada previamente por cito/histopatologia.

O PET-CT é o exame não invasivo mais sensível para determinar doença à distância, podendo diferenciar uma recidiva pélvica de alterações inflamatórias ou cicatriciais¹⁰. Os dados do National Oncologic PET Registry (NOPR) publicados em 2008 demonstraram mudança de tratamento após PET-CT em 41,4% das pacientes com câncer de ovário, 36,5% com câncer de útero e 32,7% com câncer de colo do útero³⁸. De forma semelhante, no estudo de Kim et al.³⁹ realizado com 40 pacientes com neoplasias ginecológicas recidivadas, o exame alterou o plano original da cirurgia em 15 pacientes (37,5%), visto que não evidenciou doença em quatro casos, e mostrou doença irressecável ou metastática em outros 11 casos. Entretanto, mesmo com o PET-CT negativo, houveram achados de doença extra pélvica ou metástase linfonodal durante a exploração cirúrgica em seis pacientes³⁹. Na nossa casuística 50% das pacientes foram submetidas ao PET-CT. Das que tiveram o resultado positivo (n=20), 03 não tinham células tumorais viáveis no resultado patológico final, sendo 15% de falso-positivo. Entretanto, dentre as que tiveram um PET-CT negativo (n=3), 1 ainda apresentou doença na biópsia cirúrgica, 33% de falso-negativo. Observamos que das 17 pacientes que tiveram ausência de neoplasia no espécime cirúrgico 70,5% (n=12) não fizeram PET-CT. Das que fizeram este exame (n=5), 60% (n=3) tiveram resultado positivo para tumor viável.

Em nosso estudo a maioria dos casos de falha do tratamento, persistência ou recidiva, ocorreu na região pélvica central (73,8%), corroborando como o sítio de falha mais frequente da literatura¹⁶. Essas pacientes são as que mais provavelmente se beneficiam do resgate cirúrgico principalmente quando esse diagnóstico é feito precocemente, sem fixação tumoral à parede pélvica, ou ainda, com tumor recidivado <3cm³⁰.

De acordo com as diretrizes do NCCN, para as pacientes que evoluem com persistência ou recidiva do câncer do colo uterino, a terapia de resgate fica na dependência do tratamento primário. A terapia sistêmica a base de platina tem um importante papel neste cenário⁶. Um estudo randomizado e multicêntrico publicado em 2014 (GOG 204) evidenciou o benefício da adição do Bevacizumab (anticorpo anti-VEGF) ao esquema de quimioterapia, com ganho de sobrevida global. No entanto, em casos selecionados, a cirurgia também figura como uma opção

terapêutica factível, tanto é que na randomização do GOG 204 as pacientes que tinham indicação de exenteração pélvica foram excluídas⁴⁰.

Desde a publicação de 1948 por Brunschwig et al.⁴¹ que a exenteração pélvica é considerada como um procedimento potencialmente curativo para pacientes com recorrência pélvica localizada e era tida como a única opção de resgate dessas pacientes. Inicialmente foi associada a uma alta morbimortalidade, mas que com os avanços das técnicas cirúrgicas e melhor seleção dos pacientes essas taxas melhoraram consideravelmente, com sobrevida em 5 anos de 50-60%¹². Baiocchi et al.⁴² em sua casuística de 107 pacientes submetidas a exenteração pélvica com intenção curativa, obtiveram uma morbidade precoce e mortalidade de 53,3% e 8,4% respectivamente, e sobrevida global em 2 anos de 49,9%. No cenário paliativo a exenteração pélvica pode oferecer controle dos sintomas e melhor qualidade de vida em pacientes bem selecionados, apesar da elevada morbimortalidade⁴³.

Cirurgias menos mórbidas têm sido indicadas no resgate dessas pacientes, direcionadas para o sítio de recorrência, no entanto a literatura ainda é escassa (Tabela 10). Maneo et al.²¹ consideraram a histerectomia radical como um procedimento alternativo à exenteração em pacientes selecionados. Rema et al.¹² observaram em sua casuística que após histerectomia radical os pacientes tiveram recuperação precoce e as complicações foram menores em comparação com os pacientes com exenteração. Em nossa casuística, 48,7% das pacientes foram resgatadas com histerectomia total, com uma morbidade de 15%; 21,9% com linfadenectomia, morbidade de 11%; e 29,2% foram submetidas a exenteração pélvica, com morbidade de 58%. Tivemos uma mortalidade de 6,5%, dados compatíveis com a literatura (Tabela 8).

As pacientes submetidas a essas cirurgias pélvicas de resgate eventualmente necessitam de alguma ressecção urológica com conseqüente reconstrução. Desde a descrição do conduto ileal em 1950 por Bricker, este tem sido o padrão ouro para reconstruções urinárias após cistectomia para câncer de bexiga ou após exenteração para recidiva ginecológica em pacientes submetidos a radioterapia. Na verdade, o conduto ileal de Bricker é responsável por cerca de metade de todos os desvios urinários hoje³⁶. Em nossa série, utilizamos esse tipo de reconstrução em 15,2% dos casos, todas as 5 pacientes submetidas a exenteração pélvica anterior e em 2 casos de exenteração pélvica total supra elevadora. Desses 7 casos, 2 evoluíram com insuficiência renal aguda, tratadas conservadoramente, e uma com fístula urinária, com indicação de reabordagem cirúrgica.

Uma outra opção para a reconstrução urinária associada a reconstrução fecal é a colostomia úmida, onde em único estoma são eliminadas urina e fezes. Por complicações

sépticas e metabólicas, assim como no manejo da ostomia, esta técnica inicialmente descrita por Brunshwig foi modificada por Carter em 1989, criando a colostomia úmida em dupla boca (Double barreled wet colostomy). Com esta mudança na técnica, Carter conseguiu menores taxas de infecção do trato urinário e uma maneira mais fácil de controlar o débito fecal, mudando as fezes líquidas da técnica antiga para fezes semisólidas, débito urinário contínuo e melhor aceitação dos pacientes com apenas um estoma^{44,45}.

Essa técnica de reconstrução com colostomia úmida foi a de escolha em nossa casuística nas pacientes submetidas a exenteração pélvica total (EPT) ou nos casos de derivação paliativa nas pacientes com fístulas complexas (retovesicovaginal). Confeccionamos a colostomia úmida em alça em 5 casos, 4 submetidas EPT e uma derivação paliativa.

Analisando a mediana de sobrevida livre de doença (SLD) quanto ao tipo de resgate cirúrgico, observamos que as pacientes submetidas a histerectomia obtiveram uma melhor SLD mediana (21,5 meses) quando comparado as que foram resgatadas com exenteração pélvica (8,5 meses). Esses resultados estão de acordo com a conclusão do estudo de Boers et al.¹⁷, em que a cirurgia de resgate mais radical não resultaria em recorrências locorregionais mais baixas nem em uma melhor sobrevida específica da doença, mas ofereceria significativamente mais morbidade.

Sabemos das limitações deste estudo por se tratar de uma análise de coorte retrospectiva, baseada principalmente em prontuários médicos para documentação de complicações pós-operatórias e resultados de sobrevida; uma amostra pequena, o que não permitiu a análise uni e multivariada das variáveis. Entretanto, o presente estudo pode sugerir que a cirurgia de resgate tem um papel importante em pacientes selecionadas com recorrência de câncer do colo uterino, com impacto em sobrevida e morbidade aceitável.

Tabela 10 – Correlação dos artigos científicos quanto a casuística, tipo de falha de tratamento, cirurgia de resgate e morbimortalidade.

Autor	Casuística	Pers/Recid	Cirurgia	Morbidade/ mortalidade
Rubin et al – 1987 ⁴⁶	23	23 recidivas	HTA radical	47%/8,5%
Coleman et al – 1994 ³⁵	50	18/32	HTA radical	64%/2%
Rutledge et al – 1994 ⁴⁷	42	Não especificado	HTA radical	42%/4,8%
Maneo et al – 1999 ²¹	34	15/19	HTA radical	44%/0%
Jurado et al – 2010 ³³	48	Não especificado	Exenteração	65%/NR
Boer et al – 2014 ¹⁷	61	Não especificado	Variado	73%/NR
Rema et al – 2015 ¹²	20	Não especificado	13 Exenteração 07 HTA radical	76,5%/0%
Zanini et al – 2020 ¹⁰	10	Não especificado	05 Exenteração 05 HTA radical	50%/10%
Barros et al – 2021	46	20/26	Variado	30,4%/6,5%

Legenda: **Pers:** persistência de doença, **Recid:** recidiva da doença, **HTA:** histerectomia total abdominal, **NR:** Não relatado.

6 CONCLUSÃO

O resgate cirúrgico das pacientes portadoras de câncer do colo uterino que evoluíram com falha do tratamento inicial é factível, principalmente quando esta ocorre na região pélvica central ou linfonodal isolada.

A taxa global de complicação precoce (até 30 dias) foi de 30,4% e mortalidade de 6,5%.

A sobrevida livre de doença e global em 2 anos foram de 66,3% e 55,2%, respectivamente.

A presença de complicações cirúrgicas e margens comprometidas tiveram impacto negativo em sobrevida livre de doença e global.

Cirurgias menos radicais que a exenteração pélvica apresentaram menor taxa de complicações e maior sobrevida livre de doença.

Das pacientes submetidas a cirurgia de resgate em caráter curativo 41,5% apresentaram ausência de neoplasia no espécime cirúrgico, sendo que todas foram submetidas a radioquimioterapia no tratamento inicial e 70,5% (n=12) não fizeram PET-CT.

7 REFERÊNCIAS

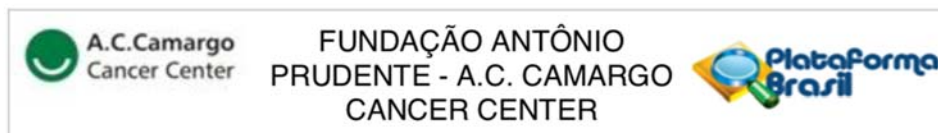
1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018:a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e191–e203.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020:incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
3. Berrington De González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix:Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120:885–91.
4. Ries L, Melbert M, Krapcho D, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Bethesda:National Cancer Institute;2007. Disponível em:<https://bit.ly/3sKAKRb>. [2011 jan 12]
5. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, Kortepeter K, MacKinnon J, Giuliano A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control*. 2009;20:1129–38.
6. Bradley K, Crispens MA, Frederick P. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Cervical Cancer. Version 1.2021. Disponível em: <https://bit.ly/386CpHh>. [2021 jan 15].
7. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895–1904.
8. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
9. Teixeira JC, Maestri AC, Machado HC, Zeferino LC CN. Cervical cancer registered in two developed regions from brazil :upper limit of reachable results from opportunistic screening. *Rev Bras Ginecol Obstetr*. 2018;40:347–53.
10. Zanini LAG, Reis RJ, Laporte GA, Vieira SC, Zanella JF, Machado GM. Analysis of the surgical management of patients with recurrent cervical cancer after radiotherapy and chemotherapy. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e20202443..

11. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–40.
12. Rema P, Mathew AP, Suchetha S, Ahmed I. Salvage surgery for cervical cancer recurrences. *Indian J Surg Oncol*. 2017;8:146–9.
13. Straughn JM. Invasive cervical cancer: patterns of recurrence and posttreatment surveillance. Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Aug 13, 2021. Disponível em: <https://bit.ly/3msgjHK>. [2021 jan 15].
14. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:249–57.
15. Muram D, Curry RH, Drouin P. Cytologic follow-up of patients with invasive cervical carcinoma treated by radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142:350–4.
16. Quinn M, Benedet J, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J S C Med Assoc* 2006;48:61–63.
17. Boers A, Arts HJG, Klip H, Nijhuis ER, Pras E, Hollema H, et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:1276–85.
18. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol*. 2012;21:e59–e66.
19. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):106-9.
20. Chao X, Fan J, Song X, You Y, Wu H, Wu M, et al. Diagnostic strategies for recurrent cervical cancer:a cohort study. *Front Oncol*. 2020;10:591253.
21. Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A, Mangioni C. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9:295–301.
22. Hu Y-Y. Clinical value of 18F-FDG PET/CT in suspected recurrent cervical cancer with prior radiotherapy. *J Nucl Med*. 2018;59:400 LP – 400.
23. Brito AET, Matushita C, Esteves F, Gomes G, Bernardo WM, Amorim BJ. Cervical cancer - staging and restaging with 18F-FDG PET/CT. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65:568–75.

24. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer. *Oncol Lett.* 2010;1(1):3–11.
25. Scholz C, Frangini S, Mallmann P. Treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Onkologe* 2020;26:616–22.
26. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):528–35.
27. Jeong YY, Kang HK, Chung TW, Seo JJ, Park JG. Uterine cervical carcinoma after therapy: CT and MR imaging findings. *Radiographics.* 2003;23(4):969–80.
28. Cervical cancer screening programs. I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix. *Can Med Assoc J.* 1976;114(11):1003–12.
29. Monk BJ, Tewaria KS. Invasive cervical cancer. In: DiSaia P, Creasman W, editors. *Clinical gynecologic oncology.* 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. p.55-124.
30. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist.* 2002;7:342–47.
31. Nogueira-Rodrigues A, Tsunoda A, Paulino E. Câncer do colo do útero: recidivado e/ou metastático. In: *Manual do Grupo Brasileiro de tumores Ginecológicos.* Belo Horizonte: Coopmed; 2021.
32. Leitao MM, Chi DS. Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3:105–11.
33. Jurado M, Alcázar JL, Martinez-Monge R. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? A twenty-year experience. *Gynecol Oncol.* 2010;116:38–43.
34. Moreira LF, Pessoa MCM, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, et al. Adaptação cultural e teste da escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo traduzida para o Português do Brasil. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43:141–8.
35. Coleman R, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 1994;55(1):29–35.
36. Chiva LM, Lapuente F, González-Cortijo L, González-Martín A, Rojo A, García JF, et al. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: state of the art and new achievements. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S60-6.

37. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies:Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):3–10.
38. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer:Initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2155–61.
39. Kim SR, Lee YY, Brar H, Albert A, Covens A, Metser U, et al. Utility of 18F-FDG-PET/CT imaging in patients with recurrent gynecological malignancies prior to pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):816–20.
40. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734–43.
41. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma:a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer.* 1948;1(2):177-83.
42. Baiocchi G, Guimaraes GC, Rosa Oliveira RA, Kumagai LY, Faloppa CC, Aguiar S, et al. Prognostic factors in pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(10):948–54.
43. Guimarães GC, Baiocchi G, Ferreira FO, Kumagai LY, Fallopa CC, Aguiar S, et al. Palliative pelvic exenteration for patients with gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(5):1107–12.
44. Salgado-Cruz L, Espin-Basany E, Vallribera-Valls F, Sanchez-Garcia J, Jimenez-Gomez LM, Marti-Gallostra M, et al. Double barreled wet colostomy:Initial experience and literature review. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:961409.
45. Laporte GA, Zanini LAG, Zanvetor PH, Oliveira AF, Bernardo E, Lissa F, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Oncologic Surgery for pelvic exenteration in the treatment of cervical cancer. *J Surg Oncol.* 2020;121(5):718–29.
46. Rubin SC, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Radical hysterectomy for recurrent cervical cancer following radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1987;27(3):316-24.
47. Carey MS, Prichard H, Allen HH, Kocha W, Kirk ME. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol.* 1994;52(3):353-9.

Anexo 1 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PAPEL DO RESGATE CIRÚRGICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO UTERINO LOCALMENTE AVANÇADO

Pesquisador: Glauco Baiocchi Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23692619.1.0000.5432

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.760.290

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de dissertação de mestrado a partir de estudo retrospectivo observacional, unicêntrico, sem fonte pagadora, a ser realizado na Santa Casa de Maceió / AL

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores, o objetivo geral será avaliar o perfil dos pacientes que evoluíram com falha do tratamento da neoplasia de colo uterino localmente avançado, seja persistência ou recidiva local, que foram submetidos ao tratamento cirúrgico de resgate.

Os objetivos secundários serão, também segundo os autores, correlacionar os achados clínicos pré-operatórios com o resultado anatomopatológico do espécime cirúrgico dos pacientes submetidos ao resgate cirúrgico; avaliar fatores prognósticos que possam identificar quais pacientes realmente se beneficiam do resgate cirúrgico; avaliar a morbidade do tratamento cirúrgico de resgate; e avaliar a sobrevida global e livre de doença.

Ainda segundo os autores, o objetivo secundário será correlacionar os casos de intussuscepção cólica com variáveis clínicas relevantes.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 3.760.290

Outros	CART_RESPOSTA_CEP.docx	26/11/2019 13:09:50	Glauco Baiocchi Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetomestradoaldo.docx	17/10/2019 13:43:17	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Outros	doc20190325151933.pdf	25/03/2019 15:24:01	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Outros	doc20190325151920.pdf	25/03/2019 15:23:11	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Outros	doc20190325151908.pdf	25/03/2019 15:22:24	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Outros	doc20190325151856.pdf	25/03/2019 15:21:22	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	doc20190325151842.pdf	25/03/2019 15:20:09	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Outros	doc20190325151830.pdf	25/03/2019 15:19:29	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoaldobarros.pdf	25/03/2019 15:07:00	ALDO VIEIRA BARROS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211**Bairro:** Liberdade**CEP:** 01.509-900**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2189-5020**Fax:** (11)2189-5020**E-mail:** cep_hcancer@accamargo.org.br

Apêndice 1 – Protocolo de coletas de dados

Protocolo de Coleta de Dados

Papel do resgate cirúrgico no tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado

1-Identificação:

1.1 Nome: _____

1.2. Registro/MV: _____

1.3 Idade ao diagnóstico inicial: _____

1.4 Raça ()branca ()parda () negra

1.5 Procedência: ()capital ()interior

2- Dados iniciais:

Tipo histológico	() CEC () Adenocarcinoma () Adenoescamoso () Neoplasia maligna indiferenciada (NMI)
Grau de diferenciação	() Grau 1 ou bem diferenciado () Grau 2 ou moderadamente diferenciado () Grau 3 ou pouco diferenciado () GX – não informado
Invasão linfovascular	() Presente () Ausente () NR-não relatado
Tamanho tumoral	() <4cm () 4-6cm () >6cm () NR- não relatado
Estadio FIGO	() IB1 () IB2 () IB3 () IIA1 () IIA2 () IIB () IIIA () IIIB () IIIC1 () IIIC 2 () IVA () IVB outros sítios

3- Dados do tratamento inicial:

Tratamento inicial	() RT+QT+BQT () RT+QT () RT+BQT () Cirurgia + RT+QT+BQT () HTA Radical
Término do tratamento inicial	

4- Falha do tratamento

Falha do tratamento	() Persistência () Recidiva
Local da persistência/recidiva	() pelve central (colo uterino, cúpula vaginal) () pelve lateral (parede pélvica, linfonodo ilíaco) () linfonodo retroperitoneal

Dx cito/histológico	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> cito <input type="checkbox"/> histo
Dx imagem	<input type="checkbox"/> RNM de pelve <input type="checkbox"/> TC de pelve
PET-CT	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
PET-CT (+)	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Intervalo livre de doença - meses	

5- Cirurgia de resgate

Data da cirurgia de resgate	
Tipo de cirurgia	<input type="checkbox"/> Histerectomia simples. <input type="checkbox"/> Histerectomia radical. <input type="checkbox"/> Exenteração pélvica <input type="checkbox"/> anterior <input type="checkbox"/> posterior <input type="checkbox"/> total <input type="checkbox"/> Linfadenectomia <input type="checkbox"/> pélvica <input type="checkbox"/> retroperitoneal
Ressecção urinária	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Tipo de reconstrução urinária	<input type="checkbox"/> Reimplante utereral <input type="checkbox"/> Derivação urinária com conduto ileal <input type="checkbox"/> Urocolostomia
Complicações cirúrgicas pós-operatória	

6- Laudo histopatológico:

Tipo histológico	<input type="checkbox"/> Neoplasia maligna – margens livres <input type="checkbox"/> Neoplasia maligna – margens comprometidas <input type="checkbox"/> Sem evidencia de doença
-------------------------	---

7- Status da última avaliação:

Data	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Óbito	<input type="checkbox"/> SED <input type="checkbox"/> Recidivada	<input type="checkbox"/> aguarda retorno <input type="checkbox"/> perda de seguimento
Telefones de contato:			