

Câncer do Colo Uterino: Tratamento

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Cancerologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Fernandes Jr AS, Lima AAPR, Lima EM, Horta HL,
Coutinho LFP, Sallum LFTA, Derchain SFM, Sarian
LOZ, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou os seguintes descritores (MeSH terms): *Uterine Cervical Neoplasm, Cervical Intraepithelial Neoplasm, Neoplasm Staging, Carcinoma, Squamous Cell, Adenocarcinoma, Antineoplastic Combined Chemotherapy, Antineoplastic Agents, Cisplatin, Neoadjuvant Therapy, Radiotherapy, Adjuvant, Brachytherapy, Hysterectomy, Conization, Lymph Node Excision, Laparoscopy, Pelvic Exenteration, Neoplasm Recurrence, Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography*. Para análise crítica dos artigos de ensaios clínicos utilizou-se a escala de JADAD¹ (D).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Recomendação da melhor evidência científica para o tratamento do câncer do colo uterino.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino ocorre em cerca de meio milhão de mulheres a cada ano no mundo, sendo mais frequentemente diagnosticado na quinta década de vida. No ano de 2008, estima-se uma incidência de 19/100.000 mulheres, no Brasil, correspondendo a 18.680 casos novos/ano, evidenciando, portanto, uma redução, comparativamente ao ano de 2006 (20,3/100.000 mulheres)²(D). O câncer cervical é uma doença evitável e de evolução lenta, com longo período desde o desenvolvimento das lesões precursoras ao aparecimento do câncer. A sua prevenção é potencialmente eficaz, pois existem diversas formas de intervenção no combate às múltiplas manifestações da doença³(C). Porém, apesar da eficácia dos programas de controle de câncer cérvico uterino em muitos centros, o carcinoma cervical mantém-se como uma doença de alta prevalência, incidência e mortalidade. Nos Estados Unidos, estima-se 11.070 novos casos, com 3.870 mortes em 2008 e, em todo o mundo, a cada ano, meio milhão de mulheres são acometidas por câncer de colo uterino, sendo que destas cerca de 50% morrem pela doença^{4,5}(D).

Com relação à classificação histológica, aproximadamente 90% a 93% dos cânceres cervicais são de células escamosas e de 7% a 10% representadas pelo adenocarcinoma. Mais de 80% dos cânceres invasores do colo do útero ocorrem como evolução de uma neoplasia intraepitelial escamosa (NIC) ou glandular (adenocarcinoma *in situ*) cervical anterior. Esta evolução é lenta, na maioria das vezes, sendo que 30% a 70% das lesões *in situ* não tratadas evoluem para câncer num período de 10 a 12 anos, entretanto, aproximadamente 10% podem progredir rapidamente num período menor que um ano. Em países mais desenvolvidos, a incidência relativa dos adenocarcinomas tem aumentado, provavelmente pela maior eficiência dos programas de controle em detectar lesões escamosas precursoras. Os carcinomas adenoescamosos e de pequenas células são relativamente raros. Ocasionalmente são descritos sarcomas, linfomas, melanomas e outros tumores primários ou metastáticos no colo uterino⁴(D).

1. QUAIS FATORES ESTÃO RELACIONADOS AO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO?

O prognóstico do câncer do colo do útero depende basicamente do estadió clínico no momento do diagnóstico. A sobrevida em cinco anos é de quase 100% para pacientes com doença em estadió IA e entre 70% a 85% para pacientes com doença em estadió IB1 ou IIA de pequeno volume. Nas mulheres com doença estadió I e IIA tratadas com cirurgia, os fatores associados a um pior prognóstico, além da invasão linfonodal, incluem grande volume tumoral, invasão estromal, envolvimento do espaço linfovascular e extensão da doença para margens vaginais e parametriaes. O volume tumoral está associado tanto à presença de doença extrapélvica quanto à recidiva central após tratamento. Observa-se que a taxa de recidiva do câncer cervical apresenta-se entre 10% a 20% para os estádios IB a IIA e de 50% a 70% nos casos localmente avançados (estádios IIB a IVA)^(B).

Outro fator prognóstico importante é o tipo histológico (carcinoma adenoescamoso e carcinoma de células pequenas com padrão neuroendócrino). Mulheres portadoras do HIV+ com baixa contagem de células CD4 também têm pior prognóstico, inclusive quando em estádios iniciais. A sobrevida para doença mais avançada varia muito e é influenciada por fatores como volume da doença, invasão linfonodal, idade da paciente, anemia e comorbidade^(B).

Recomendação

Os principais fatores que devem ser considerados, ao se abordar o prognóstico da doença, incluem, além da invasão linfonodal, o

volume tumoral, invasão estromal, envolvimento do espaço linfovascular e extensão da doença para margens vaginais e parametriaes^(B).

2. COMO DEVE SER REALIZADO O DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA DE COLO UTERINO?

O diagnóstico do carcinoma de colo uterino baseia-se em dados de anamnese e exame físico, além de exame de citologia oncológica cervicovaginal, colposcopia e biópsia^(C). O carcinoma do colo do útero pode apresentar quadro clínico variável, desde a ausência de sintomas (fase pré-invasora ou em estádios iniciais) até quadros de sangramento vaginal anormal, seja por aumento do fluxo menstrual, sangramento vaginal intermitente, intermenstrual em mulheres na menacme, sangramento na pós-menopausa ou sangramento pós-coito (sinusorragia). Quando diagnosticado em estádios avançados, dependendo da localização do comprometimento locorregional, a paciente pode apresentar corrimento vaginal sero-sanguinolento, anemia, emagrecimento, dor pélvica ou lombar de grande intensidade com irradiação para membros inferiores, edema de membros inferiores e insuficiência renal pós-renal^(D).

Parte fundamental do diagnóstico, bem como estadiamento do carcinoma de colo uterino (eminentemente clínico), é dada por meio da realização do exame físico, onde o tamanho da lesão deve ser mensurado e esta submetida imediatamente a biópsia. Toque vaginal e retal devem ser realizados para avaliação do tamanho real do tumor, mobilidade e possibilidade de comprometimento de estruturas próximas, como vagina, paramétrios e mucosa retal. Se a avaliação histológica da biópsia sugerir

microinvasão e a paciente não apresentar colo francamente tumoral, a conização diagnóstica deve ser realizada⁸⁻¹¹(B).

Recomendação

O diagnóstico é predominantemente clínico, iniciando-se com avaliação dos dados obtidos por meio da anamnese e exame físico. As lesões microinvasoras são geralmente assintomáticas. Toda paciente com queixa de corrimento ou sangramento anormal deve ser avaliada. O exame clínico e a biopsia dirigida, quando mostra carcinoma francamente invasor, levam ao diagnóstico sem a necessidade de conização. No entanto, quando o diagnóstico por biopsia é de lesão pré-neoplásica de alto grau ou de lesão microinvasora, há necessidade de conização para confirmação.

3. COMO É REALIZADO O ESTADIAMENTO DAS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO E QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA VIDEOLAPAROSCOPIA?

Uma vez que a biopsia confirme o diagnóstico de carcinoma invasor, a paciente é estadiada conforme o estadio clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO). Anteriormente, algumas modificações foram realizadas em 1994, momento em que foi novamente definido o carcinoma microinvasor (estádios IA1 e IA2) e subdividido o estadio IB em IB1 (tumor $\leq 4,0$ cm) e IB2 (tumor $> 4,0$ cm)¹²(D). Atualmente, a FIGO propõe um novo modelo, que exclui o estadio 0, considerando-o como lesão pré-invasora, e subdividiu o estadio IIA quando há envolvimento dos dois terços superiores de vagina em IIA1 (tumor $\leq 4,0$ cm) e IIA2 (tumor $> 4,0$ cm)¹³(D).

Para mulheres com colo clinicamente normal e tumores no estadio IA, o estadiamento depende da peça da conização associado ao exame pélvico. O estadiamento é essencialmente clínico e é definido no momento do diagnóstico, não devendo ser modificado mesmo quando detectada doença mais avançada durante a cirurgia, por exemplo. O estadiamento se baseia no tamanho do tumor no colo e na sua extensão na pelve. Quando existe dúvida, o estadiamento deve ser classificado segundo o menor estadio. Para o estadiamento clínico, a paciente deve ser submetida a exame físico geral, com palpação de linfonodos supraclaviculares e inguinais, exame vaginal com colposcopia (ênfase ao exame do colo uterino, considerando dimensões, ulceração, sangramento e paredes vaginais) e toque retal (para avaliação dos paramétrios), que eventualmente deverá ser efetuado sob analgesia.

Outros exames devem ser realizados para o estadiamento clínico. Quando há suspeita de invasão vesical ou retal, devem ser realizadas cistoscopia e retossigmoidoscopia com avaliação histológica. A urografia excretora é opcional nos estádios IB2 ou maior. Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) são métodos de alta sensibilidade para avaliação de linfonodos e invasão parametrial, respectivamente. A tomografia com emissão de pósitrons (PET) é mais sensível e específica, quando comparada a TC ou RM, na identificação de metástases. Avaliando-se retrospectivamente pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino nos estádios IB-IVA que se submeteram a RM e ao PET/CT (tomografia com emissão de pósitrons empregando o 18F-flúoro-2-deoxi-D-glicose combinada a tomografia computadorizada com o intuito de promover um melhor detalhamento anatômico) anteriormente à realização da linfadenectomia sistemática, observa-se que a RM detecta 30,3% dos

linfonodos comprometidos quando submetidos à análise histopatológica, comparando-se a 57,6% identificados pelo PET/CT ($p = 0,026$)¹⁴(B).

A urografia excretora tem por finalidade o diagnóstico da exclusão renal (estadio IIIB). Embora essas modalidades não estejam incluídas no estadiamento da FIGO, podem ser utilizadas em casos específicos.

Outro aspecto bastante controverso refere-se à realização ou não do estadiamento cirúrgico, uma vez que o estadiamento preconizado pela FIGO (estadiamento clínico) não avalia de fato a extensão da doença, principalmente nos casos avançados. Além de outros fatores não valorizados pelo estadiamento da FIGO está o fator prognóstico mais importante referente à invasão linfonodal pélvica e para-aórtica, sendo que estas se apresentam fortemente relacionadas ao volume tumoral e ao estadiamento clínico propriamente dito¹⁵(C). Quando os linfáticos para-aórticos apresentam-se comprometidos, o campo da radioterapia deve ser estendido até o abdome superior (radioterapia de campo estendido)¹⁶(C). Entretanto, tal terapia apresenta-se intimamente relacionada a significativa morbimortalidade, com complicações de difícil manejo. Por estas razões, tem-se defendido a abordagem cirúrgica anteriormente ao tratamento definitivo, não permitindo, portanto, que ocorra o super tratamento em pacientes sem comprometimento linfonodal para-aórtico ou então o subtratamento naquelas pacientes portadoras de metástases microscópicas em linfonodos para-aórticos que não seriam tratados com radioterapia pélvica apenas.

Avaliando-se retrospectivamente mulheres com média etária de 45,8 anos e portadoras de

carcinoma de colo uterino nos estadios clínicos IB2-IVA, sem evidência de doença extrapélvica aos exames de imagem (RM e/ou TC) e submetidas à laparoscopia com realização de linfadenectomia para-aórtica extraperitoneal com o intuito de escolher o esquema radioterápico mais adequado, observa-se que 20,8% das pacientes são submetidas à radioterapia de campo estendido por se detectar comprometimento linfonodal. Por outro lado, 72,4% das pacientes com estadiamento IIB-IVA, que normalmente receberiam radioterapia de campo estendido, não apresentam à histologia comprometimento dos linfonodos para-aórticos, sendo, portanto, submetidas à radioterapia pélvica apenas. Analisando-se a sobrevida livre de doença nestas pacientes, no período de cinco anos, observa-se taxa de 56,3% com IC95%: 46,9 a 65,7¹⁷(B).

Recomendação

O estadiamento do câncer cervical é clínico, conforme o estadio clínico da FIGO. A radiografia de tórax, a RM, PET e a TC solicitadas se houver indicação clínica, mas não devem ser empregadas para alteração do estadiamento estabelecido clinicamente. Com relação ao emprego da laparoscopia em pacientes portadoras de carcinoma cervical localmente avançado, observa-se que comparada à RM e/ou TC, fornece resultados superiores na identificação de linfonodos comprometidos, promovendo, desta forma, impacto positivo sobre o tratamento em mais de 58% das pacientes (que seriam submetidas a um tratamento inadequado) e mantendo o tratamento apropriado (radioterapia estendida) em aproximadamente 24% dos casos¹⁷(B).

4. PODE SER REALIZADO TRATAMENTO CONSERVADOR EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO MICROINVASOR?

O carcinoma microinvasivo do colo uterino é definido pela FIGO como lesão microscópica com profundidade de invasão não superior a 5,0 mm a partir da base do epitélio (da superfície ou da glândula da qual a neoplasia se originou). O diagnóstico deve ser baseado no exame anatomopatológico do cone da lesão, para que se faça a correta avaliação de profundidade e extensão da mesma¹⁸(D). Os carcinomas microinvasivos são subdivididos em dois estádios IA1, definido como tumor com profundidade de invasão $\leq 3,0$ mm e IA2, definido como tumores com invasão superior a 3,0 mm e inferior a 5,0 mm. Nesta classificação, a invasão do espaço vascular (linfático ou venoso) não altera o estágio¹⁸(D).

A frequência de linfonodos comprometidos no carcinoma microinvasor estágio IA1 é cerca de 1%, e pode ser tratado com cirurgia conservadora, sendo o tratamento padrão a histerectomia simples. A linfadenectomia é desnecessária. Quando o diagnóstico do carcinoma microinvasor IA1 é realizado com conização a frio e as margens são corretamente avaliáveis e livres de neoplasia e não há invasão do espaço vascular e linfático, a própria conização pode ser considerada curativa, principalmente em mulheres que desejam preservar a fertilidade (invasão residual mostra-se presente em 22% das mulheres com envolvimento das margens da lesão, comparando-se com 3% com margens negativas, $p < 0,03$)¹⁹(B).

Se toda a lesão invasiva foi retirada, mas observa-se neoplasia intraepitelial escamosa (NIC) nas margens do cone, uma nova conização deve ser realizada, mesmo nos casos em que se planeja histerectomia com o intuito de se afastar carcinoma francamente invasor, cujo tratamento seria histerectomia radical com linfadenectomia. Os ovários não devem ser retirados em mulheres na menopausa e também não há necessidade de se retirar o terço superior da vagina, desde que na colposcopia não tenha sido verificada a presença de doença no fundo de saco vaginal. Pacientes que apresentam invasão vascular linfática com carcinoma microinvasor IA1 parecem ter maior probabilidade de recorrência pélvica. O significado da invasão vascular linfática em mulheres com doença estágio IA1 não está claramente definido, porém nesses casos a cirurgia adequada é a histerectomia radical, com ou sem linfadenectomia pélvica¹⁸(D).

No estágio IA2, como ocorre aumento da invasão do estroma cervical, aumenta também a probabilidade de comprometimento linfonodal para cerca de 7% dos casos e evidência de invasão do espaço vascular e linfático em cerca de 30%. Assim, a paciente deve ser tratada com histerectomia radical com linfadenectomia pélvica ou radioterapia externa e braquiterapia (são tratadas da mesma forma que as que se apresentam no estágio IB1)¹⁸(D).

Recomendação

As pacientes com câncer de colo uterino estágio IA1 devem ser tratadas com histerectomia extrafascial Piver I. Nas pacientes que optem pela preservação da fertilidade, o tratamento com conização deve ser suficiente, desde que não haja invasão do espaço vascular e linfático, e o

cone apresente margens livres. A ooforectomia não deve ser realizada em pacientes jovens (menacme). As pacientes com câncer de colo uterino estadiado IA2 devem ser tratadas da mesma forma que as que se apresentam no estadiado IB1.

5. EXISTE INDICAÇÃO DE TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO NOS CARCINOMAS INVASORES NÃO LOCALMENTE AVANÇADOS?

Tanto a radioterapia quanto a cirurgia são eficazes no tratamento do carcinoma invasor IB1 ou IIA inicial, com invasão de fôrnice vaginal, diferindo, entretanto, com relação à morbidade associada e tipo de complicação. A cirurgia radical consiste em histerectomia radical com retirada dos paramétrios, terço superior da vagina e linfadenectomia pélvica (classe III/Piver III). Os ovários podem ser preservados em mulheres na menopausa. Com relação à sobrevida livre de doença, não existe um procedimento de escolha indicado para o tratamento do carcinoma de colo uterino não localmente avançado.

Avaliando-se mulheres diagnosticadas com carcinoma cervical nos estádios IB-IIA e submetidas ao tratamento cirúrgico (com radioterapia adjuvante empregada naquelas com classificação histopatológica pós-cirúrgica pT2B ou maior, linfonodos comprometidos e margem livre inferior a 3,0 mm) ou radioterapia radical apenas, observa-se, no período médio de 87 meses (variação de 57 a 120 meses), uma sobrevida livre da doença idêntica entre o tratamento cirúrgico e a radioterapia (83% *versus* 74%, respectivamente, com *p* não significativo)²⁰(B).

Mulheres jovens e desejosas de preservar a fertilidade, com carcinoma invasor estadiado IA2 ou IB1, podem ser tratadas por meio da traquelectomia radical e linfadenectomia. A cirurgia como tratamento inicial tem a vantagem de permitir um estadiamento cirúrgico e definir a presença de metástases linfonodais, principal fator prognóstico associado à sobrevida global. A linfadenectomia pélvica está incluída na cirurgia padrão para câncer do colo: os linfonodos pélvicos devem ser cuidadosamente dissecados - devem ser removidos de 20 a 25 linfonodos - para avaliar a extensão linfonodal. Com a cirurgia radical, a função ovariana pode ser preservada e não há estenose vaginal secundária, observada com o emprego da radioterapia. Por fim, a cirurgia evita as complicações tardias da radioterapia, como cistite actínica, retite ou colite actínica, com consequente formação de fístula e suboclusão.

A opção terapêutica entre cirurgia ou radioterapia depende da preferência e idade da paciente, comorbidades, índice de massa corpórea (IMC), sendo que pelo menos duas situações contraindicam o tratamento cirúrgico: idade superior a 65 anos e IMC acima de 30 kg/m². A radioterapia pós-operatória é o tratamento padrão em mulheres com metástases linfonodais, pois diminui as recidivas locais, todavia, não existem estudos controlados que demonstrem melhora na sobrevida global. Um grande volume tumoral, invasão profunda do estroma, margens paramétriais ou vaginais comprometidas e invasão do espaço linfovascular são também fatores de mau prognóstico, sendo nestes casos indicada a radioterapia pós-operatória²¹(B).

Recomendação

O tratamento cirúrgico exclusivo é o mais adequado para estas pacientes, especialmente para as que estão na menacme, devendo a radioterapia ser reservada para as pacientes com doenças associadas que contraindiquem a cirurgia, apresentem comprometimento ganglionar, doença parametrial residual ou margens cirúrgicas comprometidas. Não se avalia diferença significativa em termos de sobrevida livre da doença em mulheres portadoras de carcinoma cervical estadios IB-IIA submetidas à cirurgia ou radioterapia apenas.

6. A UTILIZAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA, SEGUIDA POR HISTERECTOMIA PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO VOLUMOSO (ESTADIO IB) APRESENTA VANTAGENS EM TERMOS DE SOBREVIDA QUANDO COMPARADA À RADIOTERAPIA SEGUIDA PELA HISTERECTOMIA?

O estadios clínico IB é definido como carcinoma cervical invasivo, confinado à cérvix, com profundidade superior a 5,0 mm e extensão superior a 7,0 mm. Em pacientes com estadios IB volumosos, o controle local e a sobrevida, apresentam-se inferiores àquelas com câncer no estadios I menores, tanto com o tratamento radioterápico quanto cirúrgico^{22,23}(B).

Ensaios clínicos aleatorizados têm demonstrado melhoras significativas com relação à sobrevida em pacientes portadoras de carcinoma cervical localmente avançado mediante emprego da radioterapia associada à quimioterapia^{24,25}(B). Existem vários estudos analisando o emprego da radioterapia de forma prévia à cirurgia na abordagem de tumores

volumosos em estadios iniciais. De forma repetida, estes estudos mostram uma diminuição da recidiva local, mas sem ganhos estatísticos em termos de recidivas à distância e sobrevida global.

Avaliando-se mulheres com média etária de 41,5 anos, diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso do colo uterino (exofítico ou em formato *barrel-shaped*, com diâmetro mínimo de 4,0 cm) no estadios IB (FIGO) e sem comprometimento linfonodal, submetidas à histerectomia extrafascial após três a seis semanas do emprego da radioterapia (frações de 1,8 a 2,0 Gy administradas durante cinco dias/semana, pelo período de 4 a 5 semanas, com dose total de 45 Gy), associada a braquiterapia (ponto A, dose acumulativa de 75 Gy e ponto B 45 Gy) e/ou radioterapia e braquiterapia associadas a quimioterapia com cisplatina (dose de 40 mg/m²), observa-se que, no período médio de 36 meses, 26% das pacientes submetidas à radioterapia isolada morreram comparando-se a 15% mediante emprego da radioterapia associada à quimioterapia (RR = 0,54 com IC95%: 0,34 a 0,86)²⁶(B).

Com relação aos eventos adversos, principalmente hematológicos, observa-se maior frequência mediante emprego da terapia combinada em detrimento da radioterapia isolada (35% *versus* 13%, respectivamente, com eventos adversos de moderados a importantes)²⁶(B).

Ao se avaliar as pacientes por período superior a 70 meses, observa-se que a administração da radioterapia associada à quimioterapia apresenta

resultados persistentes, reduzindo o risco de recorrência da doença e do evento morte em aproximadamente 40%, quando comparada à terapêutica com radioterapia isolada (RR=0,61 com IC95%: 0,43 a 0,85, $p<0,004$ e RR=0,63 com IC95%: 0,43 a 0,91, $p<0,015$, respectivamente)²⁷(B).

Recomendação

O emprego da radioterapia associada à quimioterapia em pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino estadio IB volumoso, seguida pela histerectomia extrafascial, demonstra redução significativa no risco de recorrência e morte pela doença, tanto no período avaliado de 36 quanto 72 meses.

7. A UTILIZAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTEMENTE À RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO LOCALMENTE AVANÇADO APRESENTA VANTAGENS EM TERMOS DE SOBREVIVÊNCIA QUANDO COMPARADA AO EMPREGO DA RADIOTERAPIA ISOLADA?

A possibilidade de cura do câncer de colo uterino localmente avançado por meio do emprego da radioterapia é limitada principalmente pelo tamanho tumoral, em virtude da elevada dose necessária para o tratamento de grandes tumores, o que excede o limite de toxicidade do tecido normal²⁸(C). O emprego da radioterapia pélvica isoladamente falha em controlar a progressão do carcinoma cervical em 35% a 90% das mulheres que o apresentam localmente avançado. Apesar das melhorias das técnicas de radioterapia, em aproximadamente dois terços dos casos, observa-se uma progressão na doença dentro da área irradiada²⁹(B)³⁰(C). Em virtude deste fato,

esforços têm sido direcionados à otimização da terapêutica, implementando medidas que limitem a toxicidade, tais como a implantação da radioterapia fracionada e o concomitante uso da hipertermia ou quimioterapia, o que, em teoria, desempenharia efeito sinérgico, determinando um aumento da sensibilidade do tumor à radiação. A utilização da quimioterapia concomitantemente à radioterapia, *in vitro*, tem demonstrado uma sincronização do ciclo celular a uma fase particularmente radiosensível, além de inibir os reparos aos danos ocasionados pela radioterapia^{31,32}(D).

Em estudo analisando mulheres na faixa etária média dos 47 anos, portadoras de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso do colo uterino, dos estadios IIB a IVA, ou estadios IB-IIA ou ainda tumores com diâmetro de pelo menos 5,0 cm e ausência de doença fora da pelve ou comprometimento dos linfáticos para-aórticos, submetidas à radioterapia isolada (dose total administrada de 45 Gy) ou à radioterapia associada a ciclo de quimioterapia (cisplatina 75 mg/m² e fluoruracil 4000 mg/m²), observa-se que, no período médio de seguimento de 43 meses, a taxa de sobrevivência em cinco anos apresenta-se significativamente maior mediante emprego da radioterapia associada à quimioterapia quando comparada à radioterapia isolada (73% *versus* 58%, respectivamente, com $p=0,004$)²⁴(B).

Com relação às recorrências locorregionais, observa-se taxa de 19% para a terapia combinada (radioterapia associada à quimioterapia) e 35% para a radioterapia isolada ($p<0,001$) com RR=0,47 para recorrência locorregional no tratamento combinado (IC95%: 0,31 a 0,71)²⁴(B).

Levando-se em consideração o esquema quimioterápico, ao se avaliar mulheres com semelhantes características histopatológicas discutidas anteriormente (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso do colo uterino, com estadiamento clínico IIB a IVB), submetidas a tratamento radioterápico administrado em toda região pélvica pelo período de 10 semanas (24 frações totalizando 40,8 Gy ou em 30 frações totalizando 51 Gy), seguida por braquiterapia no intervalo de uma ou três semanas (dose total administrada ao ponto A de 80,8 Gy no estadios IIB e 81 Gy nos estadios III ou IVA), associada ao tratamento quimioterápico com cisplatina isolada (40 mg/m²) ou hidroxixiureia isolada (3,0 g/m²) ou cisplatina associada a hidroxixiureia e fluoruracil (50 mg/m²; 2,0 g/m² e 4,0 g/m², respectivamente), observa-se, no período médio de seguimento de 35 meses, risco relativo para o evento morte de 0,61 (IC95%: 0,44 a 0,85) para o tratamento radioterápico associado à cisplatina e 0,58 (IC95%: 0,41 a 0,81) para o tratamento radioterápico combinado à cisplatina, fluoruracil e hidroxixiureia, quando comparado à radioterapia associada à hidroxixiureia²⁵(B).

As taxas de sobrevida mostram-se significativamente melhores nos dois primeiros tratamentos (p=0,004 e p=0,002, respectivamente) quando comparado ao tratamento radioterápico associado à hidroxixiureia²⁵(B).

Avaliando-se a progressão da doença, mediante emprego da radioterapia associada à cisplatina isolada ou combinada a fluoruracil e hidroxixiureia, observa-se menor taxa de progressão local (19% e 20% respectivamente) quando comparada a 30% com administração da radioterapia associada à hidroxixiureia²⁵(B).

Analisando-se os eventos adversos moderados a importantes (graus 3 e 4, respectivamente), principalmente com relação à leucopenia, nota-se maior frequência mediante administração da terapia radioterápica associada ao regime de três drogas²⁵(B).

Recomendação

A utilização da radioterapia concomitantemente à quimioterapia apresenta maior eficácia em termos de sobrevida para o tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado, quando comparado ao emprego da radioterapia isoladamente. Com relação ao esquema quimioterápico, apesar do aumento da toxicidade hematológica, observam-se maiores taxas relativas à sobrevida e à sobrevida livre da progressão da doença, mediante o emprego da cisplatina.

8. O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CARCINOMA CERVICAL LOCALMENTE AVANÇADO APRESENTA BENEFÍCIOS EM TERMOS DE SOBREVIDA?

Apesar dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas direcionados para o tratamento do carcinoma cervical, o prognóstico de pacientes portadoras de carcinoma cervical localmente avançado não sofreu melhora significativa³³(B). Vários fatores estão relacionados à falha terapêutica sendo que destes o principal seja talvez o volume tumoral. A taxa de sobrevida de pacientes com carcinoma cervical em estadios iniciais não volumosos apresenta-se na ordem de 80% a 90%, sofrendo queda para 50% a 60%, mediante tumores volumosos^{34, 35}(B). Desta maneira, a utilização da quimioterapia neoadjuvante, visando à redução do volume

tumoral, apresenta-se como terapia racional, facilitando, por conseguinte, a terapia local. Esta terapêutica pode ainda determinar um aumento na radiosensibilidade tumoral, bem como atuar no tratamento de doença micrometastática, prevenindo, assim, a possibilidade de recorrência.

Avaliando-se retrospectivamente mulheres portadoras de câncer de colo uterino volumoso nos estádios IB-IIA (tumores volumosos definidos como lesão cervical $\geq 4,0$ cm), submetidas a três ciclos de quimioterapia neoadjuvante composta por vincristina $1,0 \text{ mg/m}^2$ e cisplatina 50 mg/m^2 com posterior realização de histerectomia radical tipo III com ressecção de cúpula vaginal e linfadenectomia pélvica e para-aórtica, comparada ao procedimento cirúrgico apenas, observa-se que a sobrevida em cinco anos para as pacientes tratadas primariamente com quimioterapia apresenta-se na ordem de 28%, comparando-se a 68% para as pacientes submetidas a cirurgia apenas. Apesar de a sobrevida apresentar-se reduzida mediante o emprego da quimioterapia neo-adjuvante, esta diferença não mostra diferença significativa ($p = 0,063$)³⁶(B).

Diversos estudos, entretanto, têm falhado em demonstrar benefício sobre a sobrevida com a utilização da quimioterapia neoadjuvante convencional (normalmente, estes tratamentos baseiam-se no uso da cisplatina, sendo repetidos por três a cinco ciclos com intervalo de três semanas)^{36,37}(B). Como explicação a este fato, tem-se sugerido que somente pacientes respondedoras à quimioterapia e submetidas à cirurgia beneficiar-se-iam do emprego da quimioterapia neoadjuvante, sendo que naquelas não respondedoras, a qui-

miotераpia representaria um atraso na terapêutica cirúrgica, possibilitando, portanto, um aumento no crescimento tumoral. Revisão recente, utilizando-se de ensaios clínicos que empregam curtos ciclos de cisplatina (14 dias) com doses semanais superiores a 25 mg/m^2 , demonstram vantagens sobre a sobrevida, com o emprego da quimioterapia neoadjuvante³⁸(A).

Analisando-se mulheres com média etária de 44 anos, portadoras de carcinoma cervical nos estádios IB2 a IIB e tamanho tumoral $\geq 4,0$ cm no maior diâmetro (42% de tumores no estadiο IB2 e 21% no estadiο IIA), submetidas à histerectomia radical do tipo III e linfadenectomia pélvica uma semana após o último ciclo de quimioterapia neoadjuvante composta por dois ciclos de cisplatina 100 mg/m^2 , mitomicina C $4,0 \text{ mg/m}^2$ e fluouracil 24 mg/kg , quando comparadas à realização da cirurgia radical apenas, observa-se que, nas pacientes respondedoras à quimioterapia, a sobrevida em quatro anos apresenta-se 14% superior quando comparada à cirurgia radical apenas (71% e 58%, respectivamente). Observa-se, também, mediante emprego da quimioterapia, redução significativa na infiltração dos paramétrios laterais e metástase para linfonodos pélvicos (42,9% e 25%, respectivamente, com $p = 0,025$)³⁹(B).

Recomendação

O emprego da quimioterapia neoadjuvante em pacientes portadoras de carcinoma cervical localmente avançado (estadiο clínico IB-IIA) anteriormente à realização da cirurgia radical (histerectomia radical associada à linfadenectomia) não demonstra benefícios relacionados a aumento na sobrevida global, comparando-se à realização da cirurgia apenas.

9. QUAL É A MELHOR ABORDAGEM PARA PACIENTES COM CÂNCER DO COLO UTERINO METASTÁTICO, RECORRENTE OU REFRATÁRIO?

Nos casos de recorrência não existe tratamento padrão, seja ele cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico. As opções dependem do local de recorrência, das condições clínicas da paciente e do tratamento prévio realizado. Mais de 70% das pacientes, em algum período da terapêutica do câncer cervical, recebem tratamento radioterápico, sendo que em mais de 80% dos casos a doença recorre nos primeiros dois anos⁴⁰(B). Nestes casos, a quimioterapia tem sido utilizada com pobres resultados, sendo tipicamente utilizada com intenção paliativa. O tratamento quimioterápico visa ao controle de sintomas, privilegiando a qualidade de vida. Para pacientes oligossintomáticas, o uso de monodroga (geralmente a cisplatina) deve ser a primeira escolha. Estudos comparativos não evidenciaram diferença entre doses de 50 mg/m² a cada três semanas e doses maiores de cisplatina⁴¹(B).

Os esquemas baseados em *doublets* com cisplatina devem ser reservados a pacientes sintomáticas e de melhor estado geral. Dois estudos compararam o uso de cisplatina isolada com esquemas de duas drogas baseadas em cisplatina. Um dos estudos comparou cisplatina (50 mg/m² a cada três semanas) com cisplatina associada à ifosfamida (50 mg/m² de cisplatina e 5,0 mg/m² de ifosfamida em infusão de 24h no D1, a cada 3 semanas). O esquema combinado mostrou aumento da taxa de resposta (31% *versus* 18%) e do tempo livre de progressão (4,6 *versus* 3,2 meses), sem ganho de sobrevida global (8,3 *versus* 8,0 meses). Houve incremento significativo na toxicidade com o esquema

combinado (leucopenia, alteração renal e neurotoxicidade)⁴²(B). O outro estudo comparou cisplatina isolada na mesma dose com a combinação de cisplatina e paclitaxel (135 mg/m² em infusão de 24h). Os resultados foram semelhantes aos do estudo anterior, com ganho apenas em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão⁴³(B).

O único estudo que demonstrou ganho de sobrevida com o uso de um *doublet* de platina foi um trabalho que comparou cisplatina isolada com cisplatina associada ao topotecano. Entretanto, o ganho obtido com o uso do *doublet* foi bastante questionado, devido à toxicidade extrema no braço com o topotecano (70% neutropenia graus 3 e 4 *versus* 1% com cisplatina isolada)⁴⁴(B).

Posteriormente, novo estudo comparando os esquemas combinados entre si (cisplatina e paclitaxel comparado à combinação de cisplatina com topotecano, gencitabina ou vinorelbina) não demonstrou benefício de qualquer combinação sobre a associação de cisplatina e paclitaxel (tendência de benefício para o *doublet* baseado em cisplatina e paclitaxel em relação à sobrevida global e à qualidade de vida, sendo o estudo interrompido antes de completar todo o recrutamento)⁴⁵(B).

A reirradiação pode ser proposta em casos bem selecionados, após longo intervalo livre da doença, entretanto estando relacionada a aumentada frequência de complicações graves, especialmente fístulas⁴⁶(B).

A recorrência pélvica isolada é pequena e potencialmente curável por meio da exenteração pélvica (retirada cirúrgica do útero, cistectomia,

ressecção parcial do reto e vagina), primeiramente descrita por Brunschwig, em 1948 e inicialmente utilizada como cirurgia paliativa para carcinoma pélvico avançado⁴⁷(C). A principal indicação para exenteração pélvica é a intenção de cura de malignidade cervical persistente ou recorrente após radioterapia primária ou quimio/radioterapia adjuvante pélvica anterior, sendo que a doença deve estar confinada centralmente à pelve, possibilitando ressecção completa e sem evidência de metástases à distância.

Avaliando-se retrospectivamente mulheres submetidas à exenteração pélvica por malignidade pélvica (câncer de endométrio, vagina e colo uterino) potencialmente curável por extirpação cirúrgica, observa-se que a sobrevida de pacientes portadoras de câncer cervical e vagina no período de 1, 3 e 5 anos apresenta-se em torno de 73%, 57% e 54%, respectivamente. Em pacientes que se submetem

a exenteração pélvica e apresentam à avaliação anatomopatológica margens negativas, a sobrevida em 1, 3 e 5 anos é 81%, 64% e 61%, respectivamente, comparando-se com 25% em um ano e 0% em três anos, mediante presença de margens comprometidas⁴⁸(B).

Recomendação

Não existe tratamento padrão e este está associado às condições clínicas da paciente, local das recidivas e/ou metástases. O tratamento destas pacientes geralmente é de cunho paliativo. A quimioterapia com droga única (cisplatina 50 mg/m²) é a primeira escolha para pacientes oligossintomáticas. *Doublets* baseados em platina podem ser considerados para pacientes sintomáticas.

A exenteração pélvica pode ser considerada em casos isolados, preferencialmente em recidivas centrais de pequeno volume, em pacientes com ótimo estado geral.

REFERÊNCIAS

1. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
2. Coordenação nacional de prevenção e vigilância do câncer. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional. Available from: <http://www.inca.gov.br/situacao/arquivos/ocorrencia>.
3. Saraiya M, Lee NC, Blackman D, Smith MJ, Morrow B, McKenna MT. Observations from the CDC. An assessment of Pap smears and hysterectomies among women in the United States. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:103-9.
4. Cervical Cancer Treatment (PDQ(r)) [database on the Internet]. NCI Public Inquiries Office 2008 [cited 16/05/2008]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/allpages>.
5. Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex* 2003;45 (Suppl 3):S326-39.
6. Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004;93:458-64.
7. Tehranian A, Rezaii N, Mohit M, Eslami B, Arab M, Asgari Z. Evaluation of women presenting with postcoital bleeding by cytology and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:18-20.
8. Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:209-15.
9. Lee SJ, Kim WY, Lee JW, Kim HS, Choi YL, Ahn GH, et al. Conization using electrosurgical conization and cold coagulation for international federation of gynecology and obstetrics stage IA1 squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:407-11.
10. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:182.e1-5.
11. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001;97:428-30.
12. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65:243-9.

13. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-8.
14. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006;106:914-22.
15. Nelson JH Jr, Boyce J, Macasaet M, Lu T, Bohorquez JF, Nicastri AD, et al. Incidence, significance, and follow-up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:336-40.
16. Chism SE, Park RC, Keys HM. Prospects for para-aortic irradiation in treatment of cancer of the cervix. *Cancer* 1975;35:1505-9.
17. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304-11.
18. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:505-9.
19. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90:759-64.
20. Landoni F, Maneco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
21. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176-80.
22. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-806.
23. Homesley HD, Raben M, Blake DD, Ferree CR, Bullock MS, Linton EB, et al. Relationship of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uteri treated by radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:529-31.
24. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
25. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
26. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd,

- et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
27. Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:503.E1-6.
28. Fletcher GH. Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973;46:151.
29. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-5.
30. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
31. Sinclair WK. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968;28:198-206.
32. Phillips RA, Tolmach LJ. Repair of potentially lethal damage in x-irradiated HeLa cells. *Radiat Res* 1966;29:413-32.
33. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer: concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999;340:1198-200.
34. Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:310-5.
35. Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 2001; 82:11-6.
36. Behtash N, Nazari Z, Ayatollahi H, Modarres M, Ghaemmaghami F, Mousavi A. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1226-30.
37. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362-9.
38. Tierney J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470-86.

39. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol* 2008;110:308-15.
40. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:249-57.
41. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1079-85.
42. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:165-71.
43. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-9.
44. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.
45. Monk BJ, Sill M, McMeekin DS, Cohn DE, Romondetta L, Boarman CH, et al. A randomized phase III trial of four cisplatin (CIS) containing doublet combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a gynecologic oncology group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2008;26:1010s.
46. Randall ME, Evans L, Greven KM, McCuniff AJ, Doline RM. Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies: results and analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1993;48:23-31.
47. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948;1:177-83.
48. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99:153-9.