Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Ginecológicos

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Câncer de endométrio

Sarcomas uterinos

Câncer de vulva

Câncer de vagina

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Câncer de ovário

Tumores ovarianos malignos raros

Câncer de colo de útero

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Ginecológicos

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Câncer de endométrio

Sarcomas uterinos

Câncer de vulva

Câncer de vagina

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Câncer de ovário

Tumores ovarianos malignos raros

Câncer de colo de útero

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br

CEO
Renato Gregório

Gerentes editoriais
Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico
Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC
Alice Selles

Marketing
Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores
Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos
Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento
Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmya Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial
Jessica Oliveira

Produção gráfica
Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Andrade, Diocesio; Werneck, Elge; Bonalumi, Marcela; Gomes, Larissa Muller; Melo, Andreia.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Ginecológicos/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024

ISBN 978-85-8400-174-3 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Ginecológicos. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Andrade, Diocesio; V. Werneck, Elge; VI. Bonalumi, Marcela; VII. Gomes, Larissa Muller; VIII. Melo, Andreia.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES

Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil

Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Bruno Lemos Ferrari
Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira
Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi
Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo
Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf
Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi
Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo
Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea
Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David
Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio
Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani
Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet
Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi
Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis
Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi
Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke
Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino
Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatria

William Nassib William Junior
Coordenador do módulo Tumores Torácicos

SUMÁRIO

10 **Capítulo 1**
Câncer de endométrio

29 **Capítulo 2**
Sarcomas uterinos

41 **Capítulo 3**
Câncer de vulva

48 **Capítulo 4**
Câncer de vagina

53 **Capítulo 5**
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

63 **Capítulo 6**
Câncer de ovário

79 **Capítulo 7**
Tumores ovarianos malignos raros

89 **Capítulo 8**
Câncer de colo de útero

PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento cientifico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatria, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

***Dr. Carlos Gil Ferreira** – Presidente do Instituto Oncoclínicas*
***Dr. Pedro De Marchi** – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas*
***Professor Eduardo Mendes Maluf** – Gerente Executivo de Ensino*
***Maria Guiomar Benuto Frastrone** – Coordenadora de Ensino e Inovação*
***Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva** – Especialista de Ensino*
***João Paulo de Almeida** – Analista Administrativo III*
***Vinicius de Oliveira Bartole** – Analista Administrativo II*
***Joicelyn Monteiro** – Assistente Administrativo*
***Suellen Duarte** – Analista administrativo II*
***Yuri Arnaldo de Abreu** – Secretário Acadêmico*

COLABORADORES

Coordenadora

Drª. Andreia Melo

Chefe da Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA) - oncologista do Grupo Oncoclínicas - líder nacional de Tumores Ginecológicos do grupo Oncoclínicas

Professores

Dr. Diocesio Andrade

Oncologista clínico da Oncoclinicas - SP. Fellowship em Pesquisa Clínica - Estudos de Fase I - pela Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelas

Dr. Elge Werneck

Oncologista clínico da Oncoclínicas -PR. Membro da SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Drª. Marcela Bonalumi

Oncologista clínica da Oncoclinicas -SP. Membro da SBOC, ASCO e IGCS

Drª. Larissa Muller Gomes

Oncologista clínica da Oncoclinicas - SP. Membro da SBOC, ASCO e LACOG

Capítulo 1

Câncer de endométrio

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1.1 – EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais prevalente em países desenvolvidos, sendo responsável por aproximadamente 67.880 casos novos de câncer nos Estados Unidos em 2023[1]. Nas últimas décadas, apresenta elevação contínua em sua incidência, correlacionando-se com os hábitos alimentares dos americanos e com a pandemia de obesidade no referido país[2]. Os dados do triênio 2023-2025 do Brasil mostram que o câncer do corpo uterino é o sétimo tumor mais prevalente no sexo feminino e o segundo tumor ginecológico mais frequente, atrás apenas do câncer de colo de útero[3].

Os tumores do corpo uterino podem ter sua origem de duas linhagens celulares principais: 90% deles são de origem epitelial (os chamados carcinomas de endométrio) e os 10% restantes desenvolvem-se a partir do componente mesenquimal do útero. São divididos em carcinomas endometriais (incluindo os carcinossarcomas) e os sarcomas uterinos[4].

O principal fator de risco para câncer de endométrio é a contínua exposição de estrógeno por parte da paciente nas suas mais diferentes modalidades: idade precoce da menarca, menopausa tardia, baixa paridade, terapia de reposição hormonal com estrógeno isolado, síndrome plurimetabólica (obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial), presença de tumores secretores de estrogênio e longos períodos anovulatórios. Outro fator de risco é a idade, sendo que apenas 15% dos diagnósticos acontecem abaixo dos 50 anos e somente 5% abaixo dos 40 anos[5]. A exposição ao tamoxifeno na pós-menopausa também configura um fator de risco para o desenvolvimento desse tumor[6]. O uso de contraceptivos hormonais é um fator de proteção, visto que regulariza os ciclos menstruais, diminuindo a exposição da mulher a ciclos anovulatórios com alta exposição de estrógeno[7].

1.2 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica tradicional do câncer de endométrio é o sangramento vaginal em mulheres que já se encontravam na pós-menopausa (75% a 90% dos casos). Nos casos que ocorrem antes da menopausa, as mulheres podem apresentar alteração do fluxo menstrual (hipermenorreia, polimenorreia ou metrorragia). Outros sintomas associados, independentemente da faixa etária, são: dor abdominal, distensão abdominal e mudança do hábito intestinal e urinário. O exame físico estará normal sobretudo nas pacientes em estádio inicial, sendo que, em estádios mais avançados, podemos palpar o útero aumentado de volume ou mesmo a paciente referir dor à palpação.

Não há indicação formal de rastreamento para câncer de endométrio, com exceção das pacientes portadoras da síndrome de Lynch. Essa síndrome está relacionada a mutações germinativas em genes responsáveis pelo reparo do DNA, havendo um risco de desenvolvimento de câncer de endométrio de 25% a 70% quando comparado a 2,6% na população geral[8]. Nessa população, o rastreamento ativo e/ou cirurgias redutoras de risco são recomendados. Tanto a Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) quanto a Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) sugerem que a histerectomia deva ser realizada a partir dos 35 anos nas pacientes com essa síndrome. Porém, a idade para realização dessa cirurgia redutora de risco é controversa, visto que a indicação por parte da Sociedade Americana de Ginecologia Oncológica (SGO) sugere histerectomia entre 40 e 45 anos[9,10].

O câncer de endométrio deve ser estadiado cirurgicamente, porém exames de imagem pré-operatórios ajudarão no planejamento cirúrgico a ser realizado. O ultrassom transvaginal (USTV) avaliará o espessamento endometrial, sendo que espessamento endometrial superior a 4mm na paciente em pós-menopausa proporciona uma sensibilidade de 96% e uma acurácia de 61% para o diagnóstico de câncer de endométrio[11]. A biópsia pode ser realizada com cureta de Pipelle, vídeo-histeroscopia ambulatorial ou curetagem vídeo-histeroscopia em centro cirúrgico[12]. A avaliação de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos pré-operatórios pode ser realizada com tomografia (TC), ressonância (RNM) e/ou PET-SCAN. A TC de abdômen, quando comparada à RNM de abdômen, determina menor quantidade de informações em relação ao útero, sendo o segundo exame considerado ideal para análise da anatomia pélvica e abdominal. Os linfonodos serão considerados suspeitos quando apresentarem as seguintes características: centro heterogêneo, margens nodais espiculadas, necrose e intensidade de sinal similar ao tumor primário[13].

A definição em realizar ou não linfadenectomia estadiadora será influenciada por fatores pré e perioperatórios. Pacientes com suspeita de doença de bom prognóstico (invasão miometrial < 50%, tumor < 2cm e histologia bem ou moderadamente diferenciada) têm baixo risco de disseminação linfonodal. Já pacientes com características histológicas desfavoráveis (serosos, células claras, carcinossarcomas e indiferenciados) necessitam de remoção sistemática de linfonodos pélvicos e para-aórticos, coleta de lavado peritoneal e omentectomia infracólica[14,15].

A pesquisa do linfonodo sentinela (tecnécio 99, azul patente ou verde de indocianina) pode ser uma estratégia no tratamento dessas pacientes, sendo necessário seguir as seguintes premissas: remoção de todos os linfonodos marcados; ressecção de todo linfonodo suspeito, mesmo que não seja captante; e linfadenectomia sistemática da hemipelve onde houve falha na captação[16].

1.3 – SUBTIPOS HISTOLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR

O conceito tradicional do câncer de endométrio divide essa doença em dois grandes grupos: tipo I (endometrioide) e tipo II (serosos e células claras). Esses dois grupos apresentam mecanismos de desenvolvimento distintos, com diferentes lesões precursoras, diferentes anormalidades genéticas e moleculares e, como consequência, diferentes prognósticos[17].

O tipo I compreende 70% a 80% dos diagnósticos de câncer de endométrio, tendo como protótipo o adenocarcinoma endometrioide moderadamente ou bem diferenciado. Acomete mulheres na menopausa e normalmente está associado à síndrome plurimetabólica (obesidade, diabetes *mellitus* e dislipidemia), com baixo potencial de invasividade do miométrio e alta expressão de receptores de estrógeno, cursando com um melhor prognóstico[17].

O tipo II compreende um grupo heterogêneo de tumores, sendo o seroso de alto grau o subtipo mais prevalente desse grupo. Está associado a atrofia endometrial, baixa expressão de receptores hormonais e maior potencial de invasão linfovascular e de metástase à distância[18].

Tabela 1. Subtipos histológicos mais frequentes do carcinoma de endométrio

Endometrioide	Seroso
Variantes endometrioides (viloglandular, secretório, diferenciação escamosa)	Células claras
Mucinoso	Carcinossarcoma
Neuroendócrino (baixo e alto graus)	Carcinoma desdiferenciado
Células escamosas	Carcinoma indiferenciado

A caracterização molecular do carcinoma endometrial tem demonstrado que a complexidade da fisiopatologia desse tumor é muito maior do que o modelo dualístico acima descrito[19,20]. As mutações mais prevalentes em cada um dos dois grandes subgrupos tradicionais são: tipo I (PTEN; MSI; via da PIK3CA) e tipo II (TP53; PPP2R1A; amplificação do HER-2)[21].

Tabela 2. Características clínicas, morfológicas e moleculares dos carcinomas de endométrio tipo I e tipo II

Características	Tipo I	Tipo II
Distribuição	70% a 80%	20% a 30%
Alterações endometriais de base	Hiperplasia	Atrofia
Associação com estrógeno	Sim	Não
Síndrome plurimetabólica	Sim	Não
Grau tumoral	Baixo (grau 1-2)	Alto (grau 3)
Potencial de disseminação linfática	Baixo	Alto
Prognóstico	Favorável	Desfavorável
Protótipo do tipo histológico	Endometrioide	Seroso
Expressão de receptores hormonais	Alto	Baixo
Estadiamento ao diagnóstico	Inicial (estádio I-II)	Avançado (estádio III-IV)
Alterações genéticas prevalentes		
Mutação PTEN	52% a 78%	1% a 11%
Mutação PIK3CA	36% a 52%	24% a 42%
Mutação KRAS	15% a 43%	2% a 8%
Instabilidade de microssatélite	28% a 40%	0% a 2%
Mutação TP53	9% a 12%	60% a 91%
Mutação PPP2R1A	5% a 7%	15% a 43%
Amplificação de HER-2	0%	27% a 44%

Em 2013, com a publicação do sequenciamento genético do câncer de endométrio (*The Cancer Genome Atlas* – TCGA), quatro grupos foram definidos: POLE ultramutado, instabilidade de microssatélite hipermutado, baixo número de cópias e alto número de cópias (seroso-símile)[22].

POLE ultramutado: grupo composto por tumores com alto número de mutações restrito a um único nucleotídeo localizado no domínio da exonuclease POLE (proteína catalítica da subunidade da DNA polimerase épsilon, responsável pelo reparo e replicação do DNA nuclear). Grupo de melhor prognóstico.

Instabilidade de microssatélite hipermutado: grupo composto por tumores com alta taxa mutacional (deleção *frameshift* no gene RPL22 e mutações não sinônimas no gene KRAS) e com presença de instabilidade de microssatélite (sobretudo hipermetilação do promotor MLH1).

Baixo número de cópias somáticas: tumores com alta frequência de mutação no gene CTNNB1. Considerado um grupo com estabilidade de microssatélite.

Alto número de cópias (seroso-símile): a maioria dos tumores apresentando mutação no gene TP53 e alta frequência de mutações nos genes FBXW7 e PPP2R1A. Grupo composto basicamente por tumores serosos e endometrioides de grau 3. Grupo de pior prognóstico.

Devido à dificuldade de se implementar no cotidiano o sequenciamento genético acima descrito, novas metodologias de mais fácil reprodutibilidade foram desenvolvidas. A metodologia ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) foi desenvolvida com o intuito de se determinar uma classificação molecular pragmática e simplificada[23]. Nessa metodologia, também foram descritos quatro grupos:

- Grupo com deficiência nas proteínas do reparo ao dano do DNA – metodologia por imuno-histoquímica na pesquisa de enzimas de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2);
- Grupo com mutação no domínio exonuclease da polimerase épsilon (POLE mutado);
- Grupo com p53 normal/*wild-type* – metodologia por imuno-histoquímica para análise da proteína p53;
- Grupo com p53 mutado – metodologia por imuno-histoquímica para análise da proteína p53.

Com isso, quatro grupos prognósticos foram definidos com uma estreita correlação com os quatro grupos previamente descritos pelo TCGA: POLE ultramutado, semelhantes em ambas as classificações; deficiência nas proteínas de reparo ao DNA correlacionando-se com o grupo da instabilidade de microssatélite (MSI-H); p53 normal/*wild-type* correlacionando-se com o grupo de baixo número de cópias; p53 mutado correlacionando-se com o grupo de alto número de cópias (seroso-símile)[23-25].

1.4 – ESTADIAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

Os sistemas de estadiamento de câncer em geral tentam agrupar pacientes com prognósticos similares com o objetivo de definir a melhor estratégia terapêutica. Os grupos de estadiamento baseiam-se no sítio tumoral primário (T), no envolvimento linfonodal regional (N) e na presença de metástases à distância (M)[26].

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) publicou o novo estadiamento para câncer de endométrio em 2023. Essa nova classificação é bastante complexa, visto que considera, além das características habituais dos estadiamentos prévios, avaliações referentes às características histopatológicas, como invasão linfovascular e subtipos histopatológicos[27]:

Tabela 3. Estadiamento de carcinomas uterinos (FIGO 2023)

TNM categorias	FIGO estádios	Achados cirúrgicos/patológicos
Estádio I – Tumor primário confinado ao corpo uterino e que não atende aos critérios para estádio II		
IA		Doença limitada ao endométrio OU histologia não agressiva (endometrioide de baixo grau) com invasão de menos da metade do miométrio, sem invasão ou invasão linfovascular focal OU doença de bom prognóstico
	IA1	Doença limitada a um pólipo endometrial OU confinada ao endométrio
	IA2	Histologia não agressiva envolvendo menos da metade do miométrio sem invasão ou invasão linfovascular focal
	IA3	Carcinomas endometrioides de baixo grau limitados ao útero e ovários
IB		Histologias não agressivas com invasão de metade ou mais do miométrio sem invasão ou invasão linfovascular focal
IC		Histologias agressivas limitadas a um pólipo endometrial OU confinadas ao endométrio

Estádio II – Tumor envolve o estroma cervical sem extensão extrauterina OU invasão linfovascular substancial OU tipos histológicos agressivos com invasão miometrial		
IIA		Invasão do estroma cervical
IIB		Invasão linfovascular substancial
IIC		Subtipos histológicos agressivos com invasão miometrial
Estádio III – Disseminação local e/ou regional do tumor de qualquer subtipo histológico		
IIIA		Invasão da serosa uterina, anexos ou ambos por extensão direta ou metástases
	IIIA1	Propagação para ovário ou trompa de Falópio (exceto casos que atendem aos critérios do estádio IA3)
	IIIA2	Envolvimento da serosa ou subserosa uterina
IIIB		Metástases ou disseminação direta para a vagina e/ou paramétrios e/ou peritônio pélvico
	IIIB1	Metástases ou disseminação direta para vagina e/ou paramétrios
	IIIB2	Metástases ou disseminação direta para o peritônio pélvico
IIIC		Metástases para linfonodos pélvicos ou para-aórticos ou ambos
	IIIC1	Metástases para linfonodos pélvicos
	IIIC1i	Micrometástases
	IIIC1ii	Micrometástases
	IIIC2	Metástases para linfonodos para-aórticos até os vasos renais, com ou sem comprometimento pélvico
	IIIC2i	Micrometástases
	IIIC2ii	Micrometástases
Estádio IV – Disseminação para mucosa vesical e/ou mucosa intestinal e/ou metástases à distância		
	IVA	Invasão da mucosa vesical e/ou da mucosa intestinal
	IVB	Metástases peritoneais abdominais além da pelve
	IVC	Metástases à distância, incluindo metástases para quaisquer linfonodos extra ou intra-abdominais acima dos vasos renais, pulmões, fígado, cérebro ou ossos

Além do estadiamento, outras variáveis são importantes na definição prognóstica do câncer de endométrio, tais como: subtipo histológico (endometrioide, mucinoso, seroso-papilífero, células claras, adenoescamoso, indiferenciado); profundidade de invasão miometrial do tumor (diferenciam-se assim os tumores de estádio IA do IB); grau histológico tumoral (baixo grau – grau 1 ou grau 2; alto grau – grau 3); avaliação de invasão linfovascular (ILV) na peça tumoral (ILV focal – um único foco ao redor do tumor; ILV substancial – arranjo multifocal/difuso ou presença de células tumorais em cinco ou mais espaços linfovasculares)[28,29].

Outros marcadores imuno-histoquímicos ou moleculares demonstraram influenciar o prognóstico do câncer de endométrio. A proteína de adesão L1CAM hiperexpressa demonstrou ser um fator de mau prognóstico independente para os tumores de endométrio iniciais[30]. A mutação no gene CTNNB1 também demonstrou ser um fator independente no prognóstico das pacientes com câncer de endométrio inicial[31].

As várias classificações de risco/prognósticas são importantes para determinar o melhor tratamento adjuvante para essas pacientes, conforme sumarizado na tabela 4[28,29,32,33].

Tabela 4. Classificações de risco

	Baixo	Intermediário	Intermediário-Alto	Alto
PORTEC-1	Grau 1 IA	Grau 1 IB Grau 2 IA-IB Grau 3 IA	Idade > 60 anos; IB; grau 1-2 Idade > 60 anos; IA; grau 3	Grau 3 IB II-IV endometrioide Não endometrioide
GOG-99	Grau 1-2 IA confinado ao endométrio	IA com IM, IB ou II: ≥ 70 anos; sem FR 50-69 anos; 1 FR ≤ 50 anos; 2 FR	IA com IM, IB ou II: ≥ 70 anos; 1 FR 50-69 anos; 2 FR ≥ 18 anos; 3 FR	III-IV endometrioide Não endometrioide
ESMO 2016	Grau 1-2; IA Sem ILV	Grau 1-2; IB sem ILV	Grau 3; IA com ou sem ILV Grau 1-2; IA ou IB com ILV	Grau 3; IB com ou sem ILV II-III endometrioide Não endometrioide

ESGO, ESTRO e ESP 2021	Grau 1-2; IA Sem ILV ou focal	Grau 1-2; IB sem ILV ou focal Grau 3; IA sem ILV ou focal Histologias desfavoráveis IA sem invasão miometrial	IA/IB com ILV independente do grau Grau 3; IB independente ILV Estádio II	III-IV endometrioide sem doença residual Não endometrioide (I-IVA)
Risco de recidiva	< 6%	6% a 10%	20% a 27%	35% a 64%

Fatores de risco (FR) GOG-99: grau 2-3; ILV = invasão do terço externo do miométrio.
ESGO, ESTRO e ESP 2021: ILV focal (único foco ao redor do tumor); ILV substancial (arranjo difuso ou células tumorais em cinco ou mais espaços linfovasculares); baixo grau (grau 1-2); alto grau (grau 3).

1.5 – TRATAMENTO

Mesmo tendo um estadiamento cirúrgico bem definido e várias classificações prognósticas (PORTEC-1, GOG-99, ESMO 2016 e ESMO 2021), a interpretação dos estudos de adjuvância do câncer de endométrio é bastante controversa devido a três pontos principais:

- Critérios de inclusão dos estudos misturam populações distintas para um mesmo tratamento (estadiamentos idênticos com estratificações de risco diferentes; diferentes estadiamentos com estratificações de risco semelhantes);
- Modalidades diferentes de tratamento adjuvante estudados em diferentes cenários: quimioterapia (QT) + radioterapia (Rxt); QT + Rxt → QT;
- Braços-controles variados (Rxt; QT; Rxt + QT).

As recomendações da ESMO para tratamento adjuvante do câncer de endométrio estão resumidas na tabela 5[29].

Tabela 5. Tratamento adjuvante segundo Consenso ESGO, ESTRO e ESP 2021.

Grupo de risco	Definição	Tratamento
Baixo	Grau 1-2; IA sem ILV ou focal	Observação (I, A)
Intermediário	Grau 1-2; IB sem ILV ou focal Grau 3; IA sem ILV ou focal	Braquiterapia (I, A) Considerar observação (< 60 anos) (III, C)

Intermediário-alto	IA/IB com ILV independente do grau Grau 3; IB independente ILV Estádio II	Com estadiamento linfonodal negativo: • Braquiterapia (II, B) • EBRT se EC II ILV (II, C) • QT se alto grau ou ILV (II, C) • Considerar observação (opção) (IV, C) Sem estadiamento linfonodal: • EBRT (ILV positivo ou EC II) (I, A) • QT se alto grau ou ILV (II, C) • Braquiterapia (EC II grau 1) (II, B) • Braquiterapia (grau 3 ou ILV negativa)
Alto	III-IV endometrioide sem doença residual Não endometrioide (I-IVA)	EBRT + QT → QT (I, A) QT e EBRT sequencial (I, B) QT isolada (I, B)

ILV = invasão linfovascular; EBRT = *external beam radiation therapy* (radioterapia externa); (nível de evidência, grau de recomendação)

Cirurgia

O procedimento cirúrgico padrão nos estádios iniciais é a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral (HTA + SOOB) por procedimentos minimamente invasivos. A linfadenectomia é controversa, pois, apesar de definir prognóstico, nenhum estudo demonstrou benefício em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) ou global (SG)[34].

A preservação da fertilidade pode ser um opção terapêutica em pacientes de baixo risco, sendo necessários os seguintes critérios para a realização da mesma: adenocarcinoma endometrioide grau 1; doença limitada ao endométrio confirmado por RNM; ausência de envolvimento linfonodal confirmado por método de imagem; em contraindicação à terapia hormonal ou gravidez; entendimento por parte da paciente que não se trata de conduta padrão. A terapêutica é a base de progestagênios (megestrol 160mg-320mg/dia; DIU de levonorgestrel; medroxiprogesterona 400mg-600mg/dia) e a paciente deve ser submetida à histeroscopia a cada três a seis meses (taxa de resposta: 75%; risco de recidiva: 40%)[35].

Nas pacientes em estádios mais avançados ou com tumores de alto risco, independentemente do estadiamento inicial (serosos, células claras, carcinossarcomas ou pouco diferenciados), está indicada a remoção sistemática de linfonodos pélvicos e para-aórticos, coleta de lavado peritoneal e omentectomia infracólica[14,15]. Nas pacientes com doença localmente avançada, também deve-se discutir o papel da cirurgia citorredutora. Não há diferença na realização de quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de intervalo, quando comparada com cirurgia *upfront*[36].

Adjuvância – doença inicial (I-II)

A definição de radioterapia adjuvante exclusiva em estádios iniciais é baseada em três estudos:

PORTEC-1: avaliou observação *versus* radioterapia pélvica (46Gy), demonstrando falha locorregional em cinco anos de 14% no grupo observação e de 4% no grupo de radioterapia, sem diferença em SG (estádio IB grau 2-3; antigo estádio IC grau 1-2; células claras/serosos)[32].

GOG-99: avaliou observação *versus* radioterapia pélvica, demonstrando falha locorregional em dois anos de 12% no grupo observação e de 3% no grupo de radioterapia, sem diferença em SG (estádio IB e II endometrioides submetidos à linfadenectomia)[33].

PORTEC-2: estudo de não inferioridade em pacientes com estádio I ou II que avaliou radioterapia pélvica (46Gy) *versus* braquiterapia HDR/LDR (alta ou baixa taxa de dose), demonstrando mesma taxa de recidiva locorregional entre os dois braços (3,4% *versus* 2,4%, respectivamente), porém com maior taxa de recidiva pélvica no grupo da braquiterapia (0,9% *versus* 6,3%)[37].

Dois estudos compararam quimioterapia isolada com radioterapia pélvica, porém com populações muito heterogêneas em termos de prognóstico:

Estudo Italiano: comparou radioterapia pélvica com cinco ciclos de quimioterapia CAP (cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida) em pacientes com estádio IC-III (excluindo histologias desfavoráveis). Não houve diferença em SLP em cinco anos (63% *versus* 63%) e SG em cinco anos (66% *versus* 69%) com uma tendência de menor recidiva local no grupo da radioterapia e de recidiva à distância no grupo da quimioterapia[38].

JCOG 2033: estudo japonês que comparou radioterapia pélvica com três ciclos de quimioterapia CAP (cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida) em pacientes com estádio IC-III (50% de endometrioide). Não houve diferença em SLP em cinco anos (83% *versus* 81%) e SG em cinco anos (85,3% *versus* 86,7%)[39].

Outros três estudos compararam o tratamento sequencial (QT e Rxt ou Rxt e QT) *versus* Rxt isolada também em um cenário de doença inicial em parte das pacientes incluídas:

GOG-34: avaliou em pacientes estádio I-II Rxt seguida de seis ciclos de doxorrubicina e, no braço controle, radioterapia isolada. Estudo pequeno, com 181 pacientes, que demostrou SG em cinco anos de 66% no braço sequencial *versus* 61% no braço de radioterapia isolada[40].

Finish Trial: no braço experimental, foram incluídas 85 pacientes para receber três ciclos de CAP (cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida) seguido de radioterapia e, foram incluídas 72 pacientes no braço controle, de radioterapia isolada. A SG em cinco anos foi de 82,1% *versus* 84,7%, respectivamente[41].

NSGO-EC-9501/EORTC-55991 e MaNGO ILIADE-III: análise combinada desses dois estudos avaliou o papel de quatro ciclos de QT baseada em platina pré-radioterapia (MaNGO) ou pós-radioterapia (EORTC-55991), comparado com radioterapia exclusiva. O resultado em conjunto demonstrou uma diminuição do risco de recidiva no tratamento sequencial (HR 0,63; p=0,009), sem benefício em SG[42].

O último estudo a ser avaliado no cenário de doença inicial é o GOG-249, que avaliou o tratamento de QT + Rxt *versus* Rxt:

GOG-249: estudo de fase 3 que randomizou 300 pacientes para radioterapia pélvica (45Gy a 50,4Gy) *versus* 301 pacientes para braço experimental de braquiterapia seguido de três ciclos de carboplatina AUC 6,0 + paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas. As pacientes incluídas foram estádio I-II, contemplando histologias desfavoráveis (75% em estádio I; 74% de subtipo endometrioide). A sobrevida livre de recorrência (SLR) em ambos os braços foi idêntica de 76% e a SG em cinco anos foi 87% para o tratamento de radioterapia e 85% para o braço experimental de braquiterapia seguida de QT[43].

Adjuvância – doença localmente avançada (III-IVA)

O tratamento dessas pacientes baseia-se em dois estudos randomizados de fase III publicados recentemente: PORTEC-3 (QT + Rxt → QT *versus* Rxt) e GOG-258 (QT + Rxt → QT *versus* QT). No estudo PORTEC-3, houve inclusão de pacientes em estádio inicial, porém quase 50% das pacientes eram estádio III e 25% de histologia desfavorável, considerando assim um perfil de doença mais avançada.

PORTEC-3: estudo de fase 3 com 660 pacientes. No braço controle, tratamento com radioterapia pélvica (48,6Gy) associada ou não à braquiterapia e, no braço experimental, o mesmo regime de radioterapia associado a dois ciclos de cisplatina 50mg/m^2 a cada 21 dias, seguidos de quatro ciclos de carboplatina AUC 6,0 + paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas. Após um *follow-up* mediano de 72,6 meses, a SG em cinco anos foi de 81,4% para o grupo combinado *versus* 76,1% para o braço de radioterapia exclusiva (HR 0,70; p=0,034) e a sobrevida livre de falha (SLF) em cinco anos foi, respectivamente, de 76,% e 69,1% (HR 0,70; p=0,016). Em análise não pré-planejada de pacientes estádio III, os resultados foram de 78,5% *versus* 68,5% (p=0,043) para SG em cinco anos e de 70,9% *versus* 58,4% (p=0,011) para SLF[44].

GOG-258: estudo de fase 3 com 813 pacientes com diagnóstico de estádio III-IV (2% em estádio I-II com histologia desfavorável). No braço controle, tratamento com quimioterapia (seis ciclos de carboplatina AUC 6,0 + paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas) e, no braço experimental, radioterapia pélvica associada a dois ciclos de cisplatina 50mg/m^2 a cada 21 dias seguidos de quatro ciclos de carboplatina AUC 6,0 + paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas. A SLP foi idêntica nos dois grupos, sendo que a recidiva vaginal (2% *versus* 7%; HR 0,36) e a linfonodal pélvica/para-aórtica (11% *versus* 20%; HR 0,43) foram menores no grupo da QT + Rxt[45].

O GOG-122, estudo de fase 3 publicado em 2006, comparou o tratamento de QT (oito ciclos de doxorrubicina 60mg/m^2 + cisplatina 50mg/m^2 a cada 21 dias) com irradiação abdominal total (*whole abdominal irradiation* – WAI) para pacientes com câncer de endométrio estádio III-IV. Houve ganho de SG em cinco anos (55% *versus* 42%; p=0,004) e SLP em cinco anos (50% *versus* 38%; p=0,007) favorável ao tratamento de quimioterapia[46].

O cenário do tratamento do câncer de endométrio modificar-se-á em breve com a incorporação das análises moleculares na definição do melhor tratamento adjuvante. O estudo PORTEC-4a está em fase final de recrutamento e avaliará diferentes tratamentos adjuvantes em pacientes com doença de risco intermediário alto[47].

De maneira retrospectiva, foi realizada análise molecular das pacientes incluídas no estudo PORTEC-3 com o objetivo de avaliar a SLR de acordo com os grupos moleculares (POLE ultramutado; deficiência de enzimas de reparo ao dano do DNA – MMR-d; p53 anormal; perfil molecular não específico). A SLR em cinco anos foi de 48% no p53 anormal, 98% no POLE ultramutado, 72% no MMR-d e 74% no perfil molecular não específico. Outra subanálise foi realizada para avaliar a influência do tratamento realizado (QT + Rxt → QT *versus* Rxt isolada) de acordo com o subgrupo molecular. Apenas o subgrupo

p53 anormal mostrou uma diferença estatística, com a SLR em cinco anos de 59% no braço combinado contra 36% no braço da radioterapia (p=0,019)[48].

Doença metastática

Antes dos resultados da associação de imunoterapia com quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de endométrio, o tratamento padrão era quimioterapia com carboplatina AUC 6,0 + paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas baseado no estudo GOG-20950. O estudo GOG-209 foi um estudo de não inferioridade que incluiu 1.381 pacientes e comparou os dois regimes de quimioterapia previamente citados. Não houve diferença na sobrevida global mediana em cinco anos (37 meses para carboplatina + paclitaxel *versus* 41 meses para regime triplo; HR: 1,002) e sobrevida livre de progressão mediana (13 meses *versus* 14 meses, respectivamente; HR: 1,032)[49].

No início de 2023, tivemos a publicação de dois estudos de fase III que avaliaram a associação de imunoterapia com quimioterapia no tratamento das pacientes com câncer de endométrio metastático em primeira linha: RUBY e NRG GY018[50,51].

O estudo RUBY avaliou a associação de dostarlimabe com quimioterapia (carboplatina + paclitaxel) em pacientes com câncer de endométrio estádio III/IV (primeira recorrência, com intervalo livre de quimioterapia de seis meses, ou diagnóstico de novo). Foram incluídos 494 pacientes (118 pacientes tinham instabilidade de microssatélite). A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global (os desfechos primários do estudo), avaliadas aos 24 meses, foram respectivamente: 36,1% para o braço em estudo e de 18,1% para o braço de quimioterapia (HR 0,64; IC de 95%; 0,51-0,8; p<0,001) e 71,3% para a combinação e 56% para o braço de quimioterapia (HR 0,64; IC de 95%; 0,46-0,87; p=0,0021)[50].

O estudo NRG GY018 avaliou a associação de pembrolizumabe com quimioterapia (carboplatina + paclitaxel) em pacientes com câncer de endométrio III/IV (primeira recorrência, com intervalo livre de quimioterapia de 12 meses, ou diagnóstico de novo). Duas coortes distintas foram pré-planejadas nesse estudo (MMR-d e MMR-p). Foram incluídos 816 pacientes (225 pacientes tinham instabilidade de microssatélite). A sobrevida livre de progressão (desfecho primário do estudo), estimada aos 12 meses na coorte de MMR-d foi de 74% para o braço em estudo e de 38% para o braço de quimioterapia isolada (HR 0,3; IC de 95%; 0,19-0,48; p<0,001). Na coorte de MMR-p, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 13,1 meses no braço de imunoterapia e de 8,7 meses no braço placebo (HR 0,54; IC de 95%; 0,41-0,71; p<0,001)[51].

Em outubro de 2023, tivemos a apresentação no Congresso Europeu de Oncologia do estudo de fase III DUO-E, que incluiu 718 pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente randomizadas para três braços: braço controle com quimioterapia (carboplatina + paclitaxel); primeiro braço experimental com durvalumabe associado à quimioterapia; e segundo braço

experimental com durvalumabe e olaparibe associados à quimioterapia. O desfecho primário era sobrevida livre de progressão comparando ambos os braços experimentais com a quimioterapia. A sobrevida livre de progressão foi de 10,2 meses para o grupo do durvalumabe e de 9,6 meses para o grupo controle (HR: 0,71; IC de 95%; 0,57-0,89; p=0,003). Já para o grupo do durvalumabe associado ao olaparibe, a sobrevida livre de progressão foi de 15,1 meses (HR: 0,55; IC de 95%; 0,43-0,69; p<0,0001). As pacientes foram estratificadas para MMR status, com melhores resultados para pacientes com MMR-d, assim como nos estudos RUBY e NRG GY018. As pacientes MMR-p que receberam durvalumabe e olaparibe tiveram um HR de 0,57 (IC de 95%; 0,44-0,73), demonstrando um possível benefício dos inibidores da PARP associado à imunoterapia nessas pacientes[52].

Um quarto estudo de fase III, chamado AtTEnd, randomizou 550 pacientes com câncer de endométrio avançado ou recidivado para receber quimioterapia com carboplatina + paclitaxel ou associação desse regime com a imunoterapia atezolizumabe. Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A sobrevida livre de progressão da combinação foi de 10,1 meses e 8,9 meses para o grupo com quimioterapia (HR: 0,74; IC de 95%; 0,61-0,91; p=0,0219). Com uma mediana de *follow-up* de 28 meses, os dados de sobrevida global foram negativos para a população com intenção de tratamento (31,5 meses *versus* 28,6 meses; HR: 1; IC de 95%; 0,74-1,35)[53].

As pacientes, sobretudo as com histologia desfavorável (seroso, células claras e carcinossarcoma), devem ser submetidas à pesquisa da amplificação do HER-2. Se estiver presente essa amplificação, poderá ser associado trastuzumabe ao regime de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel baseado em um estudo de fase 2 que mostrou ganho de SLP mediana (12,9 meses *versus* 8 meses; HR 0,46; p=0,005) favorável ao regime com trastuzumabe[54].

Nas pacientes com doença indolente, grau histológico baixo e/ou receptores hormonais positivos, há a possibilidade do tratamento com hormonioterapia. Os dois regimes de tratamento mais utilizados são o acetato de megestrol 160mg/dia via oral ou o uso do acetato de megestrol 160mg/dia por três semanas consecutivas, alternando com tamoxifeno 40mg/dia, também por três semanas consecutivas[55].

O tratamento de segunda linha do câncer de endométrio fica uma verdadeira incógnita, haja vista os resultados da imunoterapia associada à quimioterapia em primeira linha). É necessária a avaliação da deficiência de enzimas de reparo ao dano do DNA (MMR-d) ou instabilidade de microssatélite (MSI-h). Estudo de fase II incluiu 108 pacientes previamente tratadas com quimioterapia (até duas linhas) para receber lenvatinibe 20mg/dia + pembrolizumabe 200mg a cada três semanas. O *endpoint* primário foi taxa de resposta objetiva aos seis meses. Após seguimento mediano de 18 meses, a taxa de resposta foi de 38%, independentemente da presença de instabilidade de microssatélite[56].

O estudo de fase 3 com 827 pacientes com câncer de endométrio metastático, que progrediram a uma linha prévia de quimioterapia baseada em platina, randomizou 411 pacientes para receber lenvatinibe 20mg/dia + pembrolizumabe 200mg a cada três semanas e 416 pacientes para receber quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina 60mg/m^2 a cada três semanas ou paclitaxel 80mg/m^2 por semana por três semanas consecutivas em ciclos de quatro semanas). A SLP mediana foi de 7,2 meses para o grupo experimental e 3,8 meses para a quimioterapia (HR 0,56; p<0,0001) e a SG mediana foi de 18,3 meses e 11,4 meses, respectivamente (HR 0,62; p<0,0001). Avaliando apenas o grupo de pacientes proficientes para as enzimas de reparo ao dano do DNA (MMR-p), a SLP mediana foi de 6,6 meses para o grupo experimental e de 3,8 meses para a quimioterapia (HR 0,60; p<0,0001) e a SG mediana foi de 17,4 meses e 12 meses, respectivamente (HR 0,68; p=0,0001)[57].

Nas pacientes com MMR-d/MSI-h, o pembrolizumabe em monoterapia pode ser utilizado baseado em *basket-trials*, como o Keynote158, ou no estudo inicial publicado em 2015, que levou à aprovação do pembrolizumabe para todo tipo de tumor com MSI-h[58]. Além disso, nessa mesma população de pacientes com instabilidade de microssatélite, o dostarlimabe, um anti-PD-1, demonstrou eficácia na dose de 500mg a cada três semanas por quatro ciclos, seguidos por 1.000mg a cada seis semanas. Estudo *basket* de fase 1 (GARNET Trial) incluiu 129 pacientes com carcinoma de endométrio avançado/recorrente (MMR-d), demonstrando uma taxa de resposta objetiva de 43,5%[59].

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49.

2. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1635-48.

3. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 2023;69:e-213700.

4. Samarnthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular profiling of endometrial malignancies. Obstet Gynecol Int. 2010;2010:162363.

5. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol. 1996 Jun 15;143(12):1195-202.

6. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012 Jun;38(4):318-28.

7. Cancer CGoESoE. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27,276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2015;16(9):1061-70.

8. Rosa RCA, Santis JO, Teixeira LA et al. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. Gynecol Oncol. 2020;159(1):229-38.

9. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):209-17.

10. Chen L-M, Jonathan B. Endometrial carcinoma: clinical features, diagnosis, prognosis, and screening. UpToDate. 2015. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors>.

11. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(1):160-7.

12. Ilavarasi CR, Jyothi GS, Alva NK. Study of the efficacy of Pipelle biopsy technique to diagnose endometrial diseases in abnormal uterine bleeding. J Midlife Health. 2019;10(2):75-80.

13. Rauch GM, Kaur H, Choi H et al. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. Radiographics. 2014;34(4):1082-98.

14. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol. 2008;109(1):11-8.

15. Panici PB, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(23):1707-16.

16. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. Gynecol Oncol. 2016;141(2):206-10.

17. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983;15(1):10-7.

18. Cirisano FD Jr., Robboy SJ, Dodge RK et al. Epidemiologic and surgical pathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. Gynecol Oncology. 1999;74(3):385-94.

19. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch. 2004;444(3):213-23.

20. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2017;145(1):200-7.

21. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. Lancet Oncol. 2014;15(7):e268-78.

22. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.

23. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. Br J Cancer. 2015;113(2):299-310.

24. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. Gynecol Oncol. 2016;143(1):46-53.

25. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer. 2017;123(5):802-13.

26. Webber C, Gospodarowicz M, Sobin LH et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. Int J Cancer. 2014;135(2):371-8.

27. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(2):383-94.

28. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):16-41..

29. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.

30. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. J Natl Cancer Inst. 2013;105(15):1142-50.

31. Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. Gynecol Oncol. 2019;153(3):517-20.

32. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post-operative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet. 2000;355(9213):1404-11.

33. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744-51.

34. Kitchener H, Swart AM, Qian Q et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009;373(9658):125-36.

35. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(7):1258-65.

36. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.

37. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. Br J Cancer. 2018;119(9):1067-74.

38. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer. 2006;95(3):266-71.

39. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2008;108(1):226-33.

40. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1990;36(2):166-71.

41. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. Gynecol Oncol. 2008;110(2):190-5.

42. Hogberg T, Signorelli M, Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46(13):2422-31.

43. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. J Clin Oncol. 2019;37(21):1810-8.

44. Boer SM, Powell ME, Mileshkin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-85.

45. Matei D, Filiaci V, Randall ME et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. N Eng J Med. 2019;380(24):2317-26.

46. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44.

47. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(12):2002-7.

48. León-Castillo A, Boer SM, Powell ME et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. J Clin Oncol. 2020;38(29):3388-97.

49. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). J Clin Oncol. 2020;38(33):3841-50.

50. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2145-58.

51. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2159-70.

52. Westin SN, Moore K, Chon HS et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase III DUO-E trial. J Clin Oncol. 2024;42(3):283-99.

53. Colombo N, Harano K, Hudson E et al. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. Ann Onc. 2023;34(S2):S1277.

54. Fader AN, Roque DM, Siegel E et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. J Clin Oncol. 2018;36(20):2044-51.

55. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(1):10-4.

56. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. J Clin Oncol. 2020;38(26):2981-92.

57. Makker V, Colombo N, Herráez AC et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Eng J Med. 2022;386(5):437-48.

58. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Eng J Med. 2015;372(26):2509-20.

59. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a non-randomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol. 2020;6(11):1766-72.

Capítulo 2

Sarcomas uterinos

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1- EPIDEMIOLOGIA, SUBTIPOS HISTOLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR

Os sarcomas uterinos respondem por menos de 10% dos tumores uterinos, sendo responsáveis por apenas 1% das neoplasias ginecológicas[1]. Eles representam 7% de todos os sarcomas, independentemente do sítio primário[2]. Os sarcomas uterinos apresentam mediana de diagnóstico na sexta década de vida. Não há fatores de risco bem definidos na literatura para o desenvolvimento dos sarcomas uterinos, sendo que tratamento prévio de radioterapia pélvica e uso de tamoxifeno são duas hipóteses aventadas na carcinogênese desses tumores[3].

A partir de 2014, com a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os carcinossarcomas foram retirados do grupo dos sarcomas uterinos e são, hoje, considerados carcinomas indiferenciados ou metaplásicos do endométrio[4]. A classificação atual divide os sarcomas uterinos em dois grandes grupos: sarcomas puros (leiomiossarcomas e sarcomas do estroma endometrial) e tumores mesenquimais e epiteliais mistos (adenossarcomas). O subtipo mais frequente é o leiomiossarcoma, seguido do sarcoma estromal endometrial[5].

Existem oito subtipos diferentes de sarcomas uterinos de acordo com a nova classificação da OMS. Porém, em termos práticos, podemos considerar quatro principais: leiomiossarcomas, sarcomas do estroma endometrial (SEE) de baixo grau, SEE de alto grau/indiferenciado e adenossarcomas[4].

1.1 - Leiomiossarcomas (LMS)

Os LMS são tumores de alto grau associados a pior prognóstico, mesmo quando confinados ao útero. O diagnóstico é baseado nos critérios de Stanford, que requer pelo menos duas das seguintes características: alto índice mitótico (mais de dez figuras de mitose por dez campos de grande aumento), atipia celular moderada a alta e áreas de necrose de coagulação[6,7]. É diagnóstico diferencial com leiomiomas e neoplasias de malignidade incerta (STUMP), de acordo com as características histopatológicas previamente descritas[6].

Os marcadores de imuno-histoquímica mostram coexpressão de actina de músculo liso, desmina, h-caldesmon e expressão de histona deacetilase-8. A expressão de receptores hormonais encontra-se em uma faixa muito ampla, variando de 7% a 71%. Alterações cromossômicas múltiplas são descritas, bem como alterações gênicas em TP53, MDM2, WT1, p16 e DCC[6,7]. Dada a baixa consistência dos estudos, não há definição clara de marcadores prognósticos para o leiomiossarcoma.

1.2 - Sarcomas de estroma endometrial (SEE) de baixo grau

Os SEE de baixo grau são tumores indolentes compostos por células que se assemelham morfologicamente ao estroma endometrial na fase proliferativa,

associados a excelente sobrevida em longo prazo. Podem apresentar expressão de CD10, vimentina, actinas, WT1 e de receptores de estrógeno, progesterona e andrógenos[8]. O diagnóstico diferencial entre LMS, SEE de baixo grau e leiomioma se beneficia de um painel de imuno-histoquímica que inclui CD10, marcadores de músculo liso e receptores hormonais, uma vez que não há um marcador específico que defina essas entidades patológicas[9]. A translocação cromossômica t(7;17)(p15;q21) que determina a fusão JAZF1/SUZ12 ocorre em 65% dos tumores do estroma endometrial, estando presente em 48% nos de baixo grau[9,10].

1.3 - Sarcomas uterinos de alto grau (HGUS) – SEE de alto grau e sarcomas uterinos indiferenciados

Os SEEs de alto grau e os sarcomas endometriais indiferenciados se comportam de forma mais agressiva, sendo compostos por tumores densamente celulares com áreas de necrose típica e alto índice mitótico. Os de alto grau apresentam expressão difusa e forte de ciclina D1, frequente positividade de CD117 e c-kit, com negatividade de expressão de CD10, DOG1, marcadores de músculo liso e de receptores de estrógeno e progesterona[11]. A fusão gênica YWHAe-FAM22 decorrente da translocação t(10;17)(q22;p13) está presente nesse subtipo de sarcoma uterino, com correspondentes características fenotípicas e clínicas de maior agressividade tumoral[10]. Já os sarcomas indiferenciados não apresentam um padrão imuno-histoquímico específico, com expressões focais variáveis de desmina, actina de músculo liso e citoqueratinas[11].

1.4 - Adenossarcomas

Os adenossarcomas são tumores com prognóstico favorável, exceto nos tumores com crescimento sarcomatoso e invasão miometrial. Apresentam um componente epitelial benigno associado a um componente estromal de baixo grau. Cerca de um terço deles apresenta supercrescimento sarcomatoso, com expressão de receptores de estrógeno e progesterona, WT1, CD10, queratina e receptor de andrógeno[12]. Estudo retrospectivo recente do MD Anderson Cancer Center demonstrou que a invasão linfovascular é um fator prognóstico independente nas pacientes com diagnóstico de adenossarcoma[13].

2- DIAGNÓSTICO

O exame físico e ginecológico da paciente é muito importante para elucidação diagnóstica e determinação do estádio da doença, impactando na abordagem cirúrgica adequada. Os sintomas mais comuns são vagos e muito semelhantes aos apresentados em condições uterinas benignas, como leiomiomas: sangramento uterino anormal (56%), massa pélvica palpável ou útero

aumentado (54%) e pressão ou dor pélvica (22%). O crescimento acelerado do tumor na pós-menopausa deve levantar a suspeita de sarcoma[14].

Apesar de várias características descritas pela ultrassonografia (US) e/ou ressonância magnética (RNM) poderem levantar suspeitas para o diagnóstico de sarcoma uterino, nenhuma imagem é patognomônica no diagnóstico. Ao US, os LMS apresentam-se como lesões maiores e solitárias, com aumento da vascularização periférica e central, porém ainda com forte semelhança das imagens com os leiomiomas benignos[15].

Estudos recentes com RNM avaliando imagens ponderadas por difusão (DWI) e coeficiente de difusão aparente (ADC) auxiliam na classificação das pacientes em dois grupos: aquelas com doença de baixo risco, provavelmente benigna, e aquelas com alto risco, em que há uma possibilidade grande do diagnóstico de LMS. Em geral, o sinal intermediário a alto no DWI e os baixos valores de ADC estão correlacionados com lesões malignas[16,17].

Tabela 7. Características dos sarcomas uterinos ao US e RNM

Características do US	Características da RNM
Lesão grande e única (> 8cm)	Lesão única com margens irregulares
Massa sólida	Espessamento endometrial
Vascularização central e periférica aumentada	Restrição à difusão
Alterações císticas e degenerativas	Sinal hiperintenso nas imagens em T1 e T2
Sem sombra acústica	

O valor da desidrogenase láctica sérica (LDH) parece ser um indicador de malignidade para massas uterinas. O aumento dessa substância, associado à idade avançada, foi descrito como preditivo de malignidade em uma análise retrospectiva. Embora não possa ser considerado um teste de diagnóstico, foi sugerido que a degeneração em uma tumoração uterina associada ao aumento do nível de LDH levanta a suspeita para sarcomas[18].

A maioria das mulheres com sarcomas uterinos é submetida à cirurgia para condições benignas e os cirurgiões precisam enfrentar uma cirurgia potencialmente complexa, sem ter certeza do diagnóstico. Uma vez que o diagnóstico é feito, a avaliação por tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdômen e pelve é necessária para avaliar a possível disseminação da doença. A tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) também pode ser usado para destacar possíveis áreas de metástases, apesar de não ter demonstrado benefício ao estadiamento tradicional com tomografias[19].

3- ESTADIAMENTO

Com a retirada dos carcinossarcomas do grupo dos sarcomas uterinos, o novo estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC), publicado em 2017, está subdividido em dois grandes grupos: estadiamento para LMS e SEE e estadiamento para adenossarcomas[20].

Tabela 8. Estadiamento para leiomiossarcomas e SEE (FIGO 2010; AJCC 2017)

TNM categorias	FIGO estádios	Achados cirúrgicos/patológicos
Tumor primário (T)		
Tx		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidências de tumor primário
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor com até 5cm de extensão
T1b	IB	Tumor com mais de 5cm de extensão

TNM categorias	FIGO estádios	Achados cirúrgicos/patológicos
Tumor primário (T)		
T2	II	Tumor estende-se além do útero, mas confinado à pelve
T2a	IIA	Tumor envolve anexos uterinos
T2b	IIB	Tumor envolve outros tecidos pélvicos
T3	III	Tumor infiltra tecidos abdominais
T3a	IIIA	Envolve um sítio apenas
T3b	IIIB	Envolve mais que um sítio
T4	IVA	Tumor invade bexiga ou reto
Linfonodos regionais (N)		
Nx		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástases em linfonodos regionais
N0(i+)		Células tumorais isoladas em linfonodos regionais (< 2mm)
N1	IIIC	Metástases em linfonodos regionais
Metástases (M)		
M0		Ausência de metástases à distância
M1	IVB	Metástases à distância (excluindo anexos e tecidos pélvicos e abdominais)

Tabela 9. Estadiamento para adenossarcomas (FIGO 2010; AJCC 2017)

TNM categorias	FIGO Estádios	Achados cirúrgicos/patológicos
Tumor primário (T)		
Tx		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidências de tumor primário
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor limitado ao endométrio/endocérvice
T1b	IB	Tumor invade < 50% do miométrio
T1c	IC	Tumor invade > 50% do miométrio
T2	II	Tumor estende-se além do útero, mas confinado à pelve
T2a	IIA	Tumor envolve anexos uterinos
T2b	IIB	Tumor envolve outros tecidos pélvicos
T3	III	Tumor infiltra tecidos abdominais
T3a	IIIA	Envolve um sítio apenas
T3b	IIIB	Envolve mais que um sítio
T4	IVA	Tumor invade bexiga ou reto
Linfonodos regionais (N)		
Nx		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Ausência de metástases em linfonodos regionais
N0(i+)		Células tumorais isoladas em linfonodos regionais (< 2mm)
N1	IIIC	Metástases em linfonodos regionais
Metástases (M)		
M0		Ausência de metástases à distância
M1	IVB	Metástases à distância (excluindo anexos e tecidos pélvicos e abdominais)

4- TRATAMENTO PADRÃO E PERSPECTIVAS

4.1- Leiomiossarcomas (LMS)

A cirurgia é o tratamento padrão, almejando a ressecção sem fragmentação do útero e com margens cirúrgicas livres. A extensão cirúrgica para esse tumor ainda é motivo de controvérsias. A ooforectomia bilateral em pacientes na pré-menopausa, apesar de comumente realizada, parece não estar associada a ganhos de sobrevida global (SG). O risco de comprometimento ovariano é da ordem de 4%. A linfadenectomia de rotina como parte do manejo cirúrgico também permanece controversa. A taxa de positividade para linfonodos em pacientes com LMS é baixa, variando entre 5% e 11%, sem determinar ganho de sobrevida para as pacientes[21]. Apesar de a existência de linfonodos positivos predizer pior prognóstico, ainda não há uma recomendação sistemática de linfadenectomia como parte do manejo cirúrgico na doença em estádio inicial (a menos que os linfonodos sejam suspeitos)[22].

Houve um aumento da morcelação laparoscópica com o progresso da cirurgia minimamente invasiva, sendo que esse procedimento interfere sobremaneira no prognóstico de pacientes com sarcomas uterinos. Em novembro de 2014, o Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, divulgou um aviso sobre o uso dos dispositivos eletromecânicos (morceladores) para mulheres submetidas a miomectomia ou histerectomia[23]. Deve-se considerar os seguintes pontos no manejo pré-operatório: evitar morcelar quando houver suspeita de malignidade; minimizar o risco de malignidade oculta não diagnosticada com exames de imagem; aconselhar adequadamente a paciente sobre o risco-benefício do procedimento proposto. Se a decisão de uma abordagem minimamente invasiva for tomada e a morcelação for uma opção, deve-se lançar mão do uso de bolsas isolantes (via endoscópica ou vaginal) para extração da peça cirúrgica de forma segura[24].

A radioterapia adjuvante, seja para estádio inicial ou avançado, tem valor limitado no tratamento do LMS. Estudo prospectivo de fase 3 randomizou 224 pacientes com diagnóstico de sarcomas uterinos para observação ou radioterapia pélvica com dose de 50,4Gy em 28 frações após histerectomia. Havia 103 pacientes portadoras de LMS estádio I e II. Não houve benefício de controle local, sobrevida livre de doença (SLD) ou SG para as pacientes submetidas à radioterapia adjuvante[25]. Uma grande série retrospectiva com 3.650 pacientes, englobando vários subtipos de sarcomas uterinos (incluindo carcinossarcoma, que não faz mais parte do grupo dos sarcomas uterinos), demonstrou que a radioterapia poderia diminuir em até 53% o risco de recidiva local[26]. O uso rotineiro da radioterapia pós-operatória não é recomendado para esse grupo de pacientes. No entanto, pode ser considerado para casos de alto risco selecionados, como aqueles com margens cirúrgicas positivas ou envolvimento parametrial ou cervical.

Não há estudos de fase 3 que avaliam o benefício da quimioterapia adjuvante no tratamento dos LMS uterinos. Pequenas coortes prospectivas avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante com gencitabina e docetaxel e demonstraram sobrevida livre de progressão (SLP) superior a dois anos para mais de 60% das pacientes que receberam esse tratamento, sobretudo tumores em estádios iniciais e mais indiferenciados[27].

O tratamento paliativo com quimioterapia mantém-se bastante controverso. Estudo de fase 1b/2 com a associação do olaratumabe (anticorpo monoclonal humano contra a subunidade α do PDGFR) com doxorrubicina demonstrou benefício de SG quando comparada com o braço controle da doxorrubicina em monoterapia (26,5 meses *versus* 14,7 meses)[28]. Porém, o resultado do estudo de fase 3 não demonstrou benefício em SG (20,4 meses *versus* 19,7 meses), sendo descartado o uso do olaratumabe no tratamento dos sarcomas[29]. Estudo de fase 3 comparou em primeira linha o tratamento de doxorrubicina em monoterapia com a associação de gencitabina e docetaxel em pacientes com diagnóstico de sarcoma metastático ou avançado. Esse estudo incluiu mais de 250 pacientes com o referido diagnóstico e demonstrou SLP mediana em seis meses, idêntica em ambos os braços avaliados (23,3 semanas *versus* 23,7 semanas), sendo ambos os tratamentos opções terapêuticas nesse cenário[30].

4.2- Sarcomas do estroma endometrial (SEE) de baixo grau

Diferentemente dos LMS, a histerectomia total associada à salpingo-ooforectomia bilateral deve ser realizada rotineiramente no tratamento do SEE de baixo grau, visto que a preservação dos ovários impacta a SLP dessas pacientes[31].

Por se tratar de um tumor raro, não há estudos prospectivos avaliando o papel da radioterapia adjuvante. Estudo retrospectivo com 152 pacientes, publicado em 2021, demonstrou aumento da SLD e do controle local favorável à radioterapia adjuvante em pacientes com SEE de baixo grau estádio I e II, quando comparada à não realização desse tratamento[32].

Não há dados que demonstram benefício de tratamento adjuvante com quimioterapia ou hormonioterapia para os SEE de baixo grau. Sempre que possível, na recidiva dessa doença, o resgate cirúrgico deve ser tentado como primeira alternativa, visto o caráter mais indolente desses tumores. Em não sendo possível tal procedimento, está indicado o tratamento com hormonioterapia em primeira linha. A escolha de qual a melhor hormonioterapia ainda não é consenso. Duas são as classes terapêuticas possíveis: progestágenos e inibidores de aromatase[9,33].

4.3- Sarcomas uterinos de alto grau (HGUS) – SEE de alto grau e sarcomas uterinos indiferenciados

O tratamento cirúrgico padrão para os SSE de alto grau e/ou indiferenciados é a histerectomia total associada à salpingo-ooforectomia bilateral, sendo que a linfadenectomia e/ou debulking de massas abdominais é um tema controverso na literatura[11,34].

Estudo retrospectivo avaliando banco de dados americano com 1.383 casos de SEE de alto grau demonstrou que tanto a radioterapia adjuvante (HR 1,36, CI 1,17-1,58, p<0,001) quanto a quimioterapia adjuvante (HR 1,57, CI 1,32-1,87), p<0,001) aumentaram a sobrevida dessas pacientes[34]. Outro estudo francês publicado em 2019 com 39 pacientes também demonstrou benefício no tratamento adjuvante de radioterapia e quimioterapia para SEE de alto grau e/ou indiferenciado[35].

No contexto metastático, as quimioterapias de escolha são as mesmas utilizadas no tratamento dos LMS (doxorrubicina em monoterapia ou gencitabina + docetaxel), com taxas de resposta objetivas da ordem de 62%[36].

4.4- Adenossarcomas

Entre todos os subtipos de sarcomas uterinos, os adenossarcomas são os tumores mais raros. Devido a sua baixa prevalência, não existem estratégias de tratamento bem estabelecidas para os adenossarcomas. Para a doença em estádio inicial, geralmente é recomendada a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, sem tratamento adjuvante. Os fatores prognósticos mais importantes dos adenossarcomas são a extensão tumoral, a profundidade da invasão miometrial, a invasão linfovascular e o supercrescimento sarcomatoso1[3,37]. Apesar de muito raro, a presença de metástase linfonodal nos adenossarcomas impacta a SG dessas pacientes[38].

A recidiva desses tumores está associada ao supercrescimento sarcomatoso, devendo ser tratada com quimioterapia aos moldes do tratamento dos LMS e SEE de alto grau[30]. Se houver expressão de receptores hormonais nas recidivas, é possível discutir tratamento de hormonioterapia para essas pacientes[12].

Tabela 10. Tratamento para SEE baixo grau, SEE alto grau ou indiferenciado e adenossarcomas

	SEE baixo grau	SEE alto grau ou indiferenciado	Adenossarcoma
Cirurgia	HTA + SOOB[31] ↑ recorrência se preservação dos ovários	HTA + SOOB[11,34] Linfadenectomia (controverso)	HTA + SOOB[37] Pode ser considerada a preservação dos ovários
Adjuvância	Radioterapia adjuvante ↑ SLD e controle local[32]	Radioterapia e quimioterapia[34,35]	Sem indicação
Recidiva ou metastático	Hormonioterapia[9,33]	Quimioterapia[36] Doxorrubicina Gencitabina ou docetaxel	Hormonioterapia[12] Quimioterapia[30]

REFERÊNCIAS

1. Brooks SE, Zhan M, Cote T et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2,677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol. 2004;93(1):204-8.

2. Toro JR, Travis LB, Wu HJ et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. Int J Cancer. 2006 Dec 15;119(12):2922-30.

3. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. N Engl J Med. 2002 Jun 6;346(23):1832-3.

4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al. Tumours of the uterine corpus. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4ª ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014. p.121-54.

5. Costa LT, Anjos LG, Kagohara LT et al. The mutational repertoire of uterine sarcomas and carcinosarcomas in a Brazilian cohort: a preliminary study. Clinics (Sao Paulo). 2021 Jan 20;76:e2324.

6. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options. Gynecol Oncol. 2018;151(3):562-72.

7. Wen KC, Horng HC, Wang PH et al. Uterine sarcoma part I – Uterine leiomyosarcoma: the Topic Advisory Group systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(4):463-71.

8. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma: current perspectives. Int J Womens Health. 2017 Aug 31;9:597-606.

9. Amant F, Floquet A, Friedlander M et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S67-72.

10. Horng HC, Wen KC, Wang PH et al. Uterine sarcoma part II – Uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(4):472-9.

11. Pautier P, Nam EJ, Provencher DM et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S73-7.

12. Friedlander ML, Covens A, Glasspool RM et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mullerian adenosarcoma of the female genital tract. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S78-82.

13. Nathenson MJ, Conley AP, Lin H et al. The importance of lymphovascular invasion in uterine adenosarcomas: analysis of clinical, prognostic, and treatment outcomes. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(7):1297-310.

14. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. Gynecol Oncol. 2017;145(1):208-16.

15. van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Sep;46(3):284-98.

16. Rahimifar P, Hashemi H, Malek M et al. Diagnostic value of 3 T MR spectroscopy, diffusion-weighted MRI, and apparent diffusion coefficient value for distinguishing benign from malignant myometrial tumours. Clin Radiol. 2019 Jul;74(7):571.e9-571.e18.

17. Malek M, Tabibian E, Dehgolan RM et al. A diagnostic algorithm using multi-parametric MRI to differentiate benign from malignant myometrial tumors: machine-learning method. Sci Rep. 2020 May 4;10(1):7404.

18. Nagai T, Takai Y, Akahori T et al. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. Springerplus. 2015 Sep 17;4:520.

19. Tirumani SH, Ojili V, Shanbhogue AK et al. Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. Abdom Imaging. 2013 Apr;38(2):397-411.

20. Edge SB, Byrd DR, Washington MK et al. Corpus uteri. In: Amin MB (ed.). AJCC Cancer Staging Manual. 8ª ed. Chicago: Springer, 2017. p. 481-91.

21. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1,396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. Cancer. 2008;112(4):820-30.

22. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003;89(3):460-9.

23. Halaska MJ, Gracia M, Laky R et al. Morcellation of the uterus: is there any place? Curr Oncol Rep. 2020 Jun 9;22(7):68.

24. Ghirardi V, Bizzarri N, Guida F et al. Role of surgery in gynaecological sarcomas. Oncotarget. 2019;10(26):2561-75.

25. Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer. 2008 Apr;44(6):808-18.

26. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3):728-34.

27. Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112(3):563-7.

28. Tap WD, Jones RL, van Tine BA et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft--tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;388(10043):488-97.

29. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. JAMA. 2020;323(13):1266-76.

30. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1397-410.

31. Stewart LE, Beck TL, Giannakopoulos NV et al. Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: a multicenter review. Gynecol Oncol. 2018;149(2):297-300.

32. Wang W, Sun S, Miao Z et al. Adjuvant radiotherapy improved survival in stage I to II low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 152 cases. Front Oncol. 2021 Jan 22;10:608152.

33. Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K et al. Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. Clin Sarcoma Res. 2015 Mar 15;5:8.

34. Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S et al. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: a National Cancer Database study. Gynecol Oncol. 2017;146(2):254-62.

35. Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I et al. Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group. Int J Gynecol Cancer. 2019 May;29(4):691-8.

36. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr. et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. Gynecol Oncol. 2012;127(1):27-31.

37. Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM Jr. et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecol Oncol. 2013;129(1):140-4.

38. Machida H, Nathenson MJ, Takiuchi T et al. Significance of lymph node metastasis on survival of women with uterine adenosarcoma. Gynecol Oncol. 2017;144(3):524-30.

Capítulo 3

Câncer de vulva

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1- INTRODUÇÃO

O câncer vulvar é incomum, respondendo por apenas 2% a 5% das malignidades ginecológicas. O carcinoma espinocelular (CEC) da vulva, o subtipo mais comum, tem sido tradicionalmente considerado uma doença de mulheres na pós-menopausa, embora a idade média de incidência tenha caído nos últimos anos devido ao aumento das infecções por papilomavírus humano (HPV) em todo o mundo[1]. Reforçando essa mudança epidemiológica, diferenças em termos de incidência e idade de apresentação podem ser percebidas entre países e regiões. Algumas podem ser explicadas por uma prevalência local diferente de HPV ou por outros fatores de risco (por exemplo, distribuição étnica, tabagismo, atrofia ou inflamação e HIV)[2-4].

A maioria das pacientes com câncer vulvar é diagnosticada em estádios iniciais. A distribuição por estádio no diagnóstico é: confinado ao local primário (59%), localmente avançado (30%) e metástases à distância (6%)[5]. Nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos após o diagnóstico é de 72,1%.

A drenagem linfática da vulva ocorre principalmente para a região inguinofemoral e, secundariamente, para a região ilíaca externa e interna. Essa drenagem é compartilhada com o terço inferior da vagina e a parte mais externa do ânus (abaixo do esfíncter anal). Dependendo da localização do tumor primário, seu tamanho e sua proximidade com a linha média, a drenagem linfática pode ser unilateral ou bilateral. Além disso, se a lesão for próxima ou sobre o clitóris, a drenagem pode ser diretamente para a região ilíaca[6].

2- FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para câncer vulvar incluem neoplasia intraepitelial vulvar ou cervical, história prévia de câncer de colo uterino, tabagismo, líquen escleroso, síndromes de imunodeficiência e ancestralidade do norte da Europa[7]. Existem duas vias propostas e independentes para o desenvolvimento do CEC de vulva. A primeira está relacionada à infecção pelo HPV e a segunda está relacionada a processos inflamatórios crônicos (distrofia vulvar) ou processos autoimunes[8,9].

3- APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As pacientes, geralmente, apresentam uma lesão vulvar, observada pela paciente ou pelo médico, assintomática ou associada a prurido, sangramento ou dor local. Disúria, sangramento retal, linfonodomegalia inguinal ou edema de membros inferiores são sintomas encontrados com menos frequência e são sugestivos de doença avançada.

4- DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Conforme a FIGO 2018, a avaliação diagnóstica para o câncer de vulva inclui:

1. Citologia cervical e colposcopia do colo do útero e vagina, se aplicável, devido à associação de cânceres relacionados ao HPV com outras lesões intraepiteliais escamosas.

2. Hemograma completo, perfil bioquímico, hepatograma e sorologia para HIV.

3. Radiografia de tórax.

4. Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM) da pelve e da região inguinal pode ser útil, especialmente para tumores localmente avançados, para detectar linfonodos inguinais ou pélvicos suspeitos, erosão no osso subjacente ou outras metástases[10]. Além disso, a TC ou a RNM pode ser útil no planejamento de tratamento posterior.

5. PET-CT pode avaliar e detectar com mais eficácia o acometimento do linfonodo inguinofemoral em comparação com a TC, influenciando o planejamento da cirurgia primária e a dissecção linfonodal inguinal[10-12]. Além disso, PET-CT pode ser usado para tumores maiores quando há suspeita de doença metastática ou no cenário de recorrência[13].

Qualquer lesão vulvar suspeita deve ser biopsiada para excluir invasão. Isso pode ser feito sob anestesia local com uma biópsia incisional ou em cunha. Mesmo que a lesão seja pequena, é melhor não retirar toda a lesão no momento da biópsia, pois isso dificulta o planejamento da cirurgia definitiva subsequente[14].

Se o diâmetro da lesão for de 2cm ou menos e a profundidade da invasão estromal for menor ou igual a 1mm na biópsia inicial, é comum fazer uma excisão local radical ampla da lesão para avaliar a profundidade máxima de invasão. Se nenhuma parte da lesão tiver uma profundidade de invasão maior que 1mm, então, essa excisão é o tratamento definitivo adequado[13,14].

O estadiamento do câncer de vulva é clínico e cirúrgico. As técnicas cirúrgicas de excisão vulvar e linfadenectomia evoluíram para permitir uma cirurgia menos extensa e, ao mesmo tempo, que fornece diagnóstico e tratamento eficazes. Metástase linfonodal é o fator prognóstico mais importante[15,16]. O exame físico inclui avaliação do diâmetro do tumor, extensão local (para vagina, uretra, ânus, bexiga, reto) e a procura de linfonodos inguinofemorais suspeitos. Para pacientes

com lesões primárias localmente avançadas, um exame sob anestesia pode ser necessário para permitir uma avaliação completa para determinar a extensão da doença. A cistoscopia e a proctoscopia podem ser realizadas nesse momento, se clinicamente indicado. Os exames de imagem da pelve, abdômen ou tórax podem complementar o exame físico, dependendo dos achados do exame físico.

Tabela 11. Estadiamento FIGO 2021 do câncer de vulva

Estadiamento	Características
Estádio I	Tumor confinado à vulva
Estádio IA	Lesões ≤ 2cm de tamanho, confinadas à vulva ou períneo e com invasão do estroma ≤ 1mm, sem metástase nodal
Estádio IB	Lesões > 2cm de tamanho ou com invasão estromal >1mm, confinadas à vulva ou períneo, com linfonodos negativos
Estádio II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, ânus), com linfonodos negativos
Estádio III	Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, ânus), com linfonodos inguinofemorais positivos
Estádio IIIA	(1) Com uma metástase linfonodal (≥ 5mm) ou (2) com uma ou duas metástases em linfonodos < 5mm
Estádio IIIB	(1) Com duas ou mais metástases em linfonodos (≥ 5mm) ou (2) com três ou mais metástases em linfonodos < 5mm
Estádio IIIC	Com linfonodos positivos e disseminação extracapsular
Estádio IV	Tumor invade outras estruturas regionais (dois terços superiores da uretra, dois terços superiores da vagina) ou estruturas distantes
Estádio IVA	Tumor fixo a osso pélvico, ulcerado ou com acometimento linfonodal
Estádio IVB	Qualquer metástase distante, incluindo linfonodos pélvicos

Observação: A profundidade da invasão é definida como a medição do tumor da junção epitelial-estromal da papila dérmica adjacente mais superficial até o ponto mais profundo de invasão.

5- MANEJO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS VULVAR

5.1- Estádio inicial

Os tumores iniciais são aqueles confinados à vulva e nos quais não há linfonodos suspeitos, seja no exame clínico ou por imagem[17,18]. O padrão-ouro do tratamento para o câncer de vulva inicial é a excisão local radical. O manejo dos linfonodos inguinais é o fator mais importante na redução da mortalidade precoce, pois as recorrências inguinais estão associadas a uma menor sobrevida, apesar do uso de terapias multimodais como tratamento de resgate[19]. Todas as pacientes em estádio IB ou estádio II devem ser submetidas a uma linfadenectomia inguinofemoral. Pacientes em estádio FIGO IA devem ser tratadas com excisão local ampla radical e a dissecção do linfonodo inguinal não é necessária.

Pacientes com lesões menores que 4cm e distando 2cm ou mais da linha média podem realizar somente a dissecção ipsilateral se os linfonodos dessa região estiverem negativos[13]. Pacientes que têm tumores distando menos de 2cm ou cruzando a linha média, especialmente aqueles envolvendo os pequenos lábios anteriores, e aquelas mulheres que têm tumores laterais muito grandes (> 4cm) ou linfonodos ipsilaterais positivos devem realizar uma dissecção inguinal bilateral[20].

Desde o resultado do estudo GROINSS-V, a pesquisa de linfonodo sentinela vem sendo uma opção para avaliação nodal. Conforme esse estudo, as pacientes que podem realizar esse procedimento precisam de todos os seguintes critérios: tumores unifocais confinados à vulva, tumores com menos de 4cm de diâmetro, invasão do estroma maior que 1mm e linfonodos clinicamente negativos.

Pacientes com um linfonodo positivo parecem ter um bom prognóstico após linfadenectomia inguinofemoral isolada e essas pacientes não parecem se beneficiar da radioterapia adjuvante[21-23]. Portanto, as indicações para irradiação pélvica e inguinal, conforme a FIGO 2018, são para as pacientes com dois ou mais linfonodos inguinais positivos ou linfonodos com extravasamento extracapsular. Os campos de irradiação devem incluir os linfonodos inguino femorais e ilíacos externos e internos na maioria das pacientes. Se houver muitos linfonodos inguinais positivos ou volumosos ou se houver suspeita de metástases em nódulos pélvicos, a borda superior do campo de radiação pode ser estendida. Uma análise de 2015 do National Cancer Data Base (NCDB) sugeriu o benefício da adição de quimioterapia à radioterapia[24].

5.2- Câncer de vulva localmente avançado

Nos casos em que a cirurgia é considerada inadequada devido à extensão da doença, a quimiorradioterapia primária pode ser usada para tratamento.

Pacientes apropriadas para quimiorradioterapia incluem aquelas com envolvimento anorretal, uretral ou da bexiga (para evitar colostomia e urostomia), doença fixada ao osso ou envolvimento *bulky* linfonodal inguinal ou femoral. Respostas completas e duradouras são observadas com a quimiorradioterapia[25-28]. Se não houver linfonodos suspeitos, tanto clinicamente quanto nas imagens, a linfadenectomia inguinofemoral bilateral pode ser realizada primeiramente e, se os linfonodos forem negativos, a radioterapia inguinal e pélvica não é necessária. No entanto, se os linfonodos forem positivos, deve ser oferecida radioterapia adjuvante para a região inguinal e pélvica[29].

Após o tratamento primário com quimiorradioterapia, o manejo adicional é baseado na resposta ao tratamento, geralmente sendo realizado por exame clínico e/ou biópsia seis a 12 semanas após a conclusão da quimiorradiação. Se a biópsia confirmar uma resposta patológica completa, nenhuma outra cirurgia é necessária. Se houver persistência de doença, a excisão cirúrgica da doença residual deve ser considerada, desde que a doença seja ressecável e os pacientes sejam candidatos à cirurgia.

5.3- Câncer de vulva metastático

Não há estudos prospectivos de quimioterapia para essa população. O tratamento é extrapolado a partir do manejo do câncer de colo uterino metastático, no qual o tratamento à base de platina é administrado rotineiramente nesse cenário.

REFERÊNCIAS

1. Kang YJ, Smith M, Barlow E et al. Vulvar cancer in high-income countries: increasing burden of disease. Int J Cancer. 2017 Dec 1;141(11):2174-86.

2. Faber MT, Sand FL, Albieri V et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. Int J Cancer. 2017 Sep 15;141(6):1161-9.

3. Xiao X, Meng YB, Bai P et al. Vulvar cancer in China: epidemiological features and risk analysis. J Cancer. 2017 Aug 25;8(15):2950-8.

4. Muigai J, Jacob L, Dinas K et al. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. Oncotarget. 2018 Feb 2;9(9):8725-30.

5. National Cancer Institute (NIH). Cancer stat facts: vulvar cancer. [Internet]. Acessado em: 2021 jun 14. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.

6. Coleman RL, Ali S, Levenback CF et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):155-9.

7. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. Int J Cancer. 2008 Jun 15;122(12):2827-34.

8. Halec G, Alemany L, Quiros B et al. Biological relevance of human papillomaviruses in vulvar cancer. Mod Pathol. 2017 Apr;30(4):549-62.

9. Weberpals JI, Lo B, Duciaume MM et al. Vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) as two diseases: HPV status identifies distinct mutational profiles including oncogenic fibroblast growth factor receptor 3. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4501-10.

10. Lin G, Chen CY, Liu FY et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. Eur Radiol. 2015 May;25(5):1267-78.

11. Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. Gynecol Oncol. 2016 Mar;140(3):420-4.

12. Dolanbay M, Ozcelik B, Abdulrezzak U et al. F-18 fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in planning of surgery and sentinel lymph node screening in vulvar cancers. Arch Gynecol Obstet. 2016 Jun;293(6):1319-24.

13. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ et al. Surgical management of vulvar cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jan;15(1):121-8.

14. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:4-13.

15. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. Gynecol Oncol. 1995 Jun;57(3):327-34.

16. Maggino T, Landoni F, Sartori E et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. Cancer. 2000 Jul 1;89(1):116-22.

17. Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Aug;29(6):802-11.

18. 18. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct;131(suppl.2):S76-83.

19. Frey JN, Hampl M, Mueller MD et al. Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients? A brief report. Int J Gynecol Cancer. 2016 Mar;26(3):575-9.

20. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol. 2006 Mar;107(3):719-33.

21. Paladini D, Cross P, Lopes A et al. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. Cancer. 1994 Nov 1;74(9):2491-6.

22. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. Cancer. 1995 Jun 15;75(12):2885-90.

23. Fons G, Groenen SMA, Oonk MHM et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. Gynecol Oncol. 2009 Aug;114(2):343-5.

24. Gill BS, Bernard ME, Lin JF et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):365-72.

25. Beriwal S, Coon D, Heron DE et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 2008 May;109(2):291-5.

26. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK et al. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1997 Aug;66(2):258-61.

27. Landoni F, Maneo A, Zanetta G et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 1996 Jun;61(3):321-7.

28. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. Cancer. 1996 Apr 15;77(8):1472-8.

29. Gaffney DK, King B, Viswanathan AN et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring and treatment of vulvar carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Jul 15;95(4):1191-200.

Capítulo 4

Câncer de vagina

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1- INTRODUÇÃO

O câncer de vagina é raro, constituindo apenas 1% a 2% de todas as neoplasias malignas do trato genital feminino e apenas 10% de todas as neoplasias malignas vaginais. É estritamente definido como primário de vagina quando não há evidência clínica ou histológica de câncer de colo do útero ou vulvar ou uma história anterior desses cânceres dentro de cinco anos[1]. É importante garantir, por meio de um exame cuidadoso, que não haja outro local primário, uma vez que 80% dos casos são tumores metastáticos ou secundários.

A idade média no diagnóstico do carcinoma de células escamosas (subtipo mais comum, correspondendo a cerca de 90% dos casos) é de aproximadamente 60 anos, embora a doença seja observada ocasionalmente em mulheres na faixa dos 20 ou 30 anos[2,3]. A maioria dos casos de câncer de vagina é mediada por infecção do papilomavírus humano (HPV 16 e 18), assim como ocorre com o câncer de colo uterino. Melanoma, sarcoma, adenocarcinoma e outros tipos histológicos também podem ocorrer primariamente na vagina. Os adenocarcinomas representam quase todos os cânceres vaginais primários em mulheres com menos de 20 anos de idade[4]. Variantes de células claras são o tipo mais conhecido de adenocarcinoma, principalmente por causa de sua ocorrência em mulheres jovens que foram expostas no intraútero ao dietilestilbestrol (DES)[5].

2- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As mulheres geralmente apresentam sangramento vaginal ou corrimentos vaginais. O sangramento vaginal é tipicamente pós-coito ou pós-menopausa. Outros sintomas potenciais estão relacionados à extensão local da doença, como sintomas urinários (por exemplo, frequência, disúria e hematúria) ou queixas gastrointestinais (por exemplo, tenesmo, constipação e melena).

O diagnóstico é feito com biópsia direcionada da lesão e avaliação clínica, que garante que não haja evidência de tumor no colo do útero ou na vulva. A biópsia pode ser realizada em ambiente ambulatorial. Às vezes, o exame sob anestesia é necessário para o diagnóstico e para a avaliação adequada, principalmente em meninas e em mulheres idosas, nas quais o exame pode se tornar doloroso ou limitado pelo estreitamento do introito. A parede posterior do terço superior da vagina é o local mais comum de carcinoma primário.

Um exame pélvico completo deve ser realizado com exame especular, exame bimanual e palpação inguinal à procura de linfonodos suspeitos. O exame retovaginal também deve ser realizado para avaliar o envolvimento parametrial e da parede lateral pélvica, além de um possível envolvimento retal.

3- ESTADIAMENTO

O câncer de vagina é atualmente estadiado clinicamente, sendo baseado, conforme a FIGO 2018, em achados de exame físico, cistoscopia, proctoscopia e radiografia de tórax e esqueleto[6]. Técnicas de imagem modernas, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RNM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), são incentivadas para orientar o manejo. Entretanto, esses testes não devem ser usados para alterar o estadiamento clínico inicial[7]. A esse respeito, o Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO recomenda que, sempre que disponível, os exames de imagem devem ser usados para definir melhor o volume do tumor e a extensão da doença. Com relação à drenagem linfática, é importante destacar que a parte superior da vagina drena inicialmente para os linfonodos pélvicos e, em seguida, para os para-aórticos. Já a drenagem linfática do terço distal da vagina drena primeiro para os linfonodos inguinais e femorais e, secundariamente, para os pélvicos.

Tabela 12. Estadiamento FIGO 2018 do câncer de vagina

Estadiamento	Características
Estádio I	O tumor está confinado na vagina
Estádio II	O tumor acomete através da parede vaginal, mas não tão longe quanto a parede pélvica
Estádio III	O tumor de qualquer tamanho acometendo a parede pélvica e/ou terço inferior da vagina e/ou ocasionando hidronefrose e/ou acometendo linfonodos pélvicos ou inguinais
Estádio IV – IVA	O tumor acomete bexiga ou reto ou saindo da pelve
Estádio IV – IVB	Presença de metástase para órgãos distantes, como pulmões ou ossos

4- TRATAMENTO

Diferentes modalidades de tratamento podem ser oferecidas, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou sua combinação. O tratamento do carcinoma de vagina depende da histologia, do volume do tumor, da localização anatômica da lesão, do estádio da doença e da idade da paciente. Devido a sua localização anatômica, tanto o potencial reprodutivo (mulheres jovens) quanto a função sexual (qualquer idade) podem ser afetados. Não há estudos randomizados e a maior parte da literatura é de natureza retrospectiva.

Normalmente, a cirurgia como tratamento primário é indicada para estádio I em lesões pequenas confinadas à mucosa vaginal (menores de 2cm). Se a doença estiver localizada no terço superior da vagina e se o útero estiver *in situ*, a cirurgia compreende a histerectomia radical, a vaginectomia, visando margens livres de doença de 1cm, e linfadenectomia pélvica. Se o útero foi previamente removido, vaginectomia radical com linfadenectomia pélvica pode ser realizado[8,9]. Se a doença estiver em terço inferior, a excisão local radicalmente ampla com margens de 1cm pode ser oferecida, além da dissecção bilateral inguinal.

Na maioria dos casos e especialmente em estádios avançados, a radioterapia constitui a pedra angular do tratamento para essa doença, sendo uma combinação de radioterapia externa (EBRT) e braquiterapia (ICRT). A principal vantagem da radioterapia é a preservação dos órgãos. EBRT pélvica inclui os linfonodos ilíacos externos e obturadores. Além disso, a região inguinal deve ser incluída se o tumor estiver na vagina distal.

O manejo do câncer vaginal geralmente combina a radioterapia com a quimioterapia (cisplatina ou 5FU). Esse tratamento é extrapolado a partir dos resultados bem-sucedidos desse tratamento com câncer de colo uterino. Uma revisão retrospectiva recente sugeriu uma melhora na sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD)[10]. Embora essa tenha sido uma pequena revisão (71 pacientes), ela demonstrou uma diferença significativa ao comparar mulheres que receberam radioterapia isolada *versus* o tratamento combinado (SG em três anos de 56% *versus* 79% e SLD em três anos de 43% *versus* 73%).

A recorrência do câncer de vagina pode ser tratada com cirurgia radical de resgate (como a exenteração pélvica). Se o tumor for tratado com cirurgia na doença inicial, a radioterapia é a melhor opção. Os tumores mais avançados são mais difíceis de tratar. Caso disponível, a inclusão em estudos clínicos deve ser recomendada. Ainda, devido a taxas variáveis de resposta frente à quimioterapia, a imunoterapia surge como uma opção. Em estudos iniciais, foi possível evidenciar eficácia do pembrolizumabe e do nivolumabe em monoterapia em carcinomas escamosos de vulva e vagina com PD-L1 positivo.

REFERÊNCIAS

1. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4.

2. Shah CA, Goff BA, Lowe K et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. Obstet Gynecol. 2009 May;113(5):1038-45.

3. Alemany L, Saunier M, Tinoco L et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. Eur J Cancer. 2014 Nov;50(16):2846-54.

4. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. Cancer. 1998 Sep 1;83(5):1033-40.

5. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med. 1971 Apr 15;284(15):878-81.

6. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143(suppl.2):14-21.

7. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Aug;29(6):822-32.

8. Di Donato V, Bellati F, Fischetti M et al. Vaginal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Mar;81(3):286-95.

9. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol. 1995 Jan;56(1):45-52.

10. Miyamoto DT, Viswanathan AN. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. PLoS One. 2013 Jun 7;8(6):e65048.

Capítulo 5

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1- INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) compreende um espectro de distúrbios desde as condições pré-malignas, como as molas hidatiformes completas (MHC) e parciais (MHP), até as formas malignas, como as molas invasoras, os coriocarcinomas (CC) e o tumor trofoblástico de sítio placentário/tumor epitelioide trofoblástico (TTSP/TET)[1]. As formas malignas da doença também são conhecidas coletivamente como neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG). A incidência de NTG é estimada em uma a três em 1 mil gravidezes para MHC e três para 1 mil gravidezes para MHP[1,2]. Após uma gravidez molar, o risco de uma nova MHC ou MHP aumenta para cerca de 1%. Após duas gestações molares, o risco de um terceiro molar é de 15% a 20% e que não diminui com a troca de parceiros.

A frequência de CC e TTSP é menos clara, pois podem surgir após qualquer tipo de gravidez. O CC se desenvolve após cerca de um em 50 mil partos, enquanto dados recentes sugerem que o TTSP representa 0,2% dos casos de NTG no Reino Unido[3]. O risco de NTG também pode estar relacionado a fatores hormonais, uma vez que mulheres com menarca após os 12 anos de idade, fluxo menstrual leve e uso prévio de anticoncepcionais orais apresentam risco aumentado.

2- GENÉTICA E PATOLOGIA

Grosseiramente, MHC consiste de vilosidades hidrópicas e vesículas semitransparentes de tamanhos variados com ausência de placenta normal. As molas hidatiformes completas precoces têm mínima ou nenhuma evidência grosseira de vilosidades anormais. Normalmente, MHC é diploide e tem cromossomos 46, XX, com ambos os Xs de origem paterna; enquanto MHP é triploide, com origem genética materna e paterna. O aborto espontâneo hidrópico normalmente tem 46, XX ou XY, de ambos os pais[4].

3- DIAGNÓSTICO

MHC e MHP se apresentam mais comumente com sangramento vaginal no primeiro trimestre da gravidez. Características anteriormente relatadas, como anemia, aumento uterino, pré-eclâmpsia, hiperêmese, hipertireoidismo e dificuldade respiratória são raras na atualidade[5], refletindo a introdução da ultrassonografia de rotina no início da gravidez. O achado ultrassonográfico característico para MHC no segundo trimestre compreende uma massa heterogênea ("tempestade de neve"), sem desenvolvimento fetal e com cistos ovarianos tecaluteínicos[6]. De fato, as taxas de falso positivo e negativo são altas com

ultrassom, especialmente para MHP, e o exame histológico é essencial para se obter um diagnóstico correto[6]. Todos os produtos da concepção de gestações inviáveis devem ser submetidos a exame histológico, independentemente dos achados de ultrassom.

O método mais seguro de evacuação é a dilatação por sucção e curetagem sob ultrassom para garantir o esvaziamento adequado do conteúdo uterino e evitar a perfuração uterina[2]. A NTG pós-molar geralmente é diagnosticada pela vigilância de hCG. Por isso, todas as mulheres com diagnóstico de gravidez molar requerem monitoramento cuidadoso de hCG após esvaziamento, visando a observar a recorrência da doença e a diagnosticar as formas malignas. Na reunião do Comitê da FIGO em 2018, ficou estabelecido que a definição de NTG pós-molar é realizada com base nos seguintes critérios[4]:

Critérios da FIGO 2018 para diagnóstico de NTG pós-molar[4]

- Quando o platô de hCG dura quatro medições em um período de três semanas ou mais; ou seja, dias 1, 7, 14, 21.
- Quando há um aumento no hCG por três medições semanais consecutivas durante pelo menos um período de duas semanas ou mais; dias 1, 7, 14.
- Se houver diagnóstico histológico de coriocarcinoma

Não é recomendada nova biópsia para confirmar o diagnóstico de NTG devido ao risco de desencadear uma hemorragia com risco de vida. As outras formas de NTG (CC e TTSP/TET) podem ser muito mais difíceis de diagnosticar, pois a doença pode se desenvolver meses ou anos após uma gravidez anterior. Embora a mudança na menstruação seja frequente, nem sempre ocorre. Portanto, é essencial medir o hCG em qualquer mulher em idade fértil que tenha doença metastática inexplicada.

4- ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RISCO

A maioria das pacientes que desenvolvem NTG pós-MH é detectada precocemente por meio do monitoramento de hCG e, portanto, uma investigação extensa raramente é necessária. Informações para determinar a terapia podem ser obtidas a partir da história clínica, exame físico, medição de hCG sérico e um ultrassom *doppler* pélvico para confirmar a ausência de gravidez, para

medir o tamanho/volume uterino, disseminação da doença dentro da pelve e sua vascularização. As metástases pulmonares são mais comuns; portanto, uma radiografia de tórax (RXT) é essencial[7]. A tomografia computadorizada (TC) de tórax não é necessária se os achados da RXT forem normais, uma vez que a descoberta de micrometástases, que podem ser vistas em aproximadamente 40% das pacientes, não influencia o desfecho[8].

Em 2000, a Sociedade Internacional para o Estudo de Doença trofoblástica (ISSTD) reuniu especialistas mundiais, que recomendaram combinar o sistema de classificação anatômica da FIGO e clínica da OMS para classificar em dois grupos (baixo risco 0-6 e alto risco ≥ 7), eliminando o grupo de doenças de médio risco determinado pela OMS anteriormente[8,9]. Essa pontuação visa a prever o potencial para o desenvolvimento de resistência à quimioterapia de agente único (metotrexato ou actinomicina-D). Pacientes com pontuação de 0-6 são consideradas de baixo risco e podem ser tratadas com quimioterapia de agente único. Uma pontuação ≥ 7 indica que a doença é de alto risco para resistência à monoterapia e requer poliquimioterapia desde o início (EMA-CO ou EMA-EP). O estadiamento anatômico da FIGO adiciona mais informações sobre a extensão da doença e ajuda ainda mais na comparação de resultados entre os centros, mas não ajuda nas decisões de tratamento.

Tabela 13. Estadiamento da FIGO 2018 para NTG

Estádio I	NTG confinada ao corpo uterino
Estádio II	NTG se estendendo aos anexos ou vagina, mas limitado às estruturas genitais
Estádio III	NTG se estendendo aos pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital
Estádio IV	Todos os outros sítios metastáticos

Tabela 14. Fatores de risco da OMS para NTG

Variáveis	Pontuação			
	0	1	2	4
Idade	< 40	≥ 40	–	–
Antecedente gravídico	Mola	Aborto	Termo	–
Intervalo da gravidez index (meses)	< 4	4-6	7-12	> 12
Pré-tratamento hCG mlU/ml	$< 10^3$	$> 10^3$-10^4	$>10^4$-10^5	$>10^5$
Maior tamanho do tumor incluindo o útero (cm)	< 3	3-4	≥5	–
Sítios metastáticos	Pulmão	Baço, rim	Trato gastroin-testinal	Cérebro, fígado
Número de metástases identificadas	–	1-4	5-8	> 8
Falha à quimioterapia prévia	–	–	Droga única	Duas ou mais drogas

Observação: para escalonar e atribuir uma pontuação de fator de risco, o diagnóstico de uma paciente é alocado em um estádio representado por um algarismo romano I, Il, III ou IV. Isso é, então, separado por dois pontos da soma de todas as pontuações reais do fator de risco expressas em algarismos arábicos. Por exemplo, estádio II:4, estádio IV:9. Esses estádio e pontuação serão atribuídos a cada paciente.

Existem várias controvérsias dentro da pontuação de risco, sendo que um dos principais desafios atuais é se as pacientes de baixo risco, com pontuação 5-6, devem ainda ser consideradas de baixo risco e tratadas inicialmente com quimioterapia de agente único, uma vez que essas pacientes apresentam maior risco de resistência a monoquimioterapia (até 80%)[10,11]. Esse desafio ainda está para ser resolvido.

5- TRATAMENTO DA DOENÇA DE BAIXO RISCO (ESCORE DA OMS MENOR OU IGUAL A 6)

Para a maioria das pacientes de baixo risco, a monoterapia com metotrexato (MTX) ou actinomicina-D (Act-D) são as opções de tratamento de primeira linha preferida. Aproximadamente 75% de todas as mulheres com NTG de baixo

risco alcançam remissão completa com o tratamento de primeira linha[12]. Vários regimes diferentes têm sido utilizados, demonstrando uma taxa de remissão primária variando de 57% a 90% em estudos não randomizados, principalmente retrospectivos. Regimes com o metotrexato-ácido folínico (MTX-FA) de oito dias e MTX de cinco dias são favorecidos como tratamento de primeira linha na Europa e na América do Norte[11,13-15].

A taxa de resposta primária completa inicial é um desfecho importante, porque as pacientes que desenvolvem resistência ao tratamento de primeira linha precisam de tratamento adicional para a cura, que pode ser quimioterapia sequencial de agente único, quimioterapia multiagente ou consideração de opções cirúrgicas. Uma revisão Cochrane em 2012, incluindo 513 pacientes de cinco ensaios clínicos randomizados, mostrou que Act-D pareceu ser superior ao MTX (HR 0,64, IC de 95% 0.54-0.76)[12]. O MTX foi associado a significativamente mais falha do tratamento do que a Act-D (HR 3,81, IC de 95% 1.64-8.86)[12].

A quimioterapia deve ser alterada para o agente único alternativo se houver uma boa resposta ao primeiro agente. Poliquimioterapia deve ser iniciada se houver uma elevação significativa no nível de hCG, desenvolvimento de metástase ou resistência à quimioterapia com agente único sequencial. Depois que o nível de hCG se normalizar, é recomendado consolidação com mais três ciclos de quimioterapia[2,16].

Está bem documentado, no entanto, que cerca de 25% a 30% das pacientes com NTG de baixo risco desenvolvem resistência ao tratamento de primeira linha. Em uma revisão retrospectiva de 358 pacientes de baixo risco (estádios I-III, pontuação 0-6) tratadas no Brewer Centro Trofoblástico de 1979 a 2009, a resistência à quimioterapia inicial com MTX foi significativamente associada ao aumento do escore da OMS, a um diagnóstico clínico-patológico de coriocarcinoma, a hCG pré-tratamento mais alto e à presença de doença metastática[11]. Essas associações também foram confirmadas em outros estudos, independentemente do tratamento e do regime de agente único escolhido[10,13,17,18]. Osborn *et al* relataram que a quimioterapia de primeira linha em baixo risco foi menos eficaz no escore 5-6 da OMS (taxa de resposta completa de 29%) e em pacientes com coriocarcinoma (taxa de resposta completa de 10%)[10].

O grupo francês de referência em NTG[19] publicou recentemente os resultados de um ensaio de fase II de 15 pacientes com NTG de baixo risco que falharam na quimioterapia de primeira linha com MTX e foram tratadas com o anticorpo anti-PD-L1 avelumabe a cada duas semanas. O tratamento foi bem tolerado, sendo que a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento foi de graus 1-2. As taxas de resposta completa de hCG foram relativamente decepcionantes, com 8/15 (53%) pacientes demonstrando resposta completa. No entanto, esses dados demonstram o papel potencial dos inibidores do ponto de controle imunológico, particularmente em pacientes que, de outra forma, necessitam de quimioterapia multiagente para a cura.

Regimes de primeira linha de monoterapia para NTG de baixo risco

- Esquema de MTX-FA de oito dias (50mg dose fixa ou 1mg/kg/dia de MTX por via intramuscular nos dias 1, 3, 5 e 7, com ácido folínico 15mg por via oral 24 horas após o MTX nos dias 2, 4, 6 e 8); repita a cada duas semanas.
- MTX 0,4mg/kg (máximo de 25mg) por via intravenosa ou intramuscular durante cinco dias a cada duas semanas.
- Pulso de Act-D 1,25mg/m^2 (máximo de 2mg) por via intravenosa a cada duas semanas.
- Act-D 0,5mg por via intravenosa por cinco dias a cada duas semanas.
- Outros: MTX 30-50mg/m^2 por via intramuscular semanal, MTX infusão de 300mg/m^2 a cada duas semanas.

6- TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALTO RISCO (ESCORE DA OMS MAIOR QUE 6)

Regimes de poliquimioterapia são usados para tratar NTG de alto risco. O mais comumente utilizado é o EMA-CO (etoposídeo, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida, vincristina), embora uma revisão da Cochrane não tenha concluído qual combinação era melhor[20]. Depois da normalização do beta hCG, são necessários três a quatro ciclos de consolidação. Cerca de 20% das pacientes falham na terapia com EMA-CO, mas a maioria pode ser curada com terapia adicional. Atualmente, as taxas de sobrevida global (SG) para pacientes com NTG de alto risco chegam a 95%. Uma série de características adversas que predizem resultados piores, incluindo metástases hepáticas e/ou cerebrais[21,22], e o manejo de tais pacientes juntamente com terapias de resgate são discutidas abaixo.

Para aquelas pacientes com doença maciça, começar com quimioterapia padrão pode causar eventos adversos graves, como sangramentos vultosos, acidose metabólica, mielossupressão, septicemia e falência múltipla de órgãos, levando à morte prematura. Essas pacientes são consideradas de ultra alto risco, definida pela FIGO 2018 como um escore da OMS maior ou igual a 13. Para evitar isso, o uso de quimioterapia de indução antes dos esquemas consagrados (EMA-CO e EMA-EP) está indicado. De fato, etoposídeo 100mg/m^2 e cisplatina 20mg/m^2 nos dias 1 e 2 de indução, repetidos semanalmente por uma a três semanas, parecem ter eliminado as mortes precoces[23].

Para as pacientes com metástases hepáticas, com ou sem metástases cerebrais ou com uma pontuação de risco muito alto, EMA-EP ou outro regime de

quimioterapia mais intensivo, em vez de EMA-CO, pode produzir melhores respostas e resultados[21]. Para essas pacientes de alto risco, uma consolidação mais longa com quatro ciclos de quimioterapia deve ser considerada.

Em pacientes com metástases cerebrais, é necessário aumentar a dose do metotrexato para 1g/m^2 para ajudar o medicamento a cruzar a barreira hematoencefálica. Alguns centros indicam radioterapia sobre sistema nervoso central total (3000cGy em frações diárias de 200cGy) concomitantemente à quimioterapia ou usam radiação estereotáxica ou *gamma-knife* para tratar metástases cerebrais existentes ou residuais após a quimioterapia[24]. Outros centros favorecem o MTX intratecal 12,5mg na semana do CO, quando o EMA-CO é usado, ou com o EP no regime EMA-EP. Pacientes com falha no EMA-CO são principalmente recuperadas com paclitaxel e etoposídeo, alternando com paclitaxel e cisplatina (TE-TP) ou com EMA-EP.

Tabela 15. Protocolo de quimioterapia EMA-CO

EMA – D1	Etoposídeo 100mg/m^2 por IV infusão ao longo de 30 minutos
	Metotrexato 300mg/m^2 por IV infusão ao longo de 12 horas
	Resgate de ácido folínico (começando 24 horas após o início da infusão de metotrexato) 15mg IV ou oralmente a cada 12 horas por quatro doses
	Actinomicina-D 0,5mg IV *bolus*
EMA – D2	Etoposídeo 100mg/m^2 por IV infusão ao longo de 30 minutos
	Actinomicina-D 0,5mg IV *bolus*
CO – D8	Vincristina 1mg/m^2 IV *bolus* (máximo de 2mg)
	Ciclofosfamida 600mg/m^2 IV infusão ao longo de 30 minutos

7- TTSP/TET

Tanto o TTSP quanto o TET são menos quimiossensíveis. A histerectomia é o principal modo de tratamento na maioria dos casos e a cirurgia também desempenha um papel importante na doença metastática. Se a preservação da fertilidade for desejada, especialmente em uma lesão localizada, o manejo conservador, como curetagem uterina, ressecção histeroscópica e quimioterapia, pode ser considerado[25]. A preservação da fertilidade não é adequada em lesões difusas. Em estádio avançado, EP-EMA ou TE-TP podem ser considerados. O

intervalo da gravidez anterior de mais de 48 meses parece ser o fator de prognóstico adverso mais significativo[26].

8- SEGUIMENTO

Após o tratamento de NTG, o monitoramento de hCG de acompanhamento a cada mês por pelo menos 12 meses é essencial para a vigilância de recidiva. Um anticoncepcional confiável deve ser usado durante todo esse período. A fertilidade futura, a gravidez e a prole não são afetadas, embora o aconselhamento psicossocial e sexual possa ser necessário para algumas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24(suppl.6):vi39-50.

2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):717-29.

3. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. Lancet. 2009 Jul 4;374(9683):48-55.

4. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143(suppl.2):79-85.

5. Hou JL, Wan XR, Xiang Y et al. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. J Reprod Med. 2008 Aug;53(8):629-33.

6. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ et al. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Jan;29(1):76-80.

7. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. Gynecol Oncol. 2009 Mar;112(3):654-62.

8. Darby S, Jolley I, Pennington S et al. Does chest CT matter in the staging of GTN? Gynecol Oncol. 2009 Jan;112(1):155-60.

9. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW et al. Workshop report: combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Heath Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. Int J Gynecol Cancer. 2000 Jan;10(1):84-8.

10. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2011 Mar 1;29(7):825-31.

11. Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW et al. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. Gynecol Oncol. 2012 Jun;125(3):572-5.

12. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 9;(6):CD007102.

13. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. Br J Cancer. 2012 Nov 20;107(11):1810-4.

14. Taylor F, Grew T, Everard J et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. Eur J Cancer. 2013 Oct;49(15):3184-90.

15. Winter MC. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Feb 2;S1521-6934(21)00013-4.

16. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jan;204(1):11-8.

17. Taylor F, Short D, Winter MC et al. A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. Gynecol Oncol. 2015 Feb;136(2):258-63.

18. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 1986 Jan;23(1):111-8.

19. You B, Bolze PA, Lotz JP et al. Avelumab in Patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: cohort A of the TROPHIMMUN phase II trial. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3129-37.

20. Alazzam M, Tidy J, Osborne R et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 13;(1):CD008891.

21. Ahamed E, Short D, North B et al. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? J Reprod Med. 2012 May;57(5-6):262-9.

22. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med. 2002 Jun;47(6):465-71.

23. Alifrangis C, Agarwal R, Short D et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31(2):280-6.

24. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. J Reprod Med. 2012 Jul;57(7-8):288-92.

25. Zhao J, Lv WG, Feng FZ et al. Placental site trophoblastic tumor: a review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. Gynecol Oncol. 2016 Jul;142(1):102-8.

26. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: biology, natural history, and treatment modalities. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):208-14.

Capítulo 6

Câncer de ovário

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1 – EPIDEMIOLOGIA, TIPOS HISTOLÓGICOS E FATORES DE RISCO

De acordo com a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca), esperam-se 6.650 novos casos de câncer de ovário para o triênio 2020-2022[1]. Esse valor corresponde a um risco estimado de 6,18 casos novos a cada 100 mil mulheres[1] e um risco ao longo da vida de 1,3%[2].

Os dados recentes referentes a carcinogênese, epidemiologia, fatores de risco, características clínicas, aspectos moleculares, história natural e mecanismo de disseminação permitem que o carcinoma de ovário, o de peritônio e o de tuba uterina sejam abordados como uma entidade clínica única e serão denominados de "câncer de ovário".

A classificação histológica do câncer de ovário pode ser feita em três subtipos: aqueles de origem epitelial – que correspondem a 85% de todos os tumores ovarianos –, as neoplasias germinativas e aquelas do estroma e do cordão sexual. Como o câncer de ovário epitelial é a forma mais comum e de maior letalidade, nos referiremos a ele como câncer de ovário no restante do capítulo[3,4].

Tipicamente, o câncer de ovário epitelial é classificado em cinco diferentes subtipos, com a seguinte distribuição de frequência[5]:

- Carcinoma seroso de alto grau (65%);
- Carcinoma seroso de baixo grau (5%);
- Endometrioide (20%);
- Células claras (5%);
- Mucinoso (5%).

Histologias mistas representam menos de 1% destes tumores[5]. Cada subtipo se comporta como uma entidade diagnóstica, com diferenças na apresentação, na progressão, no perfil de mutação e na associação com síndromes hereditárias[6]. A sobrevida global (SG) em dez anos para cada subtipo é influenciada por todos esses fatores e varia de 87% para os tumores mucinosos, 59,7% para os endometrioides, 58,7% para os tumores de células claras e 24,4% para os carcinomas serosos[7].

Os principais fatores de risco para o câncer de ovário são: idade precoce da menarca, menopausa tardia e baixa paridade[8]. Essa hipótese é atribuída a ovulação incessante, na qual a liberação de óvulos do ovário e a fusão na tuba uterina contribuem para a patogênese do câncer de ovário[9,10].

Outros fatores de risco envolvem a idade – com a maioria dos casos diagnosticados acima de 60 anos –, obesidade, infertilidade, síndrome do

ovário policístico, tabagismo, terapia de reposição hormonal e endometriose[11-13]. O uso de contraceptivos hormonais, por interromper o ciclo menstrual, é um fator de proteção (HR 0,73; IC 95%; 0,70-0,76)[10] em pacientes com ou sem mutação de BRCA-1[4] e para todos os subtipos histológicos, com exceção do carcinoma de células claras[15], assim como gravidez, multiparidade, amamentação e salpingo-ooforectomia (HR 0,04; IC 95%; 0,01-0,16 e HR 0,25; IC 95%; 0,08-0,74)[16,17].

O câncer de ovário familiar foi observado pela primeira vez na síndrome de Lynch, em 1970[18]. Estudos em famílias com tendência ao câncer de ovário e de mama levaram à identificação de mutações hereditárias em BRCA-1 e BRCA-2[19-21]. A prevalência de mutações em BRCA-1 ou BRCA-2 foi estimada de 0,1% a 0,3% e de 0,1% a 0,7% em caucasianas de origem europeia[22-24].

Para mutações em BRCA-1, a estimativa de risco de câncer de ovário varia de 20% a 50%[25-29]. Para BRCA-2, as estimativas variam de 5% a 23%[25-29]. Apesar de terem um risco maior para o desenvolvimento de câncer de ovário, as pacientes portadoras de mutação em BRCA-1 e/ou 2 têm um melhor resultado clínico em termos de SG, com a mutação de BRCA-2 predizendo um resultado mais favorável em relação à mutação de BRCA-1[30]. Cerca de 30% das pacientes portadoras de mutação germinativa nestes genes não apresentam história familiar positiva ou estão acima dos 60 anos e, em razão dessa falta de suspeição clínica, recomenda-se o teste germinativo em todas as pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial não mucinoso[31,32].

2 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Na detecção de uma massa anexial, a abordagem diagnóstica deve ser baseada em história clínica cuidadosa, exame físico (incluindo exame ginecológico e retal) e exames complementares. Entre os exames iniciais, a ultrassonografia transvaginal (USG-TV) e a determinação do marcador tumoral CA-125 são obrigatórias. Outros marcadores podem também ser utilizados, como CEA (antígeno carcinoembrionário) e CA19-9. Na suspeita de neoplasia ovariana, a tomografia computadorizada deve ser solicitada para confirmar a presença de lesões, identificar doença irressecável e excluir doença metastática. O diagnóstico definitivo é feito apenas com o exame anatomopatológico confirmatório[33].

Aspectos importantes, com o intuito de diminuir a mortalidade por câncer de ovário, devem ser observados: rastreio populacional e detecção precoce. O rastreamento se aplica à população saudável, sem sintomas, em que critérios específicos precisam ser considerados, como prevalência do tumor, valor preditivo positivo e negativo, segurança das medidas terapêuticas adicionais, em caso de um teste de triagem positivo, e, objetivamente, impactos na morbidade

e na mortalidade. A detecção precoce visa a reduzir o número de pacientes em estágios avançados da doença, com foco na detecção de pacientes sintomáticas. Em razão de o câncer de ovário se tratar de uma doença com compreensão ainda incompleta de sua patogênese, este representa um desafio em relação ao rastreio e ao diagnóstico precoce.

Os resultados de morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos quatro principais estudos clínicos randomizados investigando o uso de rastreamento para câncer de ovário são conhecidos[34-37]:

Estudo Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO): avaliou o efeito do rastreamento sobre mortalidade por câncer de ovário em mulheres pós-menopausadas de risco mediano submetidas a exames anuais com CA-125 (limite de 35UI/ml) e USG-TV em comparação com cuidados usuais. Não houve alteração na relação de distribuição do estadiamento, nem na mortalidade por câncer de ovário entre os grupos. Por outro lado, cerca de 15% das mulheres que necessitaram procedimento cirúrgico em razão de um teste de rastreamento positivo experimentaram pelo menos uma complicação grave[35].

Estudo UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): avaliou, neste mesmo grupo de mulheres, o rastreamento anual com USG-TV ou rastreamento multimodal com CA-125 e USG-TV anuais em comparação com cuidados usuais. Um algoritmo de risco para câncer de ovário (ROCA) foi utilizado para selecionar as mulheres para seguimentos adicionais. Embora uma taxa mais elevada de doença inicial (estádios I, II e IIIA) tenha sido detectada no grupo de rastreamento multimodal em comparação com cuidados usuais (40% *versus* 26%; p<0,0001), a mortalidade não foi menor nos grupos de USG-TV ou de rastreamento multimodal quando comparada aos cuidados usuais (9%; p=0,31 e 11%; p=0,23%, respectivamente). A taxa de complicações em ambos os grupos de rastreamento foi de aproximadamente 3% e o número de cirurgias falsos-positivas foi de 50 em 10 mil mulheres triadas no grupo USG-TV e 14 em 10 mil no grupo multimodal[34].

Em mulheres de alto risco com síndrome familiar de câncer de ovário, os estudos randomizados não são eticamente aceitáveis e o acompanhamento se faz naquelas pacientes que recusam a salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco (SOBRR).

Estudo United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screen Study (UK FOCCS): neste estudo, esse subgrupo de mulheres foi acompanhado com USG-TV anual e com dosagem de quadrimestrais de CA-125 utilizando o algoritmo de ROCA[35]. O valor preditivo positivo do rastreamento foi de 25,5%, o que se traduz em um caso diagnosticado de câncer de ovário a cada quatro mulheres submetidas à cirurgia. Entre esses casos diagnosticados, apenas cerca de 30% encontravam-se em estádios iniciais (I ou II).

Um estudo prospectivo recente em mulheres com mutação germinativa de BRCA-1, que recusaram a SOBRR e que haviam realizado ao menos um USG-TV, evidenciou mortalidade de 2% neste grupo em relação a 0,5% naquelas submetidas à cirurgia redutora de risco (HR 0,23; IC 95%; 0,05-0,97; p=0,05)[37].

Atualmente, portanto, nenhuma evidência apoia os benefícios de rastreamento para câncer de ovário. Em razão dessa limitada eficácia do rastreamento, a SOBRR, embora resulte em esterilidade e menopausa cirúrgica, é uma estratégia para a prevenção do câncer de ovário, devendo ser realizada entre 35 e 40 anos para as pacientes com mutação em BRCA-1 e mais tardiamente, entre 40 e 45 anos, para as pacientes com mutação em BRCA-2[38,39].

3 – SUBTIPOS HISTOLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR

Os subtipos de câncer de ovário diferenciam-se não apenas na imuno-histoquímica, mas também nas características moleculares. Assim, em tumores epiteliais não mucinosos de ovário, o estudo de mutação germinativa de BRCA deve ser concluído após o diagnóstico patológico, devido as suas implicações no aconselhamento genético, nas informações prognósticas e na estratégia terapêutica. Para decisões terapêuticas, é desejável também o estudo de mutação somática de BRCA e informações sobre o status de recombinação homóloga (RH) do tumor.

4 – ESTADIAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

A disseminação para a cavidade peritoneal é um fenômeno precoce na história natural da doença, uma vez que as células tumorais seguem o fluido peritoneal, depositando-se de acordo com o fluxo peritoneal relacionado às variações da pressão intra-abdominal. A distribuição passiva ocorre predominantemente nas goteiras paracólicas, nas superfícies diafragmáticas, na cápsula hepática, na superfície intestinal e no omento. A adesão de células malignas ao peritônio precede a metástase para a cavidade pleural pelos poros transdiafragmáticos[40].

A disseminação por contiguidade também é importante e de particular interesse para os órgãos pélvicos, como tubas uterinas, apêndice, bexiga e reto. A disseminação linfática é frequentemente observada quando a doença está confinada ao ovário, sendo encontrada em cerca de 15% dos casos FIGO I-II[41]. A disseminação hematogênica é menos frequente e geralmente ocorre em estágios avançados da doença[42]. O estadiamento do câncer de ovário é cirúrgico e segue os critérios da FIGO (2014) e da AJCC (8ª ed., 2017).

Entre os principais fatores prognósticos, destacam-se: estadiamento, subtipo histológico e extensão de doença residual após a cirurgia[37-40], sugerindo, inclusive, que o tumor residual seja um determinante prognóstico mais importante que o estadiamento FIGO/AJCC[43].

5 – TRATAMENTO

Cirurgia – doença inicial (I-II)

O tratamento para o câncer de ovário inicial consiste em cirurgia de estadiamento, que inclui histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica bilateral e para-aórtica, omentectomia, biópsias peritoneais aleatórias e inspeção cuidadosa e palpação de todas as superfícies peritoneais, da serosa de todo o trato digestivo e do mesentério intestinal. A dissecção linfonodal pode ser omitida em tumores mucinosos de baixo grau. As abordagens aberta ou laparoscópica são aceitáveis[44]. Naquelas pacientes que foram submetidas a estadiamento incompleto ou procedimento não realizado por ginecologista oncológico experiente, um procedimento de reestadiamento deve ser oferecido. Cirurgia preservadora de fertilidade pode ser oferecida a pacientes com estádio IA e IC1 com carcinomas epiteliais de baixo grau de ovário.

Adjuvância – doença inicial (I-II)

A quimioterapia adjuvante à base de platina após cirurgia de estadiamento é indicada nos estádios iniciais de alto risco (IA/IB de alto grau, IC-IIA)[45].

O benefício é incerto e deve ser discutido individualmente em pacientes com estádio IB/IC com tipo histológico endometrioide G1-2, tipo histológico seroso de baixo grau ou ainda mucinoso, com invasão expansiva, assim como naqueles tumores com tipo histológico de células claras em estádio IA a IC1. Nas pacientes com tipo histológico mucinoso com invasão infiltrativa, a discussão sobre realização de quimioterapia pode se fazer no estádio IA, devido a um pior prognóstico[45].

O regime recomendado é paclitaxel-carboplatina, mas o uso de carboplatina em monoterapia é considerado adequado. O uso de seis ciclos desse regime é recomendado para os tumores serosos de alto grau. Porém, a duração do tratamento nas demais histologias é ainda controversa, sendo aceita a realização de três ciclos na adjuvância[45,46].

Cirurgia – doença avançada (III-IV)

No contexto de doença avançada, visando a alcançar citorredução completa, o esforço cirúrgico deve ser máximo e inclui histerectomia,

salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia, peritonectomia extensa, ressecção intestinal ou excisão de qualquer linfonodomegalia. Devido aos resultados recentes do estudo Lion, a linfadenectomia em pacientes com câncer de ovário avançado submetidas à citorredução completa e com linfonodos clinicamente negativos não é mais recomendada[47].

Neoadjuvância

Os dois principais estudos – EORTC55971[48] e CHORUS[49] – demonstraram sobrevida livre de progressão (SLP) e SG semelhantes para pacientes com câncer de ovário em estádio IIIC ou IV que receberam quimioterapia neoadjuvante seguida de citorredução de intervalo em comparação com citorredução primária. Apesar dos resultados de não inferioridade alcançados, esses estudos foram criticados em razão da SG mediana alcançada, tempo operatório e baixas taxas de citorredução completa. A despeito dessas observações mencionadas, ambas as abordagens são consideradas válidas, embora a citorredução primária permaneça como tratamento de escolha quando a citorredução completa é viável e a paciente, operável.

Quimioterapia – doença avançada (III-IV)

A quimioterapia padrão no câncer de ovário consiste no regime carboplatina AUC5-6 e paclitaxel 175mg/m^2 a cada três semanas por seis ciclos. O uso de quimioterapia semanal de alta dose no tratamento de primeira linha de pacientes em países ocidentais não demonstrou ganho em SLP ou SG frente ao regime padrão[50]. O uso de carboplatina AUC2 e de paclitaxel 60mg/m^2 semanais pode ser considerado em pacientes com ECOG performance status 2, sem decréscimo na SLP e garantindo menos toxicidade e menos impacto em qualidade de vida[51]. Por outro lado, o uso de carboplatina em agente único pode ter resultados piores nessas pacientes consideradas frágeis[52].

Dois estudos randomizados – GOG218[53] e ICON-7[54] – demonstraram que o bevacizumabe adicionado à quimioterapia no câncer de ovário inicial concomitante à quimioterapia e seguido por um período de manutenção promove ganho em SLP em comparação à quimioterapia isolada. Em relação à SG, observou-se ganho, em análise de subgrupo, em pacientes com estádio IV no estudo GOG218[53] e nas pacientes com alto risco de progressão, definido como estádio III com doença residual maior que 1cm após citorredução primária ou estádio IV, no estudo ICON-7[54]. Assim, o bevacizumabe (15mg/kg a cada três semanas por um período máximo de 15 meses) deve ser considerado especialmente nesse subgrupo de pacientes de alto risco.

Quatro estudos (SOLO-1[55], PAOLA-1[56], PRIMA[57] e VELIA[58]) demonstraram que o tratamento de manutenção com inibidores da polimerase do ADP-ribose (iPARP), após resposta ao tratamento inicial com regime

contendo platina, aumentou significativamente a SLP no câncer de ovário avançado. Todos os estudos demonstraram benefício notável nos tumores BRCA mutados (BRCAmut). Os estudos PAOLA-1 e PRIMA também demonstraram benefício significativo na população com deficiência de recombinação homóloga (DRH). Os dados de SG são imaturos nesses estudos, porém o benefício em SLP2 (tempo desde a randomização até segunda progressão ou morte), proposto como substituto para SG em ensaios clínicos oncológicos, é positivo em ambos os grupos. No subgrupo proficiente em RH (RHP), apenas o estudo PRIMA apresentou benefício, embora de menor magnitude. Estes estudos mencionados apresentam diferenças no desenho e nas populações selecionadas, e a tabela 15 abaixo visa sintetizá-las.

Tabela 15. Desenho e perfil epidemiológico dos principais estudos com iPARP no câncer de ovário avançado recém-diagnosticado

	SOLO-1	PAOLA-1	PRIMA	VELIA
Braço controle	Placebo	Bevacizumabe	Placebo	Placebo
Braço intervenção	Olaparibe 300mg BID	Olaparibe 300mg BID + bevacizumabe 15mg/kg	Niraparibe 300mg ou 200mg, dose única diária	Veliparibe 150mg BID C1-6 e 400mg BID C7-36
Duração tratamento	Olaparibe 2 anos	Olaparibe 2 anos, bevacizumabe 22 ciclos	Niraparibe 3 anos	Veliparibe 36 ciclos (27 meses)
FIGO				
Estádio III	80% - 85%	69% - 70%	62% - 65%	77% - 78%
Estádio IV	15% - 20%	30% - 31%	34% - 38%	22% - 23%
Citorredução de intervalo	35%	41% - 42%	63% - 67%	26% - 29%
Doença residual	21% - 22%	29% - 41%	48% - 50%	30% - 32%

	SOLO-1	PAOLA-1	PRIMA	VELIA
Subtipo molecular				
BRCAmut	100%	30%	30%	26%
RHD (excluindo BRCAmut)	NA	19%	20%	29%
RHP/Desconhecido	NA	51%	50%	45%
Definição de DRH	NA	Score MyChoice – Myriad igual ou superior a 42	Score MyChoice – Myriad igual ou superior a 42	Score MyChoice – Myriad igual ou superior a 33
Randomização	Pós-quimioterapia	Pós-quimioterapia	Pós-quimioterapia	Pré-quimioterapia
HR ITT	NA	0,59	0,62	0,68
HR BRCA mut	0,30	0,31	0,40	0,44
HR RHD BRCAwt	NA	0,43	0,50	p=NS
HR RHP	NA	p=NS	0,68	p=NS

NS = não significativo

Com base nesses resultados, olaparibe com ou sem bevacizumabe ou niraparibe após resposta parcial ou completa à quimioterapia de primeira linha à base de platina são fortemente recomendados em pacientes com BRCAmut. Nesse mesmo cenário, em paciente com RHD, o uso de olaparibe-bevacizumabe ou niraparibe também é altamente recomendado. No subgrupo RHP, a manutenção com niraparibe pode ser considerada, embora o bevacizumabe permaneça como uma alternativa razoável[53,54].

Quimioterapia intraperitoneal e HIPEC

Três estudos randomizados e de fase III – GOG104[59], GOG114[60] e GOG172[61] – demonstraram ganho em SLP e SG com o uso de quimioterapia intraperitoneal (IP). No entanto, o estudo recente GOG252[62] não demonstrou tais ganhos quando bevacizumabe foi incorporado ao regime de tratamento. De acordo com o consenso ESMO-ESGO, a quimioterapia IP não é um padrão de tratamento[45] e no *guideline* do NCCN, todos os regimes de tratamento IP incluem quimioterapia endovenosa, visando ao tratamento da doença sistêmica, e ressalta-se que todas aquelas pacientes que não completarem o tratamento IP devem receber a terapia endovenosa[63].

Em relação ao uso de quimioterapia IP hipertérmica (HIPEC) após citorredução de intervalo, um estudo demonstrou ganho em SLP e em SG[64]. No entanto, esse trabalho recebeu críticas metodológicas significativas, como o fato de um estudo aberto poder influenciar a qualidade cirúrgica, a indefinição de irressecabilidade, o recrutamento em pequenos centros e o desequilíbrio de histologias nos dois braços, apesar da randomização[65]. Em razão dessas inconsistências, a HIPEC não é considerada um tratamento padrão.

6 – CÂNCER DE OVÁRIO RECORRENTE

Definição de sensibilidade à platina

A definição historicamente utilizada de sensibilidade à platina como intervalo livre de platina superior a seis meses, aceito como preditor de resposta à quimioterapia, prognóstico, bem como seleção e estratificação de pacientes em estudos clínicos, foi revisada na Quinta Conferência de Consenso sobre Câncer de Ovário do Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG), que ocorreu em Tóquio (Japão) em novembro de 2015. Uma abordagem de classificação orientada para terapia foi proposta e, portanto, a terminologia "elegível à platina" ou "não elegível à platina" foi empregada.

Pacientes com câncer de ovário não elegíveis para platina são aquelas com progressão clínica em uso ou imediatamente após a última linha de quimioterapia à base de platina ou aquelas que têm contraindicações para exposição adicional à platina, como alergia grave, e que não podem ser tratadas com regime de dessensibilização[66]. Todos os outros casos devem ser considerados elegíveis à platina[67].

Tratamento em pacientes candidatas à platina

O uso de um *doublet* de platina (com paclitaxel, gencitabina ou doxorrubicina lipossomal) é associado a maior SLP e SG em relação à carboplatina em monoterapia[68].

O uso de bevacizumabe combinado com carboplatina-gencitabina em pacientes em primeira recidiva e que não foram tratadas com terapia antiangiogênica previamente mostrou benefício em taxa de resposta e em SLP[69]. A combinação de bevacizumabe com carboplatina-paclitaxel nesse cenário também mostrou ganho em SLP[70]. Recentemente, a combinação de bevacizumabe-carboplatina-doxorrubicina lipossomal mostrou benefício em SLP e SG sobre bevacizumabe-carboplatina-gencitabina[71]. A reexposição ao bevacizumabe em primeira recorrência foi avaliada em dois estudos, mantendo benefício em SLP e SG com a continuidade de bevacizumabe após progressão[70,72].

O uso de iPARP demonstrou benefício em SLP como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário recidivado com resposta à platina e sem exposição prévia a iPARP, sendo uma alternativa para pacientes com recorrência platino sensível independente do status BRCA. No entanto, essa indicação foi revista pelo FDA após atualização dos dados de sobrevida global com inibidores da PARP nesse cenário; hoje a indicação de manutenção com inibidor da PARP em segunda linha é restrita a pacientes com mutação BRCA[73].

Assim, nas pacientes elegíveis à platina, a opção de uso do *doublet* de quimioterapia com bevacizumabe seria indicada para as pacientes sintomáticas, objetivando aumento em taxa de resposta. Nas demais pacientes, quando BRCA mutadas e não expostas previamente a iPARP, o uso da combinação à base de platina seguida de iPARP seria a opção preferida, sendo o olaparibe, o niraparibe ou o rucaparibe opções disponíveis segundo os principais estudos.

Uma apresentação de 2021 analisou a reexposição aos iPARP para pacientes platino sensíveis, que alcançaram ao menos doença estável com reexposição ao esquema platinante. O uso de olaparibe nesse cenário mostrou ganho de SLP quando comparado com placebo. Esse benefício foi alcançado independentemente do status de BRCA[74]. Apesar desses dados, a reexposiçao à iPARP não é uma conduta padrão, podendo ser considerada em casos selecionados.

Tratamento em pacientes não candidatas à platina

Em pacientes consideradas não elegíveis para uso de platina, seis estudos falharam em demonstrar ganho de SLP ou SG com regimes combinados de quimioterapia. Recomenda-se o uso sequencial dos agentes citotóxicos em monoterapia, incluindo paclitaxel[75], doxorrubicina lipossomal[76], gencitabina[77] e topotecano[75,76]. Para pacientes que não receberam bevacizumabe, a adição dessa droga a paclitaxel, doxorrubicina lipossomal ou topotecano demonstrou ganho em SLP e em taxa de resposta, sendo esta mais pronunciada na coorte paclitaxel semanal[78].

O olaparibe é aprovado pelo FDA como terapia de quarta linha (e além) para mulheres com carcinoma de ovário recorrente portando uma mutação

de BRCA da linhagem germinativa[79]. O rucaparibe é aprovado para terapia de terceira linha (e além) para tumores associados a uma mutação somática ou germinativa de BRCA[80,81]. O niraparibe é indicado para o tratamento de quarta linha em diante para pacientes com mutação germinativa ou somática de BRCA ou que apresentem tumores com deficiência de recombinação homóloga[82].

Cirurgia de resgate

Em pacientes com câncer de ovário recidivado elegível à platina, a citorredução secundária parece beneficiar pacientes bem selecionadas, quando a ressecção completa é alcançada, prolongando a SLP[83-85] e a SG[84]. Visando a identificar essa paciente, alguns critérios foram propostos, como Score AGO[81], modelo iMODEL[85] e critérios do MSKC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)[86]. Seguindo a pontuação AGO, aproximadamente 50% das pacientes com recidiva elegíveis à platina não se qualificariam como operáveis, enquanto a pontuação iMODEL e MSKC parecem ser menos restritivas[84-87]. De forma geral, a cirurgia de resgate pode ser considerada em pacientes com intervalo livre de platina superior a seis meses e com progressão em sítios limitados. Ressaltamos que a terapia de manutenção para o câncer de ovário inicial ou recidivado não era um cenário comum quando esses modelos foram desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. [Internet] Acessado em 14 mai 2022. Disponível em: <www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

3. Braicu E, Sehouli J, Richter R et al. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. Br J Cancer. 2011 Dec 6;105(12):1818-24.

4. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. Int J Gynecol Pathol. 2004 Jan;23(1):41-4.

5. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Ann Oncol. 2013 Dec;24 Suppl 10:x16-21.

6. Vaughan S, Coward JI, Bast Jr. RC et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. Nat Rev Cancer. 2011 Sep 23;11(10):719-25.

7. Cress RD, Chen YS, Morris CR et al. Characteristics of long-term survivors of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):491-7.

8. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer. 2011;105(9):1436-42.

9. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I et al. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. Mol Cell Endocrinol. 2006 Mar 9;247(1-2):4-21.

10. Godwin AK, Testa JR, Handel LM et al. Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells: association with cytogenetic changes and implications of repeated ovulation in the etiology of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1992 Apr 15;84(8):592-601.

11. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012. Apr; 13(4):385-94.

12. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. Gynecol Oncol. 2006;103(3):1122-9.

13. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA. 2009;302(3):298-305.

14. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4188-98.

15. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. J Clin. Oncol. 2016;34(24):2888-98.

16. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA-1 or BRCA-2 mutations. N Engl J Med. 2002;346:1616.

17. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA-1 or BRCA-2 mutation. N Engl J Med. 2002;346:1609-15.

18. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. Surg Gynecol Obstet. 1971 Oct;133(4):644-8.

19. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1. Science. 1994;266(5182):66-71.

20. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994;265(5181):2088-90.

21. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA-2. Nature. 1995;378(6559):789-92.

22. Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA-1 and BRCA-2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1999 Jun 2;91(11):943-9.

23. Whittemore AS, Gong G, John EM et al. Prevalence of BRCA-1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic whites. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Dec;13(12):2078-83.

24. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA-1 and BRCA-2 among Ashkenazi Jews. New Engl J Med. 1997;336(20):1401-8.

25. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA-1 and BRCA-2 penetrance. J Clin Oncol. 2007 Apr 10;25(11):1329-33.

26. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16.

27. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA-1 or BRCA-2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003 May;72(5):1117-30.

28. King MC, Marks JH, Mande JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA-1 and BRCA-2. Science. 2003;302(5645):643-6.

29. Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA-1 and BRCA-2 genes: occurrence, clinical importance and intervention. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):93-105.

30. Bolton KL, Chevenix-Trench G, Goh C et al. Association between BRCA-1 and BRCA-2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012;307(4):382-90.

31. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.

32. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2016, NCCN. [Internet] Acessado em: 2021 jun 15. Disponível em: <www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=723>.

33. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv259.

34. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10022):945-56.

35. Buys SS, Partridge E, Black A et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(22):2295-303.

36. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. J Clin Oncol. 2013;31(1):49-57.

37. Gronwald J, Lubinski J, Huzarski T et al. A comparison of ovarian cancer mortality in women with BRCA-1 mutations undergoing annual ultrasound screening or preventive oophorectomy. Gynecol Oncol. 2019;155(2):270-4.

38. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE et al. Decision analysis: effects of prophylatic mastectomy and oophorectomy on lyfe expectancy among women with BRCA-1 or BRCA-2 mutation. N Engl J Med. 1997;336(20):1465-71.

39. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC et al. Prophylatic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. J Clin Oncol. 2000;18(9):1980-5.

40. Naora H, Motell DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. Nat Rev Cancer. 2005 May;5(5):355-66.

41. Kleep M, Wang T, Van Gorp T et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. Gynecol Oncol. 2011;123(3):610-4.

42. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

43. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epitelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomizes phase 3 multicenter trials, by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologic Studiengruppe Ovarialkarzinoma (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Estudes des Cancers de l'Ovarie (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.

44. Park HJ, Kim DW, Yim GW et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(58):e1-8.

45. Colombo N, Sessa C, du Bois A et al, ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. GO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30:672-705.

46. Markman M. Re: "Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study". Gynecol Oncol. 2007;105(1):279-80.

47. Harter P, Sehouli J, Lorusso D et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Eng J Med. 2019;380:822-32.

48. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian câncer (EORTC). N Engl J Med. 2010;363:943-53.

49. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386:249-57.

50. Clamp A, James E, McNeish I et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2019;394:2084-95.

51. Pignata S, Scambia G, Katsaros D et al. Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):396-405.

52. Falandry C, Savoye AM, Stefani L et al. EWOC-1: a randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): a GCIG-ENGOT-GINECO study. J Clin Oncol. 2019;37(15):5508.

53. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer (GOG218). N Engl J Med. 2011;365:2473-83.

54. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer (ICON7). N Engl J Med. 2011;365:2484-96.

55. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379:2495-505.

56. Ray Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus bevacizumab as firstline maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416-28.

57. Gonzalez-Martín A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2391-402.

58. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF et al. Veliparib with first line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2403-15.

59. Alberts DS, Liu PY, Hnnigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer (GOG 104). N Engl J Med. 1996;335(26):1950-5.

60. Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group,

and Eastern Cooperative Oncology Group. (GOG114). J Clin Oncol. 2001;19(4):1001-7.

61. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer (GOG172). N Engl J Med. 2006;354(1):34-43.

62. Walker JL, Brady MF, Wenzel L et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1380-90.

63. Ovarian Cancer. Version 1.2021 – Feb 26, 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet] Acessado em: 14 mai 2022. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf>.

64. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;378(3):230-40.

65. Fotopoulou C, Sehouli J, Mahner S et al. HIPEC: HOPE or HYPE in the fight agains advanced ovarian cancer? Ann Oncol. 2018;29(6):1610-3.

66. Gomez R, Harter P, Lück H et al. Carboplatin hypersensitivity does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(7):1284-7.

67. Colombo N, Sessa C, du Bois A et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30:672-705.

68. Raja FA, Counsell N, Colombo N et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. Ann Oncol. 2013;24:3028-34.

69. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30:2039-45.

70. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:779-91.

71. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:699-709.

72. Pignata S, Lorusso D, Joly F et al. MITO16b/MANGO–OV2/ENGOT–ov17 Investigators. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):267-76.

73. Food and Drug Administration. Search Databases. Acesso em: 31 jul 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-basics-industry/search-databases>

74. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. Presented at: 2021 ESMO Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract LBA33.

75. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol. 2004;15(1):100-3.

76. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004;95(1):1-8.

77. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007;25(19):2811-8.

78. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32:1302-8.

79. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA-1/2 mutation. J Clin Oncol. 2015;33(3):244-50.

80. Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A et al. Clinical activity of the poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from study 10 (parts 1, 2a, & 3) and ARIEL2 (parts 1&2). 2016;27(6):vi296-vi312.

81. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(1):75-87.

82. Moore KN, Secord AA, Geller MA et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):636-48.

83. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D et al. Secondary surgical cytorreduction for recurrent ovarian cancer (GOG213). N Engl J Med. 2019;381:1929-39.

84. Du bois A, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ ENGOT-ov20. Proc Am Soc Clin Oncol. 2020;38(suppl):6000(abstr).

85. Shi T, Zhu J, Feng Y et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(4):439-49.

86. Cowan RA, Eriksson AGZ, Jaber SM et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(2):230-5.

87. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2006;106:1933-9.

Capítulo 7

Tumores ovarianos malignos raros

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1 – DEFINIÇÃO, TIPOS HISTOLÓGICOS E ESTADIAMENTO

A definição de raridade remete à incidência inferior a seis casos por 100 mil mulheres ao ano de um determinado tumor. O grupo de tumores ovarianos malignos raros inclui o grupo de tumores de células germinativas, tumores estromais e de cordão sexual, carcinoma de pequenas células, tumores de Brenner malignos e tumores epiteliais raros, como o carcinoma mucinoso, o carcinoma de células claras ou o carcinoma seroso de baixo grau. Juntos, eles representam cerca de 10% de todos os tumores ovarianos. Devido a sua baixa prevalência, os dados são limitados. Embora substancialmente diferentes entre si, são unidos por sua raridade e o estadiamento do todos os tumores de ovário segue os critérios da FIGO (2014) e da AJCC (8ª ed., 2017). Os resultados melhoram significativamente se os tumores raros forem tratados em centros de referência[1].

2 – TUMORES GERMINATIVOS

Representam aproximadamente 5% de todos os tumores ovarianos malignos diagnosticados. Eles se distinguem dos cânceres epiteliais de ovário por vários fatores, como diagnóstico em mulheres mais jovens, em geral entre 10 e 30 anos; muitas vezes de crescimento rápido, com via de disseminação linfática preferencial em relação à peritoneal; apresentação comumente unilateral e sintomática, levando a um diagnóstico em estágios mais iniciais; e um prognóstico significativamente melhor, bem como um conjunto diferente de biomarcadores: gonadotrofina coriônica humana (HCG), alfafetoproteína (AFP) e lactato desidrogenase (DHL)[2,3].

As manifestações clínicas envolvem distensão e dor abdominal (ascite, ruptura ou torção ocorrem em 20%, 20% e 5%, respectivamente), sangramento vaginal anormal ou sintomas de gravidez, pela produção de HCG. O diagnóstico é geralmente definido pela avaliação histológica intraoperatória, mas é fortemente sugerido pela apresentação clínica e por níveis de marcadores séricos[2,3]. Os tumores germinativos podem ser classificados em: disgerminoma (32,8%), tumor do seio endodérmico (14,5%), coriocarcinoma primário ovariano (não gestacional, 2,1%), teratoma maduro, teratoma imaturo (35,6%) e tumores mistos (5,3%)[4].

O disgerminoma é o tumor mais comum, sendo compreendido como um equivalente ao seminoma de testículo. A presença de tumores bilaterais ocorre em cerca de 15% dos casos e a elevação de DHL é característica, raramente existindo elevação de HCG ou AFP[3]. O teratoma imaturo representa cerca de 1% de todos os teratomas e contém células imaturas derivadas das três camadas de células germinativas (ectoderma, endoderma e mesoderma, bem como

elementos neurais imaturos). O grau é determinado pela quantidade de neuroepitélio imaturo. Normalmente, são tumores unilaterais com áreas hemorrágicas[5-7]. O tumor do seio endodérmico é caracterizado por altos níveis de AFP e por um comportamento mais agressivo, com disseminação via peritoneal[8].

O coriocarcinoma não gestacional é considerado um tumor germinativo raro, já que comumente se origina preferencialmente em tecido placentário e não ovariano. Quando se desenvolve a partir do ovário, ocorre uma diferenciação extraembriônica do tecido germinativo[4]. Essas duas entidades podem ser diferenciadas pela presença de DNA paterno no tumor, confirmando sua origem gestacional[9]. Todos os coriocarcinomas são produtores de HCG e tendem a desenvolver metástases hematogênicas precoces e, ao contrário daqueles que se originam em tecido placentário, o coriocarcinoma não gestacional é relativamente quimiorresistente.

Considerando-se que a maioria das pacientes com tumores germinativos são diagnosticadas em estádio I e em uma idade jovem, com excelentes resultados de sobrevida global (SG), a preservação da fertilidade é de grande importância. A salpingo-ooforectomia unilateral é geralmente recomendada e pode ser considerada mesmo em estágios avançados em mulheres na pré-menopausa devido à alta sensibilidade à quimioterapia dos tumores germinativos. A cirurgia nesses tumores não envolve a linfadenectomia sistemática, devendo ser restrita a linfonodomegalias evidenciadas durante a cirurgia ou em imagens pré-operatórias[10].

A quimioterapia é recomendada na presença de fatores de alto risco ou de doença avançada após o tratamento cirúrgico, devendo ser orientada em todos os casos, com exceção das paciente com estádio IA com tipo histológico teratoma imaturo grau 1 e aquelas com disgerminoma em estádio IA ou IB. Embora 15% a 25% dessas pacientes apresentem recidiva de doença, todas podem ser resgatadas com o intuito curativo[2,10]. O protocolo quimioterápico mais utilizado é a combinação de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) por quatro a seis ciclos, sendo baseado no tipo histológico e no estadiamento[11]. Nas pacientes com estádio IV, recomenda-se máxima citorredução, incluindo a ressecção de sítios metastáticos, se aplicável, seguida de quimioterapia. Naqueles casos em que a citorredução não for factível, sugere-se iniciar com protocolo de neoadjuvância[12].

3 – TUMORES ESTROMAIS E DO CORDÃO SEXUAL (TECS)

Os tumores do estroma (células de Leydig) e/ou dos cordões sexuais (células granulosas ou de Sertoli) representam aproximadamente 7% das neoplasias ovarianas e se desenvolvem a partir do tecido estromal que circunda os oócitos[13]. Esses tumores não têm dependência particular da idade e são diagnosticados em todas as faixas etárias. No entanto, a idade média no momento do

diagnóstico é menor do que no câncer epitelial de ovário. Além disso, 66% dos casos são endócrinos ativos e ocorrem unilateralmente.

Tumores de células da granulosa

O representante mais comum dos TECS são os tumores de células da granulosa, que frequentemente levam ao aumento de produção de estrogênio, o que pode resultar em vários sintomas clínicos, como a transformação hiperplásica ou neoplásica do endométrio. Devem ser distinguidas duas formas de tumores de célula da granulosa: o tipo juvenil e o tipo adulto, sendo que o último representa 95% de todos os tumores de células da granulosa.

Os tumores do tipo adulto são caracterizados por uma progressão lenta e pela ocorrência de recidivas tardias em 25% a 30% das pacientes, com mediana de tempo de seis a oito anos após o diagnóstico[14,15]. A mutação FOXL2 está virtualmente presente em quase todos os tumores de células da granulosa do tipo adulto e a mutação (FOXL2 402C → G) o distingue de outros TECS[16,17]. O tipo juvenil é diagnosticado antes da puberdade, especialmente na primeira década de vida. As recorrências são raras, uma vez que geralmente são diagnosticados em estágio inicial e com bom prognóstico. Em estágios avançados, a recidiva é frequentemente observada e associada a um pior prognóstico[18].

Uma vez que as células da granulosa produzem inibina, os níveis séricos aumentam na presença do tumor e esse marcador, bem como o hormônio antimulleriano (HAM), pode ser usado como marcador para monitorar resposta, recorrência e/ou progressão da doença em ambos os tipos de tumores da granulosa (adulto e juvenil).

As células da granulosa de folículos em desenvolvimento produzem inibina B e o nível sérico é alto na fase folicular, tornando-se indetectável após a menopausa e apresentando sensibilidade entre 88% e 100% em pacientes com tumor de células da granulosa. A inibina B tem, entretanto, certas limitações: seus níveis flutuam com o ciclo menstrual e podem estar elevados em outros tumores, especialmente no carcinoma mucinoso de ovário. Além disso, até 10% a 15% dos tumores de células da granulosa permanecem com inibina B negativa ao longo de toda a sua evolução[19].

No ovário, o HAM é produzido na célula da granulosa de folículos em crescimento, principalmente em estágio primário até o antral pequeno, levando a níveis séricos mensuráveis de HAM que se correlacionam com a reserva do folículo ovariano em repouso. Após atingir o pico aos 25 anos de idade, os níveis séricos de HAM diminuem gradualmente e são indetectáveis na menopausa. Durante o ciclo menstrual, os níveis circulantes de HAM são relativamente constantes em comparação com a inibina. A sensibilidade do HAM é de 76% a 100% no diagnóstico de tumores de células da granulosa, de acordo com as principais séries[20-23].

A cirurgia de citorredução continua sendo o tratamento mais eficaz, não apenas na doença inicial, mas também no estádio avançado e mesmo na recorrência. Esse tipo de cirurgia deve ser considerado sempre que possível. O estadiamento cirúrgico é similar ao carcinoma epitelial de ovário, porém a linfadenectomia sistemática não é recomendada, uma vez que metástase linfonodal no tumor de células da granulosa é rara, devendo-se restringir essa abordagem aos casos de linfonodomegalias evidenciadas durante a cirurgia ou em imagens pré-operatórias[24].

Em pacientes com estádio I que desejam conservar fertilidade, a salpingo-ooforectomia unilateral e a preservação uterina associada aos demais procedimentos do estadiamento cirúrgico podem ser consideradas. Nesses casos, uma curetagem endometrial deve ser realizada para descartar patologias endometriais concomitantes[25]. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda considerar histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral após completar a prole[26].

Naqueles casos de doença avançada (estádio IC a IV), a terapia adjuvante à base de platina (BEP ou carboplatina-paclitaxel) é recomendada, apesar de, naquelas pacientes em estádio IC, a observação ser uma opção considerada em alguns consensos[26]. A raridade desse tumor torna difícil a condução de estudos randomizados para definição da melhor estratégia adjuvante. Os dados obtidos advêm de estudos observacionais, em que se evidencia um benefício em sobrevida livre de progressão (SLP), mas não em SG[27-29]. A terapia hormonal antiestrogênica parece ser uma alternativa potencial em tumores de células da granulosa do tipo adulto recorrentes[28].

Tumores de Sertoli-Leydig

Os tumores de células de Sertoli-Leydig (TSL) são geralmente diagnosticados em mulheres jovens, com tumores unilaterais em estádio inicial. Eles são classificados em tumores bem diferenciados, intermediários ou pouco diferenciados, de acordo com o grau de diferenciação do componente da célula de Sertoli. Além disso, a presença de elementos heterólogos, o padrão retiforme e a presença de mutação em DICER1 têm significado prognóstico. Sinais de virilização estão presentes em cerca de 80% das pacientes, devido ao aumento da produção de andrógenos[30].

O manejo cirúrgico é semelhante ao de outros TECS e a cirurgia preservadora de fertilidade é comum, uma vez que a maioria dos diagnósticos se faz em estádios iniciais. Estudo recente não evidenciou benefício com tratamento adjuvante em pacientes com estádio I e II, sugerindo que o procedimento cirúrgico isolado seja suficiente nos estádios iniciais. Já em estádio avançado (III e IV), um ganho significativo em SG foi alcançado com o uso de quimioterapia adjuvante[31]. Assim como o estadiamento, o grau é importante fator prognóstico,

devendo ser considerado tratamento sistêmico adjuvante em tumores pouco diferenciados, com padrão retiforme ou com a presença de componentes heterólogos, independentemente do estadiamento FIGO, haja vista risco de recorrência de 60%, 20% e 20%, respectivamente[10,32]. A terapia adjuvante à base de platina (BEP ou carboplatina-paclitaxel) é recomendada.

Tumores estromais

Os tumores estromais (como fibromas, tecomas e tumores de células de Leydig) costumam ser benignos, mas devem ser citados, pois devem ser considerados como diagnóstico diferencial. Os fibromas são o tipo histológico mais comum. Geralmente, ocorrem unilateralmente em mulheres pós-menopausadas e não têm produção hormonal. Os tecomas são muito raros e, da mesma forma, geralmente unilaterais, acometendo mulheres pós-menopausadas, mas esses tumores podem produzir estrogênio e andrógenos. Os tumores de células de Leydig também possuem apresentação unilateral, mas, ao contrário dos demais tumores estromais, tendem a ocorrer em mulheres jovens e estão relacionados à produção de andrógenos, apesar de a produção de estrogênio também poder ser observada.

4 – TUMORES EPITELIAIS RAROS

Os tumores epiteliais raros envolvem o carcinoma mucinoso, o carcinoma de células claras e o carcinoma seroso de baixo grau. Em comparação com o carcinoma seroso de alto grau de ovário, o carcinoma mucinoso e o de células claras são mais frequentemente diagnosticados em estádio inicial e considerados menos responsivos à quimioterapia. Além disso, o marcador CA-125 não é confiável para essas histologias.

Carcinoma mucinoso

No carcinoma mucinoso de ovário, a realização sistemática de endoscopias digestivas é necessária ao menos quando o tumor for bilateral ou menor que 10cm ou com envolvimento peritoneal. Na doença em estádio I, o diagnóstico diferencial entre tumor invasivo ou *borderline* pode ser difícil. Ao contrário do carcinoma seroso de alto grau de ovário, o carcinoma mucinoso de ovário ocorre em idades mais jovens e é frequentemente diagnosticado em estádio inicial. No entanto, se diagnosticado em estádio avançado, a SG é inferior ao carcinoma seroso de alto grau. Molecularmente, há mutação em KRAS em mais de 40% dos casos e a mutação de P53 raramente é detectada (20%).

O relatório anatomopatológico deve incluir a subclassificação morfológica de um carcinoma mucinoso, de acordo com seu padrão de crescimento, se

expansivo ou invasivo. Essa abordagem foi proposta em 2014 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pois o prognóstico difere de acordo com as respectivas diferenças morfológicas, tendo o subtipo expansivo melhor prognóstico[33].

A cirurgia de estadiamento é semelhante aos demais carcinomas ovarianos, independentemente do tipo histológico. O papel da linfadenectomia sistemática tem sido discutível, já que geralmente a literatura era a favor de uma incidência rara de metástases linfonodais. Recentemente, uma análise dos carcinomas mucinosos de ovários, estratificados nos respectivos subtipos morfológicos, demonstrou que as metástases linfonodais estão presentes em 17% dos carcinomas do subtipo invasivo. Isso pode implicar na realização de linfadenectomia sistemática, mas o benefício terapêutico obtido ainda é uma questão em aberto[34].

Adicionalmente, o papel da apendicectomia deve ser questionado se o apêndice é macroscopicamente normal, uma vez que, em 155 apendicectomias realizadas em pacientes com carcinoma mucinoso de ovário, apenas um tumor apendicular foi diagnosticado, mas esse apêndice era grosseiramente anormal[35]. O uso de tratamento adjuvante é discutível em estádio I e as diretrizes da ESMO-ESGO recomendam quimioterapia adjuvante no subtipo morfológico infiltrativo, sendo opcional no estádio IA. Em pacientes com estádio II-IV, a indicação de quimioterapia adjuvante se faz a todas as pacientes. Regimes quimioterápicos à base de platina ou um protocolo derivado de tumores gastrointestinais são propostos na literatura[36].

Carcinoma de células claras

O carcinoma de células claras, assim como o mucinoso, é geralmente diagnosticado em estádios iniciais. A incidência desse tumor epitelial difere de acordo com a população estudada, sendo considerado um tumor ovariano raro nos países ocidentais (cerca de 5% dos carcinomas ovarianos) e a ocorrência é significativamente maior no leste asiático (até 27% dos carcinomas epiteliais de ovário em mulheres japonesas)[37]. A base do tratamento é a cirurgia, sendo a abordagem da cirurgia de estadiamento e a citorredução as mesmas dos demais tumores epiteliais de ovário. A quimioterapia à base de platina permanece o tratamento padrão, embora a eficiência observada no carcinoma seroso de alto grau não seja atingida. Certamente, a resistência à quimioterapia convencional contribui para o mau prognóstico do carcinoma de células claras[38].

Diversos ensaios clínicos estão em andamento, comparando diferentes abordagens terapêuticas, como inibição da via PI3K/AKT/mTOR, inibidores de tirosina quinase ou imunoterapia visando a determinar abordagens terapêuticas alternativas nesse tumor agressivo e comumente resistente à platina. Embora o benefício da quimioterapia permaneça incerto, o tratamento adjuvante deve ser discutido e avaliado individualmente mesmo no

estádio I da doença (sendo opcional nos estádios IA, IB e IC1) e se estender até o estádio IV[36].

Carcinoma seroso de baixo grau

O carcinoma seroso de baixo grau é responsável por 6% a 10% dos carcinomas serosos de ovário e por cerca de 5% a 8% dos carcinomas ovarianos epiteliais e tende a ocorrer em mulheres jovens (43 a 46 anos), com apresentação avançada (90% em estádio II-IV), sendo relativamente quimiorresistente[39]. Esses tumores comumente surgem em tumores serosos *borderline* e têm uma alta prevalência de mutação em BRAF (33%) e KRAS (19% a 55%), com pesquisas sugerindo que mutações em NRAS podem ser um condutor oncogênico em sua progressão.

Os carcinomas serosos de baixo grau têm maior expressão de receptores de estrógeno e progesterona e são tipicamente TP53 selvagem. Evidências cumulativas sugerem um papel para a via da MAPK em sua patogênese[40,41]. O marcador CA-125 encontra-se elevado em cerca de 85% das mulheres com carcinoma seroso de baixo grau. A recomendação de pesquisar mutações germinativas em BRCA existe, apesar de ser infrequente (cerca de 5%) a relação entre tais mutações e o carcinoma seroso de baixo grau[42]. Exceto em raras exceções, a indicação de citorredução primária é recomendada. Naquelas pacientes em estádio I, a cirurgia preservadora de fertilidade pode ser factível. Nos demais casos, o procedimento cirúrgico se assemelha aos carcinomas epiteliais de ovário e a realização de citorredução completa é o principal fator correlacionado à SG, demonstrando-se em paciente com doença residual maior que 1cm uma SLP semelhante ao carcinoma seroso de alto grau[43].

Naqueles casos em que a citorredução primária não for factível, a quimioterapia neoadjuvante é considerada. Em pacientes submetidas à cirurgia e em estádio IA e IB, a recomendação geral é o seguimento. Naquelas com estádio IC, não há um consenso globalmente aceito, podendo-se considerar observação, quimioterapia à base de platina por três a seis ciclos ou endocrinoterapia. Essas escolhas devem ser individualizadas[26]. Nas pacientes em estádio II a IV, quimioterapia com regime carboplatina-paclitaxel por seis ciclos é tipicamente recomendada, seguida de terapia endócrina de manutenção, o que demonstrou ganho de SLP e uma tendência a ganho de SG. Não há benefício na utilização de antiangiogênicos nos casos recém-diagnosticados[44].

Apesar do uso difundido de quimioterapia para essas pacientes, essencialmente todos os ensaios com carboplatina-paclitaxel em pacientes com carcinoma seroso de baixo grau observaram a quimiorresistência relativa desse subtipo em comparação com o carcinoma de alto grau, com taxas de resposta da ordem de 4% a 11% e doença estável em cerca de 80% dos casos[45]. Esses achados ressaltam a importância de uma terapia mais eficaz nessa população.

Na doença recidivada, as opções incluem citorredução secundária, terapia endócrina, com o uso de inibidores de aromatase, de tamoxifeno, de fulvestranto ou de leuprolide, e, ainda, terapia-alvo. Estudo de fase II/III, comparando o uso de trametinibe com a terapia padrão, incluindo letrozol, tamoxifeno, doxorrubicina lipossomal, paclitaxel ou topotecano, demostrou ganho em SLP para o uso do inibidor de MEK (13 meses *versus* 7,2 meses) e essa droga foi acrescentada nas recomendações do NCCN[46].

REFERÊNCIAS

1. Ray-Coquard I, Lauraine EP, Le Cesne A et al. Improving treatment results with reference centres for rare cancers: where do we stand? Eur J Cancer. 2017;77:90-8.

2. Brown J, Friedlander M, Backes FJ et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:S48-54.

3. Gershenson DM. Malignant germ-cell tumors of the ovary. Clin Obstet Gynecol. 1985;28:824-38.

4. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CR et al. Incidence and survival rates dorfemale malignant gem cell tumors. Obstet Gynecol. 2006;107(5):1075-85.

5. Euscher ED. Germ cell tumors of the female genital tract. Surg Pathol Clin. 2019;12(2):621-49.

6. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol. 1977;8(5):551-64.

7. Jorge S, Jones NL, Chen L et al. Characteristics, treatment and outcomes of women with immature ovarian teratoma, 1998-2012. Gynecol Oncol. 2016;142(2):261-6.

8. Gershenson DM, Del Junco G, Herson J et al. Endodermal sinus tumor of the ovary: the MD Anderson experience. Obstet Gynecol. 1983;61(2):194-202.

9. Fisher RA, Newslands ES, Jeffreys AJ et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. Cancer. 1992;69(3):839-45.

10. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29:iv1-18.

11. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. Gynecol Oncol. 2008;111:106-10.

12. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. Gynevol Oncol. 2014;132(1):28-32.

13. Stewart CJ, Alexiadis M, Crook ML et al. An immunohistochemical and molecular analysis of problematic and unclassified ovarian sex cord-stromal tumors. Hum Pathol. 2013;44(12):2774-81.

14. Farkkila A, Andersson N, Butzow R et al. HER2 and GATA4 are new prognostic factors for early- stage ovarian granulosa cell tumor-a long-term follow-up study. Cancer Med. 2014;3(3):526-36.

15. East N, Alobaid A, Goffin F et al. Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis. J Obstet Gynaecol Can. 2005;27(4):363-4.

16. Shah SP, Kobel M, Senz J et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. N Engl J Med. 2009;360:2719-29.

17. Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. Am J Surg Pathol. 2011;35(4):484-94.

18. Wu H, Pangas SA, Eldin KW et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(1):138-43.

19. Petraglia F, Luisi S, Pautier P et al. Inhibin B is the major form of inhibin/activin family secreted by granulosa cell tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):1029-32.

20. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004;10(2):77-83.

21. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP et al. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):4057-63.

22. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF et al. Serum Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. Gynecol Oncol. 2009;114(1):57-60.

23. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr. et al. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. Gynecol Oncol. 1999;73(1):51-5.

24. Thrall MM, Paley P, Pizer E et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2011;122(2):242-5.

25. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:S42-S47.

26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovary Cancer. Version 1.2021.

27. Wilson MK, Fong P, Mesnage S et al. Stage I granulosa cell tumor: a management conundrum? Results of long-term follow up. Gynecol Oncol. 2015;138(2):285-91.

28. Uygun K, Aydiner A, Saip P et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol. 2003;88(3):400-3.

29. Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P et al. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumor. Int J Gynecol Oncol. 2002;12(1):119-23.

30. Goulvent T, Ray-Coquard I, Borel S et al. DICER1 and FOXL2 mutations in ovarian sex cord-stromal tumours: a GINECO Group study. Histopathology. 2016;68(2):279-85.

31. Nasioudis D, Orfanelli T, Frey MK et al. Role of adjuvant chemotherapy in the management of non-granulosa cell ovarian sex cord-stromal tumors. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e19.

32. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol. 1985;9(8):543-69.

33. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol. 2000;24(11):1447-64.

34. Gouy S, Saidani M, Maulard A et al. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. Gynecol Oncol Rep. 2017;22:21-5.

35. Lin JE, Seo S, Kushner DM et al. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(46):e41-4.

36. Colombo N, Sessa C, du Bois A et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease-dagger. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.

37. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer. 2000;88(11):2584-9.

38. Tmochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. Cancer Sci. 2008;99(4):653-8.

39. Oswald AJ, Gourley C. Low-grade epithelial ovarian cancer: a number of distinct clinical entities? Curr Opin Oncol. 2015;27(5):412-9.

40. Grabowski JP, Harter P, Heitz F et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer: an analysis of the AGO Study Group metadatabase. Gynecol Oncol. 2016;140(3):457-62.

41. Emmanuel C, Chiew YE, George J et al. Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and TP53-mutant tumors and identifies NRAS as an oncogenic driver. Clin Cancer Res. 2014;20(24):6618-30.

42. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol. 2016;2(4):482-90.

43. Fader AN, Java J, Ueda S et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. Obstet Gynecol. 2013;122(2 Pt 1):225-32.

44. Gershenson DM, Bodurka DL, Coleman RL et al. Hormone maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. J Clin Oncol. 2017;35(10):1103-11.

45. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. Obstet Gynecol. 2006;108(2):361-8.

46. Gershenson DM. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. Ann Oncol. 2019;30S:ESMO#2738.

Capítulo 8

Câncer de colo de útero

Câncer de endométrio
Sarcomas uterinos
Câncer de vulva
Câncer de vagina
Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
Câncer de ovário
Tumores ovarianos malignos raros
Câncer de colo de útero

1 – EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer de colo uterino é o quarto câncer ginecológico mais diagnosticado no mundo. A cada ano, cerca de 300 mil óbitos são atribuídos a essa doença, o que configura um desafio na saúde mundial. Apesar de ser considerado um câncer prevenível, aproximadamente 90% dos casos ocorrem em países emergentes, sobretudo por estratégias de implementação vacinal e por programas de *screening* inadequados. A mortalidade nesses países é cerca de 18 vezes maior do que em países desenvolvidos[1].

No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca) mostram a incidência em 2020 de 16.590 casos novos. Em 2016, ocorreram 6.596 óbitos por essa neoplasia, representando uma taxa de mortalidade ajustada para a população mundial de 5,33 óbitos para cada 100 mil mulheres[2].

A infecção crônica por subtipos de alto risco do papilomavírus humano (HPV), sobretudo 16 e 18, continua sendo a causa principal de câncer de colo uterino e pode ser detectada em 99,7% dos casos[3,4]. A incidência dessa neoplasia está relacionada à prevalência do HPV na população. Em países com alta incidência de câncer de colo de útero, a prevalência da infecção crônica por HPV é de aproximadamente 10% a 20%, enquanto a prevalência em países com baixa incidência é de 5% a 10%[5]. Sua prevalência na América Latina é duas vezes maior se comparada com a média mundial, sendo associada a 68.220 novos casos de câncer de colo de útero ao ano em nosso continente[6,7].

Outros fatores de risco associados com câncer de colo uterino são tabagismo, multiparidade, início precoce da vida sexual, grande número de parceiros sexuais, uso prolongado de contraceptivos, doenças autoimunes e imunossupressão[8].

O carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma são os subtipos histológicos mais comuns, representando aproximadamente 70% e 25% de todos os cânceres de colo uterino, respectivamente. Outras histologias epiteliais, como adenoescamoso, neuroendócrino e indiferenciado, são menos comuns[9,10].

HPV e patogênese

A maioria das pessoas sexualmente ativas terá contato com o HPV em algum momento de suas vidas e, apesar de a infecção do trato genital pelo HPV ser comum, o desenvolvimento do câncer cervical ocorrerá em uma pequena proporção de mulheres infectadas. Isso porque a maioria dessas infecções apresenta caráter transitório, em que há clareamento do vírus. São os casos de infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV, o que leva a mulher a um maior risco de desenvolver lesões precursoras ou câncer de colo uterino.

Em média, o tempo decorrido entre a persistência da infecção pelo HPV até a lesão de alto grau cervical e o câncer em si é de 15 anos. No entanto, períodos

mais curtos têm sido descritos[11]. Há identificados cerca de 40 subtipos de HPV de mucosa genital. Desses, aproximadamente 15 são classificados como oncogênicos. Os subtipos de HPV 16 e 18 são os subtipos relacionados a mais de 70% dos casos de câncer de colo uterino[4].

O processo de oncogênese do HPV consiste em algumas etapas principais: infecção pelo HPV de alto risco oncogênico, acesso do vírus ao epitélio metaplásico na zona de transformação do colo uterino e persistência da infecção, com integração do genoma viral ao DNA da célula hospedeira. A partir daí, o vírus passa a expressar suas oncoproteínas, promovendo a imortalização celular. Como consequência, a depender da condição de cada indivíduo, ocorrerá o aparecimento das lesões precursoras ou mesmo o câncer[9,12].

2 – PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A vacinação contra o HPV representa a melhor forma de prevenção primária. O ideal é que todos os indivíduos (homens e mulheres) tivessem acesso a essa vacina antes do início da vida sexual. Ela resulta em uma resposta imune dez vezes mais eficiente que a viral e está disponível contra os seguintes subtipos: vacina bivalente contra HPV 16 e 18; vacina quadrivalente contra HPV 6, 11, 16 e 18; e a vacina nonavalente, que inclui mais cinco subtipos oncogênicos (31, 33, 45, 52 e 58)[11]. Todas as vacinas possuem soroconversão próxima a 100%. A duração total da proteção ainda é incerta. Estima-se em aproximadamente nove anos. Porém, estudos matemáticos indicam alta concentração de anticorpos por, no mínimo, 20 anos[12].

Nos países em que programas de vacinação contra o HPV foram aderidos, observa-se decréscimo substancial na incidência do câncer de colo de útero. No entanto, não há impacto imediato, uma vez que existe o período de latência entre infecção crônica e início da malignidade[13]. Em países com cobertura vacinal de no mínimo 50%, infecções relacionadas aos HPV 16 e 18 foram reduzidas em quase 70%[14]. Em abril de 2009, a OMS recomendou que a vacinação contra o HPV em mulheres deveria ser incluída nos programas nacionais de vacinação, como prioridade de saúde pública[15].

No Brasil, a vacinação, como parte do calendário vacinal fornecido pelo Governo, se iniciou em 2014 e abrange meninas e meninos de 9 a 14 anos. A vacina disponível no sistema público é a quadrivalente e o esquema posológico de duas doses (a segunda após seis meses da primeira) foi recentemente substituído por uma dose. Pacientes imunossuprimidos recebem três doses da vacina: a segunda dose em 60 dias e a terceira em seis meses após a primeira aplicação, na faixa etária de 9 a 45 anos. No sistema privado, é possível tomar a vacina nonavalente, com aprovação da Anvisa para mulheres e homens até 45 anos. Com posologia de três doses, a segunda

dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos três meses após a segunda dose. Todas as três doses devem ser administradas dentro do período de um ano[16].

Por muitos anos, o teste de citologia oncótica cérvico-vaginal (Papanicolau) tem sido o método padrão para o rastreamento do câncer cervical, com redução em sua incidência em 60% a 90% e na taxa de mortalidade em 90%. No entanto, as limitações desse teste baseado em citologia são a sensibilidade (50%) e a proporção significativa de amostras inadequadas. Mais recentemente, o teste de HPV foi introduzido como ferramenta de triagem, pois o ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV está presente em quase todos os cânceres cervicais e demonstrou maior sensibilidade para neoplasia intraepitelial cervical de alto grau do que aquela alcançada pela citologia em vários estudos. Uma análise conjunta de quatro ensaios clínicos randomizados de triagem cervical baseada em HPV *versus* citologia convencional mostrou que a triagem cervical baseada em HPV fornece 60% a 70% mais proteção contra câncer invasivo em comparação com a triagem baseada em citologia[17].

A prevenção primária do câncer cervical é possível por meio da imunização com vacinas de HPV altamente eficazes. A prevenção secundária ganhou ímpeto com o advento de testes de DNA de HPV, os quais melhoraram os programas tradicionais de triagem por citologia, principalmente em países com infraestrutura estabelecida.

3 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Em estádios iniciais, o câncer cervical costuma ser assintomático e pode ser diagnosticado por rastreamento de rotina e exame pélvico. Os sintomas incluem sangramento vaginal anormal ou pós-coito[18]. Algumas pacientes podem apresentar corrimento vaginal aquoso, mucoso ou fétido, porém esse raramente é presente de forma isolada[19]. Sintomas como hematúria, hematoquezia, passagem de urina ou fezes pela vagina sugerem doença avançada.

As recomendações de rastreamento mundial têm mudado significativamente na última década, devido às evidências de regressão de resultados citológicos anormais na grande maioria dos casos. Recomenda-se início aos 21 anos de idade na maioria dos países, com citologia oncótica cérvico-vaginal, continuando a cada três anos, ou com coteste (citologia associada ao teste de DNA-HPV por captura híbrida) a cada cinco anos. Essa estratégia deve ser aplicada a mulheres com mais de 30 anos. Exames com frequência anual não são mais recomendados devido às altas taxas de resultados falso-positivos, à falta de impacto na prevenção do câncer cervical e aos custos excessivos

desnecessários em saúde pública[20].

No Brasil, o rastreamento com citologia oncótica é recomendado para mulheres entre 25 e 64 anos e que já iniciaram atividade sexual. Antes dos 25 anos, prevalecem as infecções por HPV e as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente na maioria dos casos. Após os 65 anos, por outro lado, se a mulher tiver feito os exames preventivos regularmente, com resultados normais, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido dada a sua lenta evolução. A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame Papanicolau a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo de um ano. É importante destacar que a priorização de uma faixa etária não significa a impossibilidade da oferta do exame para as mulheres mais jovens ou mais velhas. Na prática assistencial, a anamnese adequada para reconhecimento dos fatores de risco envolvidos é fundamental para a indicação do exame de rastreamento[21].

Recentemente, o procedimento de avaliação molecular de detecção do HPV foi incorporado ao SUS como método de rastreamento do câncer de colo de útero[22]. As recomendações pela Febrasgo quanto ao teste de HPV como rastreio para câncer do colo do útero incluem a realização do teste em mulheres entre 25 e 64 anos. Uma vez que o HPV seja detectado, a citologia oncótica deve ser realizada. Quando detectado HPV do subtipo 16 e/ou 18, a colposcopia deve ser incorporada ao rastreio dessa paciente[23].

Figura 1. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando a genotipagem não estiver disponível ou quando os tipos de alto risco (outros que não os 16 e/ou 18) forem detectados[24]

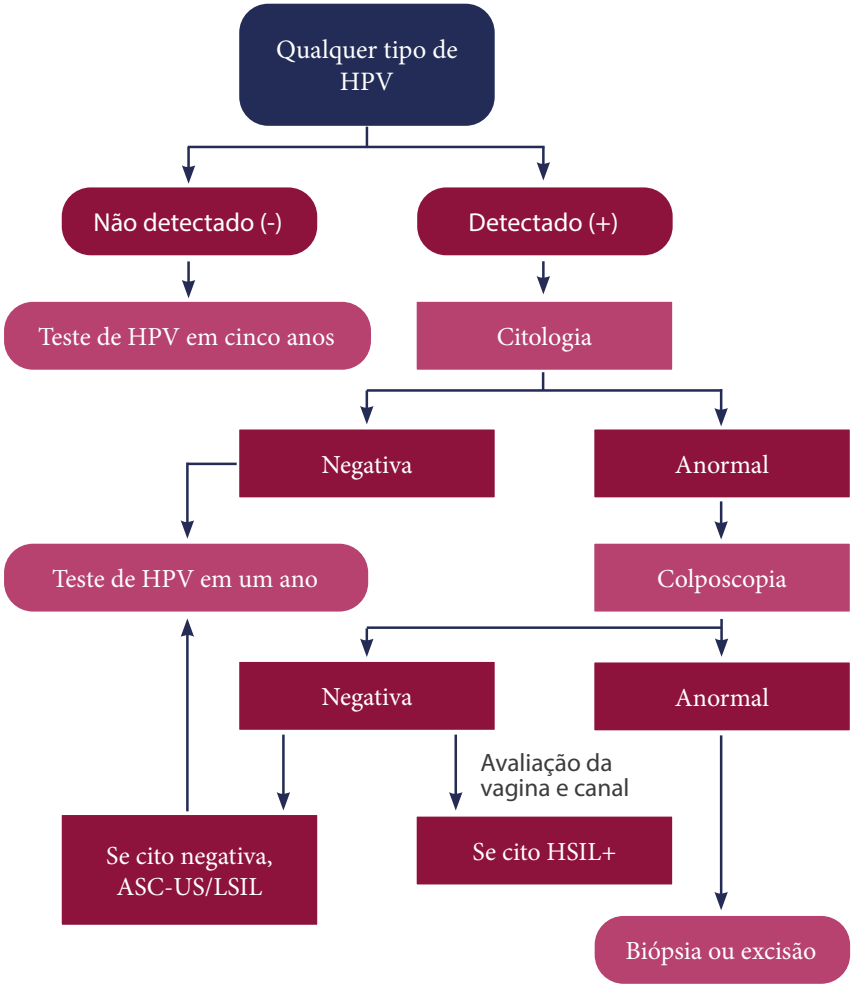
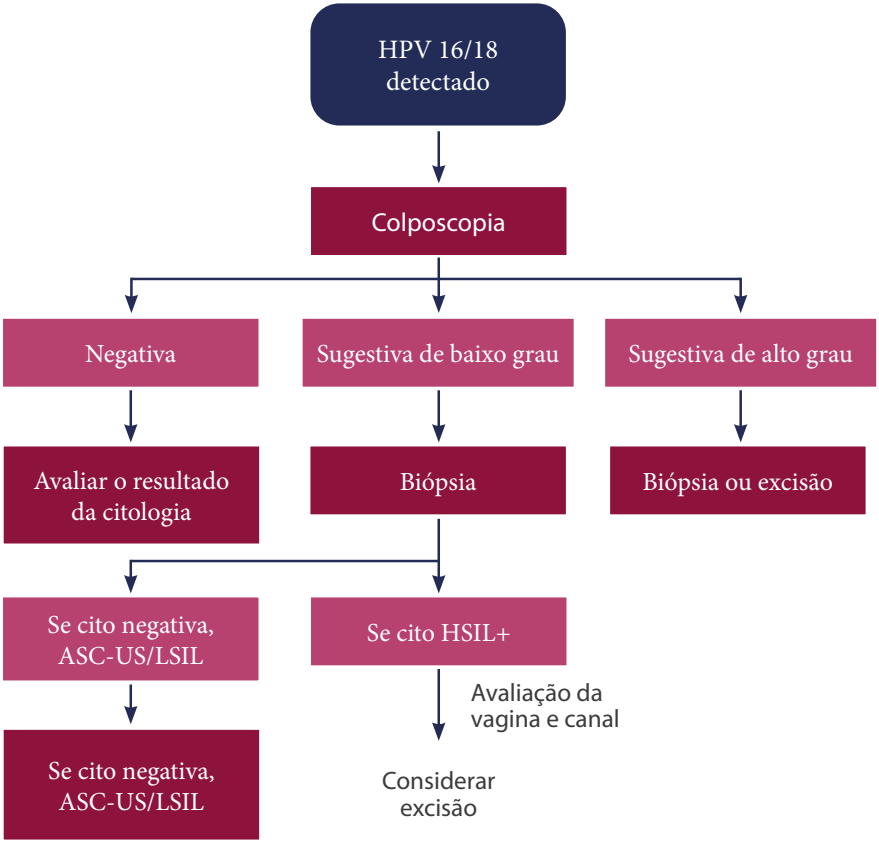


Figura 2. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando os tipos 16 e/ou 18 forem detectados[24]



O diagnóstico é baseado no resultado histopatológico da biópsia cervical. As mulheres com sintomas de câncer de colo uterino devem ser submetidas a exame pélvico, visualização do colo do útero e da mucosa vaginal e citologia cervical. A colposcopia e a biópsia devem ser realizadas em pacientes sintomáticas ou mulheres com citologia sugestiva de invasão sem lesões visíveis. Já a biópsia em cone é obrigatória quando há suspeita de malignidade clínica ou citológica não confirmada nas biópsias cervicais[8,22].

Estadiamento e fatores prognósticos

Os tumores cervicais podem ser estadiados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) ou pela Union for International Cancer Control (UICC), com a classificação TNM, sendo tradicionalmente determinados clinicamente pelo tamanho do tumor e grau de extensão pélvica[23]. Apesar das avaliações cirúrgica e radiológica agora fazerem parte do estadiamento, a FIGO continua utilizando o estadiamento clínico baseado no exame físico como uma opção. Para centros com recursos limitados, o estadiamento pode ser determinado clinicamente com base no exame físico, em um número limitado de procedimentos de diagnóstico endoscópico e em estudos de imagem.

No entanto, em 2018, a FIGO expandiu a lista de testes e procedimentos que podem ser usados na atribuição de estádio para incluir exames de imagem e patológicos quando disponíveis[23]. Além disso, as definições de estádio e do tamanho tumoral mudaram e as metástases dos linfonodos agora estão incluídas. Os resultados do câncer cervical dependem muito do tamanho do tumor e do envolvimento dos linfonodos, e essas mudanças visam a melhorar a capacidade do estádio de prever o prognóstico e, assim, planejar o tratamento.

Tabela 16. Estadiamento de carcinomas de colo uterino (FIGO 2018; AJCC 2017)

FIGO – estádios	Achados cirúrgicos/patológicos
Estádio I – Limitado ao colo (a extensão do corpo deve ser desprezada)	
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão < 5mm
IA1	Invasão estromal < 3mm de profundidade
IA2	Invasão estromal ≥ 3mm e < 5mm de profundidade
IB	Carcinoma invasivo com invasão ≥ 5mm (maior do que estágio IA), lesão limitada ao colo do útero
IB1	Carcinoma invasivo com invasão estromal ≥ 5mm e < 2cm na maior dimensão

IB2	Carcinoma invasivo ≥ 2cm e < 4cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo ≥ 4cm na maior dimensão
Estádio II – Invasão além do útero, mas não se estende para terço inferior da vagina ou para a parede pélvica	
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo < 4cm na maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo ≥ 4cm na maior dimensão
IIB	Envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
Estádio III – Acometimento do terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve nódulos linfáticos pélvicos e/ou para-aórticos	
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que se saiba ser devido a outra causa)
IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independentemente de tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástases para linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástases para linfonodos para-aórticos
Estádio IV – Extensão além da pélvis verdadeira ou envolvimento da mucosa da bexiga ou reto	
IVA	Invasão de bexiga e/ou mucosa intestinal (órgãos adjacentes)
IVB	Doença à distância

O contexto das mudanças é que, como a maioria dos casos de câncer cervical ocorre em países com poucos recursos, a FIGO estabeleceu um sistema de estadiamento clínico que poderia ser realizado por profissionais tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos. Esse inclui exame físico, testes radiográficos baratos (radiografia de tórax e pielograma intravenoso – PIV) e procedimentos diagnósticos básicos (exame sob anestesia, proctoscopia, cistoscopia e histeroscopia). No entanto, muitos médicos estavam utilizando modalidades de imagem radiológica avançadas, como tomografia computadorizada (TC), imagem por ressonância magnética (RNM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), para desenvolver planos de tratamento, embora não alterassem o estádio atribuído.

Por exemplo: pacientes com câncer cervical em estádio clínico IB1 com múltiplos nódulos pélvicos positivos detectados na TC não teriam seu estádio

alterado, mas seu tratamento teria mudado de provável cirurgia para quimiorradiação. Em esforço para levar em conta a ampla gama de métodos de avaliação que os médicos usam para determinar o tratamento ideal para pacientes com câncer cervical, o estadiamento FIGO 2018 permite imagens radiológicas avançadas e patologia confirmatória. Esse sistema ainda é considerado de estadiamento clínico, pois a cirurgia invasiva não é necessária para atribuir o estádio[25,26].

O estádio do tumor é determinado no momento do diagnóstico primário do câncer cervical e não é alterado, mesmo na recorrência. Essa convenção também se aplica a outros cânceres ginecológicos. O estadiamento preciso do câncer cervical antes do tratamento é fundamental, pois determina a terapia e o prognóstico. Além do estadiamento tumoral, outras variáveis são importantes na definição prognóstica do câncer de útero, tais como: tamanho do tumor, profundidade da invasão tumoral, invasão angiolinfática, status linfonodal, número de linfonodos acometidos e subtipo histológico[27].

AVALIAÇÃO PARA ESTADIAMENTO

Exame físico

Ginecológico: especular, bimanual com avaliação retovaginal por palpação e inspeção do tumor primário em útero, vagina e paramétrios.
Avaliação de metástase à distância: palpação de fossas supraclaviculares, palpação abdominal e ausculta pulmonar.

Exames de imagens

Imagem de tórax: tomografia de tórax preferencial quando disponível; na ausência, RX do tórax.
PET-CT oncológico: quando disponível, o PET-CT oncológico é recomendado para pacientes com estadiamento IB3 ou superior. Ele possui maior sensibilidade na avaliação linfonodal pélvica e paraórtica e pode oferecer informações relevantes, sobretudo quanto a campos de irradiação para tratamento definitivo[28,29].
Ressonância magnética do abdômen e da pelve: permite a avaliação do tamanho e da extensão tumoral, incluindo linfonodos e paramétrios, além de avaliar a via urinária. Quando disponível, é recomendada para estágios maior ou igual a IB, uma vez que a discrepância entre o estadiamento pélvico clínico versus patológico pode chegar a 47% nessas pacientes[30].
O PET-CT não substitui a avaliação da ressonância da pelve quanto à extensão

tumoral. A ressonância magnética oferece mais detalhes do que a tomografia computadorizada em termos de definição de estadiamento, tamanho da lesão primária e linfonodomegalia. No entanto, quando indisponível, a tomografia deve ser realizada[31,32].

Caso as imagens indiquem sítios de doença à distância, a confirmação por biópsia pode ser considerada. A histeroscopia, a cistoscopia e a retossigmoidoscopia podem ser utilizadas para avaliação complementar de áreas adjacentes, lesões suspeitas nesses exames devem ser biopsiadas[33].

4 – TRATAMENTO

Doença inicial (IA, IB1, IB2)

Mulheres com câncer cervical limitado ao útero apresentam doença em estádio inicial. O tratamento do câncer cervical em estádio inicial depende do estágio da doença.

a) Estádio IA1 – Biópsia em cone ou histerectomia extrafascial sem linfadenectomia

Se fatores de risco intermediário ou alto estiverem presentes, histerectomia radical modificada deve ser realizada[29]. O tratamento com conização cervical ou histerectomia extrafascial é limitado a mulheres com doença microinvasiva com invasão estromal ≤ 3mm de profundidade (estádio IA1) que não apresentam evidências de características de risco intermediário ou alto[29]. A conização geralmente é realizada como parte da avaliação diagnóstica e do procedimento de estadiamento do câncer cervical. A conização repetida é necessária se houver margem positiva. A histerectomia extrafascial, também conhecida como histerectomia simples, envolve a remoção do útero e do colo do útero, mas não dos paramétrios ou mais do que a margem superior da vagina. A histerectomia vaginal é a abordagem preferida. Como as pacientes candidatas a esses procedimentos, por definição, apresentam baixo risco de envolvimento de linfonodos, a linfadenectomia pélvica não é indicada.

b) Estádios IA2 e IB1 – Histerectomia radical modificada ou histerectomia simples com linfonodo sentinela ou linfadenectomia

A histerectomia radical modificada inclui a remoção do útero, do colo do útero, do quarto superior da vagina e dos paramétrios. Em uma série retrospectiva de 1.253 mulheres tratadas com histerectomia radical modificada, a taxa de recorrência em 12 anos de acompanhamento foi: estádio IA (0,1% – um de 104) e IB1 (5% – 40 de 762)[34].

A linfadenectomia pélvica é realizada no momento da histerectomia radical. A linfadenectomia para-aórtica é realizada se os nódulos pélvicos forem suspeitos de doença metastática. Embora os dados sejam limitados, alguns centros substituíram a linfadenectomia pela avaliação do linfonodo sentinela. As metástases ovarianas são menos comuns com histologia de células escamosas do que o adenocarcinoma (0,8 *versus* 5% em uma série)[35]. Assim, os ovários são tipicamente preservados em mulheres com histologia escamosa e mais comumente removidos naquelas com adenocarcinoma.

Apresentado na ASCO 2023, o estudo de fase III randomizado de não inferioridade SHAPE comparou histerectomia radical versus histerectomia simples, ambos os braços associados à dissecção linfonodal ou à pesquisa de linfonodo sentinela, em portadoras de câncer de colo de útero nos estádios IA2 ou IB1, com menos de 10mm de invasão estromal ou com menos de 50% de invasão estromal pela RM, e tumor ≤ 2cm. Esse estudo conseguiu demonstrar não inferioridade da histerectomia simples, com recorrência pélvica em três anos de 2,5% no braço da histerectomia simples e de 2,1% no braço da histerectomia radical, com menos complicações urológicas cirúrgicas e melhor qualidade de vida e saúde sexual no braço da histerectomia simples[36], tornando-se o novo padrão de tratamento para as pacientes com essas caraterísticas.

c) Estádio IB2 – Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica

Pacientes com câncer cervical em estádio IB2 devem ser submetidas à histerectomia radical, que inclui a remoção de mais tecido vaginal (até a metade superior) e tecido parametrial, além de avaliação linfonodal. A ressecção adicional de tecido, em comparação com a histerectomia radical modificada, é realizada nessas pacientes devido ao mau prognóstico geral com doença em estádio IB2. No estudo retrospectivo citado acima, o estádio IB2 foi fator de risco independente para mau prognóstico (HR 2,4; IC 95%; 1,4-4,1) e aumentou a taxa de recorrência da doença (14% – 11 de 78 pacientes)[34].

d) Alternativa cirúrgica

Para algumas pacientes, uma alternativa cirúrgica além da abordagem acima é razoável. Esse grupo inclui:

Mulheres que desejam preservar a fertilidade: mulheres com doença em estádio inicial (estádio IA1 com invasão angiolinfática, IA2 e IB1) com baixo risco de recorrência do câncer (ou seja, tamanho da lesão ≤ 2cm; sem metástases em linfonodos) são consideradas potenciais candidatas para cirurgia de preservação da fertilidade. As opções cirúrgicas incluem conização e traquelectomia[29].

Mulheres que não são candidatas à cirurgia devido ao mau estado funcional: mulheres que não são candidatas à cirurgia para tratamento devem receber radioterapia primária (RT). Alguns especialistas preferem tratar essas pacientes concomitantemente com quimioterapia (quimiorradiação) se elas forem candidatas à quimioterapia[37].

e) Adjuvância e estratificação de risco

Para mulheres com câncer cervical em estádio inicial tratadas com abordagem cirúrgica primária, a terapia adjuvante deve ser administrada se os achados patológicos finais sugerirem que há risco de recorrência da doença. Ela é recomendada para pacientes com risco intermediário ou alto de recorrência.

Doença com risco intermediário

Os critérios patológicos (critérios de Sedlis) para classificação de risco dos tumores intermediário incluem[38]:

- Presença de invasão linfovascular mais invasão estromal cervical profunda de um terço e tumor de qualquer tamanho;
- Presença de invasão linfovascular mais invasão do estroma de um terço médio e tamanho do tumor > 2cm;
- Presença de invasão linfovascular mais invasão estromal superficial de um terço e tamanho do tumor > 5cm;
- Sem invasão linfovascular, mas invasão estromal profunda ou média de um terço e tamanho do tumor > 4cm.

Os riscos de recorrência e morte na presença desses fatores são de até 30% após a cirurgia sozinha[38,39]. O estudo GOG 92 estratificou pacientes por variáveis de risco de recorrência para tratamento adjuvante com radiação pélvica total ou apenas observação. A radioterapia foi associada a 15% de recorrência em comparação com 28% nas pacientes que foram randomizadas para nenhum tratamento adicional (HR 0,53; p<0,08) sem melhora na sobrevida global (SG) (HR 0,70; 90% CI; 0,45-1,05; p= 0.074)[38].

Alguns autores recomendam quimioirradiação para esse subgrupo de pacientes, baseados nos achados de análise retrospectiva com 129 pacientes com doença de risco intermediário tratadas ao longo de 13 anos, na qual se comparou pacientes tratadas com quimiorradiação à base de platina (n=89) ou RT sozinha (n=40)[25]. Em comparação com a RT sozinha, a quimiorradiação resultou em taxa de recorrência mais baixa (9% *versus* 23%, p=0,049) e tendência de melhora da sobrevida livre de progressão (SLP) em cinco anos (90% *versus* 78%; HR 2,82; 95% CI; 0,99-8,02)[40].

Os benefícios e os riscos da quimiorradiação após a histerectomia devem ser cuidadosamente discutidos. As pacientes elegíveis devem ser incentivadas a participar de ensaios clínicos.

Doença de alto risco

Os critérios patológicos (critérios de Peters) para definir mulheres de alto risco são:

- Linfonodos positivos;
- Invasão parametrial;
- Margens cirúrgicas positivas.

Para a paciente ser classificada como alto risco, basta apresentar um dos critérios acima. Esse subgrupo possui risco de recorrência de aproximadamente 40% e risco de mortalidade de 50%, caso não tenha tratamento adjuvante. O tratamento padrão nas pacientes de alto risco é quimioterapia com platina concomitante à radioterapia[41,42].

Os benefícios da quimioirradiação adjuvante foram mostrados no estudo GOG109. Nele, 268 mulheres com doença de alto risco submetidas à histerectomia para câncer cervical foram designadas aleatoriamente para tratamento com RT (49,3Gy em 29 frações para o campo pélvico padrão) com ou sem quimioterapia concomitante (quatro ciclos de cisplatina 70mg/m^2 no dia 1, mais FU 1.000mg/m^2 por dia por infusão contínua para quatro dias, a cada

três semanas). No grupo radioterapia exclusiva, observou-se SLP mais baixa em quatro anos (63% *versus* 80%; HR 2,01; p=0,003) e menor SG (71% *versus* 81 %; HR 1,96; p=0,007)[42].

Embora os estudos com quimioirradiação tenham utilizado cisplatina e fluorouracil (FU) concomitantes em combinação com RT, geralmente utiliza-se a cisplatina monodroga concomitante à RT, uma vez que esse esquema é utilizado como tratamento padrão para o câncer cervical localmente avançado e está associado a menos morbidade do que a cisplatina associada ao FU[37].

Doença localmente avançada (IB3, II, III e IVA)

O câncer cervical localmente avançado engloba os estádios de IB3 a IVA. Esse subgrupo possui maior taxa de recorrência e pior sobrevida quando comparado aos estádios iniciais. Sem tratamento adjuvante, a taxa de recidiva nessas pacientes é de pelo menos 30%, e as taxas de sobrevida em cinco anos variam de 80% para a doença em estádio IB3 a 30% para doença em estádio III[39-43].

a) Avaliação pré-tratamento

Todas as mulheres com câncer cervical devem ser avaliadas quanto ao status linfonodal[23]. Para mulheres com doença localmente avançada em especial, faz-se necessária tomografia por tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) antes do tratamento. A avaliação quanto à extensão da doença e à identificação de metástases linfonodais são fundamentais para estimar-se o prognóstico pré e pós-tratamento e para o planejamento terapêutico radioterápico[44-46].

Qualquer obstrução do trato urinário deve ser corrigida antes do tratamento do câncer, especialmente em pacientes que são candidatas à quimiorradioterapia primária. Em um estudo retrospectivo realizado pelo Gynecologic Oncology Group envolvendo 539 mulheres com câncer cervical em estádio III (44% delas com hidronefrose) tratadas com quimiorradioterapia, as mulheres que receberam tratamento para obstrução ureteral tiveram SLP e SG medianas significativamente maiores do que as com obstrução não tratada (SLP: 18 *versus* 10 meses; SG: 34 *versus* 17 meses)[47].

b) Quimioterapia concomitante à radioterapia

A quimioterapia (QT) concomitante à radioterapia (RT) seguida por braquiterapia tem sido o tratamento padrão para o carcinoma cervical localmente avançado há quase duas décadas. No entanto, na ESMO 2023, foram apresentados dados de dois estudos importantes e com desfechos positivos no cenário localmente avançado[48,49]. O estudo INTERLACE demonstrou benefício da QT curta de indução com carboplatina AUC 2 associada ao paclitaxel 80mg/m2, ambos semanais por seis semanas, seguida de radioterapia concomitante à

quimioterapia com cisplatina semanal e braquiterapia, com ganho significativo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, quando comparada com a do tratamento padrão de radioterapia concomitante à quimioterapia com cisplatina semanal e braquiterapia. O INTERLACE incluiu 500 pacientes com tumores IB1 ou IB2 (antigo IB1, FIGO 2008), ambos com linfonodos positivos, ou IB3 (antigo IB2, FIGO 2008), II, IIIB ou IVA, sendo que mais de 40% das pacientes tinham linfonodo positivo e 77% eram FIGO II. Com mediana de seguimento de 64 meses, o estudo foi positivo em ambos os seus desfechos primários de sobrevida livre de progressão em cinco anos (73% versus 64%; HR: 0,65; IC de 95%; 0,46-0,91; p=0,013) e SG em cinco anos (80% versus 72%; HR: 0,61; IC de 95%; 0,40-0,91; p=0,04)[48].

O segundo estudo de relevância no cenário localmente avançado, também apresentado na ESMO 2023, foi o estudo de fase III KEYNOTE-A18, que incluiu 1.060 pacientes randomizadas para receber radioterapia concomitante com cisplatina semanal e braquiterapia associada ao pembrolizumabe 200mg a cada três semanas por cinco ciclos, seguido de pembrolizumabe adjuvante 400mg a cada seis semanas por mais 15 ciclos versus o mesmo esquema de tratamento padrão com radioterapia concomitante à cisplatina semanal e braquiterapia associada a placebo. Esse estudo incluiu pacientes com câncer de colo de útero em estádio IB2-IIB com linfonodos positivos ou estádio III-IVA independentemente do status linfonodal (um grupo de pacientes com doença mais avançada quando comparado ao estudo INTERLACE). Com seguimento mediano de 17,9 meses, foi demonstrado aumento de sobrevida livre de progressão em dois anos, desfecho primário do estudo (67,8% *versus* 57,3%; HR: 0,70; IC de 95%; 0,55-0,89; p=0,0020). Os dados de sobrevida global ainda não são maduros[49]. Em 29 de abril de 2024, a Anvisa aprovou a combinação de pembrolizumabe com platina e radioterapia para pacientes com estádio III e IV FIGO 2014.

A cirurgia para pacientes com estádios localmente avançados não é realizada de rotina. Nesses casos, a cirurgia provavelmente não será curativa. Além disso, essas pacientes geralmente requerem tratamento adjuvante, que, quando combinado à cirurgia radical, está associado a uma alta incidência de morbidade[50-54].

Protocolo padrão

O tratamento padrão consiste em RT externa concomitante à QT com cisplatina, 40 mg/m²/semana, por seis semanas (iniciando no D1 da RT externa), associada à braquiterapia[53,55].

A cisplatina isolada administrada com RT atinge resultados semelhantes à cisplatina associada ao 5-FU e tem um melhor perfil de toxicidade. Um ensaio clínico com 155 mulheres com câncer cervical em estádio IIB a IVA randomizou aleatoriamente as pacientes para receberem radioterapia com cisplatina ou radioterapia com cisplatina e 5-FU. Com seguimento de 39 meses, o tratamento com cisplatina

resultou em maior taxa de conclusão de tratamento (71% *versus* 60%), melhor perfil de toxicidade hematológica (grau 3/4) (26% *versus* 43%), taxa de resposta completa semelhante (91% em ambos os braços) e SG em quatro anos semelhantes (67 *versus* 70%), quando comparado com o braço com cisplatina e 5-FU[55].

c) Quimioterapia de consolidação/adjuvante

O estudo Outback randomizou 926 pacientes para tratamento com quimiorradioterapia (RT externa associada à cisplatina semanal e braquiterapia) ou quimiorradioterapia seguida de carboplatina AUC5 e paclitaxel 155mg/m² a cada três semanas por quatro ciclos. Esse estudo não conseguiu demonstrar benefício da QT adjuvante, nem em SLP nem em SG, reforçando que o tratamento padrão do câncer de colo de útero localmente avançado continua sendo, nesse momento, a radioterapia concomitante à cisplatina semanal[56].

d) Pacientes com contraindicações para a cisplatina

A cisplatina está associada a toxicidades significativas, incluindo riscos de neuropatia crônica e insuficiência renal. Pacientes com comorbidades crônicas ou persistentes possuem maior risco de complicações. O tratamento para essas pacientes pode ser realizado com carboplatina administrada semanalmente da dose AUC2[57].

É importante salientar que as pacientes que apresentam disfunção orgânica aguda secundária ao câncer cervical localmente avançado devem ser investigadas para uma etiologia potencialmente reversível. Para pacientes com câncer cervical avançado, isso mais frequentemente se apresenta como insuficiência renal aguda devido à hidronefrose relacionada ao tumor. Essas pacientes podem apresentar normalização da função renal após a colocação de um *stent* ureteral ou nefrostomia. Após a normalização da função renal, essas pacientes devem receber quimiorradiação primária com cisplatina.

e) Radioterapia

Para a maioria das mulheres, a RT (em conjunto com a QT) é aplicada na pelve por meio de feixe de RT externa (EBRT). A braquiterapia cervical também é administrada em um esforço para maximizar o controle local.

f) Papel da braquiterapia

A braquiterapia é a aplicação local de radiação no colo do útero e na vagina. É um componente essencial do tratamento para o câncer cervical localmente avançado e permite uma dose mais alta de RT no colo do útero, poupando o tecido normal circundante[57].

g) Tratamento dos linfonodos para-aórticos

Mulheres com envolvimento de linfonodos para-aórticos possuem um pior prognóstico. A taxa de sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 40%[58].

Apesar de não haver dados robustos, é prática de rotina tratar essas pacientes com RT de campo estendido. Isso envolve estender a borda do campo pélvico superior ao nível do espaço do disco T12 a L1, a fim de incluir os nódulos para-aórticos. No maior estudo, o Gynecologic Oncology Group selecionou 95 mulheres com metástases para linfonodos para-aórticos confirmados histologicamente e as tratou com QTRT concomitante, usando RT de campo estendido, e relatou os seguintes resultados: SG e SLP em três anos foram de 39% e 34%, taxa de toxicidade gastrointestinal de grau 3 ou superior foi de 19% e taxa de morbidade tardia em quatro anos foi de 14%[59].

Doença metastática

Embora incomum no diagnóstico inicial, a doença metastática se desenvolverá em 15% a 61% das mulheres com câncer cervical, geralmente nos primeiros dois anos após a conclusão do tratamento[60,61]. Na maioria dos casos, o câncer cervical metastático não tem cura. No entanto, para algumas pacientes que apresentam doença recorrente na pelve (recorrência locorregional) ou com doença metastática à distância limitada, o tratamento cirúrgico é potencialmente curativo.

a) Recorrência local

Para mulheres que apresentam recidiva local restrita ao colo do útero ou à vagina, o tratamento direcionado ao local da recorrência pode ser realizado com intenção curativa. As opções incluem histerectomia ou exenteração pélvica em pacientes que receberam RT anterior ou RT naquelas que não receberam RT ou não são candidatas à cirurgia. A escolha depende do tratamento prévio da paciente.

Pacientes que já foram tratadas com RT e que não são candidatas à ressecção cirúrgica devem receber quimioterapia. A abordagem dessas pacientes é idêntica ao tratamento de mulheres com doença metastática[29,62].

b) Metástase à distância – primeira linha

Recentemente, os dados do estudo Keynote 826 mudaram o tratamento padrão de quimioterapia no cenário metastático para pacientes com câncer de colo uterino em primeira linha. Nele, a adição de imunoterapia à quimioterapia baseada em platina demonstrou ganho tanto em SLP quanto em SG na população *intention-to-treat*.

No ensaio clínico de fase III do Keynote 826, pacientes com câncer de colo de útero persistente, recidivado ou metastático sem tratamento sistêmico prévio foram randomizadas entre pembrolizumabe ou placebo associados à quimioterapia (paclitaxel com cisplatina ou carboplatina) por até seis ciclos, combinada ou não ao bevacizumabe. A população incluída, em sua maioria, apresentava doença de histologia escamosa. Aproximadamente 10% das pacientes apresentavam PDL-1 CPS < 1 e 75% dos casos haviam recebido

anteriormente tratamento com radioterapia ou quimioirradiação. Pouco mais de 60% das pacientes receberam tratamento com bevacizumabe durante o estudo. A adição de pembrolizumabe aumentou tanto a SLP na população ITT (10,4 *versus* 8,2 meses; HR=0,65; IC de 95%: 0,53-0,79; p<0,001) como a SG em 50,4% *versus* 40,4% (HR=0,67; IC de 95%; 0,54-0,84; p<0,001).

As taxas de resposta objetiva foram de 66% e 51%, respectivamente. Na análise de subgrupos, os benefícios foram semelhantes entre a população geral e aqueles com ligante de morte celular programada 1 (PDL-1) positivo, subgrupo com CPS ≥ 1 e CPS ≥ 10. A população com CPS < 1 não se beneficiou da combinação, porém o número pequeno de pacientes em cada braço (< 35) limita a conclusão da ineficácia nessa subpopulação. Com base nesse estudo, o FDA aprovou o imunoterápico pembrolizumabe em combinação à quimioterapia associada ou não ao bevacizumabe para o tratamento do câncer de colo uterino persistente, recidivado ou metastático com expressão de PDL-1 ≥ 1 pelo escore combinado positivo (CPS)[63].

Apesar do benefício da adição do pembrolizumabe à quimioterapia, na falta de acesso a essa droga, o tratamento de escolha a ser realizado é a quimioterapia baseada em platina associada ao bevacizumabe. O ensaio clínico GOG 240 investigou a adição de bevacizumabe à quimioterapia no câncer de colo de útero metastático. Nele, 452 mulheres com carcinoma cervical metastático, persistente ou recorrente foram randomizadas para receber QT com ou sem bevacizumabe, 15mg/kg. Os esquemas de QT incluíram cisplatina (50mg/m^2) com paclitaxel (135mg/m^2-175mg/m^2) no D1 ou topotecano (0,75mg/m^2) do D1 ao D3 com paclitaxel (175mg/m^2) no D1, a cada três semanas.

O uso de bevacizumabe resultou no aumento da SG mediana em 3,5 meses (16,8 *versus* 13,3 meses; HR 0,77; IC 95%; 0,62-0,995), no aumento de SLP (8,2 *versus* 5,9 meses; HR 0,67; IC 95%; 0,54-0,82) e no aumento da taxa de resposta (48% *versus* 36%; p=0,008), quando comparado à quimioterapia isolada. Nesse mesmo estudo, a combinação de topotecano e paclitaxel (com ou sem bevacizumabe) foi associada a maior risco de progressão (HR 1,39; IC 95%; 1,09-1,77) sem diferença no risco de morte (HR 1,20; IC 95%; 0,82-1,76). em comparação ao regime de cisplatina e paclitaxel (com ou sem bevacizumabe)[64,65].

Embora o bevacizumabe tenha demonstrado benefício de SG em pacientes com doença avançada, seu custo é proibitivo quando consideramos que a maioria dos diagnósticos de neoplasias cervicais ocorrem em países sem recursos. É improvável que a droga melhore os resultados do câncer de colo de útero globalmente, a menos que se torne mais acessível[66].

Uso alternativo da carboplatina

A carboplatina associada ao paclitaxel é uma alternativa razoável à associação de cisplatina com paclitaxel no tratamento de mulheres com câncer cervical metastático, particularmente naquelas que não são candidatas à cisplatina e para pacientes previamente tratadas com radioterapia concomitante à quimioterapia baseada em cisplatina.

O ensaio do Japanese Clinical Oncology Group 0505 (JCOG0505) incluiu 253 pacientes com câncer de colo de útero metastático ou recorrente com no máximo uma terapia prévia contendo platina e sem tratamento prévio contendo taxano. O estudo randomizou as pacientes para cisplatina e paclitaxel ou carboplatina e paclitaxel, mostrando não inferioridade do esquema contendo carboplatina em relação à cisplatina (HR 0,994; 90% CI; 0,79-1,25, p=0,032 para não inferioridade), com SG mediana de 18,3 meses para esquema contendo cisplatina *versus* 17,5 meses para esquema contendo carboplatina. No entanto, entre as mulheres que não haviam recebido tratamento prévio com esquema baseado em cisplatina, a SG foi menor com o esquema contendo carboplatina e paclitaxel (13 *versus* 23,2 meses; HR 1,571; 95% CI; 1,06-2,32)[67].

c) Metástase à distância – segunda linha

Para pacientes com progressão após o tratamento de primeira linha, o tratamento padrão até 2021 baseava-se em terapia sistêmica com agente único. Drogas potencialmente ativas nesse cenário seriam o paclitaxel[67-69], o irinotecano[70], a vinorelbina[71] e o pemetrexede[72,73]. É importante enfatizar que esses agentes possuem mínima atividade na doença recorrente ou persistente em área anteriormente irradiada[68-75].

O estudo de fase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 randomizou pacientes com progressão da doença após quimioterapia à base de platina para cemiplimabe (350mg a cada três semanas) ou quimioterapia à escolha do investigador. O cemiplimabe aumentou a SG (12 *versus* 8,5 meses; HR 0,69; IC 95%; 0,56-0,84), bem como as taxas de resposta objetiva (16% *versus* 6 %), quando comparado ao braço da quimioterapia em agente único[76].

O pembrolizumabe também é uma opção nesse cenário. O estudo de fase II Keynote 158 incluiu 98 pacientes com câncer de colo de útero que haviam progredido a pelo menos uma linha prévia de QT baseada em platina e que receberam pembrolizumabe na dose de 200mg EV a cada três semanas. Houve respondedoras apenas no grupo de pacientes PDL-1 positivo (n=82), com taxa de resposta de 15% e com duração de resposta ainda não atingida após 10,2 meses[77]. Com base nesse estudo, o FDA aprovou em 12 de junho de 2018 o uso do anticorpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumabe para o tratamento do câncer de colo uterino recorrente ou metastático com expressão de PDL-1 após progressão à quimioterapia baseada em platina.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. World Health Organization: Geneva, 2018. [Internet] Acessado em: 2018 abr 25. Disponível em: <www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en>.

2. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Atlas da Mortalidade. [Internet] Acessado em: 2021 jun 15. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb>.

3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.

4. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013;382:889-99.

5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.

6. Almonte M, Albero G, Molano M et al. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Vaccine. 2008;26(suppl.11):L16-L36.

7. Bychkovsky BL, Ferreyra ME, Strasser-Weippl K et al. Cervical cancer control in Latin America: a call to action. Cancer. 2016;122:502-14.

8. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A et al. Cervical cancer. Lancet. 2019;393:169-82.

9. Small Jr. W, Bacon MA, Bajaj A et al. Cervical cancer: a global health crisis. Cancer. 2017;123:2404-12.

10. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. National Cancer Institute: Bethesda (MD, USA), 2007.

11. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890-907.

12. Hall MT, Simms KT, Lew JB et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: example from Australia. PLoS One. 2018;13:e0185332.

13. Brotherton JML, Fridman M, May CL et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet. 2011;377:2085-92.

14. Drolet M, Bénard É, Boily MC et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15:565-80.

15. Nogueira-Rodrigues A. HPV vaccination in Latin America: global challenges and feasible solutions. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:e45-e52.

16. Gardasil®. [Bula]. São Paulo: Laboratório Merck Sharp & Dohme. [Internet] Acesso em: 10 jun 2024. Disponível em: <consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GARDASIL>.

17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524-32.

18. Stapley S, Hamilton W. Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer. Fam Pract. 2011;28:592-8.

19. Lim AW, Ramirez AJ, Hamilton W et al. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. Br J Gen Pract. 2014;64:e602-10.

20. Sivaram S, Majumdar G, Perin D et al. Population-based cancer screening programmes in low-income and middle-income countries: regional consultation of the International Cancer Screening Network in India. Lancet Oncol. 2018;19:e113-22.

21. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca, 2016.

22. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Cancer Council: Sydney, 2016.

23. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. 2019;145:129-35.

24. Carvalho CF, Teixeira JC, Bragança JF et al. Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV: atualizações na recomendação. Femina. 2022;50(4):200-7.

25. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):107-8.

26. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.

27. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. Int J Gynecol Cancer. 2000;10:305-12.

28. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: results of ACRIN6671/GOG0233 trial. Gynecol Oncol. 2016;142(3):413-9.

29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Acessado em: 2021 jun 15. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf>.

30. Qin Y, Peng Z, Lou J et al. Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIB: a retrospective analysis of 818 patients. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(5):542-4.

31. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation – ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. Radiology. 2007;245(2):491-8.

32. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. J Clin Oncol. 2006;24(36):5687-94.

33. Frumovitz, M. Invasive cervical cancer: staging and evaluation of lymph nodes. UpToDate. [Internet] Acesso em: 30 abr 2024. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-staging-and-evaluation-of-lymph-node>.

34. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2010 Apr;30(3):294-8.

35. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2006 May;101(2):234-7.

36. Plante M, Kwon JS, Ferguson S et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. N Engl J Med. 2024;390(9):819-29.

37. Straughn MJ, Yashar C. Management of early-stage cervical cancer, 2021. [Internet] Disponível em: <www.uptodate.com/contents/management-of-early-stage-cervical-cancer>.

38. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1999; 73:177.

39. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):169-76.

40. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. Int J Gynecol Cancer. 2013 Mar;23(3):567-75.

41. Rogers L, Siu SS, Luesley D et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5(5):CD007583.

42. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1606-13.

43. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1990 Sep;38(3):352-7.

44. Loft A, Berthelsen AK, Roed H et. al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 2007 Jul;106(1):29-34.

45. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005 Apr;97(1):183-91.

46. Atri M, Zhang Z, Dehdashit F et.al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: results of ACRIN6671/GOG0233 trial. Gynecol Oncol. 2016 Sep;142(3):413-9.

47. Rose PG, Ali S, Whitney CW et al. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010 May;117(2):270-5.

48. Bardia A. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2–) breast cancer (BC): primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial. Ann Oncol. 2023;34(suppl.2):S1254-S1335.

49. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341-50.

50. Yessaian A, Magistris A, Burger RA et al. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2004 Jul;94(1):61-6.

51. Yamashita H, Okuma K, Kawana K et al. Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. Am J Clin Oncol. 2010 Dec;33(6):583-6.

52. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;2010(1):CD008285.

53. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):506-13.

54. Fachini AMD, Zuliani AC, Sarian LO et al. Long-term outcomes of concomitant cisplatin plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage IIIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. Gynecol Oncol. 2021 Feb;160(2):379-83.

55. Kim YS, Shin SS, Nam JH et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008 Jan;108(1):195-200.

56. Mileshkin LR, Moore KN, Barnes E et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: the randomized phase III OUTBACK trial. J Clin Oncol. 2021;39S:ASCO#LBA3.

57. Straughn MJ, Yashar C. Management of locally advanced cervical cancer. 2021. UpToDate. [Internet] Acessado em: 16 mai 2022. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/management-of-locally-advanced-cervical-cancer>.

58. Macdonald OK, Chen J, Dodson M et al. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. Am J Clin Oncol. 2009 Aug;32(4):411-6.

59. Varia MA, Bundy BN, Deppe G et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Dec 1;42(5):1015-23.

60. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute: Bethesda (MD, USA), 2006.

61. National Cancer Institute (NIH). Surveillance, epidemiology, and end results. SEER registry data, 2000 to 2004. [Internet] Acessado em: 2021 jun 15. Disponível em: <http://seer.cancer.gov>.

62. Wright JD. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. 2021. UpToDate [Internet] Acessado em: 16 mai 2022. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer>.

63. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-67.

64. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43.

65. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1654-63.

66. Gyawali B, Iddawela M. Bevacizumab in advanced cervical cancer: issues and challenges for low- and middle-income countries. J Glob Oncol. 2016 Jul 27;3(2):93-7.

67. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2129-35.

68. McGuire WP, Blessing JA, Moore D et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1996 Mar;14(3):792-5.

69. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2001 Mar 1;19(5):1275-8.

70. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs. 1997 Aug;8(7):657-61.

71. Lhommé C, Fumoleau P, Fargeot P et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer/Early Clinical Studies Group phase II trial of first-line irinotecan in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3136-42.

72. Muggia FM, Blessing JA, Method M et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Feb;92(2):639-43.

73. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2008 Jul;110(1):65-70.

74. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):61-6.

75. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. Cancer J. Sep-Oct 2003;9(5):425-32.

76. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-55.

77. Chung HC, Ros W, Delord JP et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1470-8.

Câncer de endométrio

Sarcomas uterinos

Câncer de vulva

Câncer de vagina

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Câncer de ovário

Tumores ovarianos malignos raros

Câncer de colo de útero