

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC CNPq IMIP

**AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DAS PACIENTES COM CÂNCER DE
COLO DE ÚTERO EC IVb DIAGNOSTICADAS PELA TOMOGRAFIA POR
EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT)**

NATÁLIA COELHO DINIZ SOARES SANTOS

Relatório submetido em forma de
artigo como parte dos requisitos para
conclusão do Programa de Iniciação
Científica CNPq IMIP.

Projeto âncora

Estudo de fase II: avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e a prevalência da expressão do *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1).

Recife, julho de 2016

Título do trabalho:

AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DAS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EC IVb DIAGNOSTICADAS PELA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT)

Título em inglês:

PROGNOSIS EVALUATION OF PATIENTS WITH STAGE IVb CERVICAL CANCER DIAGNOSED BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET/CT)

Autores:

Natália C. D. S. Santos^{1,2*} Carla Rameri A. S. de Azevedo^{1**} Maria Júlia G. de Mello^{1,2***}
Alessandra M. F. C. Marcelino^{1,2} Gabriela M. Cabral^{1,2}

Afilições e endereços dos autores:

¹ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP. Rua dos Coelhos n°300, Boa Vista, Recife – PE, CEP: 50.070-550

² Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS. Av. Jean Emile Fávre, n° 422, Imbiribeira, Recife – PE, CEP: 51.200-060

* Bolsista de Iniciação Científica

** Médica oncologista doutoranda do DINTER IMIP - INCA

*** Docente e Pesquisadora da Pós-Graduação do IMIP, Orientadora de Iniciação Científica, Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde, Coordenadora do Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos associado à Residência em Saúde do IMIP

RESUMO

Objetivos: Avaliar o prognóstico e identificar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes com câncer de colo de útero diagnosticadas no estágio clínico IVb pelo PET/CT.

Métodos: Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de uma coorte composta por vinte pacientes com carcinoma de colo uterino metastático acompanhadas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP entre setembro de 2013 a abril de 2016. Estas pacientes foram excluídas de um estudo de fase II (projeto âncora) e selecionadas para esta pesquisa. Para a análise estatística foram utilizados os programas Epi Info® e STATA®. O método Kaplan-Meier foi usado para estabelecer as curvas de sobrevida, e o teste *Log-Rank*, para compará-las.

Resultados: A idade mediana das pacientes foi 53 anos. A maioria residia na região metropolitana do Recife, e era solteira ou viúva. Os sítios metastáticos mais frequentes foram os linfonodos, sobretudo paraaórticos (70%), e osso (15%). O tratamento inicial instituído foi a quimioterapia isolada em 55% das pacientes, e a quimioterapia associada à radioterapia em 45%. A mediana do intervalo de sobrevida global foi 19,6 meses. As sobrevidas quanto ao sítio de metástase não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: As pacientes com câncer de colo uterino e metástase à distância avaliadas neste estudo evoluíram de forma mais favorável do que o descrito na literatura.

DeCS: Neoplasias do colo do útero, Metástase neoplásica, Estadiamento de neoplasia, Tomografia por emissão de pósitrons, Análise de sobrevida

ABSTRACT

Objectives: To assess the prognosis and identify the epidemiological and clinical profile of patients with Stage IVb uterine cervical cancer diagnosed by PET/CT.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records from a cohort of twenty patients with cervical carcinoma and distant metastasis, followed at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP between September 2013 and April 2016. These patients were excluded from a phase II study (anchor project) and selected for this research. For statistical analysis, Epi Info® and STATA® software were used. The Kaplan-Meier method was used to establish the survival estimate curves and a *log-rank* test was used to see the difference between them.

Results: The median age of patients was 53 years. Most lived in the metropolitan area of Recife, and was single or widowed. The most common metastatic sites were lymph nodes, especially paraaortic ones (70%), and bone (15%). The initial treatment was chemotherapy alone in 55% of patients, and radiotherapy with concomitant chemotherapy in 45%. The median overall survival was 19,6 months. The survival stratified as to metastasis site showed no statistically significant difference.

Conclusion: Patients with metastatic cervical cancer evaluated in this study evolved more favorably than described in the literature.

MeSH: Uterine cervical neoplasms, Neoplasm metastasis, Neoplasm staging, Positron emission tomography, Survival analysis

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero representa o quarto tipo mais frequente de neoplasia maligna entre as mulheres do mundo, sendo responsável por cerca de 528 mil casos novos e 266 mil óbitos por ano. Em 2012, 87% dos óbitos ocorreram em países em desenvolvimento, onde aproximadamente 70% dos casos são diagnosticados¹. No Brasil, o carcinoma de colo uterino ocupa a terceira posição entre as neoplasias mais comuns no sexo feminino, perdendo apenas para os cânceres de mama e o colorretal. O número de casos novos esperados em 2016 é de 16.340, e em 2013, a doença foi responsável por 5.430 mortes. No Nordeste, é a segunda causa mais frequente, superando os casos de câncer colorretal. Em Pernambuco, especificamente, foi estimado um número de 970 casos novos para o ano de 2016. Em 2013, o estado apresentou uma taxa bruta de mortalidade de 5,44 mortes por 100 mil mulheres^{2,3}.

A relação entre o câncer de colo uterino e a infecção persistente pelo papiloma vírus humano (HPV) já é bem estabelecida. Os subtipos mais oncogênicos, HPV-16 e o HPV-18, juntos, são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais⁴. Embora seja o principal fator de risco, a infecção pelo vírus não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, visto que, apenas uma pequena parcela das mulheres infectadas progredirá da infecção cervical para lesão invasiva^{5,6}. No entanto, a infecção pelo HPV é muito comum, e estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la enquanto vivas⁷. Além das próprias características do HPV (tipo e carga viral, infecção única ou múltipla), existem outros fatores envolvidos na gênese do câncer, tais como o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade, a genética, fatores ligados a imunidade, e o uso de contraceptivos orais^{4,8}. A idade também influencia, pois em mulheres mais jovens (abaixo de 30 anos) a regressão espontânea da infecção é mais comum⁹.

Com relação à histologia, o carcinoma espino-celular (CEC) representa cerca de 70 a 90% dos tumores invasivos do colo, seguido pelo adenocarcinoma, carcinoma adeno-escamoso e mais raramente os sarcomas. Nos países desenvolvidos, no entanto, tem se observado um aumento relativo do subtipo adenocarcinoma sobre o subtipo escamoso¹⁰. A maioria dos tumores origina-se a partir da junção escamo-colunar e a lesão precursora corresponde à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). O câncer cervical é uma doença de evolução lenta, e geralmente leva cerca de 10 a 12 anos desde o surgimento das lesões iniciais até o desenvolvimento das lesões invasivas.

O carcinoma invasivo pode cursar sem sintomas na sua fase inicial e evoluir para quadros de sangramento vaginal associado ou não ao ato sexual, e secreção vaginal anormal. Tem grande potencial de disseminação por via linfática e sanguínea, comprometendo tecidos vizinhos como bexiga e reto, e ocasionando dores abdominais relacionadas a queixas urinárias e intestinais, respectivamente.

O estadiamento dos tumores cervicais é essencialmente clínico e definido conforme preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO. São observadas as seguintes características: o tamanho do tumor, a profundidade de invasão e o comprometimento de órgãos adjacentes e de linfonodos. A classificação pela FIGO varia do estágio Ia1, com lesões iniciais microscópicas, até o estágio IVb, com metástase à distância (linfonodos paraaórticos, pélvicos, e outros órgãos). A taxa de sobrevida em cinco anos fica entre 97,5%, nos tumores estágio Ia1, e 9,3%, no estágio IVb¹¹. As alternativas para o estadiamento clínico (EC) nos casos mais avançados incluem a avaliação cirúrgica e o emprego de métodos de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT)¹². O PET/CT é mais sensível para o

diagnóstico de metástases nodais à distância, enquanto a RM tem se mostrado melhor na avaliação locorregional pélvica¹³.

O tratamento do câncer de colo de útero consiste basicamente em três modalidades: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Nos casos iniciais (estádio Ia2, Ib1 e casos selecionados no estágio IIa) o tratamento é cirúrgico. Para os tumores localmente avançados (estádios IIb, III, IVa) as opções incluem a radioterapia, radioterapia com quimiossensibilização e a quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia. A associação da quimioterapia com radioterapia baseia-se em resultados de trabalhos recentes que apontam para melhoria da sobrevida global e do intervalo livre de doença^{14,15}. Em casos com metástase à distância, o tratamento é controverso, sendo as três principais modalidades consideradas paliativas e indicadas de acordo com cada caso.

A forma mais eficaz de controle se dá por meio da realização periódica da citologia oncótica (Papanicolau), exame simples e barato que permite a detecção precoce da doença¹⁶. Apesar do acesso ao preventivo ter aumentado no Brasil, ainda não foi o suficiente para reduzir a tendência de mortalidade, uma vez que em muitas regiões o diagnóstico é feito em estádios avançados da doença, tornando o seu tratamento mais agressivo e diminuindo as possibilidades de cura^{17,18}.

Nessa perspectiva, considerando o câncer de colo do útero um importante problema de saúde pública, e frente as suas diversas repercussões à sociedade, bem como pela alta frequência de diagnóstico tardio em nosso meio, este estudo teve como objetivo investigar o perfil clínico-epidemiológico, e conhecer a sobrevida das pacientes com câncer de colo uterino metastático em um centro de alta complexidade integrante da rede de atenção oncológica do estado de Pernambuco.

MÉTODOS

Este estudo analisou, retrospectivamente, uma coorte composta por vinte pacientes com câncer de colo de útero EC IVb. Estas pacientes foram excluídas do projeto âncora intitulado “Estudo de fase II: avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante com gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e a prevalência da expressão do *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1)”. Foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) no período de setembro de 2013 a abril de 2016.

O IMIP, hospital de ensino e pesquisa, atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) provenientes principalmente da região metropolitana do Recife e do interior do estado de Pernambuco. A Unidade de Oncologia do Adulto foi criada em 2003 e o hospital faz parte da rede de atenção oncológica, sendo o único em Pernambuco reconhecido como Centro de Assistência de Alta Complexidade (CACON).

A população do estudo envolveu as pacientes com câncer de colo de útero acompanhadas no IMIP. A amostra incluiu as pacientes com diagnóstico de metástase à distância por método de imagem e excluiu as pacientes sem este achado ao diagnóstico.

Esta pesquisa e o projeto âncora foram submetidos e aprovados pelo CEP do IMIP sob o número CAAE 46931815.1.0000.5201 e 14120713.4.0000.5201, respectivamente. Como os dados eram secundários, obteve-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A coleta de informações foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do IMIP através dos prontuários. Foi elaborada ficha específica para obtenção de dados referentes à identificação, ao perfil clínico-epidemiológico, ao diagnóstico, ao tratamento inicial, ao tratamento subsequente, e por fim, ao seguimento.

As variáveis coletadas foram idade, estado civil, procedência (região metropolitana do Recife e interior do estado de Pernambuco), escolaridade, antecedentes obstétricos (gestações, partos, abortos) e ginecológicos (coitarca, número de parceiros sexuais), comorbidades, tabagismo, e o índice de massa corporal (IMC), calculado através do peso e altura prévios ao tratamento. As variáveis relacionadas ao diagnóstico do câncer envolveram a capacidade funcional ao diagnóstico (escala *Performance Status* de Zubrod), os sinais/sintomas iniciais e sua duração, sítio de metástase (linfonodo paraaórtico, outros linfonodos, pulmão, fígado, osso, sistema nervoso central - SNC, outros sítios), tratamento inicial (quimioterapia isolada ou associada à radioterapia, radioterapia exclusiva) e subsequente (radioterapia externa, braquiterapia), drogas quimioterápicas e tipo da quimioterapia (1º linha, 2º linha). Foram também coletados dados sobre a evolução da doença (progressão local ou sistêmica) e sobre o último seguimento das pacientes (vivo sem doença, vivo com doença, óbito por câncer, óbito por outra causa, perda de seguimento).

A partir das informações colhidas, elaborou-se um banco de dados, com dupla entrada, utilizando planilhas do Excel que foram analisadas no programa Epi Info 3.5.4. Determinou-se a distribuição de frequência para as variáveis categóricas e de medidas de dispersão e tendência central para as variáveis contínuas. O tempo para a análise de sobrevida foi calculado a partir da data da biópsia para estabelecer o diagnóstico de câncer de colo do útero até a data do evento (óbito) ou do último seguimento (censura). Para estabelecer as curvas de sobrevida pelo método Kaplan-Meier utilizou-se o programa STATA (*Statistics/Data Analysis* 12.1). Elaborou-se a curva de sobrevida global e estratificada de acordo com o tipo de metástase (somente linfonodos paraaórticos ou metástases para outros sítios, incluindo ou não, linfonodos

paraaórticos). Para verificar a diferença entre as sobrevidas utilizou-se o teste *Log-Rank* com nível de significância menor de 5%.

RESULTADOS

A amostra da pesquisa foi composta por vinte mulheres com câncer de colo uterino e diagnóstico de metástase à distância. Os dados sociodemográficos e antecedentes pessoais estão descritos na Tabela 1. As pacientes tinham idade entre 27 e 71 anos, com mediana de 53 anos. A maioria (60%) residia na região metropolitana do Recife, e era solteira ou viúva.

Com relação ao hábito de fumar, 55% das pacientes eram fumantes ou ex-fumantes e 45% nunca fumaram. As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (40%) e diabetes mellitus (5%). De acordo com o IMC, 40% das pacientes apresentavam-se com sobrepeso, 30%, com peso adequado, 20%, com obesidade, e 5% estavam abaixo do peso.

Ainda na tabela 1, treze pacientes (65%) referiram um número de parceiros sexuais maior ou igual a três, e a mediana para a idade do início da atividade sexual (coitarca) foi 16 anos, tendo ocorrido entre 10 e 30 anos. Quanto aos antecedentes obstétricos, a mediana das gestações, partos e abortos foram quatro, três, e zero, respectivamente.

Os dados referentes ao diagnóstico, tratamento e evolução da doença estão demonstrados na tabela 2. Os sinais e sintomas iniciais mais frequentes foram sangramento genital (100%), dor (50%) e corrimento vaginal anormal (20%), e duraram entre 02 a 48 meses (mediana de 06 meses) até o diagnóstico. O intervalo de tempo calculado entre a data do diagnóstico (primeira biópsia) e o início do tratamento variou de 43 a 241 dias, com mediana de 69,5 dias. A mediana dos intervalos de tempo entre o diagnóstico e a primeira consulta com o especialista, e entre a primeira consulta com o especialista e o início do tratamento foram, respectivamente, 30,5 dias e 48,5 dias.

O tipo histológico da neoplasia de colo uterino em todas as mulheres do estudo foi o carcinoma de células escamosas. O PET/CT foi utilizado para o estadiamento em 90% das pacientes, e a RM e a TC, em 5% cada. Oito, das vinte pacientes, apresentaram acometimento de linfonodo paraaórtico como único sítio de metástase, o que corresponde a 40% do grupo. Seis pacientes (30%) apresentaram acometimento de linfonodo paraaórtico concomitante a outros sítios (osso e outros linfonodos), e as demais (30%), apresentaram metástase à distância, porém, sem acometimento de linfonodo paraaórtico.

Nenhuma paciente realizou cirurgia ou recebeu agente anti-angiogênico como terapia sistêmica. O tratamento inicial instituído foi a quimioterapia isolada em 55% (11/20) dos casos, seguida pela quimioterapia concomitante à radioterapia em 45% (09/20). Entre as que realizaram quimioterapia, sete (7/11 - 63,6%) receberam quimioterapia neoadjuvante seguida por radioquimioterapia, duas (2/11 - 18,18%), receberam quimioterapia seguida por radioterapia, e duas (2/11 - 18,18%), receberam quimioterapia paliativa isolada. Dezenove pacientes (95%) se beneficiaram da radioterapia externa e 15 (75%), realizaram braquiterapia. As drogas majoritariamente utilizadas para a quimioterapia de primeira linha foram cisplatina (19/20 - 95%) e gencitabina (10/20 - 50%) e apenas uma paciente (05%) usou carboplatina e paclitaxel. A quimioterapia foi concomitante à radioterapia somente nos casos em que se usou a cisplatina como única droga (45%). Nos demais, foram feitas associações entre dois quimioterápicos (cisplatina e gencitabina, 50% ou paclitaxel e carboplatina, 5%), e a quimioterapia se deu de forma isolada.

A progressão local da doença foi verificada em apenas três pacientes (15%), e a progressão sistêmica, em seis (30%). Dentre os locais de progressão sistêmica foi constatada doença em linfonodo paraaórtico (50%), em outros linfonodos (66%), no

pulmão (66%), no fígado (33%), no SNC (16%) e em outros locais (50%). Metade das pacientes recebeu quimioterapia de segunda linha, e 10%, quimioterapia de terceira linha.

Esse estudo não teve perdas, e até a data do último seguimento, nove (45%) pacientes foram a óbito devido ao câncer, sete (35%) estavam vivas sem doença e quatro (20%) estavam vivas com doença. A sobrevida global e a sobrevida estratificada quanto ao sítio de metástase estão demonstradas pelas curvas de Kaplan-Meier nos gráficos 1 e 2, respectivamente. A probabilidade de sobrevida das pacientes ao final do acompanhamento foi de 31,38%. Dividindo-se o grupo conforme o sítio de metástase, essa probabilidade passou para 42,86% nos casos acometendo apenas os linfonodos paraaórticos e 20,63% para os demais casos. A mediana do intervalo de sobrevida global foi de 596 dias (19,6 meses). A curva de sobrevida das pacientes com metástase apenas em linfonodos paraaórticos comparada à curva das pacientes com outros sítios de metástase envolvidos não apresentou diferença estatisticamente significativa (Teste *Log-Rank*, $p=0.13$).

DISCUSSÃO

O câncer de colo de útero configura-se como um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos são diagnosticados. Além dos onerosos custos com o rastreio e tratamento, a perda social diante do diagnóstico em pacientes cada vez mais jovens resulta em grande impacto, uma vez que atinge a fração produtiva e economicamente ativa da sociedade.

A mediana da idade encontrada em nosso estudo aproxima-se do pico de incidência da doença, que ocorre na quinta década de vida. O câncer surge inicialmente em mulheres entre os 20 e 30 anos sob a forma de carcinoma *in situ*, elevando sua incidência nas formas mais invasivas com o passar dos anos^{19,20}.

O início do tratamento de nossas pacientes ultrapassou o intervalo preconizado pelo Ministério da Saúde (MS), que fixa o prazo de até 60 dias para início de tratamento cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico do paciente no Sistema Único de Saúde, contado a partir do registro do diagnóstico no prontuário da paciente²¹. Dessa forma, constatamos que o acesso a contento das pacientes ao tratamento ainda não é uma realidade comum.

O câncer de colo uterino localmente avançado é altamente incidente em nosso meio²² e o estadiamento clínico segundo a FIGO não contempla a avaliação nodal, fator prognóstico de grande relevância para a neoplasia em questão. Atualmente, o PET/CT é considerado a melhor ferramenta diagnóstica na avaliação do comprometimento nodal quando comparado com a ressonância magnética e a tomografia computadorizada¹³. O PET/CT é um método diagnóstico realizado utilizando-se uma molécula análoga à glicose, a fluordeoxiglicose, ligada a um elemento químico radioativo, o flúor 18, formando o ¹⁸F-FDG. Órgãos com alto metabolismo glicolítico como cérebro, miocárdio, fígado e baço apresentam captação elevada do ¹⁸F-FDG. São realizadas

imagens desde a base do crânio até a raiz das coxas e uma tomografia computadorizada do mesmo segmento. No processamento, as duas imagens são fundidas, obtendo-se uma imagem híbrida com informações do metabolismo glicolítico e da anatomia.

Vários estudos têm consistentemente demonstrado que a presença de metástases nodais retroperitoneais e/ou à distância é fator prognóstico independentemente do estágio FIGO^{23,24}. Pacientes em um mesmo estágio com metástases nodais positivas ao PET/CT tem pior mortalidade relacionada à doença que aqueles com linfonodos PET/CT negativos ($p < 0,001$)²⁵. Esse estudo demonstrou que pacientes classificadas num determinado estágio e que tinham linfonodos comprometidos ao PET/CT tinham sobrevida semelhante às pacientes no estágio imediatamente superior, mas sem comprometimento nodal.

A FIGO reúne todas as mulheres diagnosticadas com metástase à distância no estágio IVb, que representa doença avançada, com prognóstico reservado e alta letalidade. Nossas pacientes foram estadiadas como IVb após a realização do PET/CT, exceto por duas delas que apresentavam evidência inequívoca de doença metastática por outros métodos diagnósticos de menor acurácia.

Chang *et al.*²⁶, em estudo realizado no nosso serviço, mostraram que das 51 mulheres participantes, 38 foram reclassificadas para um estágio mais avançado após serem avaliadas pelo PET/CT. Dessas, 29,4% (15/51) apresentaram metástase à distância e foram estadiadas como IVb. Os sítios mais comuns de metástase foram os linfonodos retroperitoneais (incluindo o paraaórtico) e osso. Esse estudo concluiu que a concordância entre o estágio FIGO e o FIGO complementado pelo PET/CT foi pobre (Kappa = 0,06, 95% IC = 0,03-0,15), com baixa proporção de concordância em todos os estágios²⁶. Por outro lado, Silva *et al.*²⁷, em estudo na mesma instituição, demonstraram que 16,7% das 105 pacientes estadiadas sem o PET/CT, apresentavam metástase à

distância ao diagnóstico. Os principais sítios de acometimento foram osso e linfonodo paraaórtico. Os resultados descritos sugerem que o uso do PET/CT aumenta a prevalência do EC IVb no câncer de colo uterino. Além disso, ambos os estudos reforçam os nossos achados quanto aos sítios de metástase mais frequentes nesta população.

O tratamento da neoplasia de colo nos estádios mais avançados é baseado na quimioterapia e na radioterapia (externa, braquiterapia ou ambas), sendo a cirurgia uma alternativa remota nesses casos²⁸. Na presença de tumores IVb o tratamento tipicamente inclui quimioterapia isolada, com ou sem radioterapia paliativa para reduzir dor e sangramento²⁹.

A terapia inicial instituída para a maioria das nossas pacientes foi a quimioterapia isolada, conforme estabelecido em literatura. As drogas quimioterápicas utilizadas foram cisplatina associada à gencitabina ou à radioterapia, e a carboplatina associada ao paclitaxel. Importante ressaltar que a maioria das pacientes também recebeu radioterapia em algum momento do tratamento, uma vez que dados na literatura sugerem que a radioterapia de campo estendido para pacientes com doença exclusivamente linfonodal proporciona sobrevidas mais longas^{30,31}. Um estudo de fase III publicado em 2009³² demonstrou a eficácia da quimioterapia combinada com a cisplatina em pacientes com câncer de colo uterino avançado (IVb), recorrente ou persistente. Quatro regimes terapêuticos foram realizados, incluindo as associações com o paclitaxel, com o vinorelbine, com a gencitabina e com o topotecano. Este estudo não constatou diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida global mediana das pacientes com os diversos esquemas quimioterápicos, e essa sobrevida variou de 10 a 12,9 meses.

Nenhuma paciente em nosso estudo fez uso de terapia antiangiogênica pelo seu alto custo e por esta não fazer parte dos medicamentos oferecidos pelo SUS. A terapia antiangiogênica consiste no emprego de agentes que interferem no processo de neoformação vascular, e conseqüentemente, no crescimento tumoral e sua metastização. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um importante mediador na angiogênese tumoral, processo que se correlaciona diretamente com a extensão da doença e inversamente com a sobrevida³³. Uma pesquisa realizada na Espanha e nos Estados Unidos³⁴ envolvendo pacientes com câncer de colo uterino metastático, recorrente ou persistente avaliou a eficácia do bevacizumab (um anticorpo monoclonal anti-VEGF) em combinação com a quimioterapia isolada, e demonstrou que essa adição foi associada a taxas de resposta mais elevadas e a uma melhoria de 3,7 meses na mediana de sobrevida global (17 meses *versus* 13,3 meses).

Nossas pacientes tiveram melhores resultados do que o demonstrado na literatura para essa população, apresentando uma sobrevida global mediana de 19,6 meses. Esse resultado pode ser decorrente do fato de a maioria ter sido avaliada com o PET/CT, que por sua alta sensibilidade nos permite uma seleção precoce e mais adequada das pacientes. Além disso, 40% delas tinham metástase somente em linfonodo paraaórtico (PAo), o que proporciona um melhor prognóstico. Uma limitação desta conclusão é que os linfonodos PAo não foram biopsiados, e portanto, é possível que as pacientes falso positivas tenham sido incluídas nesta análise.

O carcinoma de colo metastático tem um prognóstico sombrio, com uma sobrevida mediana estimada de 13 meses com quimioterapia isolada. Pacientes com metástase exclusivamente em linfonodos PAo podem se beneficiar com a radiação de campo estendido e parecem ter um melhor resultado. O PET/CT é uma ferramenta útil na seleção desse subgrupo.

Este estudo apresentou limitações relacionadas ao preenchimento inadequado do prontuário, seja por sua ilegibilidade, por falta de dados considerados relevantes, ou ainda, pela ausência de organização e sequência lógica dos acontecimentos. A exemplo, temos a variável “renda familiar”, que não foi avaliada por não constar na maioria dos prontuários e por não apresentar uma uniformidade quanto as opções de resposta oferecidas, quando presentes.

O perfil socioepidemiológico das nossas pacientes foi semelhante ao encontrado na literatura. O prognóstico, contudo, mostrou-se mais favorável, o que pode ser explicado pelo emprego do PET/CT como método complementar ao diagnóstico e pela inclusão da radioterapia ao tratamento. É possível que estudos de custo-efetividade do PET/CT em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado possam demonstrar o benefício do incremento dessa ferramenta no cenário do Sistema Único de Saúde brasileiro.

REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. 2015; 65(2): 87-108
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional De Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas da Mortalidade [online]. 2013 [acesso em jul 2016]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
4. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, *et al*. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World [online]. Summary Report 2016 fev [acesso em jul 2016]; iv, 212-218. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
5. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S de, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijder PJF, *et al*. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 fev; 348(6): 518–527
6. Jayshree RS, Sreenivas A, Tessy M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res*. 2009 set; 130(3): 286–295
7. Sanjosé S De, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX, *et al*. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis, New York*. 2007 jul; 7(7): 453-459
8. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J of Can, Genève*. 2006 mar; 118(6): 1481-1495
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon: WHO; 2007; 90: 636p
10. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR., *et al*. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000 ago; 78(2): 97-105
11. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, *et al*. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2006; 95(supl 1): 43-103

12. Marnitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2005; 99(3): 536-44
13. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.* 2010 jun; 101(6): 1471-9
14. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 dez; 26(35): 5802-12
15. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, *et al.* Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004 mar; 22(5): 872-80
16. Luciani S, Andrus JK. A Pan American Health Organization strategy for cervical cancer prevention and control in Latin America and the Caribbean. *Reprod Health Matters.* 2008 nov; 16(32): 59-66
17. Thuler LC, Aguiar SS, Bergmann A. Determinantes do diagnóstico em estágio avançado do câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014; 36(6): 237-43
18. Rangel G, Lima LD, Vargas EP. Condicionantes do diagnóstico tardio do câncer cervical na ótica das mulheres atendidas no INCA. *Saúde Debate.* 2015 out-dez; 39(107): 1065-1078
19. Vink MA, Bogaards JA, Folkert J. FJ, Melker HE, Meijer CJLM, Berkhof J. Clinical Progression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: Estimating the Time to Preclinical Cervical Cancer From Doubly Censored National Registry Data. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(7): 1161-9
20. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. 2007 set; 370(9590): 890-907
21. Brasil. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria nº 876, de 16 de maio de 2013. Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União; Poder executivo, Brasília, DF.* 2013 mai. 17; Seção 1. p.135-136

22. Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras de Ginecol Obstet.* 2005; 27(11): 656-660
23. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron Emission Tomography for Evaluating Para-aortic Nodal Metastasis in Locally Advanced Cervical Cancer Before Surgical Staging: A Surgicopathologic Study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 41-5
24. Grigsby PW, Dehdashti F, Siegel BA.. FDG-PET Evaluation of Carcinoma of the Cervix. *Clin Positron Imaging.* 1999 mar; 2(2): 105-9
25. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, *et al.* Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2108-2113
26. Chang TC, Azevedo CRAS, Silva RAM, Katz L, Coutinho IC, Amorim M. Estadiamento do carcinoma do colo uterino localmente avançado utilizando tomografia de emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada: estudo de corte transversal [dissertação]. Recife: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP; 2015.
27. Silva Filha MLGA, Pereira JC, Miranda PEA, Mello MJG, Azevedo CRAS. Pacientes com diagnóstico de câncer de colo de útero tratados em hospital de referência do estado de Pernambuco. Recife. Monografia [Graduação em Medicina] – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP; 2014.
28. Pimenta JM, Maluf FC, Calabrich A, Filho Abdo E. Câncer ginecológico, Cérvix. *In: Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR, editores. MOC: Manual de Oncologia Clínica do Brasil - Tumores Sólidos, 12 ed. São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda., 2014. p 326-342*
29. Koh W-Ji, Greer BE. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Cervical Cancer [online]. 2015 [acesso em jul 2016]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
30. Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P, Ndubisi B, Larson J, Degeest K, *et al.* Extended-field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *CA: Can J for Clin.* 1990 jul; 66(2): 251–258
31. Yoon HI, Cha J, Keum KC, Lee HY, Nam EJ, Kim SW, *et al.* Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis. *Radiation Oncology.* 2015 jan; 10: 18
32. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, *et al.* Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4649-4655

33. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246: 1306-9
34. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H , Ramondetta LM, *et al*. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370: 734-43

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1– Perfil sociodemográfico e antecedentes das pacientes com câncer de colo do útero EC IVb tratadas na unidade de oncologia do IMIP. Setembro de 2013 a abril de 2016.

Variáveis	Frequência N (%)	Variáveis	Frequência N (%)
Idade (em anos)		Tabagismo	
• 27 a 53	13 (65)	• Nunca	09 (45)
• 54 a 71	07 (35)	• Ex-tabagista	07 (35)
		• Tabagista	04 (20)
Procedência		Comorbidades	
• Recife e Região Metropolitana	12 (60)	• HAS	08 (40)
• Interior	08 (40)	• DM	01 (05)
		• Outros	02 (10)
		• Sem comorbidades	12 (60)
Estado civil		IMC	
• Solteira	08 (45)	• Abaixo do peso	01 (05)
• Casada	09 (40)	• Peso normal	06 (30)
• Viúva	03 (15)	• Sobrepeso	08 (40)
		• Obesidade	04 (20)
		• Sem dados	01 (05)
Escolaridade		Número de parceiros sexuais	
• Não alfabetizadas	02 (10)	• Um	02 (10)
• Ensino Fundamental	05 (25)	• Dois	02 (10)
• Ensino Médio	06 (30)	• ≥ Três	13 (65)
• Ensino Superior	01 (05)	• Não informado	03 (15)
• Sem dados	06 (30)		

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus

Tabela 2 – Dados referentes ao diagnóstico, tratamento e evolução das pacientes com câncer de colo do útero EC IVb tratadas na unidade de oncologia do IMIP. Setembro de 2013 a abril de 2016.

Variáveis	Frequência N (%)	Variáveis	Frequência N (%)
Performance Status (Escala de Zubrod)		Quimioterapia - 1ª linha de tratamento	
• Zero	10 (50)	• Cisplatina	19 (95)
• Um	09 (45)	• Gencitabina	10 (50)
• Sem dados	01 (05)	• Carboplatina	01 (05)
		• Paclitaxel	01 (05)
Sinais e sintomas iniciais		Radioterapia	
• Sangramento genital	20 (100)	• Curativa	18 (90)
• Dor	10 (50)	• Paliativa	01 (05)
• Secreção vaginal anormal	04 (20)	• Não realizada	01 (05)
• Assintomática	0		
Sítio de metástase		Braquiterapia	
• LND paraaórtico isolado	08 (40)	• Sim	15 (75)
• LND paraaórtico + outros sítios	06 (30)	• Não	05 (25)
• Outros sítios	06 (30)		
Tratamento inicial		Progressão sistêmica	
• Quimioterapia isolada	11 (55)	• LND paraaórtico	03 (50)
• Quimioterapia + Radioterapia	09 (45)	• LND outros sítios	04 (66)
		• Pulmão	04 (66)
		• Fígado	02 (33)
		• SNC	01 (16)
		• Outros	03 (50)

LND = linfonodo; SNC = sistema nervoso central

Gráfico 1 - Sobrevida global, segundo a curva de Kaplan-Meier, das pacientes com câncer de colo do útero e diagnóstico de metástase à distância pelo PET/CT. IMIP, setembro de 2013 a abril de 2016.

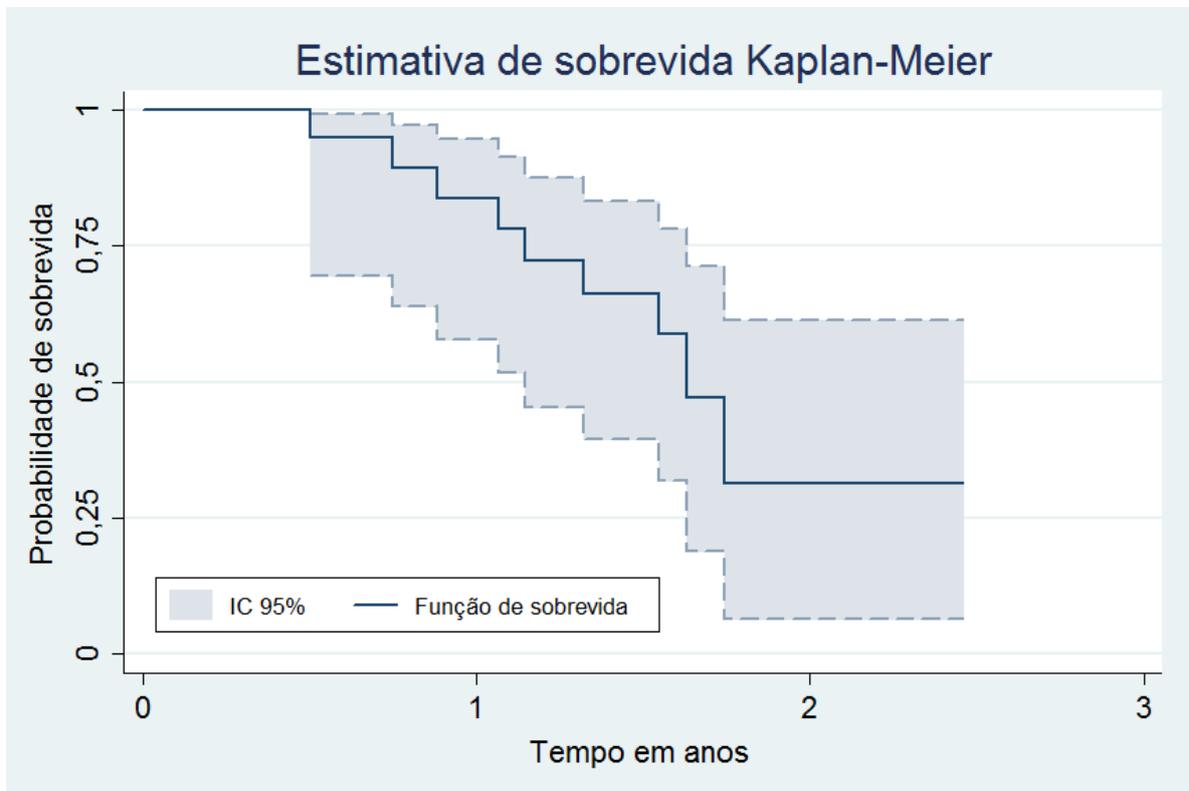
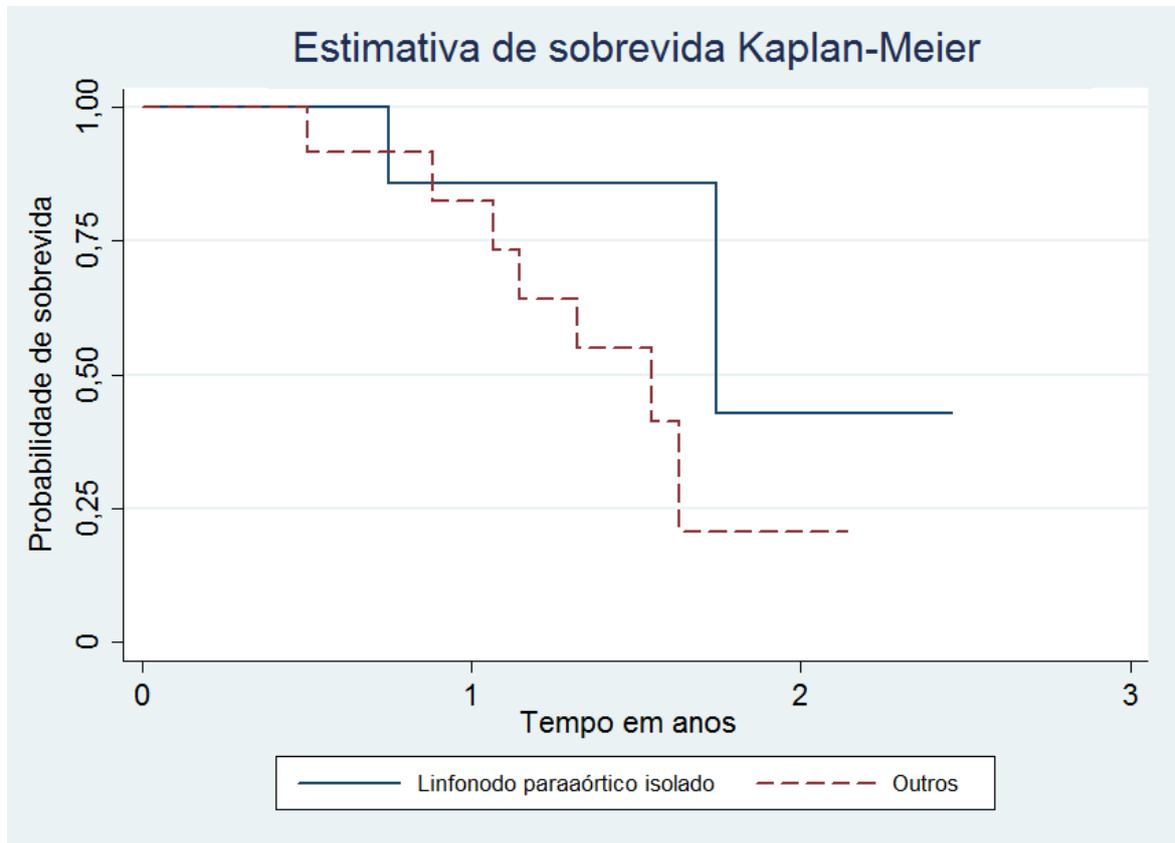


Gráfico 2 - Estimativa de sobrevida segundo a curva de Kaplan-Meier, de acordo com o sítio de metástase (linfonodos paraaórticos isolados ou outros sítios, incluindo ou não linfonodos paraaórticos) das pacientes com câncer de colo uterino, identificado pelo PET/CT. IMIP, setembro de 2013 a abril de 2016.



Teste *Log-Rank*, $p = 0.13$