

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA

Hospital A.C. Camargo

GINECOLOGIA  
ONCOLÓGICA  
MANUAL DE CONDUTAS



Hospital

**A.C. Camargo**

Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer



## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente**

**Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica / Hospital  
A.C.Camargo, Departamento de Ginecologia. 1 ed.- São Paulo: FAP; 2010.  
68p.**

**Vários colaboradores**

**Descritores: 1. Câncer - diagnóstico. 2. Câncer - tratamento. 3.Oncologia-  
diagnóstico. 4. Fundação Antônio Prudente**

**ISBN (ON-LINE) 978-85-88433-09-0**

**ISBN 978-85-88433-10-6**

.....**NLM QZ 200**

## **EDITOR**

Dr. Glauco Baiocchi Neto - CRM 97.051

## **AUTORES**

### **Departamento de Ginecologia**

Dr. Ademir Narciso de Oliveira Menezes - CRM 87.027

Dr. Carlos Chaves Faloppa - CRM 96.341

Dra. Elza Mieko Fukazawa - CRM 78.984

Dr. Glauco Baiocchi Neto - CRM 97.051

Dr. Levon Badiglian Filho - CRM 94.536

Dra. Lillian Yuri Kumagai - CRM 117.991

Dr. Renato Almeida Rosa de Oliveira - CRM 117.762

### **Associação Piauiense de Combate ao Câncer**

#### **Hospital São Marcos:**

Dr. Eid Gonçalves Coelho

### **Departamento de Oncologia Clínica**

Dra. Andréa Paiva Gadelha Guimarães - CRM 84.947

Dr. Julio César Prestes - CRM 94.131

Dra. Solange Moraes Sanches - CRM 66.744

### **Departamento de Radioterapia**

Dr. Antônio Cássio Assis Pellizzon - CRM 59.714

### **Departamento de Oncogenética**

Dra. Maria Isabel A. de S. Waddington Achatz - CRM 105.322

### **Projeto gráfico, diagramação e capa**

Leoart Design e Comunicação

# ÍNDICE

CÂNCER DE COLO UTERINO.....	06
CÂNCER DE ENDOMETRIO .....	25
SARCOMAS DO CORPO UTERINO.....	33
CÂNCER DE OVÁRIO.....	37
CÂNCER DE TUBA UTERINA.....	53
CÂNCER DE VULVA.....	55
CÂNCER DE VAGINA.....	63

# CÂNCER DE COLO UTERINO

## • EPIDEMIOLOGIA

É a mais freqüente neoplasia genital feminina em países subdesenvolvidos. A fase precursora para a doença invasiva tem duração média de 10 anos.

### \* FATORES DE RISCO

- infecção pelo HPV ( fator isolado mais importante )
- início precoce da vida sexual e múltiplos parceiros
- multiparidade
- tabagismo
- baixo nível sócio-econômico

## • ANATOMIA E PATOLOGIA CERVICAL

A superfície interna do canal cervical (endocérvice) é revestida por epitélio cilíndrico simples (colunar) que contém glândulas produtoras do muco cervical.

A superfície externa (ectocérvice) é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (escamoso).

JEC : Junção Escamo-Colunar

- A JEC pode ficar exteriorizada nos processos inflamatórios e durante uso de estrógenos
- A JEC fica interiorizada na menopausa.

**METAPLASIA ESCAMOSA:** Epitélio da endocervice se transforma no epitélio da ectocérvice , avançando a partir da JEC original em direção ao óstio externo do colo, formando uma nova JEC. Este processo forma uma área entre a JEC original e a JEC mais externa: A ZONA DE TRANSFORMAÇÃO.

**Cisto de naboth:** glândulas de epitélio cilíndrico original permanecem no local e são recobertas por epitélio escamoso e ainda secretam muco. Formam-se cistos de retenção de muco.

## • NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL (NIC)

Lesão pré-invasiva do colo uterino. Precursora do câncer de colo uterino.

**NIC:** parte da espessura do epitélio é substituída por células que mostram graus variados de atipia. Geralmente se origina na zona de transformação.

- NIC I (Displasia leve) = 1/3 inferior
- NIC II (Displasia moderada) = 1/3 médio
- NIC III ou Carcinoma in situ (Displasia severa) = todo epitélio

## CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA NIC

- Imaturidade celular
- Desorganização celular
- Anormalidades nucleares
- Aumento da atividade mitótica

### HPV e NIC

- HPV está relacionado a >90 % das NIC.
- HPV – indivíduos sexualmente ativos poderão ser infectados durante a sua vida.
  - Alto risco – tipos 16,18,45,31,33,52,58,35,51,56,59
  - Baixo risco – tipos 6,11,42,43,44,54 (verrugas genitais)

## PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HPV EM MULHERES AMERICANAS EM RELAÇÃO À IDADE:

- 14-19 anos: 24,5%
- 20-24 anos: 44,8%
- 25-29 anos: 27,4%
- 30-39 anos: 27,5%
- 40-49 anos: 25,2%
- 50-59 anos: 19,6%

## FATORES DE RISCO PARA FORMAÇÃO DE NIC APÓS INFECÇÃO PELO HPV

- Tabagismo / DST / Deficiência de vitamina A e C;
- Uso de contraceptivos orais / Nutrição inadequada / Imunodeficiência (ex. infecção pelo HIV).

## HISTÓRIA NATURAL DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

(adaptado de Ostor, 1993)

TIPO LESÃO	REGRESSÃO (%)	PERSISTÊNCIA (%)	PROGRESSÃO NICIII (%)	INVASÃO (%)
NIC I	60	30	10	1
NIC II	40	40	20	5
NIC III	33	-	-	>12

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2001):

- NIC I: regressão - 57%
- NIC I: progressão - 11%
- NIC I: progressão para câncer – 0,3%

## VACINA (prevenção primária)

- Disponível no mercado vacina bivalente (Cervarix – Glaxo) - tipos 16, 18 (70% casos câncer de colo) e vacina quadrivalente (Gardasil – Merck) – tipos 16, 18 e tipos 6 e 11 (80% casos verrugas genitais).
- Indicação vacina quadrivalente: idade 9 aos 26 anos (antes da exposição ao vírus – pacientes “naive”).
- 3 doses: segunda após 2 meses da primeira e terceira após 6 meses da primeira .

## • LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO UTERINO DIAGNÓSTICO PRECOCE

### COLPOCITOPATOLOGIA ONCÓTICA (EXAME DE PAPANICOLAU)

- Exame de Rastreamento / Prevenção secundária do câncer cervical

#### Recomendações:

- Abstinência sexual por 2 dias;
- Não usar cremes ou duchas vaginais por 2 dias;
- Não estar menstruada;
- Avaliar presença de infecções vaginais (alterações falso positivas decorrente de processo inflamatório / infeccioso);

No Brasil (Ministério da Saúde) preconiza-se o exame anual de 25 a 60 anos (após início da atividade sexual).

### FREQUÊNCIA:

ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists (dez/2009):

- Início aos 21 anos de idade;
- Rastreamento a cada 2 anos dos 21-29 anos;
- Após os 30 anos de idade, exame a cada 3 anos no caso de 3 exames consecutivos negativos, nenhuma história de NIC II/III, imunodeficiência, HIV+ ou exposição a DES;
- Após os 30 anos de idade, exame a cada 3 anos no caso de citologia oncótica e HPV-DNA negativos.

ACS- American Cancer Society:

- Início rastreamento 3 anos após primeiro contato sexual;
- Início no máximo aos 21 anos de idade;
- Rastreamento anual com citologia convencional ou bienal com citologia em meio líquido;
- Após os 30 anos de idade, exame a cada 2-3 anos caso 3 exames consecutivos negativos;
- Após os 70 anos de idade, mulheres com 3 citologias negativas consecutivas e nenhuma alteração citológica nos últimos 10 anos podem escolher interromper o rastreamento.

## CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA PARA O EXAME DE PAPANICOLAU (2001) ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS

### CÉLULAS ESCAMOSAS

- Células Escamosas Atípicas (ASC).
- De significado indeterminado (ASCUS).



- HSIL não pode ser excluído (ASC-H).
- Lesão Intra-Epitélial Escamosa de Baixo Grau: NIC I
- Lesão Intra-Epitélial Escamosa de Alto Grau: NIC II, NIC III
- Carcinoma Escamoso

## CELULAS GLANDULARES

### Atípicas

- AGC (especificar endocervicais, endometriais ou não específicas).
- Células glandulares atípicas a favor de neoplasia (especificar endocervicais ou não específicas).
- Adenocarcinoma in situ (AIS).
- Adenocarcinoma.

## • COLPOSCOPIA

- Objetivo de obter diagnóstico histopatológico.
- O ácido acético interage com proteínas e tornam o epitélio mais claro quanto maior for o seu teor protéico.
- Lugol ( Schiller ) cora o glicogênio das células, tornando-as mais escuras quanto maior for a concentração de glicogênio.
- Áreas de intensa atividade celular são ricas em proteínas e pobres em glicogênio.
- Em pacientes menopausadas pode ser necessário estrogênio terapia tópica para realização de colposcopia adequada.

## ACHADOS NORMAIS

- Epitélio escamoso, epitélio colunar, JEC, metaplasia escamosa e zona de transformação.

## ACHADOS ANORMAIS

- Epitélio AcetoBranco / Mosaico / Pontilhado / Iodo parcialmente positivo / Iodo negativo / Vasos atípicos.

EPITÉLIO ACETOBranco: reflete imaturidade celular pois as células são mais ricas em proteínas.

1. PONTILHADO: pontos vermelhos finos ou grosseiros encontrados em áreas acetobranças. Extremidade de vasos capilares. Sugestivo de NIC. Quanto mais fino e regular indica lesões de baixo grau. Quanto mais grosseiros indica lesões de alto grau.
2. MOSAICO: padrão anormal de pequenos vasos com confluência em “tijolos” ou “mosaicos”. Mesmo significado do pontilhado. Quanto mais finos e regulares indicam lesões de baixo grau.

PADRÃO VASCULAR ATÍPICO: vasos anormais (saca-rolhas, alça, “ J ” , etc). Suspeito de câncer invasivo.

IO DO NEGATIVO (Teste de Schiller Positivo): podem representar metaplasia imatura, NIC, ou baixa taxa de estrogênio.

## **COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA**

- JEC não visível / Inflamação severa / Atrofia severa / Trauma / Cervix não visível.

## **MISCELÂNEA**

- Condiloma / Queratose ou Leucoplasia / Erosão / Inflamação / Atrofia / Decidua / Pólipo.

LEUCOPLASIA : vista antes do ácido acético. Camada de queratina sobre o epitélio. Principal causa: HPV.

## **ZONA DE TRANSFORMAÇÃO (NORMAL ou ATÍPICA)**

Área entre o epitélio escamoso original e colunar onde se identifica diferentes estágios de maturidade.

Componentes normais: ilhas de epitélio colunar cercadas por epitélio escamoso metaplásico, orifícios glandulares e cisto de Naboth.

### **Classificação de Barcelona – 2002:**

**Tipo 1:** completamente ectocervical e completamente visível.

**Tipo 2:** componente endocervical completamente visível e pode ter componente ectocervical.

**Tipo 3:** componente endocervical não completamente visível e pode ter componente ectocervical.

### **Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas**

Superfície lisa com vasos de calibre uniforme.

Alterações acetobranças moderadas.

Iodo negativo ou parcialmente positivo.

### **Características colposcópicas sugestivas de doença de baixo grau (alterações menores)**

Superfície lisa com uma borda externa irregular.

Alteração acetobrança leve que aparece tardiamente e desaparece rápido.

Positividade parcial do iodo.

Pontilhado fino e mosaico regular fino.

### **Características colposcópicas sugestivas de doença de alto grau (alterações maiores)**

Superfície lisa (homogênea) com borda externa abrupta e bem marcada.

Alteração acetobrança densa que aparece precocemente e desaparece lentamente (branco nacarado que lembra “ostra”).

Negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco prévio.

Pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes.

Acetobranço denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

### **Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo**

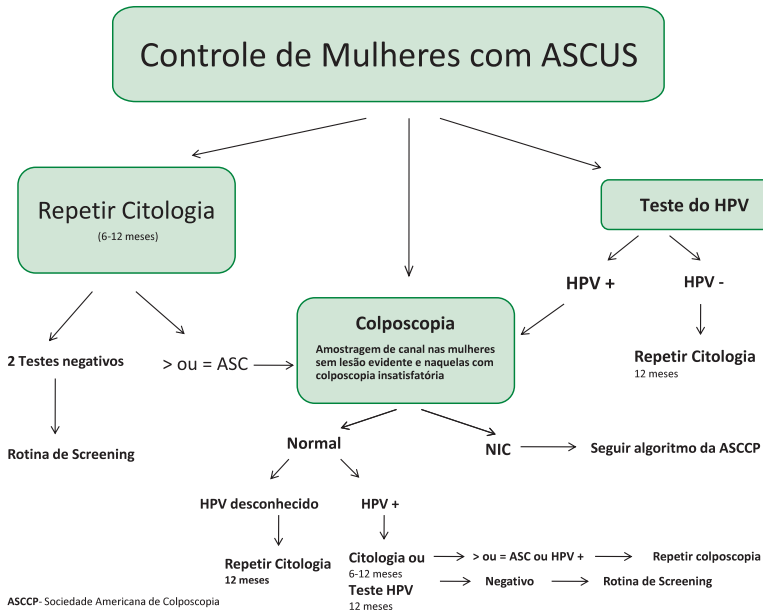
Superfície irregular, erosão ou ulceração.

Acetobranqueamento denso.

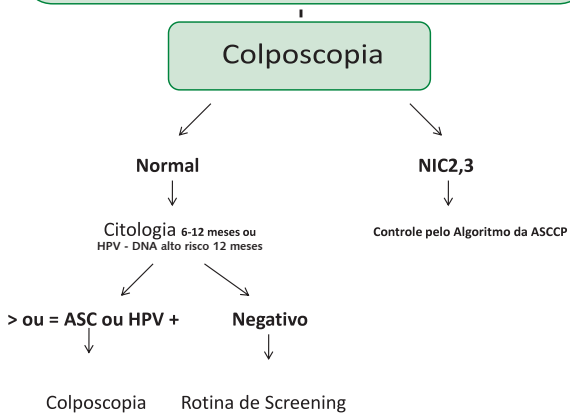
Pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro.

Vasos atípicos.

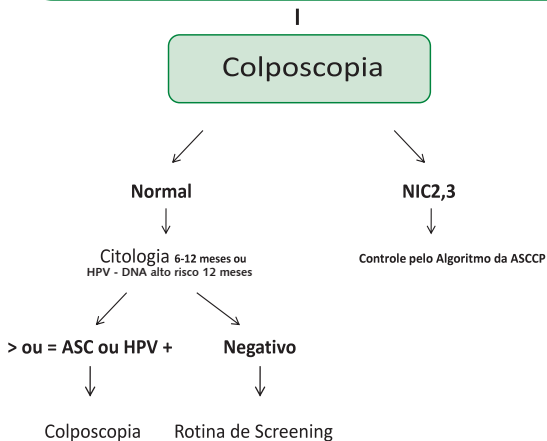
**ORGANOGRAMAS DE ATENDIMENTO CITOLOGIA ONCÓTICA ALTERADA  
ADAPTADO: "2006 Consensus Guidelines for the Management of Women  
With Abnormal Cervical Screening Tests" - ASCCP**



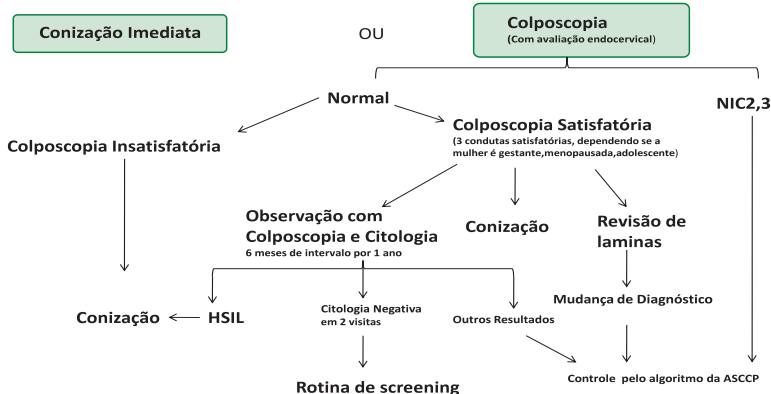
## Controle de Mulheres Com ASC-H



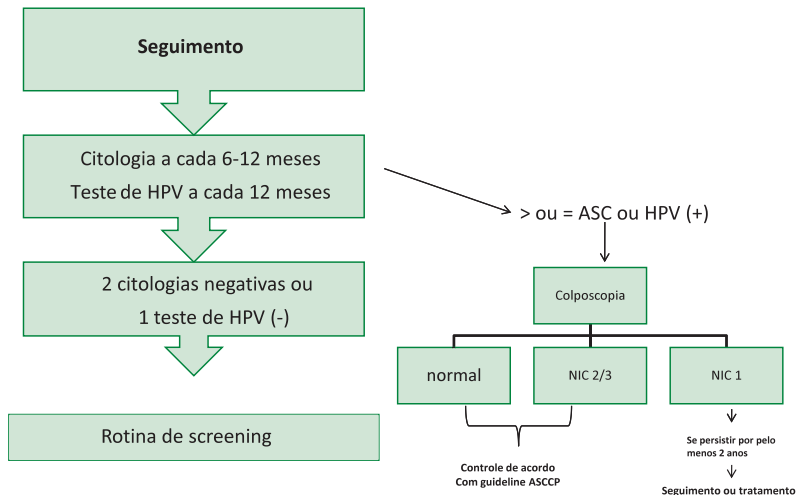
## Controle de Mulheres Com LGSIL



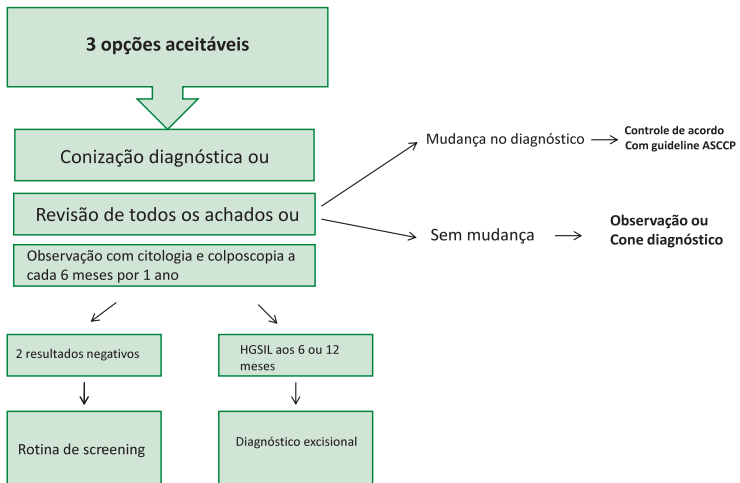
## Controle de Mulheres com HGSIL



## Controle de Mulheres com diagnóstico histopatológico de NIC I precedida por citologia com ASCUS, ASC-H ou lesão de baixo grau



### Controle de Mulheres com diagnóstico histopatológico de NIC I precedida por citologia com lesão de alto grau ou atipias glandulares

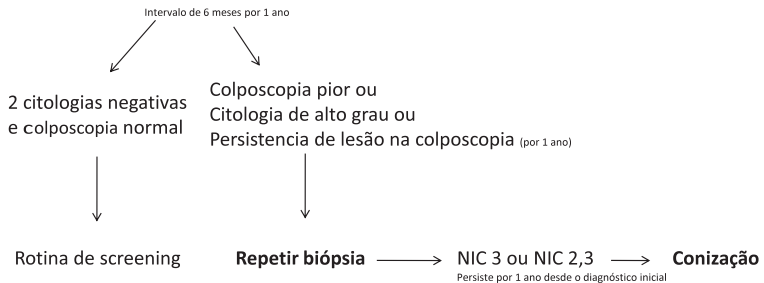


### Controle de Adolescentes e Mulheres jovens com diagnóstico histológico de NIC2,3

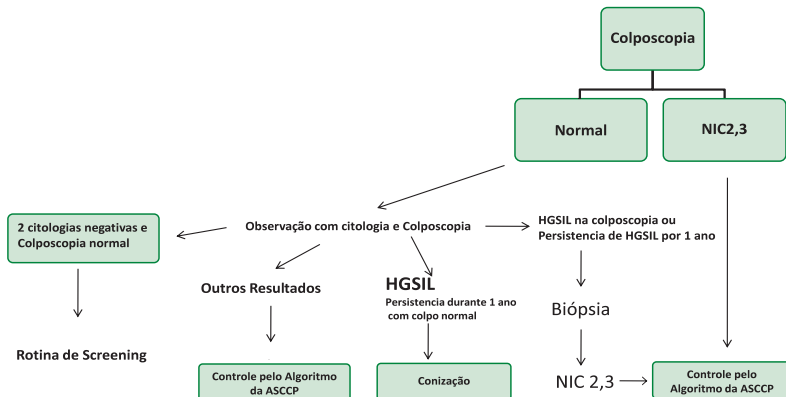
Qualquer tratamento ou observação é aceitável desde que a seja satisfatória.

Quando diagnóstico é de NIC 2 optar por observação. Quando NIC 3 é diagnosticado, ou colposcopia insatisfatória realizar conização.

#### Observação- Colposcopia e Citologia ou Conização



## Controle de Mulheres adolescentes com HGSIL



## Controle Inicial de Mulheres Com Atipias de Células Glandulares (AGC)

**Todas as Subcategorias**  
Exceto atipias de células endometriais

**Colposcopia** (com amostragem endocervical) e  
**Teste de HPV e Amostragem endometrial**  
(se paciente de > 35 anos ou risco para neoplasia endometrial)

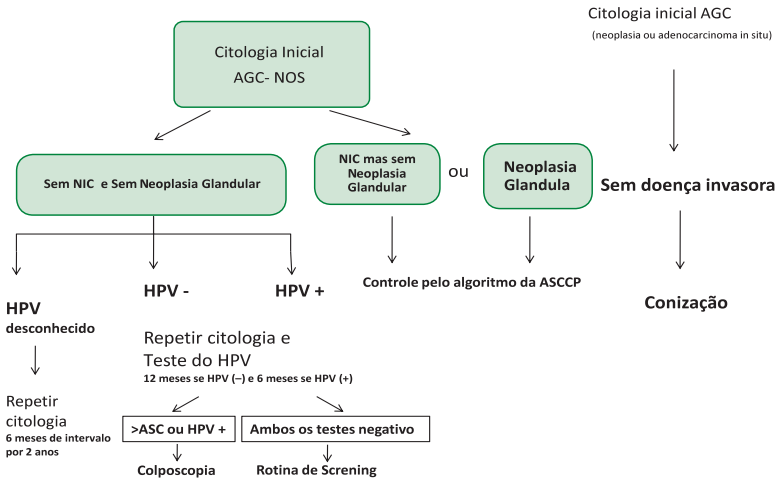
**Atipias de Células Endometriais**

**Amostragem Endometrial e Endocervical**

Sem Patologia Endometrial

**Colposcopia**

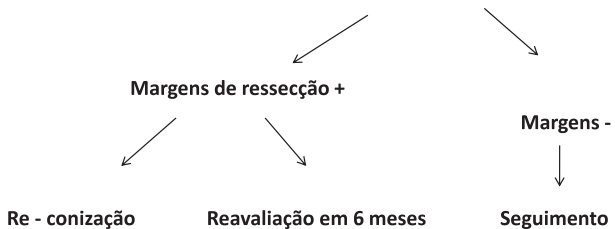
## Controle Subsequente de Mulheres com Atipia de Células Glandulares (AGC)



## Controle de Mulheres com Adenocarcinoma *in situ* diagnosticado por conização

**Histerectomia- tratamento de escolha**

**Controle conservador**  
Aceitável se há desejo de gravidez





- ASC-US na menopausa: Avaliar estrogênio terapia tópica.
- Infecção ou flora bacteriana alterada: Repetir citologia após tratamento.
- Achado de metaplasia escamosa: Processo reparativo que não requer tratamento.
- Em média 4,7% dos exames citopatológicos são ASC-US e 0,4% ASC-H.
- O diagnóstico citopatológico de ASC é o menos reprodutível.
- Prevalência de ca invasor no ASC é baixa: 0,2%.
- Prevalência de NIC 2,3 no ASC: 7-12%.
- Prevalência de NIC 2,3 no ASC-H: 26-68% (EUA).
- Prevalência de HPV-DNA+ no ASC-US: 40-51% e ASC-H: 74-88%.

## CONIZAÇÃO

Objetivos: diagnóstico e terapêutico.

Indicações:

1. Confirmação histológica NIC II/III/ carcinoma "in situ".
  2. Colposcopia insatisfatória (individualizar).
  3. Discordância entre citopatológico e histologia.
- Em pacientes menopausadas pode ser necessário estrogênio terapia tópica para realização de colposcopia adequada.
  - Não submeter uma paciente com NIC II/III a Histerectomia Total sem Conização prévia devido a possibilidade de sub-tratamento de lesão invasora.
  - Conização clássica preferida caso JEC não totalmente visível ou suspeita de lesão endocervical.

## • NEOPLASIA MALIGNA DE COLO UTERINO CARCINOMA INVASOR

### PRINCIPAIS TIPOS HISTOLÓGICOS

Carcinoma Epidermóide: 85-90 %.

Adenocarcinoma: 10-15 % (Adenocarcinoma endocervical, endometriode, células claras, adenocístico, adenoescamoso).

Outros: Sarcomas (rabdomiossarcoma embrionário - meninas jovens e leiomiossarcoma).  
Melanoma.

Carcinoma de pequenas células (neuroendócrino).

Carcinoma metastático.

Não há evidência definitiva em considerar o adenocarcinoma do colo do útero como de pior prognóstico se comparado ao carcinoma epidermóide.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO CARCINOMA INVASOR

Sangramento vaginal intermitente, indolor / sinusorragia: mais comum,

Corrimento vaginal de odor fétido.

Formas avançadas: dor retal e pélvica profunda, lombalgia, colica ureteral e edema de membros inferiores.

### **ESTADIAMENTO – FIGO 2009**

O estadiamento preconizado pela FIGO é clínico:

1. EXAME GINECOLÓGICO E FÍSICO COMPLETO (inclui obrigatoriamente toques vaginal e retal; avaliação linfonodal – supraclavicular e inguinal);
2. ESTUDOS RADIOLÓGICOS ( Enema baritado; Urografia Excretora; Rx de Tórax);
3. PROCEDIMENTOS ( Biópsia; Conização; Cistoscopia; Retossigmoidoscopia).

ESTUDOS DE IMAGEM OPCIONAIS: Tomografia Computadorizada; Ressonância Magnética; Ultrassonografia; Cintilografia; Laparoscopia ; PET-CT a partir da disponibilidade e julgamento clínico individualizado.

Proposta:

- Estádio  $\geq$  Ib1: Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética de Abdome Total + Rx Torax.
- Estádio Ib2: Ressonância Magnética de Abdome total se disponível.
- Estádio  $\geq$  Ib2: Cistoscopia e Retossigmoidoscopia a critério clínico.

#### **Estádio I:**

Ia – O câncer invasor é identificado somente microscopicamente. Todas as lesões macroscópicas, ainda que com invasão superficial, são do estágio Ib.

Ia1 – A invasão do estroma em profundidade não excede 3 mm e não é maior que 7 mm de extensão.

Ia2 – A invasão do estroma mede entre 3 a 5 mm de profundidade e não excede os 7 mm de extensão.

Ib – Lesões clínicas limitadas ao cólo do útero ou lesões pré-clínicas maiores que o estágio clínico Ia.

Ib1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ib2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

#### **Estádio II**

Carcinoma estende-se além da cérvix, mas não atinge a parede pélvica. O carcinoma pode envolver a vagina, mas não até o seu terço inferior.

Ila – Envolvimento não evidente do paramétrio. Não invade terço inferior da vagina.

Ila1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ila2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

Ilb – Envolvimento do paramétrio evidente, porém não atingindo a parede pélvica.

#### **Estádio III**

Carcinoma estende-se à parede pélvica. Ao toque retal não há espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. O tumor pode envolver o terço inferior da vagina. Todos os carcinomas com hidronefrose ou exclusão renal se incluem nesse estágio.

IIIa – Não há extensão à parede pélvica, porém envolve o terço inferior da vagina.

IIIb – Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou exclusão renal.

Obs.: Deve ser considerado IIIb se o paramétrio for nodular/tumoral até a parede pélvica ou se houver extensão direta tumoral.

#### Estádio IV

O carcinoma estende-se além da pelve verdadeira ou clinicamente, envolve a mucosa da bexiga ou reto. O edema bolhoso (mucosa vesical) não permite classificar o caso de estágio IV.

IVa – O tumor estende-se aos órgãos adjacentes (bexiga ou reto).

IVb – Metástases a distância (inclui linfonodos inguinais e periaorticos).

### COMPROMETIMENTO LINFONODAL (Disaia, 2007)

Estádio Clínico	Linfonodos Pélvicos (%)	Linfonodos Retroperitoniais (%)
I	15,4	6,3
II	28,6	16,5
III	47	

#### Comprometimento Linfonodal no Estadio I:

- Estádio I a 1 = 0 a 1 %
- Estádio I a 2 = 3 a 8 %
- Estádio I b 1 = 15 a 20 %
- Estádio I b 2 = 25 a 30 %

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

### ESTADIO I a 1

HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL TIPO I DE PIVER E RUTLEDGE OU CLASSE A DE QUERLEU.

Incidência de metástases para linfonodos pélvicos: 0,5-1 % (relacionado à presença de invasão vascular linfática – IVL: 4% dos casos Ia1).

CASOS ESPECIAIS:

1. Desejo de fertilidade: Amputação cônica (Recomendado caso margens livres e IVL ausente no anatomopatológico da conização).
2. Prolapso genital: Opção de histerectomia vaginal.

### ESTADIO I a 2

HISTERECTOMIA TIPO II DE PIVER E RUTLEDGE OU CLASSE B DE QUERLEU.

A linfadenectomia pélvica é necessária.

Incidência de metástases para linfonodos pélvicos: até 6-8%.

Caso haja conhecimento prévio de fatores de pior prognóstico, a cirurgia de WERTHEIM-MEIGS deve ser considerada.

Pacientes que apresentam alto risco cirúrgico: radioterapia exclusiva.

### ESTÁDIO I b 1 / - ESTÁDIO I b 2

- HISTERECTOMIA TIPO III DE PIVER E RUTLEDGE OU CLASSE C DE QUERLEU (CIRURGIA DE WERTHEIM – MEIGS) – pacientes jovens, com menos de 60 anos, magras e sem afecções clínicas associadas são as candidatas ideais.
- Linfadenectomia incluindo ilíacas comuns – NÍVEL 2 DE QUERLEU.
- Pacientes que apresentam alto risco cirúrgico: tratamento baseado em radioterapia
- Quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de diminuição do volume tumoral, não tem benefício em sobrevida global.
- Em caso de presença de linfonodos tumorais (“bulky”) no transoperatório, procede-se a ressecção dos mesmos. Nesses casos, o benefício da histerectomia radical é questionável.
- Referente ao EC Ib2, deve-se levar em conta na decisão do tratamento inicial que cerca de 85% das pacientes EC Ib2 (Landoni, 1997) deverão ser submetidas a radioterapia adjuvante.

### ESTÁDIO II a1

Opções:

1. HISTERECTOMIA TIPO III DE PIVER E RUTLEDGE OU CLASSE C DE QUERLEU (CIRURGIA DE WERTHEIM – MEIGS) (casos selecionados e com tumores <4cm).
2. RADIOTERAPIA ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA.

### ESTÁDIO IIA2 / II b / III a / III b / IV a

- Tratamento de escolha é RADIOTERAPIA ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA.
- Quimiossensibilização – cisplatina com radioterapia concomitante (quimioterapia com cisplatina - CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/semanal por 06 semanas concomitante à radioterapia externa, começando preferencialmente no D1 da radioterapia).
- Exenteração Pélvica Primária - pacientes estágio IVa em caso de associação com fístula vesico ou retovaginal e que apresentam condições clínicas para a intervenção.

### TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO RECIDIVADO

- $\frac{3}{4}$  das recorrências ocorrem nos primeiros 2 anos de seguimento.
- 85% dos óbitos após tratamento ocorrem até o terceiro ano de seguimento (50% no 1º ano, 25% no 2º ano, 10% no 3º ano).
- Locais mais comuns de recidiva: vagina, paramétrios e linfonodos retroperitoneais.
- Após a histerectomia radical  $\frac{1}{4}$  das recorrências ocorrem no fundo vaginal.
- Quando as recidivas pélvicas foram inicialmente tratadas com cirurgia radical exclusiva: resgate com radioterapia associado a quimioterapia.
- Quando o tratamento inicial foi a radioterapia e a recidiva for central e com comprovada ausência de outras lesões a distancia indica-se exenteração pélvica. Quando a recidiva ocorre em parede pélvica deve ser considerada exenteração

pélvica com extensão lateral – LEER (Lateral Extended Endopelvic Resection) (Hockel-1994).

- Caso haja persistência ou recidiva após radioterapia restrita ao útero/vagina: Histerectomia Tipo II ou III de Piver – Rutledge.
- O PET-CT está indicado e é superior aos demais exames de imagem para reestadiamento e avaliação de doença extra-pélvica previamente à exenteração pélvica.
- Pacientes portadores de recidivas pélvicas consideradas irrissecáveis e/ou associadas a doença à distância e com boa performance status (KPS $\geq$ 70%) são candidatas a tratamento quimioterápico paliativo.
- Primeira linha de quimioterapia baseada em Carboplatina AUC 6 D1 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> D1.
- A colostomia úmida em alça é a derivação concomitante padrão do departamento. (DBWC-Double-Barrelled wet Colostomy)

### **CÂNCER DE COLO UTERINO E GRAVIDEZ**

Em caso de citopatológico anormal: realizar colposcopia com biópsia

NIC= tratamento após o parto.

Microinvasão= tratamento após o parto se confirmada microinvasão através de exérese ampla.

#### **Idade gestacional até 20 semanas**

- Estádio I/IIa: Cirurgia de Wertheim Meigs de princípio com ou sem útero cheio.
- Estádio IIb/IIIb:

Radioterapia externa 45Gy – se abortamento espontâneo seguida de braquiterapia.

Radioterapia externa 45Gy – caso não ocorra abortamento espontâneo –evacuação do feto seguida de braquiterapia

#### **Idade gestacional após 20 semanas**

- Quimioterapia até atingir maturidade fetal (baseada em platina).
- Estádio I/IIa: Cesareana após maturidade fetal seguida de Cirurgia de Wertheim Meigs.
- Estádio IIb/IIIb: Cesareana após maturidade fetal seguida de radioterapia com quimioterapia.

### **TRAQUELECTOMIA RADICAL**

Pode ser realizada por via vaginal (com tempo laparoscópico para linfadenectomia pélvica).

Indicada em tumores estágio Ib, com até 2,0 cm de diâmetro e sem comprometimento linfonodal.

Apresenta taxa de recidiva semelhante a cirurgia radical convencional e com posterior gravidez a termo em uma média de 47 % das pacientes.

### CLASSIFICAÇÃO DE PIVER - RUTLEDGE – SMITH PARA HISTERECTOMIAS ( 1974 )

**Classe I** = remoção do tecido cervical, sem dissecação do ureter. Também denominada de Histerectomia extra-facial.

**Classe II** = radicalidade moderada. Remove-se o tecido paracervical medialmente ao ureter, sem desvascularizar o seu 1/3 distal, mantendo-o preso ao ligamento pubocervical e a artéria uterina é ligada medialmente ao ureter. Os ligamentos uterosacrais são ligados no ponto médio entre sua inserção na parede pélvica e o útero. Remove-se o 1/3 superior da vagina.

**Classe III** = remove-se todo o paramétrio e tecido paracervical. Artéria uterina é ligada na sua origem junto a artéria hipogástrica. Ureter é dissecado até o ligamento pubovesical (entrada na bexiga). Remove-se a 1/2 superior da vagina. Cirurgia de Wertheim-Meigs.

**Classe IV** = completa ressecção de todo tecido peri-ureteral e peri-cervical. O ureter é liberado totalmente do ligamento pubocervical. A artéria vesical superior é ligada. Remove-se 3/4 da vagina (em desuso).

**Classe V** = classe IV acrescido de ressecção do 1/3 distal ureteral e/ou da bexiga com posterior reimplante ureteral (em desuso).

### CLASSIFICAÇÃO DE QUERLEU ET AL. PARA HISTERECTOMIAS E LINFADENECTOMIAS (2007 )

#### HISTERECTOMIAS:

**CLASSE A:** o paracervice é seccionado medialmente ao ureter, mas lateralmente ao colo (ponto médio). Histerectomia extrafascial onde a posição do ureter é determinada pela sua palpação ou pela dissecação no paramétrio, mas sem soltá-lo de seu leito. Os pilares vesical e retal são seccionados junto ao útero. Objetivo: garantir ressecção completa do colo.

**CLASSE B:** o ureter é dissecado e lateralizado, permitindo a retirada de todo tecido paracervical medial ao tunel ureteral. O componente neural do paracervice não é seccionado. Os pilares vesical e retal são seccionados à distância do útero. B1: descrito acima.

B2: dissecação linfonodal lateral paracervical adicional.

**CLASSE C:** o ureter é totalmente mobilizado. Ressecção do pilar vesical junto à bexiga e o pilar retal junto ao reto.

C1: ressecção dos componentes medial e lateral do pilar vesical, cranial e caudal dos componentes do paracervice e o pilar retal com técnica de preservação neural ("nerve sparing").

C2: sem preservação autonômica.

**CLASSE D:** associado a procedimentos exenterativos.

D1: remoção do sistema vascular parietal.

D2: remoção da fascia ou musculatura da parede pélvica.

## LINFADENECTOMIAS:

**NÍVEL 1:** Linfadenectomia íliaco-obturatória (até bifurcação íliaca externa e hipogástrica).

**NÍVEL 2:** Nível 1 incluindo linfadenectomia de íliaca comum e pré-sacral.

**NÍVEL 3:** Nível 2 incluindo linfadenectomia retroperitoneal abaixo da artéria mesentérica inferior.

**NÍVEL 4:** Nível 3 incluindo linfadenectomia retroperitoneal infra-renal.

## RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE COLO UTERINO

- Radioterapia associada à Quimioterapia: tratamento padrão na doença inicial localmente avançada. (Nível 1 de evidência).
- Baseado em estudos fase III, há benefício na associação de radioterapia à quimioterapia (baseada em derivados da platina) tanto para o tratamento da doença primária quanto para tratamento adjuvante de doença de alto risco para recorrência. Treze estudos prospectivos e randomizados compararam a associação de RXT e quimioterapia versus RXT isolada, evidenciando 6% absoluto de aumento nas taxas de sobrevida aos 5 anos (hazard ratio [HR] = 0,81.P < .001) (JCO;2008)
- O uso da quimioterapia também reduziu as taxas de recorrência local e à distancia, bem como as taxas de sobrevida livre de doença. E deve-se observar que as complicações hematológicas e gastro-intestinais também aumentaram, mas não de forma proibitiva.
- Indicações de Radioterapia pós-operatória
- **Fatores de alto risco:**
  1. Linfonodos comprometidos;
  2. Margens exíguas ou comprometidas;
  3. Paramétrios comprometidos;
- **Fatores de risco intermediário;**
  1. Tumores maiores que 4 cm;
  2. Histologia desfavorável (células claras, alto grau);
  3. Invasão estromal profunda;
  4. Presença de invasão vascular linfática.
- A ressecção de linfonodos volumosos melhora o controle da doença linfonodal por radioterapia e tem influência na sobrevida.
- A Radioterapia radical ou adjuvante utiliza a combinação de radioterapia Externa, bi ou preferencialmente tridimensional e braquiterapia.
- Radioterapia externa é realizada com Aceleradores Lineares, em campos dirigidos à pelve, na dose de 45Gy em 25 frações , combinada a platina semanal.
- Braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose se inicia após a radioterapia externa quando do uso de quimioterapia, ou durante a radioterapia externa na sua ausência, para redução do tempo total de tratamento. São realizadas quatro inserções, uma ou duas vezes por semana. A prescrição se faz nos clássicos pontos A, nas doses de 6Gy (estádios Ib e IIb pequenos) e 7Gy (IIb volumosos, IIIb e IVA). O uso

de tratamentos com Braquiterapia Guiada por Imagem (IGBT) é uma realidade e deverá ser incorporada na terapêutica clínica muito em breve.

- Complementação de dose nos parâmetros pode ser indicada nos tumores IIb (a depender da resposta clínica) e é obrigatória nos IIIb, com dose de 9 a 14,4 Gy em campos reduzidos.

Nos tratamentos adjuvantes, braquiterapia vaginal é realizada com cilindros ou colpostatos, isoladamente ou em combinações à radioterapia pélvica. São utilizadas quatro inserções, com intervalos semanais ou bi-semanais, na dose de 6 Gy/inserção. A prescrição de dose rotineiramente se faz na mucosa vaginal e a 5 mm da superfície dos aplicadores nos casos de margens comprometidas.

## PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

### SEGUIMENTO :

Reavaliações clínicas e colpocitológicas a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos.

Intervalos de 6 meses do terceiro ao quinto ano do seguimento.

Retorno anual após 5 anos.

Individualizar exames de imagem.

### PROGNÓSTICO:

Sobrevida em 5 anos.

- Linfonodos negativos = sobrevida em 5 anos: 85 – 90 %
- Linfonodos comprometidos = sobrevida em 5 anos: 25 % – 66%
- Estádio I = 80-95 %
- Estádio IIa = 64-83 %
- Estádio IIb = 58-66%
- Estádio IIIa = 45%
- Estádio IIIb = 36%
- Estádio IV = 14 %.



## CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

- A idade mediana é de 61 anos.
- $\frac{3}{4}$  dos cânceres de endométrio ocorrem em pacientes com idade > 50 anos; 20% idade 40-50; 5% idade < 40 anos.

### DIVISÃO CLINICOPATOLÓGICA (Bokhman, 1983)

	Tipo 1	Tipo 2
Status menopausal	Pré ou peri-menopausa	Pós-menopausa
Associação a estrógeno	Sim	Não
Característica endométrio	Hiperplasia atípica	Atrofia
Obesidade	Sim	Não
Paridade	Nulipara	-
Grau	Baixo	Alto
Subtipo histológico	Endometrióide	Seroso-papilífero / Células raras
Comportamento	Indolente	Agressivo
Genômica	Mutação do PTEN	Mutação do p53

### FATORES DE RISCO

- Relação direta com a exposição a estrogênios sem a antagonização por progestágenos;
- Obesidade.
- Menopausa tardia e menarca precoce.
- Hipertensão arterial e Diabetes Mellitus associados a obesidade.
- Nuliparidade.
- Infertilidade – Anovulação Crônica.
- Uso de Tamoxifeno.
- Hiperplasia ou pólipos endometrial prévios.
- Síndrome de Lynch II.
- Tumores ovarianos produtores de estrógeno.
- PACIENTE TÍPICA : diabética, hipertensa e obesa com sangramento pós-menopausa.

### HIPERPLASIA DO ENDOMÉTRIO

Pode preceder e constituir fator de risco para o Câncer de Endométrio.

A Classificação é com base em alterações celulares e arquiteturais glandulares em epitélios com atividade proliferativa:

TIPO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Kurman - 1985	RISCO DE PROGRESSÃO PARA CÂNCER DE ENDOMÉTRIO
Hiperplasia simples sem atipia	1%
Hiperplasia complexa sem atipia	3%
Hiperplasia simples com atipia	8%
Hiperplasia complexa com atipia	29%

- Tratamento das hiperplasias com atipia = Histerectomia (achado de até 40% de câncer de endométrio na congelação).
- Pacientes desejosas de fertilidade portadoras de hiperplasias com atipia = uso de progestágenos e seguimento rigoroso.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

>95 % - SANGRAMENTO GENITAL OU CORRIMENTO PURULENTO como SINTOMA INICIAL.

Citologia: sensibilidade baixa (<50% tem citologia positiva).

Presença de células endometriais na citologia – valor preditivo positivo de 30% na pós-menopausa e < 10% no menacme.

DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE CORPO UTERINO EM PACIENTES COM SANGRAMENTO NA PÓS-MENOPAUSA	
<b>Idade</b>	<b>%</b>
50-59	9.3
60-69	16.3
70-79	27.9
>80	60.0
PRINCIPAIS CAUSAS DE HEMORRAGIAS GENITAIS NA PÓS-MENOPAUSA	
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>%</b>
Estrógeno exógeno	30
Atrofia	30
Câncer de Endométrio	15
Pólipo	10
Hiperplasia	5
Outros	10

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de câncer é realizado através da avaliação histológica do endométrio após suspeita clínica.

### INVESTIGAÇÃO:

- Biópsia por aspiração do endométrio: apresenta melhor acurácia em tumores avançados.
- Histeroscopia com biópsia endometrial.
- Curetagem uterina semiótica (caso histeroscopia não disponível).
- Ultrassom Transvaginal: empregado para avaliação de espessura do endométrio através do eco endometrial.
- Normal até 5 mm = mulheres menopausadas sem uso de terapia hormonal ou tamoxifeno.
- Normal até 10 mm = mulheres em terapia hormonal.

## TIPOS HISTOLÓGICOS

### ADENOCARCINOMA ENDOMETRIÓIDE

- Clássico.
- Variantes : diferenciação escamosa , viloglandular e papilífero

80 % das neoplasias de endométrio.

**G 1 : crescimento sólido menor igual a 5 % do tumor.**

**G 2 : crescimento sólido entre 6 e 50 % do tumor.**

**G 3 : crescimento sólido maior que 50% do tumor.**

- Também são características de maior agressividade;
  - Atipia nuclear;
  - Presença de diferenciação escamosa.

### ADENOCARCINOMA MUCINOSO

5% dos casos; bom prognóstico.

### ADENOCARCINOMA SEROSO-PAPILÍFERO

3-4 % das neoplasias do endométrio.

Alto grau de atipia nuclear; arquitetura complexa e necrose proeminente.

Corpos psamomatosos são encontrados .

Comportamento agressivo.

### ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Menos que 5 % dos casos.

Comportamento muito agressivo.

### CARCINOMA ESCAMOSO

Raro; associado a piométrio, inflamação crônica e a estenose cervical no momento do diagnóstico.

Comportamento agressivo .

## ESTADIAMENTO

### O ESTADIAMENTO E TRATAMENTO SÃO CIRÚRGICOS.

GOG 33: Após o estadiamento cirurgico completo, 30% dos pacientes inicialmente Estádio I tem doença extra-uterina:

- 5% Envolvimento de anexo (IIIa).
- 6% Linf. para-aortico comprometido (IIIc).
- 9% Linf. pelvico comprometido (IIIc).
- 12% Citologia no lavado pelvico positivo (IIIa).
- 6% Envolvimento cervical (II) ou doença abdominal (IV).

Tipo histológico, grau de diferenciação da neoplasia, a profundidade e extensão da invasão miometrial, a extensão para colo uterino e anexos são fatores determinantes do risco de metástases para linfonodos.

O CA – 125 é um marcador tumoral que pode ajudar a determinar a extensão da doença extra-útero. Níveis elevados correlacionam-se em 85 % dos casos com doença avançada.

RNM (Kinkel et al, 1999) – meta-análise:

Avaliação da invasão miometrial: sensibilidade 80-100% ; Especificidade 70-100%.

Avaliação da invasão do colo uterino: sensibilidade 56-100% ; Especificidade 93-100%.

### ESTADIAMENTO – FIGO 1988

**Estádio I (73% dos casos):** Doença confinada ao corpo uterino.

**Ia** – Tumor limitado ao endométrio grau 1, 2 e 3 de diferenciação histológica (G1, G2 e G3 respectivamente).

**Ib** – Invasão até a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3).

**Ic** – Invasão maior que a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3).

**Estádio II (11% dos casos):** O carcinoma acomete corpo e colo uterino

**IIa** – Envolvimento endocervical somente glandular (G1, G2 e G3).

**IIb** – Invasão do estroma cervical (G1, G2 e G3).

**Estádio III (13% dos casos)**

**IIIa** – Tumor invadindo serosa e/ou anexos e/ou citologia peritoneal positiva (G1, G2 e G3).

**IIIb** – Comprometimento vaginal por extensão direta ou metástase (G1, G2 e G3).

**IIIc** – Metástase à pélvis e/ou linfonodos pélvicos ou retroperitoneais (G1, G2 e G3).

**Estádio IV (3% dos casos)**

**IVa** – Tumor invade mucosa vesical e/ou mucosa intestinal (G1, G2 e G3).

**IVb** – Metástases à distância incluindo intra-abdominal e/ou linfonodos inguinais.

Obs: A presença de atipia celular intensa adiciona “1 grau” ao G1 e G2 histológico.

**ESTADIAMENTO – FIGO 2009**

**Estádio I:** o carcinoma está confinado ao corpo uterino.

**Ia** – Tumor limitado ao endométrio ou invasão menor que a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3).

**Ib** – Invasão igual ou maior que a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3).  
Invasão glandular do colo deve ser considerado Estádio I.

**Estádio II:** o carcinoma invade do estroma cervical (G1, G2 e G3), mas ainda está limitado ao útero.

**Estádio III:** carcinoma com infiltração local ou regional.

**IIIa** – Tumor invadindo serosa e/ou anexos (G1, G2 e G3).

**IIIb** – Envolvimento vaginal e/ou parametrial (G1, G2 e G3).

**IIIc** – Metástase para linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais (G1, G2 e G3).

**IIIC1** – Linfonodos pélvicos comprometidos.

**IIIC2** – Linfonodos retroperitoneais comprometidos.

Lavado peritoneal deve ser reportado, porém sem alterar o estadiamento.

**Estádio IV:** invasão de órgãos adjacentes ou a distância.

**IVa** – Tumor invadindo bexiga e/ou mucosa intestinal (G1, G2 e G3).

**IVb** – Metástases à distância, incluindo as intra-abdominais e/ou linfonodos inguinais.

**ESTADIAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

- Lavado peritoneal para citologia oncótica.
- Exploração de toda cavidade abdominal.
- Omentectomia infra-mesocólica.
- Histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral.
- Linfadenectomia pélvica e retroperitoneal sistemáticas no caso de histologia tumoral desfavorável (seroso-papilífero, escamoso, células claras e endometriode grau 3), invasão superior a metade do miométrio, extensão istmocervical do tumor, e presença de doença extra-uterina.

O procedimento de congelação deve ser executado para avaliação do tamanho do tumor, do grau histológico, presença de invasão cervical e profundidade da invasão miometrial.

A citorredução da doença primária assim como linfonodal no câncer de endométrio têm benefício em sobrevida.

A realização de linfadenectomia sistemática com intuito estadiador deve ser encorajada. O papel terapêutico ainda é motivo de controvérsia.

Justificativa:

- 15-20% dos graus histológicos são sub-estagiados no pré-operatório.
- Acurácia da congelação para diferenciar estágio Ib de Ic = 85% (Franchi, 2000).
- Acurácia de determinar profundidade de invasão pelo grau histológico = 87,3% G1, 64,9% G2, 30,8% G3 (Daniel, 1988; Goff, 1990).
- Acometimento linfonodal: (Creasman, 1987).  
Ib G1G2 = 5%  
Ic G2 = 19%  
Ic G3 = 34%
- Sensibilidade de palpação linfonodal = 72% (Arango, 2000).
- Pacientes com estadios IaG1 e IaG2 não necessitam de avaliação linfonodal sistemática.
- A presença de metástase linfonodal do endometrióide G2 com tamanho menor que 2 centímetros e infiltração miometrial < 50% é infrequente.

#### **RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

- Utilizada no pós-operatório da paciente de risco para recorrência.
- Opção como tratamento paliativo da doença metastática e no resgate de recidivas vaginais e pélvicas.
- Fatores adversos potenciais (pior prognóstico): idade >60 anos, invasão vascular linfática, envolvimento segmento uterino inferior, tamanho do tumor (>2cm).

#### **RADIOTERAPIA ADJUVANTE – ESTÁDIO (FIGO 1988)**

- RISCO BAIXO DE RECORRÊNCIA (2-4%) - ESTÁDIO IaG 1 e G 2 / IbG 1 e G2
- Tratamento pós-operatório desnecessário na maioria dos pacientes.
- Braquiterapia de fundo vaginal no IbG2 (4 x 6Gy a 5mm da mucosa – 2x/semana).
- RISCO INTERMEDIÁRIO DE RECORRÊNCIA - ESTÁDIO IaG 3 / IbG3 / IcG1 e G2
- Braquiterapia de fundo vaginal (4 x 6Gy a 5mm da mucosa – 2x/semana).
- Avaliar radioterapia pélvica em função da realização ou não de linfadenectomia e da presença de eventuais fatores associados de risco (idade > 65 anos, volume tumoral, presença de invasão linfo-vascular).
- RISCO ALTO DE RECORRÊNCIA (20-23%) - ESTÁDIO IcG3 / Histologia Desfavorável
- Radioterapia Pélvica (45Gy) e Braquiterapia do fundo vaginal (4 x 6Gy – mucosa vaginal).

#### **RADIOTERAPIA ADJUVANTE – ESTADIO II (FIGO 1988)**

- **ESTÁDIO IIa G 1 e G 2**
- Radioterapia Pélvica (45Gy) e Braquiterapia do fundo vaginal (4 x 6Gy – mucosa vaginal).

- Em algumas situações (invasão estromal mínima, paciente jovem, linfadenectomia negativa) a radioterapia pélvica pode ser omitida no estágio IIaG1.
- **ESTÁDIO IIa G 3 / ESTÁDIO IIb (Figo - 1988)**
- Radioterapia Pélvica (45Gy) e Braquiterapia do fundo vaginal (4 x 6Gy – mucosa vaginal).

#### **RADIOTERAPIA ADJUVANTE – ESTÁDIO III**

- A radioterapia é realizada através da irradiação de pelve (45Gy) e da Braquiterapia do fundo vaginal (4 x 6Gy – mucosa vaginal) após o término da quimioterapia.
- Na presença de Linfonodos retroperitoneais comprometidos, a Radioterapia em campo estendida deve ser realizada associada a complemento de dose em áreas demarcadas.

#### **RADIOTERAPIA ADJUVANTE – ESTÁDIO IV**

Pacientes submetidos a citorredução: Radioterapia após a Quimioterapia.

#### **QUIMIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO TERAPIA ADJUVANTE**

- HORMONIOTERAPIA: não há papel na terapia adjuvante.
- QUIMIOTERAPIA: só há evidência de benefício em paciente com estágio III e IV.  
**Principais agentes** : Cisplatina / Carboplatina / Doxorubicina / Paclitaxel  
**Opções:** 1) Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> em 01 hora e Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> em “bolus” no D1 a cada 21 dias por 7 ciclos seguido de 1 ciclo de Cisplatina isolado; 2) Taxol 175 mg/m<sup>2</sup> em 03 horas seguido de Carboplatina AUC 5 a 7 em 1 hora D1 a cada 21 dias por 6 ciclos (preferencial na instituição).

#### **DOENÇA AVANÇADA OU RECIDIVADA**

##### **HORMONIOTERAPIA**

- Taxa de resposta variável (10-30 %).
- As melhores respostas são obtidas com tumores bem diferenciados e com receptor de estrógeno/progesterona positivos.
- Medroxiprogesterona 150-200 mg/dia ou Megestrol 160 mg/dia.

##### **QUIMIOTERAPIA**

Associação de Doxorubicina + Cisplatina + Paclitaxel – melhor taxa de resposta (57%) com sobrevida mediana de 15,3 meses.

#### **SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

PRINCIPAIS FATORES PROGNÓSTICOS: ESTADIO, GRAU HISTOLÓGICO E TIPO HISTOLÓGICO.

**SEGUIMENTO :**

- Reavaliações clínicas a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos.
- Intervalos de 6 meses do terceiro ao quinto ano do seguimento.
- Retorno anual após 5 anos.
- Individualizar exames de imagem.

**SOBREVIDA:**

<b>Estádio</b>	<b>Sobrevida (%)</b>
IA	91
IB	88
IC	81
IIA	77
IIB	67
IIIA	60
IIIB	41
IIIC	32
IVA	20
IVB	5

<b>Grau</b>	<b>Sobrevida (%)</b>
1	92
2	87
3	74



## SARCOMAS DO CORPO UTERINO

Grupo heterogêneo de tumores que têm em comum a linhagem mesenquimal.  
Corresponde a 2 a 5 % dos casos de câncer do corpo uterino.  
0,2% dos pacientes submetidas a histerectomia por suspeita de miomatose uterina.

### EPIDEMIOLOGIA

Há correlação entre radiação ionizante e o desenvolvimento de sarcomas pélvicos (10-25% dos casos) com o intervalo de 5 a 25 anos após a exposição; tipo histológico mais associado: carcinosarcoma.

### SINTOMATOLOGIA

Sangramento vaginal anormal é o mais freqüente (77-95%).  
Dor pélvica (1/3), aumento do volume uterino e massa pélvica.  
Não há marcadores tumorais específicos.

### TIPOS HISTOLÓGICOS (WHO - 2003)

1. Sarcoma Indiferenciado (Sarcoma Endometrial Indiferenciado)
2. Sarcoma do Estroma Endometrial
3. Leiomiossarcoma

Tumores Mullerianos Mistos Malignos (Carcinosarcomas) = recentemente sugerido e reclassificado como forma desdiferenciada ou metaplasica do carcinoma de endométrio, porém ainda incluso em muitos estudos junto aos sarcomas uterinos.

Sarcoma Endometrial Indiferenciado = “antigo” Sarcoma de Estroma Endometrial de Alto Grau.

#### Carcinosarcoma:

Quadro clínico de sangramento genital.  
Pertence ao grupo dos tumores mistos.  
Componentes epitelial e mesenquimal.  
Sinônimos : tumor mesodérmico misto maligno e tumor mulleriano misto maligno.  
É a neoplasia mais frequente entre os tumores uterinos mistos.  
Mulheres na pós-menopausa.  
Pode haver elevação do CA- 125 nos tumores mullerianos mistos.  
História natural e vias de disseminação semelhantes à do adenocarcinoma de endométrio pouco diferenciado.

#### Leiomiossarcoma:

Quadro clínico de aumento de volume uterino e massa pélvica.  
Disseminação hematogênica preferencial (pulmões).

Metástase linfonodal pouco frequente sem doença disseminada.  
Sobrevida após toracotomia e metastasectomia em casos selecionados: 33% em 5 anos.

#### **Sarcomas do Estroma Endometrial:**

Tumores de baixo grau.

Expressam receptores de estrógeno e progesterona e portanto respondem ao uso de progestágenos.

#### **Adenossarcoma:**

Menos freqüente.

Mais frequente em mulheres jovens.

Em geral é de baixo grau e apresenta bom prognóstico.

Possui um componente epitelial benigno e um não-epitelial maligno.

Invasão do miométrio profunda é pouco comum.

#### **ESTADIAMENTO**

#### **Leiomiossarcomas e Sarcoma do Estroma Endometrial – FIGO - 2009**

I	Tumor limitado ao útero
Ia	Maior diâmetro até 5cm
Ib	Diâmetro superior a 5cm
II	Tumor com extensão à pelve
IIa	Acometimento dos anexos
IIb	Acometimento do tecido pélvico extra-uterino
III	Tumor invade tecidos abdominais
IIIa	Um sítio de acometimento
IIIb	Dois ou mais sítios
IIIc	Metástase aos linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais
IV	
IVa	Invasão de bexiga e/ou reto
IVb	Metástase à distância

## ESTADIAMENTO – Adenossarcomas – FIGO - 2009

I	Tumor limitado ao útero
Ia	Limitado ao endométrio / endocérvice sem invasão do miométrio
Ib	Invasão até metade do miométrio
Ic	Invasão além da metade do miométrio
II	Tumor com extensão à pelve
IIa	Acometimento dos anexos
IIb	Acometimento do tecido pélvico extra-uterino
III	Tumor com extensão ao abdome extra-pélvico
IIIa	Lesão única
IIIb	Dois ou mais acometimentos
IIIc	Metástase aos linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais
IV	
IVa	Invasão de bexiga e/ou reto
IVb	Metástase extra-abdominal

O estadiamento do Carcinosarcoma deve ser semelhante ao do carcinoma de endométrio.

## TRATAMENTO

### CIRURGIA = PRINCIPAL METODO TERAPÊUTICO.

- Tumores confinados ao útero: Histerectomia total abdominal + Salpingooforectomia bilateral.
- Carcinosarcomas: subestadiamento no pré-operatório em 12-40%; Estadiamento similar ao do câncer de endométrio pouco diferenciado incluindo linfadenectomia pélvica e retroperitoneal sistemáticas. Linfonodos comprometidos em 17% casos.
- Sarcomas do Estroma Endometrial: é indicado a anexectomia bilateral em todos os casos.
- Leiomiiosarcomas:  
Os ovários podem ser preservados em pacientes jovens portadoras de leiomiiosarcoma.  
A linfadenectomia sistemática tem pouca utilidade clínica se não houver suspeita clínica de metástase linfonodal.
- Tumores localmente avançados e sem doença à distância: Exenteração pélvica.
- Tumores invadindo colo uterino: Histerectomia Radical.

### **RADIOTERAPIA NOS SARCOMAS UTERINOS**

- É empregada em caráter adjuvante.
- Embora não haja impacto na sobrevida, promove redução das taxas de recidiva pélvica, quando utilizada no pós-operatório nos Carcinossarcomas, Sarcomas Indiferenciados e Leiomiossarcomas.
- O valor da braquiterapia também é discutido, porém deve ser realizado nos mesmos moldes descritos para o câncer de endométrio.
- O esquema usual utiliza radioterapia pélvica (45Gy) e braquiterapia de alta taxa de dose do fundo vaginal (4 x 6Gy – mucosa vaginal).

### **QUIMIOTERAPIA NOS SARCOMAS UTERINOS**

- As drogas com maior atividade são a ifosfamida, cisplatina e doxorrubicina.
- Sem papel definitivo e estabelecido no tratamento adjuvante.
- Ifosfamida: resposta 32% nos carcinossarcomas e 17% nos leiomiossarcomas
- Ifosfamida associada a cisplatina: maior taxa de resposta.
- Carcinossarcoma: opção de adjuvância com Cisplatina + Ifosfamida + Mesna a cada 21 dias por 3 ciclos (Wolfson, 2007 – estudo fase III: tendência de ganho em sobrevida da quimioterapia em relação à radioterapia de abdome total).
- Leiomiossarcoma: opção de adjuvância com Gencitabina + Docetaxel (estudo fase II com potencial benefício).

### **HORMONIOTERAPIA NOS SARCOMAS UTERINOS**

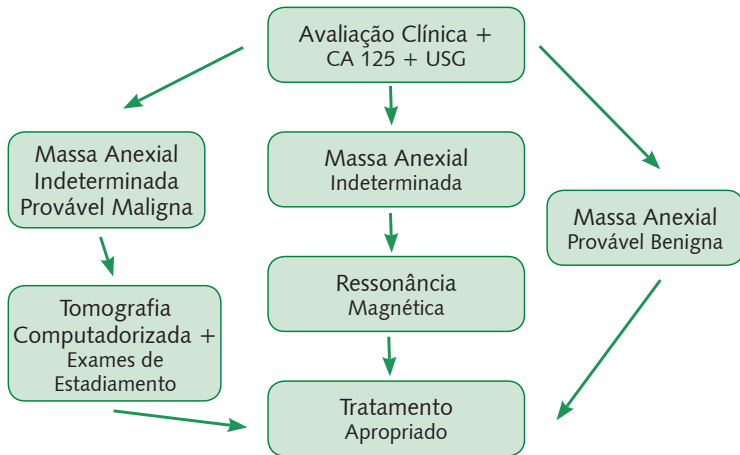
- Sarcoma do estroma endometrial de baixo grau de malignidade apresenta altos níveis de receptores de progesterona e parecem responder ao tratamento com progesterona, com remissões completas ou parciais das recidivas locais ou metástases.

## CÂNCER DE OVÁRIO

- 70-75% dos casos de câncer de ovário tem diagnóstico tardio.
- 6-7% mulheres são portadoras de massas anexiais assintomáticas.
- 80-85% das massas anexiais são benignas:  
Idade > 65 anos: >1/3 casos de câncer de ovário.  
Idade < 45 anos: 1/15 casos de massa anexial é câncer.
- Paciente com parente de primeiro grau com câncer de ovario tem risco 3x maior que população geral.
- Características da Massa Anexial  
Tumores benignos: Massas unilaterais, císticas, moveis e lisas.  
Tumores malignos: Massas bilaterais (risco 2,6x) , sólidas, fixas, irregulares, associada a ascite , nódulos em fundo- de-saco e rápida velocidade de crescimento.

### DIAGNÓSTICO E CONDUTA

- Não há valor de corte para o Índice de Resistência ao USG Doppler (clássico < 0,4 = malignidade). Porém tem papel controverso.
- RMN: comparado ao USG e TC, maior acurácia em diagnóstico de malignidade (91%).
- Associação do USG com RMN diminui os falsos positivos do USG isolado.
- Idade < 50 anos: aumento do CA-125 associado com tumores malignos < 25% casos.
- Idade > 50 anos: aumento do CA-125 associado com tumores malignos 80% casos.
- CA-125 > 300 u/ml: associado a câncer mesmo em pacientes jovens .
- CA-125 pode estar elevados nas doenças inflamatórias pélvicas, leiomiomas, gravidez e endometriose.
- CA-125 = elevado de acordo com o estágio clínico do carcinoma ovariano (tumores epiteliais).  
EC I = 50 % / EC II = 90 % / EC III = 92 % / EC IV = 94 % .  
Não tem acurácia suficiente para utilização em programas de prevenção secundária. Utilizado no raciocínio diagnóstico e seguimento.



Indicações de abordagem cirúrgica relacionadas à tumoração:

- Cistos simples > 7cm sem regressão após 6-8 semanas (com ou sem contraceptivo oral).
- Lesão ovariana sólida.
- Lesão cística com vegetação ou tumoração em parede.
- Ascite.
- Massa anexial palpável ou sintomática.
- Suspeita de torção ou ruptura.

## LESÕES OVARIANAS BENIGNAS

### LESÕES OVARIANAS BENIGNAS NÃO NEOPLÁSICAS

#### CISTOS OVARIANOS FOLICULARES

- Faixa etária reprodutiva.
- Geralmente assintomáticos.
- Regressão espontânea é a regra em 4 a 6 semanas.
- Mais comuns. Originados de folículos ovarianos que não se romperam durante o ciclo menstrual.
- Podem ser bilaterais e múltiplos.
- Raramente são maiores que 7 cm.

#### CISTOS DO CORPO LUTEO

- Geralmente unilaterais.
- Podem romper ocasionalmente levar ao quadro de hemoperitônio.

### CISTOS TECA – LUTEINICOS

- Menos comuns. Geralmente bilaterais, múltiplos.
- Podem atingir grandes proporções. Regressão espontânea.
- Relacionado com doença trofoblástica e gravidez.

### NEOPLASIAS OVARIANAS BENIGNAS

#### TERATOMA CISTICO MADURO

- Sinônimos: cistos dermóides ou teratomas maduros.
- Tumor ovariano mais frequente na menacme.
- Neoplasias derivadas de células germinativas.
- Transformação maligna (CEC) < 2 %.
- Principal complicação: torção.
- São bilaterais em cerca de 10% dos casos.

#### CISTOADENOMA

- Neoplasias epiteliais benignas.

#### SEROSO

- Mais comum do ovário.
- Bilateral em até 25 % dos casos.

#### MUCINOSO

- Maiores dimensões/multisseptado
- Bilateral em até 10 % dos casos. Conteúdo mucóide.
- Pode estar associado à formação de adenomucinoses (pseudomixoma peritonei)

#### TUMOR DE BRENNER

- Possuem epitélio de células transicionais semelhante ao urotélio.
- Rara malignização.

#### STRUMA OVARIII

- Presença de tecido tireoidiano.
- Caso funcionante pode levar a tireotoxicose.

### NEOPLASIAS OVARIANAS MALIGNAS

- Maior taxa de letalidade dentre as neoplasias ginecológicas.
- Corresponde a 6 % dos tumores malignos em mulheres.
- Risco de desenvolver câncer de ovário durante a vida: 1/68 mulheres (NCI,2008).
- Risco de desenvolver câncer de ovário durante a vida 5% se tiver 1 parente de primeiro grau (SEER). 3 ou mais parentes: risco de 40 %.

### TUMORES EPITELIAIS

- Representam 85-90 % das neoplasias ovarianas.
- Células epiteliais de superfície do ovário (epitélio celômico ou mesotélio).
- TRATAMENTO PADRÃO É CIRURGIA SEGUIDO DE QUIMIOTERAPIA BASEADA EM PLATINA

### ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO :

- Em 80 % dos casos ocorre em pacientes na pós-menopausa. A incidência é crescente com a idade.
- Há relação com nuliparidade e infertilidade. Uso de indutores da ovulação como citrato de clomifeno não têm correlação pelos dados atuais.
- Gravidez e maior paridade reduz o risco. Risco da nulipara 2,45 vezes maior.
- Uso de contraceptivos orais: fator protetor estabelecido.
- 5 anos de uso reduz risco em nuliparas: risco semelhante a mulheres com paridade e sem uso de contraceptivo.
- 10 anos de uso em pacientes com história familiar: risco menor que mulheres sem história familiar e sem uso de contraceptivo. (Cancer and Steroid Hormon Study).

### CÂNCER OVÁRIO HEREDITÁRIO

- Cerca 10% dos casos.
- Relacionado ao Gene BRCA 1 (90% casos câncer mama/ovário – NCCN 2009) descrito em 1990 e BRCA 2 .
- Mutação BRCA1: 1/800 mulheres (população Ashkenazi: 1/50).
- Mutação BRCA1: risco estimado de câncer de ovário - 35-60% .
- Mutação BRCA2: risco estimado de câncer de ovário - 10-27% .
- Síndrome de Lynch II (HNPCC): Pode fazer parte da síndrome. Mutação genes de reparo do DNA. Primários que fazem parte dos Critérios de Amsterdam para diagnóstico clínico: colorretal, endométrio, pelve renal e intestino delgado.

### Parâmetros Clínicos de Referenciamento para Geneticista

1. Membro de uma Família com mutação BRCA – 1 e BRCA – 2;
2. Historia Pessoal de Câncer de Mama associado a:
  - \* mulheres  $\leq 40$  anos;
  - \* mulheres com câncer de mama bilateral;
  - \* mulheres  $\leq 50$  anos com um familiar (até 3o grau) com Câncer de Mama idade  $\leq 50$  anos;
  - \* mulheres  $\leq 50$  anos com um familiar (até 3o grau) com Câncer de Ovário;
  - \* mulheres com qualquer idade, com 2 familiares com Câncer de Mama ou Ovário;
  - \* familiar homem com câncer de mama;
  - \* paciente com historia patológica pregressa de câncer de ovário;
  - \* paciente Judia Ashkenazi;
3. Historia Pessoal de Câncer de Ovário associado a:
  - \* um familiar (até 3o grau) com câncer de ovário;
  - \* um familiar (até 3o grau) feminino com câncer de mama com menos de 50 anos;
  - \* 2 familiares com câncer de mama;
  - \* 1 familiar homem com câncer de mama;
  - \* paciente Judia Ashkenazi;
4. Historia Pessoal de Câncer de Mama em Sexo Masculino associado a:
  - \* familiar homem com câncer de mama;



- \* familiar feminino com câncer de mama ou ovário;
- \* paciente judeu Ashkenazi.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Queixas inespecíficas (dor abdominal e pélvica incomum, dispepsia, sintomas urinários).
- Doença avançada - ascite, massa abdomino-pélvica, suboclusão intestinal, derrame pleural.

### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA (RASTREAMENTO)

- Não há evidência de literatura que ultrassom transvaginal e CA125 como rastreamento são eficazes na redução de morbidade e mortalidade no câncer de ovário (resultados finais do estudo britânico UKCTOCS não finalizados).
- Estimado redução de mortalidade 1/2500 mulheres submetidas ao screening, menor que o risco de complicações relacionadas aos falsos positivos.
- 2,5-15 procedimentos cirúrgicos realizados por falso positivo para cada caso de câncer detectado.

### ESTADIAMENTO / FATORES PROGNÓSTICOS

O DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO SÃO CIRÚRGICOS.

#### PROCEDIMENTO PADRÃO DO ESTADIAMENTO CIRÚRGICO

- Citologia oncológica do líquido ascítico ou lavado peritoneal (diafragma direito e esquerdo, abdome e pelve).
- Inspeção cuidadosa de toda superfície peritoneal (parietal e visceral).
- Biopsias ou ressecção das aderências.
- Omentectomia infracólica.
- Caso não sejam visualizados implantes: biópsia aleatória do peritônio vesical, fundo de saco, goteiras parieto-cólicas e infra-diafragmático bilateral
- Histerectomia total abdominal e salpingooforectomia bilateral (tumor deve ser removido sem rompimento de cápsula e deve ser realizada biópsia de congelamento para confirmação de malignidade).
- Ressecção das áreas suspeitas.
- Linfadenectomia pélvica e retroperitoneal sistemáticas.

A amostragem linfonodal ainda é o procedimento mais amplamente realizado. Lembrar da elevada incidência de metástase linfonodal e sua disseminação errática no câncer de ovário. É esperado que 10-30% dos pacientes com aparente ECI tenham linfonodos comprometidos.

## ESTADIAMENTO

**Estádio I** - Tumor limitado aos ovários.

**Ia** – Tumor limitado a um ovário, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

**Ib** – Tumor limitado aos dois ovários, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa.

**Ic** – Tumor de ovário nos Estádios Ia, ou Ib mas com tumor na superfície ou cápsula rota de um ou ambos os ovários; ou com ascite ou lavado peritoneal com células neoplásicas presentes.

**Estádio II** - Tumor com extensão à pélvis.

**Ila** – Extensão e/ou metástases para o útero e/ou trompa.

**Ilb** – Extensão para outros tecidos pélvicos

**Ilc** – Tumor no Estádio Ila ou Ilb, mas com tumor na superfície de um ou ambos os ovários ou com cápsula rota, ou com ascite ou lavado peritoneal com células malignas presentes.

**Estádio III** - Tumor com implantes além da pélvis e/ou linfonodos inguinais, pélvicos e/ou retroperitoneais positivos. A ocorrência de metástases na superfície hepática corresponde ao Estádio III. Também considerar como tumor limitado à pélvis verdadeira mas com extensão ao intestino delgado ou omento.

**IIla** – Tumor macroscopicamente limitado à pélvis verdadeira com linfonodos negativos mas com disseminação peritoneal comprovada histologicamente.

**IIlb** – Tumor em um ou ambos ovários com confirmação histológica de implante peritoneal e este não excedendo 2cm de diâmetro. Linfonodos negativos.

**IIlc** – Implantes peritoneais maiores que 2cm de diâmetro e/ou linfonodos inguinais ou pélvicos/retroperitoneais positivos.

**Estádio IV** - Tumor com metástases à distância. Havendo derrame pleural deve ser pesquisada presença de células neoplásicas. Metástases parenquimatosas hepáticas correspondem ao Estádio IV.

Para permitir avaliação prognóstica dos diferentes critérios, nos Estádios Ic e Ilc, é importante saber se a ruptura da cápsula foi espontânea ou causada pelo cirurgião ou se as células malignas detectadas foram através de lavado peritoneal ou líquido ascítico.

- **VIAS DE DISSEMINAÇÃO:**

TRANSCELÔMICA – implantes ou esfoliação.

LINFÁTICA – linfonodos pélvicos e retroperitoneais.

HEMATOGENICA

O derrame pleural à direita é a manifestação de doença metastática supra-diafragmática mais freqüente.

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO

- Os 2 principais fatores prognósticos no câncer de ovário são: volume da massa tumoral residual após o tratamento cirúrgico e grau histológico.

- A tumoração ovariana e o envolvimento omental pode representar em alguns casos cerca de 80% do volume tumoral.

## CLASSIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO

- LAPAROTOMIA PARA DIAGNÓSTICO / ESTADIAMENTO / CITORREDUÇÃO MÁXIMA (“DEBULKING”)
  - Deve-se procurar atingir a máxima citorredução tumoral possível.
  - CITORREDUÇÃO ÓTIMA: considerada quando não há doença residual maior que 1 cm (GOG).
  - Evidências de literatura mostram melhor sobrevida em doença residual microscópica (não visível) em relação a doença residual de até 1cm.
  - Quimioterapia Neoadjuvante:
    - Revisão sistemática (Bristow, 2007) não mostra benefício em detrimento da citorredução primária (cada ciclo administrado no pré-operatório levaria a perda de 4,1 meses em sobrevida).
    - Estudo fase III (Vergote et al. - EORTC 55971 - NEJM, 2010) não mostrou diferença em sobrevida livre de doença e global em pacientes ECIII – IV e houve menor morbi-mortalidade no grupo da neoadjuvância. Citorredução ótima ainda como principal fator prognóstico. Provável benefício em pacientes com grandes volumes tumorais, idosas e com baixo performance status.
- REABORDAGEM CIRÚRGICA OU “SECOND – LOOK”
  - Pacientes que após a quimioterapia mostram resposta clínica completa e todos os exames propedêuticos são negativos.
  - Encontra-se em desuso. Deve ser individualizado.
  - >50% dos pacientes com second-look negativo evolui com recidiva.
- CITORREDUÇÃO DE INTERVALO
  - Doença inicial extensa e considerada irresssecável. Após 3 ciclos de quimioterapia é realizada reabordagem cirúrgica.
  - Estudos fase III (EORTC e GOG) com resultados opostos em relação a ganho em sobrevida. Menor resíduo tumoral na cirurgia primária após esforço máximo e especializado no estudo GOG que não mostrou benefício.
- CITORREDUÇÃO SECUNDÁRIA / RESGATE
  - Assim como na cirurgia primária, caso seja obtida citorredução ótima em pacientes consideradas platina sensíveis, há benefício em sobrevida.
  - Estudos fase III em curso (GOG 213 e DESKTOP 3).
- CIRURGIA DAS COMPLICAÇÕES E PALIATIVA

### **RADIOTERAPIA NO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO**

- Alguns estudos antigos demonstraram o valor da radioterapia abdomino-pélvica quando o resíduo tumoral após a cirurgia é microscópico ou menor que 2 cm.
- Modalidade abandonada a favor do tratamento quimioterápico.
- Limitações: radiosensibilidade variável, volume tumoral usualmente grande e de difícil delimitação, baixa tolerância de intestino delgado e rins.
- Paliativa: pode oferecer bons resultados na remissão sintomática de massas residuais ou recidivas após quimioterapia.

### **QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO**

- Atualmente a recomendação para tratamento inicial adjuvante mais aceita é a combinação de PACLITAXEL + CARBOPLATINA para pacientes com estádios IAG3 ; IBG2 ou G3 ; IC ; II ; III ; histologia células claras.
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> em 03 horas seguido de Carboplatina AUC 5 a 7 em 1 hora D1 a cada 21 dias por 6 ciclos.
- Nas pacientes com neuropatia periférica, considerar o uso de Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> em substituição ao paclitaxel.

### **DOENÇA AVANÇADA (EXTRA-PÉLVICA) - EC III / IV**

- A QUIMIOTERAPIA TEM PAPEL DE DESTAQUE.
- 70% dos pacientes com doença avançada recidivam.
- Carboplatina = maior mielotoxicidade e menor neuro e nefrotóxicidade que a Cisplatina. Mesma taxa de sobrevida.
- Docetaxel = maior mielotoxicidade e menor neurotoxicidade periférica que o Paclitaxel.
- PLATINA + TAXANOS = melhor sobrevida global, livre de progressão e maior taxa de resposta.

### **QUIMIOTERAPIA PARA DOENÇA RECIDIVADA**

- A recorrência tumoral após terapia inicial é o pior fator prognóstico adverso com pouca chance de cura e pior taxa de resposta.
- A resposta à quimioterapia de resgate é dependente da resposta inicial à platina e do intervalo livre de doença (quanto maior o intervalo livre de doença, maior a resposta à terapia de resgate).

### **SENSIBILIDADE À PLATINA**

- São considerados sensíveis a platina pacientes que recorreram após 6 meses do término da quimioterapia inicial.
- Os pacientes sensíveis são candidatos a receber novamente esquemas baseados em platina com taxas de resposta de até 70 %.

### **QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL**

- Pacientes ECIII e submetidas a Citorredução Ótima: Estudos Fase III; mais recente

GOG172 = uso de Quimioterapia Intraperitoneal com cateter usando cisplatina mostrou benefício em sobrevida.

- Uso Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (Estudos Fase II) – Principais candidatas: portadoras de doença peritoneal exclusiva recidivada e passível de citorredução secundária ótima.

#### TUMORES OVARIANOS DE BAIXO POTENCIAL DE MALIGNIDADE TUMORES "BORDERLINE"

- Correspondem de 10 a 15 % de todos os tumores epiteliais do ovário.
- Idade média de diagnóstico 10 anos antes do tumor epitelial invasor.
- 1/3 dos casos idade < 40 anos.
- 70% dos tumores borderline de ovário são ECI.
- Recidiva tardia pode ocorrer (>10 anos).
- Sobrevida global em 10 anos: 80-85%.
- Em alguns casos reside a hipótese da doença extra-ovariana ser proliferação multifocal celômica e não doença metastática.
- Comprometimento linfonodal em estádios iniciais incomum.
- CA-125: elevado 40% ECI e 91% ECIII.

#### PATOLOGIA

- Os mais comuns são os serosos e mucinosos. Variante micropapilar tem pior prognóstico. Outros subtipos : transicional e endometrióide.
- São caracterizados pela ausência de infiltração estromal.

#### TRATAMENTO

- A cirurgia é o tratamento de eleição para todos os pacientes, estadiadora completa e com objetivo de citorredução a depender do achado transoperatório.
- Linfadenectomia pélvica e retroperitoneal por amostragem de cada cadeia linfonodal. Não há impacto em sobrevida.
- Não há benefício da quimioterapia como tratamento complementar.
- Cirurgia com preservação de fertilidade deve ser oferecida como opção às pacientes jovens sem prole constituída e com tumores iniciais.
- ECI com preservação de fertilidade: recorrência de 15% (2,5% na cirurgia radical) sem impacto na sobrevida global.
- Cistectomia: pode ser realizada na presença de tumor bilateral (associada a anexectomia contralateral) ou em pacientes com ovário único (cirurgia prévia) - recidiva em 12-58%.

#### TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINATIVAS

- 60 – 75 % é diagnosticado no EC I.
- Derivam das células germinativas primordiais ovarianas
- A maioria dos tumores germinativos ocorrem na segunda e terceira décadas de vida.

- Massa abdominal e dor podem ser os principais sintomas devido a crescimento rápido, distensão da cápsula ovariana, hemorragia e necrose.
- Devido à prevalência em idade jovem, a manutenção da fertilidade é fato importante na escolha do tratamento.
- Em pacientes jovens, a dosagem do B-hCG e da alfafetoproteína devem sempre ser realizadas.
- Podem se apresentar com histologia mista.

Histologia	Incidência	Bilateralidade	b-hCG	AFP	DHL
Disgerminoma	40 %	10 – 15 %	+/-	--	+
Tumor do Seio Endodérmico	22 %	Raro	--	+	+/-
Teratoma Imaturo	20 %	Raro, teratoma benigno comum no outro ovário	--	+/-	+/-
Carcinoma Embrionário	Raro	Raro	+	+	+/-
Coriocarcinoma	Raro	Raro	+	--	--
Poliembrioma	Raro	Raro	+/-	+/-	+/-
Tumores mistos	10 – 15 %	---			

### DISGERMINOMAS

- Tumor germinativo maligno mais comum (40%).
- Pode estar associado a disgenesia gonadal e ao gonadoblastoma.
- Podem chegar a grandes volumes.
- Podem estar associados a outros tumores germinativos formando os tumores mistos.
- Pode haver elevação, porém normalmente discreta de Beta-hCG.
- Estádio Ia: 65-75% casos / Ib: 10-15% / II e III: 15% / IV: 5%
- 10 – 15 % bilateral.
- A disseminação é mais importante pela via linfática e após hematogênica. Via transcelômica não é preferencial.

## TRATAMENTO

- Estadiamento e tratamento inicial cirúrgico como no tumor epitelial de ovário com linfadenectomia pélvica e retroperitoneal sistemáticas.
- Deve-se preservar a fertilidade em pacientes jovens.
- São bastante sensíveis à quimioterapia e à radioterapia.
- Após a cirurgia a maioria dos pacientes deve ser submetida a poli-quimioterapia com 3 agentes BEP (Bleomicina, Etoposide, Cisplatina), exceto casos com ECl<sub>a</sub>.
- A radioterapia encontra-se em desuso devido a sensibilidade à quimioterapia.

## PROGNÓSTICO

O prognóstico é geralmente bom, mesmo nos casos de recidiva.

Estádio Ia - 95 % em 5 anos

Estádio avançado - 85-90 % em 5 anos.

- 90% das recorrências ocorrem nos 2 primeiros anos de seguimento.
- O tamanho do tumor primário não tem implicação prognóstica.

## TERATOMAS IMATUROS

- 1% dos teratomas.
- Incide nas duas primeiras décadas de vida.
- Apresentam tecidos embrionários e fetais pouco diferenciados. Podem conter elementos neurais imaturos.
- Marcadores tumorais geralmente são negativos a não ser nos casos de tumores mistos.
- Bilateralidade muito rara
- Graduação histológica baseada na imaturidade celular (devem ser graduados o implante e o primário).

## TRATAMENTO

Mulheres na pré-menopausa = ooforectomia unilateral, estadiamento cirúrgico com ressecção dos implantes e linfadenectomia.

Apenas no estágio IaG 1 não há indicação de quimioterapia adjuvante.

## PROGNÓSTICO

Fatores prognósticos: grau de maturidade da lesão e estadiamento.

Possíveis massas residuais de teratoma maduro após tratamento quimioterápico.

## TUMORES DO SEIO ENDODÉRMICO

- Derivados do saco vitelino. Acomete mulheres jovens (idade média de 20 anos).
- Segundo mais freqüente entre os tumores de células germinativas (22%).
- Bilateralidade muito rara.
- 2/3 dos casos se apresentam com dor e massa abdomino-pélvica.
- Achado histológico característico: corpúsculo de Schiller – Duval ou do seio endodérmico.
- Marcador tumoral: alfafetoproteína (útil para estratificar a extensão da doença e acompanhar resposta ao tratamento).

**TRATAMENTO**

Salpingooforectomia unilateral. Devem ser ressecadas as lesões macroscópicas.

A histerectomia e anexectomia contralateral não altera a sobrevida.

Todos pacientes são submetidos a quimioterapia adjuvante com BEP.

**CARCINOMA EMBRIONÁRIO**

- Extremamente raro (4% tumores tumores germinativos).
- Pacientes jovens (idade média de 15 anos).
- Pode secretar estrogênio e levar a um quadro de pseudopuberdade precoce e hemorragia genital (50% dos casos).
- Geralmente são unilaterais.
- Secretam alfafetoproteína e Beta-HCG.

**TRATAMENTO:**

Salpingooforectomia unilateral e quimioterapia adjuvante com BEP. Prognóstico ruim.

**CORIOCARCINOMA**

- O Coriocarcinoma não gestacional é raro.
- 50% ocorrem na pré-puberdade.
- Normalmente associado a outros tipos histológicos
- Marcador tumoral: valores altos de B-hCG.

**TRATAMENTO:**

Salpingooforectomia unilateral e quimioterapia com BEP ou MAC (metotrexato, actinomicina D e ciclofosfamida).

**RADIOTERAPIA NO CÂNCER GERMINATIVO DE OVÁRIO**

- Embora o disgerminoma seja um tumor radiosensível, a quimioterapia tem substituído a radioterapia como tratamento de escolha.
- Reservada para tratamento de resgate em pacientes com tumor persistente, progressivo ou recorrente após quimioterapia.

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER GERMINATIVO DE OVÁRIO**

- Cerca de 60 a 70 % são diagnosticados no estágio I e 25 a 30 % em estágio III
- Para avaliação da necessidade de quimioterapia são divididos em Disgerminomas e Não-Disgerminomas, além da extensão de doença (estádio) e da extensão da ressecção cirúrgica .

**PACIENTES EM ESTÁDIO IV OU DOENÇA INCOMPLETAMENTE RESSECADA**

- BEP por 4 ciclos; Taxa de resposta acima de 90 % ; Resposta completa em 70 %.

**PACIENTES COM RESSECÇÃO COMPLETA**

- BEP por 3 ciclos.
- Pacientes com teratoma imaturo estágio Ia G 1 e disgerminoma Estádio Ia devem ser apenas observados. Não necessitam de quimioterapia adjuvante.
- Quimioterapia combinada com platina (BEP X3) deve ser oferecida a todos



os pacientes com tumores do seio endodérmico, carcinoma embrionário e coriocarcinoma, independente do estágio ou tipo de cirurgia.

- Tumores germinativos malignos mistos (2 ou 3 elementos) – podem apresentar qualquer combinação de marcadores – prognóstico relacionado a quantidade e a representação do componente maligno mais agressivo.

### DOENÇA RECORRENTE

- Pacientes platino – sensíveis = recorrência ou progressão: quimioterapia baseada em platina, podem ser tratados com Cisplatina e Ifosfamida associados a Vinblastina ( VeIP ) ou Etoposide ( VIP ) ou Taxol (TIP).
- Pacientes platino – resistentes = apresentam prognósticos ruim.

### TUMORES DERIVADOS DO CORDÃO SEXUAL-ESTROMA

- 5-10 % das neoplasias ovarianas, sendo 70% tumores das células da granulosa.
- Correspondem a 90% dos tumores ovarianos produtores de hormônios.

### TUMORES DE CÉLULAS DA GRANULOSA

- 1-2% de todos tumores ovarianos.
- Bilateralidade em até 10% dos casos.
- Geralmente tem bom prognóstico.
- Histologia: corpúsculos de Call-Exner.
- Marcador tumoral: Inibina B

#### O subtipo adulto

- Corresponde a 95% dos casos.
- Caracterizam-se por produção de estrogênio.
- Tumores de baixo potencial de malignidade.
- 5-10% ECI recorrem e normalmente após 5 anos de seguimento.

#### O subtipo juvenil

- Corresponde a 5 % dos tumores de células granulosa.
- Relacionado a puberdade precoce e sangramento uterino.
- Normalmente limitado a um ovário.
- Moderadamente diferenciado.
- Tumores de células granulosa produzem estrogênio.
- Sempre investigar o endométrio: associados a hiperplasia endometrial (55%) e adenocarcinoma endometrial (5-10%) – geralmente bem diferenciado.
- Fatores prognósticos: estágio clínico, ruptura, massa tumoral volumosa e atividade mitótica (> 10/10CGA: pior prognóstico).

### **TUMORES DAS CÉLULAS DA TECA (TECOMAS)**

- Consiste em células neoplásicas do estroma ovariano com acúmulo de lipídeos. A designação “Tecoma” deve se restringir a tumores constituídos totalmente de células da teca benignas.
- Bilateralidade incomum: 2 %. Rara malignidade.
- Sintomas de sangramento uterino anormal e massa pélvica.
- Os Tecomas são produtores de estrogênio. Associado a hiperplasia endometrial (15-37%) e câncer endometrial (25%).

### **FIBROMAS**

- São os mais comuns tumores ovarianos derivados do cordão sexual-estroma. Ocorre principalmente na pós menopausa.
- São tumores benignos.
- 10% destes tumores são bilaterais.
- Síndrome de Meigs: ascite + hidrotórax + fibroma ovariano.
- Síndrome de Gorlin: carcinoma basocelular + fibromas.
- Não são produtores de estrogênio.

### **TUMORES DAS CÉLULAS DE SERTOLI - LEYDIG**

Podem acometer qualquer idade (mais comum 20-30 anos) (75% idade < 40 anos).

- Sinônimos: Androblastoma e Arrenoblastoma.
- Podem ocorrer manifestações endócrinas virilizantes e feminilizantes.
- Bilateral em 2% dos casos.
- Virilização em 70-85% casos.
- 70 % dos tumores de células de Sertoli produzem estrogênios e androgênios, enquanto 20 % produzem androgênios apenas.
- 80% dos tumores de células de Leydig produzem androgênios, 10 % produzem estrogênios e 10 % são inertes.
- Sintomas incluem virilização e amenorréia secundária.
- Quimioterapia adjuvante em tumores pouco diferenciados, presença de elementos heterólogos, estágio avançado e lesões recorrentes.

### **GINANDROBLASTOMAS**

- São unilaterais.
- Tumores mistos caracterizados por conter células da granulosa e componentes de células de Sertoli-Leydig.
- Podem produzir estrogênio. Sintomas estão relacionados aos efeitos estrogênicos ou de virilização secundária.

### **TUMORES DO CORDÃO SEXUAL COM FORMAÇÃO TUBULAR**

- Únicos histologicamente. Intermediário entre tumores da Granulosa e de Sertoli-Leydig.
- Quando associado à síndrome de Peutz-Jeghers têm geralmente de comportamento benigno. 2/3 dos tumores associados são bilaterais.
- Quando não associado à síndrome de Peutz-Jeghers: taxa de malignidade 20%.
- Adenocarcinoma endocervical: presente em 15% dos casos relacionados com Síndrome

de Peutz – Jeghers.

- Podem produzir estrogênio e progesterona.

### **TRATAMENTO CIRÚRGICO NOS TUMORES DERIVADOS DO CORDÃO SEXUAL**

- De maneira geral a cirurgia inicial pode ser realizada com salpingo-ooforectomia unilateral em estádios iniciais se desejo de manutenção da fertilidade.
- Caso contrário realiza-se Histerectomia com Anexectomia Bilateral.
- A disseminação linfonodal é pouco freqüente (Brown, 2009).
- Devido a associação com carcinoma de endométrio, nos casos em que o útero será preservado, deve-se realizar curetagem uterina ou histeroscopia para excluir patologia associada ao estímulo hormonal.

### **QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NOS TUMORES DERIVADOS DO CORDÃO SEXUAL-ESTROMA**

- Tumores de células da granulosa ou de Sertoli-Leydig são geralmente de baixo potencial de malignidade, recorrem tardiamente e raramente evoluem com metástase à distância.
- Não há estudos fase III referente à adjuvância pela raridade.
- Tumores de Sertoli-Leydig ECI pouco diferenciados e/ou com componentes heterólogos: deve ser oferecida quimioterapia adjuvante baseada em platina (BEP ou platina/taxano).
- Tumores de Sertoli-Leydig EC>I: deve ser realizada quimioterapia adjuvante baseada em platina (BEP ou platina/taxano).
- Tumores de Células da Granulosa EC I com ruptura no pré-operatório, líquido ascítico positivo e alto índice mitótico: deve ser oferecida quimioterapia adjuvante baseada em platina (BEP ou platina/taxano).
- Tumores de Células da Granulosa EC>I: deve ser realizada quimioterapia adjuvante baseada em platina (BEP ou platina/taxano).
- O papel prognóstico do tamanho nos Tumores de Células da Granulosa permanece controverso.

### **LESÕES OVARIANAS MALIGNAS**

#### **SEGUIMENTO / FATORES PROGNÓSTICOS / SOBREVIDA**

##### **SEGUIMENTO**

- Exame ginecológico trimestral no primeiro ano , quadrimestral até o terceiro ano, semestral até o quinto ano e anual após.
- Dosagem de marcadores a cada retorno.
- Análise individual para exames de imagem.

##### **SOBREVIDA**

#### **CARCINOMAS EPITELIAIS DO OVÁRIO**

ESTÁDIO I → I A 85 % / I B 70 % / I C 60 %

ESTÁDIO II → II A 60 % / II B 50 % / II C 45 %

ESTÁDIO III → III A 30 % / III B 40 % / III C 20 %  
 ESTÁDIO IV → 8 %

#### **Doença Residual, em todos os estadiamentos, após cirurgia citorrredutora inicial**

Doença residual	Sobrevida ( % )
Microscópica	40 – 60 %
Macroscópica (citorredução ótima)	30 – 35 %
Macroscópica (citorredução subótima)	5 %

#### **CARCINOMAS COM BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE – TUMOR “BORDERLINE”**

ESTÁDIO I → 95 %  
 ESTÁDIO II → 75 – 80 %  
 ESTÁDIO III → 65 – 70 %

#### **TUMORES DERIVADOS DO CORDÃO SEXUAL-ESTROMA**

Sobrevida em 5 anos ( por tipo tumoral )	
Tumores de células granulosa	Sobrevida ( % )
Neoplasia confinada ao ovário	85 – 90 %
Neoplasia com extensão extra-ovariana	55 – 60 %
Tumores de células de Sertoli e Leydig pouco diferenciados tem pior prognóstico	

#### **TUMORES GERMINATIVOS DO OVÁRIO**

Taxa de Sobrevida (por tipo de tumor e intervalo de tempo)

<b>Disgerminomas ( 5 anos )</b>	<b>Sobrevida ( % )</b>
Estágio I	90 – 95 %
Outros estágios	60 – 90 %

#### **Tumores do Seio Endodérmico ( 2 anos )**

Estágios I e II	90 %
Estágios III e IV	50 %

#### **Teratomas Imaturos ( 5 anos )**

Estágio I	90 – 95 %
Todos os estágios	70 – 80 %
Grau 1	80 %
Grau 2	60 %
Grau 3	30 %

#### **Carcinoma embrionário ( 5 anos )**

Todos os estágios	40 %
-------------------	------

## CÂNCER DE TUBA UTERINA

As neoplasias malignas de tuba uterina representam 0,1 a 0,5 % dos cânceres ginecológicos.

A média de idade ao diagnóstico é de 55 anos

A maioria dos tumores da tuba uterina são lesões metastáticas de outros sítios.

### PATOLOGIA

O histologia mais freqüente é o adenocarcinoma → seroso (50 % dos casos); endometriode (25 %); de células transicionais (15%); misto (5%) e de células claras (< 2 %).

É bilateral em 30 % dos casos.

Importante identificar a região de transição entre epitélio tubário normal e neoplásico para correta confirmação diagnóstica.

Pode ser classificado em 3 tipos:

- Grau I (bem diferenciado): transição entre epitélio normal e maligno é bem identificada.
- Grau II (moderadamente diferenciado): padrão papilífero predomina com invasão precoce da parede da tuba.
- Grau III (indiferenciado): pouca diferenciação papilífera, invasão vascular precoce e muitas figuras de mitose.

Para confirmação de um diagnósticos de câncer de tuba uterina é necessário a confirmação dos critérios de Hu:

- o tumor principal ser macroscopicamente da tuba.
- a mucosa deve estar envolvida microscopicamente e exibir um crescimento papilar.
- a transição entre epitélio benigno e maligno da tuba deve ser demonstrado na parede tubária.
- a lesão tubária deve estar em grau mais avançado que qualquer outro tumor.

As vias de disseminação tumoral obedecem a sistemática das neoplasias ovarianas .

### ACHADOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

- A clássica tríade do câncer tubário é encontrado em menos que 15 % das pacientes. Incluem: corrimento / sangramento vaginal, dor pélvica e massa pélvica.
- Quando há desaparecimento ou redução do tumor durante um toque bimanual associado a fluxo hidrorrérico pelos genitais aumenta a suspeita de tumor de tuba uterina (muito raro).
- Constitue suspeita: Citologia anormal persistente, discrepante de outros exames ( histeroscopia, curetagens uterinas e colposcopias com biópsias do colo uterino normais ) com hidrorrécia ou sangramento genital anormal.

**ESTADIAMENTO**

Os critérios de estadiamento usados obedecem o do carcinoma epitelial de ovário.

**TRATAMENTO**

O tratamento do câncer tubário é análogo ao do carcinoma epitelial de ovário.

**PROGNÓSTICO**

- A definição de fatores prognósticos no câncer de tuba uterina não são tão claros devido a raridade.
- Como obedecem o estadiamento e as definições terapêuticas do carcinoma epitelial de ovário, os fatores prognósticos são também similares.
- Fatores prognósticos: volume tumoral residual, estágio e grau de infiltrada túnica muscular.

## CÂNCER DE VULVA

O câncer de vulva é mais frequente em mulheres a partir dos 60 anos. 88% das pacientes tem história de início de sintomas > 6 meses.

### LESÕES BENIGNAS DA VULVA

#### 1. DISTROFIAS VULVARES

- Distúrbios epiteliais não neoplásicos da pele e da mucosa.
- O potencial de malignidade é baixo (<5% ).

#### 2. LIQUEN ESCLEROSO

- Mais freqüente.
- Mais comum em mulheres após a menopausa.
- Principal sintoma : prurido, dispareunia e ardor.
- Aspecto clínico de atrofia tecidual.
- Em alguns casos o carcinoma invasivo pode estar associado.

TRATAMENTO: Clobetasol 0,05% tópico;  
Propionato de testosterona 2 % tópico;  
Índice alto de recidiva.

#### 3. HIPERTROFIA ESCAMOSA

- Mulheres menopausadas.
- Sintoma: Prurido vulvar.
- Lesões brancas ou róseas, espessadas e hiperkeratóticas. Pode haver escoriação.

TRATAMENTO: Tópico com glicocorticoide.  
Resolução em 6 semanas é a regra.

### NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL VULVAR (NIV)

- Lesões precursoras do carcinoma escamoso vulvar.
- As lesões pré-invasoras ocorrem em 75 % das pacientes na pré-menopausa (idade média de 40 anos).
- Relação com HPV – principalmente o tipo 16 (80 %).
- Alterações caracterizadas por imaturidade de células do epitélio de revestimento da vulva.

NIV I – Displasia leve.

NIV II – Displasia moderada.

NIV III – Displasia acentuada ou carcinoma “in situ”.

OBS: Sugestão de ISSVD recomenda o uso do termo “NIV” apenas para lesões de alto grau (NIV II e NIV III).

### DOENÇA DE PAGET VULVAR

- Principal sítio de Paget extra-mamário.
- Adenocarcinoma in situ da vulva.
- Prurido e úlcera vulvar.
- Diagnóstico diferencial: melanoma difuso superficial.
- A lesão macroscópica costuma subestimar a extensão microscópica da lesão, sendo

grande a taxa de recidiva após ressecção econômica.

- As excisões devem ser amplas. Margem de ressecção mínima: 2cm. A congelação transoperatória de margens é controversa. A derme subjacente deve ser incluída na ressecção para avaliação de adenocarcinoma invasivo subjacente.
- Associação com adenocarcinoma invasor em 5-10%. Caso confirmado adenocarcinoma invasor deve-se proceder o tratamento radical adequado.

## **CARCINOMA DE VULVA**

### **FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE VULVA**

- Idade
- Distrofia vulvar crônica
- Radioterapia vulvar ou pélvica prévia
- Doenças imunossupressoras
- Apenas 13% das lesões invasoras contêm HPV-DNA

### **EPIDEMIOLOGIA**

- 4-5 % das neoplasias malignas do trato genital feminino.
- Mulheres com baixo nível sócio-econômico.
- A lesão invasora incide em mulheres a partir da sexta década de vida (90 % idade acima dos 50 anos).

### **TIPOS HISTOLÓGICOS**

- Carcinoma epidermóide: 90%.
- Melanoma: 5-7%.
- Adenocarcinoma: 2 %.
- Sarcomas: 1-2 %.
- Carcinoma da glândula de Bartholin: 1%.
- CARCINOMA VERRUCOSO : condiloma gigante de Buschke – Lowenstein ( HPV 6 e 11 ) = metástase linfonodal rara.

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DISSEMINAÇÃO**

- Principais sintomas: prurido vulvar crônico (45%), tumor (45%), dor (23%) e sangramento (14%).
- A disseminação principal é locorregional para estruturas adjacentes e linfonodos.
- A disseminação linfática é em geral precoce.
- Costuma respeitar a seqüência: linfonodos inguinais superficiais, inguinais profundos ou femorais, pélvicos ilíaco-obturatórios.
- A disseminação hematogênica é incomum e geralmente evento tardio.
- Localização:
  - 60 % dos carcinomas localizam-se no lábio maior da vulva,
  - 20 % no lábio menor ou vestíbulo vulvar propriamente dito,
  - 12 % estão próximos do clitóris e
  - 6 % na região perineal.



## Pode-se classificar a neoplasia vulvar em dois subtipos :

### Tipo 1 :

Idade > 60 anos; baixa associação com carcinoma de colo uterino, unifocal.

Co-fator : atipia vulvar.

São queratinizados ; Carcinomas epidermóides bem diferenciados.

DNA do HPV raro (< 15%).

Possíveis lesões precursoras: distrofia vulvar, líquen escleroso, hiperplasia celular escamosa.

Não associada a condiloma, DST e tabagismo.

### Tipo 2 :

Idade < 60 anos; alta associação com carcinoma de colo uterino, multifocal.

Co-fator: estado imunológico.

Histopatológico com tumores intra-epiteliais (basaloides ), pouco diferenciados.

DNA do HPV frequente ( > 60 % ), NIV pré-existente.

Forte associação com condiloma , DST e tabagismo.

## INCIDÊNCIA DE METÁSTASE LINFONODAL

PROFUNDIDADE DE INVASÃO (mm)	LINFONODO POSITIVO (%) – Hacker, 1990
<1	0
1.1-2	7,7
2.1-3	8,3
3.1-5	26,7
>5	34,2

TAMANHO DO TUMOR (cm)	LINFONODO POSITIVO (%) – Homesley, 1993
<1	18
1.1-2	19,4
2.1-3	31,4
3.1-4	54,3
4.1-5	39,6
>5	51,8

GRAU	LINFONODO POSITIVO (%) – Sedlis, 1987
1	15,3
2	20,3
3	45,2

## INVASÃO VASCULAR LINFÁTICA

## LINFONODO POSITIVO (%)

– Sedlis, 1987

Ausente	17,5
Presente	65

### DIAGNÓSTICO

TODAS AS LESÕES SUSPEITAS DEVEM SER BIOPSIADAS.

### ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DA VULVA (FIGO -1994)

**Estádio 0** → Tis (carcinoma “in situ” ou intra-epitelial).

**Estádio I** : Tumor confinado à vulva e/ou períneo com 2cm ou menos na sua maior dimensão, linfonodos não palpáveis:

**Ia** Lesões com 2cm ou menos confinados a vulva ou períneo com invasão de estroma de 1mm ou menos.

(Carcinoma Epidermoide Superficialmente Invasivo ou Micro– Invasivo)

**Ib** Lesões com 2cm ou menores confinadas à vulva ou ao períneo com invasão do estroma maior que 1mm.

**Estádio II**: Tumor confinado à vulva e/ou períneo com mais de 2cm na sua maior dimensão e linfonodos não palpáveis.

**Estádio III**: Tumor de qualquer tamanho com:

- invasão adjacente para a uretra inferior e/ou vagina e/ou ânus;
- linfonodos metastáticos inguinais unilaterais.

**Estádio IV a**: Tumor invadindo qualquer estrutura de que se segue:

- uretra superior, mucosa vesical, mucosa retal, osso pélvico;
- linfonodos metastáticos inguinais bilaterais.

**Estádio IV b**: qualquer metástase à distância incluindo linfonodos pélvicos.

### ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DA VULVA (FIGO -2009)

**Estádio I**: Tumor confinado à vulva e/ou períneo, linfonodos negativos:

**Ia**: lesões com 2 cm ou menos confinados a vulva ou períneo com invasão de estroma de 1 mm ou menos. (Carcinoma epidermoide superficialmente invasivo/microinvasivo);

**Ib**: lesões maiores que 2 cm ou com invasão do estroma maior que 1 mm, confinadas à vulva ou ao períneo.

**Estádio II**: Tumor com extensão para estruturas perineais (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ânus) com qualquer tamanho e linfonodos negativos.

**Estádio III**: Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão para estruturas perineais (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ânus) e linfonodos inguino-femorais positivos:

- IIla**
- 1 metástase linfonodal ( $\geq 5$ mm), ou
  - 1-2 metástases linfonodais ( $<5$ mm);

- IIIb (i) 2 ou mais metástases linfonodais ( $\geq 5\text{mm}$ ), ou  
 (ii) 3 ou mais metástases linfonodais ( $< 5\text{mm}$ )
- IIIc Presença de extravasamento capsular.

**Estádio IV a:** Tumor invadindo qualquer estrutura de que se segue:

- (i) 2/3 superior de uretra, 2/3 superior de vagina, mucosa vesical, mucosa retal, fixo ao osso pélvico  
 (ii) linfonodos inguino-femorais fixos ou ulcerados

**Estádio IV b:** qualquer metástase à distância, incluindo linfonodos pélvicos.

## TRATAMENTO DO CÂNCER DE VULVA

### ESTÁDIO 0 (Ca in situ, NIV 3)

Depende da extensão, localização, número de lesões e idade da paciente (individualizar):

- Ressecção ampla das lesões / Vulvectomy simples / Vulvectomy superficial ("skinning vulvectomy") / Vaporização com laser de CO<sub>2</sub>.
- Melanoma in situ e Doença de Paget: ressecção com margem adequada.

## TRATAMENTO DA DOENÇA PRIMÁRIA INVASORA

### O TRATAMENTO DE ELEIÇÃO É A CIRURGIA

Classificação:

**Ressecção ampla da lesão** → ressecção do tumor com margens de segurança lateral e profunda. Aceita-se margem adequada de 2 cm e com limite inferior/profundo a fáscia profunda.

**Vulvectomy simples** → ressecção dos grandes e pequenos lábios, região clitoriana e parte interna da região vestibular. Deve ser incluído na peça o coxim gorduroso até o nível da aponeurose adjacente.

**Vulvectomy radical (clássica)** → vulvectomy ampliada mais linfadenectomia inguino-femoral em monobloco (incisão em "asa de borboleta" ou em "long-horn").

- Tratamento atual preferencial da lesão primária não é mais a Vulvectomy Radical Clássica e sim a cirurgia por 2 ou 3 incisões (ressecção do tumor primário com vulvectomy ou ressecção ampla associada a linfadenectomia realizada por outras incisões inguinais). Apresenta menor morbidade da deiscência inguinal e melhor efeito estético/funcional.
- Se linfonodos inguinais não comprometidos, a incidência de recidiva em "skin bridge":  $< 1\%$  (Cochrane review).
- Vulvectomy radical ("asa de borboleta" e "long horn") é baseada em princípios "Halstedianos": alto índice de complicações (deiscência 50%, linfedema 15%).
- Radioterapia adjuvante está indicada na presença de fatores de risco para recorrência local (invasão estromal profunda, margens de ressecção  $< 7\text{mm}$ ).
- A radioterapia é feita através de um campo perineal direto, que engloba todo leito operatório.
- A drenagem linfática não deve ser irradiada profilaticamente.

## TRATAMENTO DA DOENÇA LINFONODAL – Linfonodo Negativo – cT1N0/cT2N0 – ECI/II

### Classificação:

#### Linfadenectomia Inguinal Superficial

- Ressecção 8-10 linfonodos.
- Acima Fásia Cribiforme / Junto Ramos Safena.
- Limites:
  - Superior – Ligamento Inguinal
  - Lateral – Sartório
  - Medial – Adutor Longo
  - Superficial – Fásia de Camper
  - Profundo – Fásia Cribiforme

#### Linfadenectomia Inguinal Profunda (Femoral)

- Ressecção 3-5 linfonodos.
- Abaixo Fásia Cribiforme / Medial Veia Femoral.
- Preservação fásia cribiforme lateral veia femoral e safena magna < linfedema (Rouzier et al J Am Coll Surg 2003).
- T1a (ECIa): Linfadenectomia desnecessária.
- T1b / T2No (ECIb/II): Linfadenectomia Inguinofemoral Bilateral = padrão ouro.
- Pacientes submetidos a Linfadenectomia Inguinofemoral apresentaram maior intervalo livre de doença e sobrevida comparados com pacientes submetidos apenas a Radioterapia Inguinal (Stehman, 1992 GOG Fase III).
- Realização apenas da Linfadenectomia Inguinal Superficial: média de 4% de recidiva inguinal (motivo de controvérsia).
- Indicação de Linfadenectomia Unilateral: T1b/T2 com lesão unilateral distante > 1cm da linha média. Caso linfonodo unilateral positivo e/ou tumor maior que 2 cm e profundidade de invasão >5mm, realizar linfadenectomia do lado contralateral (5% de doença linfonodal contralateral - Bosquet, 2007).

#### Linfonodo sentinela (azul patente + tecnécio-Tc99):

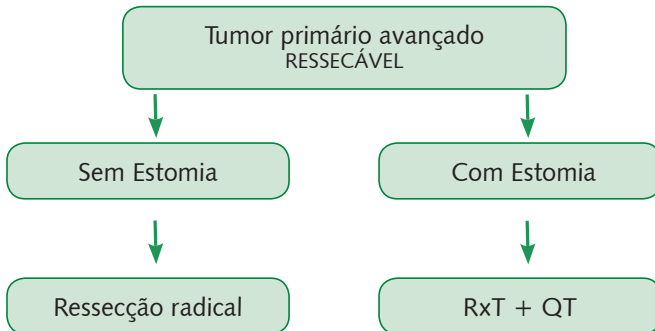
- Sensibilidade 91-100% e especificidade 98-100%.
- Grande acurácia como método de avaliação do status linfonodal da respectiva cadeia linfonodal.
- Recidiva inguinal com linfonodo sentinela negativo = 2,3% (Van der Zee, 2008).
- GOG 173 : resultados finais ainda esperados.
- Proposta: Realização de Linfonodo Sentinela em EC Ib e II, lesões unifocais e menores que 4cm.

### TRATAMENTO DA DOENÇA LINFONODAL – Linfonodo Positivo – cN1 / ECIII

- Caso linfonodo inguinal comprometido, o tratamento dos linfonodos pélvicos clinicamente negativos deve ser realizado com radioterapia (Homesley, 1986).
- Indicações de Radioterapia Pós-Operatória (FIGO):
  - 1) 1 macrometástase (>5mm);
  - 2) Extravazamento extra-capsular;
  - 3)  $\geq 2$  micrometástases ( $\leq 5$ mm).

### TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA – T3/T4/Linfonodo “Bulky”

- Tratamento multimodal.
- Linfonodo clínico ausente: Linfadenectomia inguinofemoral.
- Linfonodo clínico presente: Tomografia computadorizada de pelve.
- Linfonodomegalia inguinal ou pélvica “Bulky” RESSECÁVEL: “Debulking” inguinal e pélvico seguido de RxT.
- Linfonodomegalia inguinal ou pélvica “Bulky” Fixa ou Ulcerada NÃO RESSECÁVEL: QT+RxT seguido de Cirurgia.
- QT+RxT neoadjuvante tem resposta objetiva de 85-90% e ressecabilidade de até 96% (Montana, 2000).



### MELANOMA DA VULVA

- 5-7% das neoplasias malignas da vulva.
- Prognóstico geralmente pobre com alta incidência de recidiva local e à distância.
- Fatores prognósticos: comprometimento linfonodal, profundidade de invasão e presença de ulceração.
- Tratamento tradicional: Vulvectomia Radical e Linfadenectomia Inguinofemoral Bilateral.

- Tratamento preconizado atual: segue os mesmos princípios do tratamento do melanoma cutâneo.
- Os princípios de realização da técnica do linfonodo sentinela respeitam as indicações do melanoma cutâneo.

### **SARCOMA DE VULVA**

- Raro.
- Leiomiossarcoma (37 % ); Schwannoma maligno (15 %); Rbdomiossarcoma (11%); Fibrossarcoma (7%); Fibro-Histiocitoma Maligno (7%) .
- Tratamento segue os mesmos princípios do tratamento dos sarcomas de extremidades.

### **CARCINOMA DE GLÂNDULA DE BARTHOLIN**

- Tipos Histológicos: adenocarcinoma, carcinoma espinocelular, carcinoma de células transicionais, adenocístico e adenoescamoso.
- Adenocístico (melhor prognóstico): tendência a disseminação local via bainha neural, altas taxas de recidiva local e raramente metastatiza à distância.

### **FATORES PROGNÓSTICOS E SOBREVIDA**

- O principal fator prognóstico em câncer de vulva é o status linfonodal.
- Positividade unilateral – 60 % de sobrevida em 5 anos.
- Positividade bilateral – 20 a 30 % de sobrevida em 5 anos.
- Ausência de linfonodos comprometidos – 90 % de sobrevida em 5 anos.
- Estádio I – 95 % / Estádio II – 75 a 85 % / Estádio III – 57-65 % / Estádio IV – 15 %.

## CÂNCER DE VAGINA

- A forma primária é extremamente rara.
- Corresponde 1 a 2 % das neoplasias malignas do aparelho genital feminino.
- Quando há lesão em colo/vulva com extensão para vagina, o primário é considerado como de colo/vulva.
- As lesões podem ser a primeira manifestação de uma neoplasia de endométrio, colo uterino ou vulva.
- Idade: mulheres entre 50 a 70 anos.
- Tipo histológico mais comum é o carcinoma epidermóide (85 %) seguido pelo adenocarcinoma (10 %).

### ETIOLOGIA

- Existe relação causal entre HPV e câncer de vagina em até 70 % dos casos.
- Radioterapia pode predispor ao primário de vagina a longo prazo.
- Evidências apontam a adenose como lesão precursora do adenocarcinoma de células claras da vagina.
- Exposição na gravidez a dietilestilbestrol (DES).
- Baixo nível socioeconômico, história de verrugas genitais, citologia oncótica prévia anormal.

### HISTOLOGIA

- Tipos: Carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, melanoma, sarcoma e tumor do seio endodérmico.
- O adenocarcinoma de células claras de vagina em mulheres jovens está relacionado com administração de dietilestilbestrol (DES) na gestação.
- Neoplasia Intra-Epitelial Vaginal (NIVA): HPV é o principal agente etiológico.
- Radioterapia prévia e imunossupressão também estão relacionados.
- Lesões múltiplas (30 a 50% dos casos). Mais comum localização é o terço superior da vagina.
- Tumor do seio endodérmico: rara neoplasia da infância.
- Rbdomiossarcoma embrionário (Sarcoma botríóide): tipo mais comum de sarcoma de vagina. Quase que exclusivo em crianças.  
Macroscopia: lesão em "cachos de uva".  
Quimioterapia e radioterapia são o tratamento de escolha.

### DIAGNÓSTICO

- Doença inicial não apresenta sintomas característicos.
- A citologia oncótica pode levantar suspeita de uma lesão não visível.
- Sintomas: corrimento com mau odor e/ou sangramento vaginal.
- A maioria das neoplasias de vagina ocorrem no seu terço superior.
- A drenagem linfática do 1/3 superior da vagina é preferencial para linfonodos

pélvicos, 1/3 médio para linfonodos pélvicos e inguinais e 1/3 inferior para linfonodos inguinais.

- Se a biópsia da vagina for positiva para adenocarcinoma: endométrio deve ser estudado.

### **ESTADIAMENTO**

Estádio 0 → CA in situ.

Estádio I → Limitado à parede vaginal.

Estádio II → Envolve tecido sub-vaginal, mas não se estende a parede pélvica.

Estádio III → Estende à parede pélvica.

Estádio IV → Estende à pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou do reto.

IV a = órgãos adjacentes

IV b = órgãos distantes.

### **TRATAMENTO**

Individualizado pela localização, volume e profundidade da lesão.

### **LESOES PRECURSORAS (NIVA II)**

- Lesões são multifocais. Deve-se estudar toda a vagina, em especial o terço superior.
- Fulguração com laser de CO<sub>2</sub>, ou exérese das lesões propriamente ditas.

### **CARCINOMA IN SITU / NIVA III**

Colpectomia parcial

Casos selecionados: Laser CO<sub>2</sub>

### **TRATAMENTO**

Estádio I:

- 1/3 superior: Histerectomia radical + Colpectomia + Linfadenectomia pélvica
- 1/3 médio e inferior: Radioterapia + Quimioterapia.

Estádios II: Radioterapia + Quimioterapia.

Estádios III e IV: Radioterapia + Quimioterapia.

### **RADIOTERAPIA**

- Utiliza a combinação de radioterapia externa e braquiterapia vaginal.
- Radioterapia pélvica é realizada nos mesmos moldes da irradiação para o câncer de colo uterino. Especial atenção deve ser tomada com o desenho dos campos que devem incluir margem vaginal de 2cm além da extremidade mais distal da lesão.
- Braquiterapia vaginal é indicada após o término da irradiação externa.



- Para pacientes com remissão completa da doença, opta-se por braquiterapia intracavitária com cilindros vaginais, em caráter ambulatorial. São realizadas 4 inserções de 6Gy, duas vezes por semana, calculados no ponto A e a 5mm da mucosa vaginal.
- Para os casos em que persiste doença vaginal residual, a modalidade preferencial emprega implantes intersticiais, em regime de internação hospitalar.
  - A técnica utiliza a inserção de agulhas sob anestesia, através de um "Template Perineal", sendo liberada dose de 18 a 24Gy, em seis inserções de 3 a 4Gy, duas vezes ao dia durante três dias.
  - A dose é liberada no volume de lesão residual, com margem de 1 a 2cm, a partir de imagem tomográfica obtida após a realização do implante (braquiterapia guiada por imagem).
  - A paciente permanece internada durante a braquiterapia. Como se utiliza alta taxa de dose, o isolamento não é necessário, podendo receber visitas e acompanhantes.
- Em função dos resultados favoráveis da associação de quimioterapia a radioterapia externa para os tumores de colo uterino, a mesma combinação vem sendo utilizada nas lesões avançadas de vagina, com resultados iniciais promissores.

#### QUIMIOTERAPIA

- Uso restrito ao tratamento paliativo de doença recorrente ou radiosensibilizante no tratamento inicial.

#### SOBREVIDA

Estádio Clínico I – Sobrevida em 5 anos de 75 a 100 %.

Estádio Clínico II – Sobrevida em 5 anos de 49 a 75 %.

Estádio Clínico III – Sobrevida em 5 anos de 0 a 45 %.

Estádio Clínico IV – Sobrevida em 5 anos de 0 a 30 %.







Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer

Rua Professor Antônio Prudente, 211  
Liberdade - São Paulo - SP - CEP 01509-010  
+55 11 2189.5127 - [www.accamargo.org.br](http://www.accamargo.org.br)

ISBN 978-85-88433-10-6



9 788588 433106