

Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero

*Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Cancerologia*

Elaboração Final: 16 de maio de 2001

Autoria: Andrade JM

Co-Autoria: Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, Alves MJ

Colaboradores: Cury Jr. AJ, Jales A, Moraes A, Lopes AC, Urbano A, Malziner A, Ribeiro CA, Tosello C, Borrelli EL, Abdo Filho E, Mello ES, Laginha F, Baracat F, Abrão FS, Alecrin I, Marques JA, Pascalicchio JC, Maia MAC, Mizziara M, Nobre MRC, Castanho P, Novaes PE, Costa RLR, Ladeira S, Gonçalves WJ, Bernardo WM, Fristachi CE, Polido CE, Marziona F

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 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 EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual e multidisciplinar para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas a partir da colaboração das Sociedades de Especialidades FEBRASGO, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Citopatologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Colégio Brasileiro de Radiologia (Radioterapia) e a Comissão Técnica do Projeto Diretrizes AMB/CFM. A partir de um texto básico referencial apresentado pela FEBRASGO, os participantes geraram, por acréscimos e subtrações ao texto básico, recomendações revisadas quanto ao seu grau de evidência científica, que permitiram a edição do texto final.

OBJETIVOS:

- 1-detecção das lesões pré-invasoras do colo do útero.
- 2-diagnóstico em paciente sintomática, estadiamento e seleção de tratamento.
- 3-identificar situações para as quais o tratamento adjuvante é indicado.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
C: Relatos e séries de casos clínicos.
D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

PROCEDIMENTOS:

1. Prevenção e rastreamento do carcinoma cervical em populações assintomáticas;
2. Diagnóstico e tratamento de lesões pré-neoplásicas e microinvasoras;
3. Diagnóstico de lesões invasoras;
4. Estadiamento;
5. Seleção de casos para tratamento neoadjuvante, radioterapia ou quimioterapia;
6. Tratamento definitivo;
7. Seguimento pós-tratamento;
8. Tratamento das recorrências.

EVOLUÇÃO E DESFECHO

- 1-Redução da mortalidade por carcinoma de colo uterino (para procedimentos de rastreamento);
- 2-Recorrências loco-regionais e à distância pós-tratamento (para tratamento de carcinoma);
- 3-Sobrevida (para tratamento de carcinoma).

RECOMENDAÇÕES GERAIS QUANTO À PREVENÇÃO, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO

Os fatores de risco mais importantes para desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e de carcinoma invasor do colo são a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e, secundariamente, alta paridade, grande número de parceiros, idade no primeiro coito, baixo nível socioeconômico e tabagismo¹⁻⁵(B).

A prevenção do carcinoma cervical baseia-se na educação sexual como parte importante da prevenção do carcinoma cervical, orientando-se o uso correto de preservativos, desmotivando a promiscuidade sexual e o início precoce da atividade sexual⁶(A).

RASTREAMENTO DO CARCINOMA CERVICAL EM POPULAÇÕES ASSINTOMÁTICAS

Generalidades

A detecção precoce do câncer de colo permite evitar ou retardar a progressão para câncer invasor com o uso de intervenções clínicas como colposcopia e biópsia, excisão local, conização e eventualmente a histerectomia⁷(D). Estudos do tipo caso-controle mostraram forte associação negativa entre o rastreamento e a incidência de doença invasora, o que indica que o rastreamento é protetor^{8,9}(B). As mulheres com risco mais alto para câncer cervical são, no entanto, as que têm menos oportunidade de acesso ao rastreamento^{10,11}(B), especialmente as mulheres de classes sociais mais baixas¹²(B).

Estima-se que o rastreamento em mulheres entre 20 a 64 anos reduz a incidência cumulativa de câncer cervical em 91% e são requeridos, em média, cerca de 15 esfregaços por mulher. Espera-se encontrar 96 casos para 100.000 mulheres examinadas. O rastreamento com base anual reduz a incidência em 93%, mas são requeridos 45 esfregaços com uma taxa de detecção de 33/100.000¹³(B).

Indicação para rastreamento

O exame citológico com técnica de Papanicolaou é

recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas independentemente da idade. Mulheres que não tiveram atividade sexual não estão sob risco para câncer de colo e por isso não há necessidade de rastreamento para este grupo^{3,4}(C). A coleta de citologia pode ser interrompida aos 65 anos, se há exames anteriores normais. Pacientes idosas aparentemente não se beneficiam do rastreamento, se exames anteriores foram normais repetidamente⁴(C), mas cerca de 75% destas mulheres não foram submetidas regularmente a rastreamento anterior¹⁴(B) e como o rastreamento entre estas mulheres idosas é custo-efetivo¹⁵(B) ele deve ser recomendado.

Intervalo entre as coletas de citologia

Há poucas evidências de que mulheres submetidas a rastreamento anual tenham risco significativamente menor do que as que são examinadas a cada três anos. Estas conclusões foram confirmadas em um estudo que incluiu oito programas de rastreamento na Europa e Canadá envolvendo cerca de 1,8 milhão de mulheres¹³(B).

A eficácia do rastreamento aumenta quando o intervalo entre as coletas de citologia diminui¹⁶(B). Se o intervalo é menor, torna-se menos provável que lesões mais agressivas escapem da detecção¹⁷(B). De acordo com este estudo, a incidência cumulativa de câncer invasor foi reduzida de 64,1% quando o intervalo entre as coletas de citologia foi de 10 anos, 83,6% com intervalo de 5 anos, 90,8% com 3 anos e 93,5% com um ano. Estas conclusões se referem às mulheres entre 35 e 64 anos que haviam tido ao menos um exame antes dos 35 anos e são baseados em uma taxa de comparecimento (adesão) de 100%¹³(B).

O intervalo entre as coletas de citologia, no entanto, deve variar entre um e três anos baseado na presença de fatores de risco tais como início precoce da atividade sexual, história de múltiplos parceiros, e nível socioeconômico baixo¹⁸(B). Deve ser anual se algum destes fatores estiver presente.

Coleta de citologia e interpretação dos resultados

A avaliação sistemática de novas tecnologias para obtenção de amostras e sua manipulação (*thin-layer cytology*, re-análise por computação e uso de redes neurais) mostra que a implantação das novas tecnologias melhora a sensibilidade do rastreamento, mas com um aumento substancial dos custos. Assim, não se justifica o uso de rotina destes métodos^{19,20}(A).

A porcentagem de falsos-negativos da citologia cervical varia de 1,5% a 55%. Esta variação pode ser devida em parte às diferenças na coleta especialmente quanto à obtenção de células endocervicais que determinam a adequação da amostra. A combinação mais eficiente é o uso da escova para coleta endocervical e uma espátula tipo ponta longa (Ayre)²¹(A).

A ausência de células endocervicais no esfregaço indica que a junção escamo-colunar não foi amostrada. O patologista deve classificar esta amostra como inadequada e o clínico de que deve efetuar nova coleta. A presença de células endocervicais parece ser um critério válido e conveniente para estabelecer a adequação do esfregaço para a detecção de displasias²¹(A). Outras características do esfregaço podem interferir na adequação da amostra como: falta de identificação adequada da lâmina, falta de informações clínicas

pertinentes, presença de sangue, áreas espessas e artefatos de fixação²²(D).

Os laboratórios que recebem amostras para citologia devem ser submetidos a controle de qualidade. Em alguns casos, os resultados inadequados são devidos a erros de interpretação do citopatologista²³(D).

As pacientes com diagnóstico de lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau devem ser avaliadas por colposcopia e eventualmente biópsia (ver adiante). Numa porcentagem variável de casos, mas que não deve exceder em três vezes a porcentagem de lesões intra-epiteliais²⁴(D), observa-se a presença de células epidermóides atípicas com significado incerto (ASCUS).

O citopatologista deve indicar se estas células estão mais provavelmente associadas a alterações reativas (ASCUS reativo, inflamatório) ou a processo displásico²⁵(D). Na primeira situação, as pacientes devem ser tratadas (infecção) e submetidas a nova coleta dentro de um período de três a seis meses. Na segunda situação (ASCUS displásico), as mulheres devem ser encaminhadas para colposcopia²⁶(B).

Um grupo pequeno de mulheres submetidas à coleta de citologia apresenta células glandulares de significado incerto (AGUS). A presença destas células no menacme, fora do período menstrual, e nas menopausadas, podem estar associada à patologia endocervical, endometrial ou anaxial em uma porcentagem variável de casos. Esta porcentagem pode chegar a 45% nas menopausadas com células glandulares atípicas^{27,28}(B). Estas pacientes devem ser submetidas à investigação para determinar a origem destas células, o que inclui exame ginecológico completo e ultra-sonografia pélvica^{27,28}(B).

A tipagem viral pelas técnicas de biologia molecular (hibridização in situ e captura híbrida) não modifica a conduta clínica para os casos com diagnóstico citológico de lesão intra-epitelial até a presente data, e por isso não devem ser indicadas rotineiramente no momento²⁹(B).

D IAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E MICROINVASORAS :

As lesões pré-neoplásicas e as microinvasoras são assintomáticas. Eventualmente, cursam com corrimento e/ou sangramento espontâneo ou pós-coital (sinusorragia). O diagnóstico é sugerido pela citologia tríplice e deve ser confirmado por colposcopia e biópsia dirigida. Como método para diagnóstico, a conização é indicada nos casos em que a colposcopia não for satisfatória ou houver discordância entre o resultado da citologia e o da biópsia dirigida³⁰(D). Além dos casos diagnosticados pela citologia, as pacientes com lesões visíveis do colo devem também ser encaminhadas para colposcopia.

CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO DAS LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS DO COLO:

Há várias classificações em uso. A da OMS³¹(D) divide estas lesões em displasia leve, moderada e acentuada. Outra classificação³²(D), as divide em neoplasias intra-epiteliais cervicais I,II e III (NIC I,II e III). A classificação de Bethesda²⁵(D) divide estas lesões em apenas duas categorias: lesões de baixo grau (associadas à infecção por HPV e NIC I) e lesões de alto grau (NIC II e III).

Resumidamente, a conduta em cada uma destas situações pode ser exposta da seguinte forma:

- NIC I: conduta expectante ou destrutiva
- NIC II: conduta destrutiva ou ablativa
- NIC III: ablação (conização ou histerectomia)²⁴(D)

Toda paciente com diagnóstico de lesão pré-neoplásica do colo (NIC I a III), deve ser submetida a avaliação do trato genital inferior, incluindo-se a vulvoscopia e colposcopia com biópsia de lesões suspeitas³³(D).

O adiamento do tratamento das lesões cervicais associadas as alterações citológicas mínimas (NICI), está associado à perda de seguimento (significante) mas muito infreqüentemente à evolução para lesões mais avançadas³⁴(A).

Antes de qualquer tratamento (destruição ou ablação), é preciso estabelecer uma correlação entre a citologia e a biópsia dirigida pela colposcopia, com a finalidade de excluir com segurança a presença de carcinoma invasor³⁵(B).

A terapêutica adequada para as lesões de alto grau depende de vários fatores, entre eles: idade, desejo de manter fertilidade e condição clínica. Estas lesões devem ser tratadas pela conização. A técnica de conização, assim como o volume de tecido removido dependem da extensão da lesão no canal endocervical. Quando a paciente é jovem a junção escamo-colunar geralmente é ectocervical e o cone pode ter menor altura, preservando-se o orifício interno do colo, evitando-se o risco de incompetência istmo-cervical. A remoção de toda extensão do canal endocervical é inevitável quando não se localizou a lesão para biópsia.

Conização clássica com bisturi – a cirurgia deve ser feita em centro cirúrgico, sob anestesia (geral ou de condução). Deve ser precedida do toque vaginal, exame especular e executada sob visão colposcópica. Com o uso de bisturi faz-se incisão circular no ectocérvice, distante dos limites da zona de transformação. Esta é

aprofundada em direção ao canal de forma que o mínimo de estroma cervical seja retirado. A espessura de estroma envolvido deve ser no entanto de no mínimo 0,5 cm de forma a permitir a avaliação correta da invasão.

Conização com alça diatérmica³⁶(D) – esta técnica apresenta os benefícios de reduzir sangramento, utilizar apenas anestesia local, não necessitar de internação (ambulatorial). A freqüência de doença residual é mais alta entre as pacientes tratadas com esta técnica do que com o cone a bisturi³⁷(B).

Conização à Laser – tem eficiência semelhante à conização tradicional, principalmente em casos de lesões pequenas e identificáveis pelo exame colposcópico, e aquelas onde suspeita-se de acometimento endocervical³⁸(B). As evidências mostram que não há técnica cirúrgica claramente superior para o tratamento das neoplasias intraepiteliais do colo³⁹(A). No entanto, deve se dar preferência para o uso da conização clássica, nos casos em que a lesão se estenda profundamente pelo canal cervical⁴⁰(D) e nos casos com diagnóstico de adenocarcinoma *in situ*⁴¹(B).

A histerectomia abdominal ou vaginal pode ser aceita como tratamento para as pacientes com prole formada. É indicada para os casos em que o cone apresenta margens comprometidas também em pacientes com prole formada³⁰(D).

Uma alternativa nas situações em que as margens do cone estão comprometidas é o seguimento com citologia e colposcopia⁴²(B), inicialmente trimestrais e posteriormente semestrais, durante dois anos. Se houver condições locais pode ser efetuada nova conização.

Para pacientes consideradas inoperáveis por doenças associadas, radioterapia é a alternativa – braquiterapia⁴⁰(D). Durante a gravidez não está indicado tratamento para lesões pré-invasoras do colo. No entanto, a paciente deve ser acompanhada com exames trimestrais (citologia, colposcopia e eventualmente nova biópsia) para se detectar a evolução para lesão invasora⁴⁰(D).

ADENOCARCINOMA *IN SITU*

Estas pacientes apresentam maior frequência de margens comprometidas nos cones de doença residual mesmo com margens livres e taxas mais altas de recorrência do que as que apresentam lesões epidermóides *in situ*. Por isso, a histerectomia deve ser considerada tratamento mais seguro para estas pacientes^{43,44}(B).

Lesões microinvasoras até 3mm – Estadio Ia1

A frequência de linfonodos comprometidos é cerca de 1%, que torna a linfadenectomia desnecessária⁴⁵(B).

São as seguintes as alternativas para o tratamento destas pacientes:

Conização com bisturi ou laser: Para mulheres que optam pela preservação da fertilidade. O tratamento é suficiente para os casos em que não há invasão do espaço vascular e linfático e o cone apresenta margens livres⁴⁶⁻⁴⁸(B).

Histerectomia simples (histerectomia extrafascial, classe I/ Piver I) que constitui o tratamento padrão para este estadio⁴⁹(B). A ooforectomia deve ser evitada em pacientes jovens. Em pacientes com prolapso genital a opção é a histerectomia vaginal.

Radioterapia – para pacientes sem condições cirúrgicas por doenças associadas. Devem ser tratadas com irradiação intra-cavitária, sem necessidade de radioterapia externa⁵⁰(B).

Lesões microinvasoras com profundidade entre 3 e 5mm – Estadio Ia2

As pacientes com estas lesões apresentam metástases em gânglios em 7% dos casos e evidências de invasão do espaço vascular e linfático em cerca de 30%⁵¹(B). Por estes motivos são tratados atualmente da mesma forma que as que se apresentam no estadio IB1. (*Ver tratamento dos carcinomas do colo no Estadio IB1*)

DIAGNÓSTICO E

ESTADIAMENTO DE LESÕES INVASORAS :

O diagnóstico inicia-se com a avaliação clínica da paciente. A queixa mais freqüente é o sangramento espontâneo ou o provocado pela atividade sexual (sinusorragia). Toda paciente com queixa de corrimento ou sangramento anormal deve ser avaliada. Muitas pacientes têm o diagnóstico adiado porque os sintomas são atribuídos à infecção ou menstruações anormais⁴⁰(D).

O diagnóstico é confirmado pela biópsia de qualquer lesão visível no colo, com ou sem o auxílio da colposcopia. A citologia de Papanicolaou é importante método de orientação. Entretanto, o processo inflamatório e o sangramento podem impedir o diagnóstico, por dificultarem a leitura do esfregaço²²(D).

O exame clínico e a biópsia dirigida por colposcopia, quando mostram carcinoma francamente invasor, leva ao diagnóstico sem a necessidade de conização. No entanto, quando o diagnóstico por biópsia é de lesão pré-neoplá-

sica de alto grau ou de lesão microinvasora, há necessidade de conização para confirmação³⁰(D).

ESTADIAMENTO

O estadiamento é feito pelo exame clínico complementado por exames subsidiários para os casos que aparentemente estão no estadiamento IIA em diante. Os exames indicados pela FIGO são a cistoscopia, retossigmoidoscopia, ambos seguidos de biópsia de lesões vesicais e retais consideradas suspeitas.

A urografia excretora tem a finalidade de diagnosticar exclusão renal (estadiamento IIIB) e como exame pré-operatório. Outros exames, como a radiografia de tórax, a ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada são solicitados se houver indicação clínica, mas não devem ser empregados para alteração no estadiamento estabelecido clinicamente³⁰(D).

O exame clínico ginecológico deve ser completo com ênfase ao exame do colo uterino (dimensões, ulceração, sangramento), dos fórnices e paredes vaginais e dos paramétrios pelo toque retal (dor, espessamento, nodulação).

O estadiamento cirúrgico pré-tratamento é o método mais preciso para avaliação da extensão da doença. No entanto, não há evidências que esta modalidade de estadiamento leve à melhora da sobrevida, e por isso deve ser reservado apenas para os casos incluídos em ensaios clínicos⁴⁰(D).

A linfangiografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm acurácia semelhante para a detecção de metástases de câncer de colo para gânglios pélvicos e para-aórticos. Tendo em vista que a TC e a RM são menos invasivos, devem ser os preferidos na avaliação das pacientes⁵⁵(A).

TRATAMENTO PARA CARCINOMAS INVASORES NÃO LOCALMENTE AVANÇADOS

LESÕES PRÉ-INVASORAS (ESTADIO 0)

VER ACIMA O TRATAMENTO DAS LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E MICROINVASORAS

ESTÁDIOS IA2 E IB1

VER TAMBÉM TRATAMENTO ADJUVANTE PARA TUMORES OPERÁVEIS DO COLO

O tratamento cirúrgico exclusivo é o mais adequado para estas pacientes, especialmente para as que estão no menacme, devendo a radioterapia ser reservada para as pacientes com doenças associadas que contra-indiquem a cirurgia. Até o momento, a maior parte dos estudos indica que tanto a radioterapia quanto a cirurgia radical têm resultados semelhantes quanto à sobrevida (83% para cirurgia e 74% para radioterapia)⁵⁶(A), mas estudo baseado na intenção de tratar (intention-to-treat) mostra que os resultados obtidos pela cirurgia são superiores aos obtidos pela radioterapia nos estádios IB1, IB2 e IIA⁵⁷(B). O tamanho da lesão é um fator importante para a definição de qual método utilizar com mais segurança.

A taxa de complicações relacionada ao tratamento dos tumores de colo pela radioterapia varia em função da forma de tratamento e da duração do seguimento. A maioria dos investigadores relata uma porcentagem entre 5% e 15% de complicações que exigem transfusão, hospitalização ou intervenção cirúrgica^{58,59}(B).

As alternativas para tratamento são portanto:

1- Cirurgia radical: histerectomia total com ligadura da artéria uterina na origem (a. hipogástrica), parametrectomia e colpectomia dos 1/3 superiores da vagina (classe III/Piver III)⁶⁰(B) ou com ligadura das artérias uterina no cruzamento com o ureter e parametrec-

FIGO	ESTADIAMENTO	TNM ^{52, 53, 54} (D)	
	Tumor primário não pode ser avaliado	TX	Tx
	Sem evidências do tumor primário	T0	
	Tumor in situ	Tis	TisN0M0
I	Tumor limitado ao útero	T1	
IA*	Tumor invasor identificado apenas microscopicamente. Toda lesão visível mesmo com diagnóstico microscópico de invasão superficial deve ser estadiada como IB. Neste estádio, a invasão estromal é limitada a 5mm e com maior dimensão na superfície menor que 7mm.	T1A	
IA1	Invasão estromal de 3mm ou menos em profundidade e de 7mm ou menos em extensão horizontal	T1A1	T1a1N0M0
IA2	Invasão estromal maior que 3mm e não superior a 5mm em profundidade com extensão horizontal inferior a 7mm	T1A2	T1a2N0M0
IB	Lesão clinicamente visível confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que IA	T1B	
IB1	Lesão visível com 4cm ou menos no maior diâmetro	T1B1	T1b1N0M0
IB2	Lesão visível com mais de 4cm de diâmetro	T1B2	T1b2N0M0
II	Tumor invade paramétrio e/ ou vagina sem acometer parede óssea ou 1/3 inferior da vagina	T2	
IIA	Tumor envolvendo vagina até 2/3 craniais, sem envolvimento parametrial	T2a	T2aN0M0
IIB	Tumor com envolvimento parametrial sem acometer parede óssea	T2b	T2bN0M0
III	Tumor que se estende à parede óssea (paramétrio) ou 1/3 distal da vagina. Hidronefrose e exclusão renal	T3 e/ou N1	
IIIA	Tumor que envolve o 1/3 inferior da vagina	T3a	T3aN0M0
IIIB	Tumor que se estende à parede óssea e/ ou causa hidronefrose ou exclusão renal	T3b	T1N1M0 T2N1M0 T3aN1M0 T3bNqM0
IV	IVA Tumor que se estende à mucosa vesical e/ ou retal, confirmado histologicamente após cistoscopia ou retossigmoidoscopia. Extensão fora da pelve verdadeira	T4	T4NqM0
IVB	Metástases a distância	M1	TqNqM1
TNM - Linfonodos regionais (N)		Metástases (M)	
NX: não podem ser avaliados		MX: metástases a distância não podem ser avaliadas	
N0: sem metástases para linfonodos regionais		M0: sem metástases	
N1: metástases para linfonodos regionais		M1: metástases a distância	
* A profundidade da invasão não pode ser maior que 5mm a partir da base do epitélio (da superfície ou da glândula da qual a neoplasia se originou). A invasão do espaço vascular (linfático ou venoso não altera o estádio) ⁵²⁻⁵⁴ (D).			

tomia medial (classeII/Piver II)⁶¹(A), sempre associada à linfadenectomia pélvica. A ooforectomia deve ser evitada em pacientes na pré-menopausa. Para pacientes com prolapso, há a alternativa de histerectomia radical vaginal (Schauta) com linfadenectomia extraperitoneal.

2- Pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico que apresentem comprometimento ganglionar, doença parametrial residual ou margens cirúrgicas comprometidas, devem ser submetidas à radioterapia externa. Outros fatores de risco podem ser indicação de radioterapia adjuvante para pacientes nos estadios IB: invasão superior a 1/3 do estroma do colo e invasão do espaço linfo-vascular ⁶²(A).

3 - Radioterapia exclusiva: externa mais intracavitária para pacientes sem condições clínicas para cirurgia^{40,50}(D).

ESTADIO IB2 VER TAMBÉM CÂNCER DE COLO LOCALMENTE AVANÇADO

Nos casos em que o tumor apresenta mais que 4 cm de diâmetro, porém não infiltra extensivamente o estroma do colo, o tratamento cirúrgico pode ser indicado com intenções curativas. Nesta situação, a histerectomia deve incluir a parametrectomia até porção lateral e retirada de terço cranial de vagina (classeIII/ Piver III) além da linfadenectomia pélvica.

Alternativas para tratamento para as lesões no estadio IB2 que podem ser empregadas após avaliação das condições locais e clínicas em cada caso:

1 - Cirurgia radical (classe III) e linfadenectomia seguida de radioterapia se houver margens cirúrgicas comprometidas e invasão parametrial ou metástases para gânglios³⁰(D).

2 - Radioterapia externa associada à braquiterapia como tratamento exclusivo³⁰(D).

3 - Associação da radio e da quimioterapia, seguida ou não de cirurgia³⁰(D)

VER TRATAMENTO PARA CÂNCER DE COLO LOCALMENTE AVANÇADO.

4 - Cirurgia radical (classe III) e linfadenectomia seguida de radioterapia se houver margens cirúrgicas vaginais comprometidas e invasão parametrial ou metástases para gânglios pélvicos. A taxa de complicações observada com o uso destes esquemas de tratamento é, no entanto, mais alta que a observada com os esquemas anteriores^{63,64}(A).

5 - Radioterapia externa e braquiterapia seguida de cirurgia radical. Para os casos em que a resposta à radioterapia foi incompleta ou para os quais a anatomia vaginal não permite a complementação com a braquiterapia. A taxa de complicações é superior quando se compara com as outras formas de tratamento⁶⁵(B).

ESTADIO IIA VER TAMBÉM CÂNCER DE COLO LOCALMENTE AVANÇADO

O tratamento com radioterapia exclusiva ou histerectomia radical resulta em taxas de cura de 75% a 80% quando realizada por profissional experiente. A escolha do melhor método depende da extensão da lesão tanto no colo como na parede vaginal.

A cirurgia após radiação deve ser realizada nos casos de resposta parcial à radioterapia ou naqueles casos em que a radioterapia (braquiterapia) não pôde ser completada por problemas anatômicos vaginais.

As alternativas de tratamento para lesões no estadio IIA que podem ser empregadas após a avaliação dos fatores locais e clínicos da paciente são as seguintes:

- 1 - Cirurgia radical (classe III) com linfadenectomia pélvica³⁰(D).
- 2 – Radioterapia (externa e braquiterapia) como tratamento exclusivo³⁰(D).
- 3 - Combinações de radio e quimioterapia seguidas ou não da cirurgia³⁰(D).
VER TRATAMENTO DE LESÕES LOCALMENTE AVANÇADAS
- 4 - Cirurgia radical (classe III) e linfadenectomia, seguida de radioterapia se houver margens cirúrgicas comprometidas, acometimento ganglionar ou parametrial. A taxa de complicações observada com o uso destes esquemas de tratamento é, no entanto, mais alta que a observada com os esquemas anteriores^{63,64}(A).
- 5 - Radioterapia externa e braquiterapia seguida de cirurgia radical. Para os casos em que a resposta à radioterapia foi incompleta ou para os quais a anatomia vaginal não permite a complementação com a braquiterapia. A taxa de complicações é superior quando se compara com as outras formas de tratamento⁶⁵(B).

TRATAMENTO ADJUVANTE PARA TUMORES OPERÁVEIS DO COLO

A avaliação de gânglios para-aórticos permite selecionar pacientes para serem submetidas à irradiação para-aórtica, com algumas evidências que isto leve a aumento da sobrevida livre de doença. No entanto, as complicações são frequentes, principalmente naquelas pacientes que já se submeteram a cirurgia(s) abdominal(is) prévia(s)⁴⁰(D). Para pacientes no estadio IB com invasão estromal extensa, envolvimento do espaço vascular e linfático e com grande diâmetro, o emprego da radioterapia adjuvante reduziu o

índice de recorrências com uma taxa de complicações graus 3 e 4 três vezes maior (2,15 e 6,0% respectivamente)⁶²(A).

CÂNCER DE COLO LOCALMENTE AVANÇADO

Este grupo de neoplasias inclui as classificadas no estadio IIB, IIIA,IIIB e IVA. Pode também incluir casos que se apresentam no estadio IB2(bulky/barrel shaped) e IIA. Nestes últimos estadios devem ser selecionadas para tratamento com radioterapia ou tratamento combinado os casos para os quais se prevê que o tratamento cirúrgico será incompleto. Também podem ser selecionados os casos em que o tratamento cirúrgico estaria contra indicado.

O melhor esquema de tratamento para este grupo de pacientes não está definido. Até há uma década, estes casos, considerados inoperáveis, eram tratados com radioterapia exclusiva. Atualmente, várias alternativas para tratamento podem ser empregadas. A que foi mais extensivamente estudada e que apresentou os resultados mais consistentes são as que empregaram esquemas de quimiosensibilização. As alternativas para tratamento das pacientes com tumores avançados são: (a seguir uma lista de alternativas, que serão descritas mais adiante – itens 1 a 5)

- 1- Quimiosensibilização;
- 2- Radioterapia exclusiva;
- 3- Quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia e cirurgia;
- 4- Quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia;
- 5- Exenteração pélvica.

1 – QUIMIOSENSIBILIZAÇÃO:
As drogas que se mostraram mais efetivas

nos esquemas de quimiosensibilização foram o cisplatino e o fluoracil) com radioterapia concomitante. Cinco estudos randomizados fase III mostraram vantagem em termos de sobrevida para as pacientes tratadas com esquemas deste tipo. Embora os grupos não sejam homogêneos e os esquemas sofram algumas variações, o risco de morte por câncer de colo pós-tratamento apresentou redução entre 30% e 50%⁶⁶⁻⁷⁰(A).

2 – RADIOTERAPIA EXCLUSIVA:

Devem ser associados à radioterapia externa e a braquiterapia de baixa ou alta taxa de dose. É o esquema tradicional para tratamento dos tumores de colo localmente avançados. É indicado para pacientes que não apresentem condições clínicas para uso dos esquemas de quimiosensibilização ou de quimioterapia neoadjuvante³⁰(D).

3 – QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE CIRURGIA E RADIOTERAPIA:

Nesta forma de tratamento pode se empregar vários esquemas tendo como droga base os derivados da platina. A esta podem ser associados antracíclicos, taxanes e outros com menor frequência. A importância da cirurgia após o tratamento neoadjuvante e da radioterapia, seria fornecer parâmetros reais de eliminação da doença local, nos paramétrios e nos gânglios. Além disso, pode eliminar focos residuais de neoplasia resistentes à quimio e radioterapia. Um estudo randomizado comparou os resultados em termos de sobrevida em pacientes com tumores IB2, com vantagem para o grupo tratado com quimioterapia neoadjuvante⁷¹(A).

4 - QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE CIRURGIA:

Para os casos submetidos à quimioterapia neoadjuvante e que apresentam resposta clínica

boa ou completa. Os esquemas de quimioterapia seguem o exposto no item 3. Há poucos trabalhos publicados sobre esta modalidade de tratamento. Foi relatada vantagem em termos de sobrevida para as pacientes tratadas com esta modalidade⁷²(B).

Dados adicionais disponíveis em vários centros estão sendo coletados (MRC – Medical Research Council). Os resultados observados no grupo de pacientes tratados com quimioterapia e cirurgia são comparados com os de outro grupo, tratados com radioterapia exclusiva (435 pacientes). A análise preliminar mostrou benefício para o grupo tratado com quimioterapia para intervalo livre de doença e sobrevida embora estas conclusões sejam prejudicadas pela grande heterogeneidade dos dados estatísticos⁷³(D).

5- EXENTERAÇÃO PÉLVICA:

Indicada especificamente para pacientes com tumores no estadió IVA sem envolvimento parametrial e vaginal, e que apresentem condições clínicas para a intervenção.

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

O seguimento adequado é importante, principalmente os 2 primeiros anos imediatos à terapêutica, visto que 50% das recorrências são detectadas no primeiro ano de seguimento, 85% com dois anos. Em 5 anos de seguimento, 95% das recidivas terão sido detectadas. Alguns grupos de pacientes podem se beneficiar com um seguimento sistemático após o tratamento⁷⁴(B).

Recomenda-se reavaliações clínicas e colpitológicas a cada 3 ou 4 meses nos primeiros 2 anos de seguimento, ampliando

para intervalos de 6 meses do 3º ao 5º ano de seguimento. A partir de então o seguimento pode ser realizado anualmente.

A adição da citologia à avaliação clínica permite a detecção das recorrências não observadas clinicamente e identificar doença pré-invasora na vagina⁷⁵(B).

TRATAMENTO DAS RECORRÊNCIAS / DOENÇA METASTÁTICA

CÂNCER DE COLO RECORRENTE

A taxa de sobrevida após o diagnóstico de doença recorrente é de cerca de 15% em 1 ano e menor do que 5% em 5 anos. Nos casos de recorrência, não existe tratamento padrão, seja cirúrgico, radio ou quimioterápico. As opções dependem do local de recorrência, das condições clínicas da paciente e do tratamento prévio realizado⁷⁶(B). A recorrência na pelve freqüentemente está associada a metástases a distância⁷⁷(B).

Para pacientes em condições clínicas

precárias, a abordagem estritamente paliativa é indicada. Se a recidiva foi detectada precocemente, tem localização central e há condições cirúrgicas adequadas, as pacientes poderão ser submetidas a exenteração pélvica³⁰(D) que pode levar a uma taxa de sobrevida geral em 5 anos de 32% a 62%. A mortalidade cirúrgica varia de 4% a 25%. Em pacientes submetidas previamente à radioterapia e/ou cirurgia, há dificuldade em se avaliar o envolvimento dos tecidos vizinhos, e uma exploração cirúrgica pode ser necessária para uma avaliação mais precisa da extensão da lesão.

Pacientes tratadas previamente sem cirurgia podem ser submetidas à histerectomia radical, embora a morbidade associada a esta conduta seja alta. As taxas de sucesso são mais altas nos casos de recorrências de pequeno diâmetro⁷⁸(B). Para pacientes tratadas apenas com cirurgia previamente, a radioterapia é uma opção terapêutica⁷⁶(B). A associação de radio e quimioterapia ou quimioterapia isolada também podem ser empregadas com finalidade paliativa⁶⁵(D).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958-64.
2. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high-grade lesions. *Am J of Epidemiol* 1994; 140:700-10.
3. Cervical cancer screening: the pap smear. Summary of an NIH consensus statement. *Br Med J* 1980; 281:1264-6.
4. Wright VC, Riopelle MA. Age at time of first intercourse v. chronologic age as a basis for pap smear screening. *Can Med Assoc J* 1982; 127:127-31.
5. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res* 1987; 47:1706-11.
6. Shepherd J, Weston R, Peersman G, et al. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD001035.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. ACOG Technical Bulletin. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1984.
8. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Pap smear and the risk of cervical neoplasia: quantitative estimates from a case-control study. *Lancet* 1984; 2:779-82.
9. Berrino F, Gatta G, d'Alto M, et al. Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy. *IARC Sci Publ* 1986; 76:111-23.
10. Hayward RA, Shapiro MF, Freeman HE, et al. Who gets screened for cervical and breast cancer? Results from a new national survey. *Arch Intern Med* 1988; 148:1177-81.
11. Camacho RR, Cáceres DC, Rodriguez S. A evaluación de algunos aspectos del programa nacional de diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino en Cuba. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex)* 1993; 39.
12. da Costa JS, D'Elia PB, Manzolli P, et al. Cytopathological test coverage in the city of Pelotas, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 1998; 3:308-13.
13. International Agency for Research on Cancer Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J* 1986; 293:659-64.
14. Mandelblatt J, Gopaul I, Wistreich M. Gynecological care of elderly women. Another look at papanicolaou smear testing. *JAMA* 1986; 256:367-71.
15. Mandelblatt JS, Fahs MC. The cost-effectiveness of cervical cancer screening for low-income elderly women. *JAMA* 1988; 259:2409-13.
16. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979; 2:1-4.

17. Miller AB, Visentin T, Howe GR. The effect of hysterectomies and screening on mortality from cancer of the uterus in Canada. *Int J Cancer* 1981; 27:651-7.
18. Shun-Zhang Y, Miller AB, Sherman GJ. Optimising the age, number of tests, and test interval for cervical screening in Canada. *J Epidemiol Commun Health* 1982; 36:1-10.
19. Review: Newer technologies improve sensitivity in detecting uterine cervical lesions but at a substantially increased cost ACP J Club 2000; 133:34.
20. Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstet Gynecol* 1999; 94:307-10.
21. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, et al. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000. CD001036.
22. Proposta de laudo e nomenclatura dos exames citopatológicos Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Citopatologia. Disponível em URL: <http://www.saude.gov.br>. Programas e projetos. Câncer de colo uterino – conduta clínica.
23. Koss LG. The papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261:737-43.
24. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994; 271:1866-9.
25. The Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991. *Acta Cytol* 1993; 37:115-24.
26. Vlahos NP, Dragisic KG, Wallach EE, et al. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: an analysis on the basis of histologic diagnoses. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:885-90.
27. Chin AB, Bristow RE, Korts LM, et al. The significance of atypical glandular cells on routine cervical cytology testing in a community-based population. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1278-82.
28. Veljovich DS, Stoler MH, Andersen WA, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance: a five year retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:382-90.
29. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer* 2000; 83:561-5.
30. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-62.
31. Reagan JW, Fu YS. Histologic types and prognosis of cancers of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1015-20.
32. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973; 8:301-28.
33. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer. Normas e recomendações –

- Recomendações básicas para o controle do câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras de Cancerol* 2000; 46:23-33.
34. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, et al. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:590-4.
35. Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 50-4.
36. Bloss JD. The use of electrosurgical techniques in the management of premalignant diseases of the vulva, vagina, and cervix: an excisional rather than an ablative approach. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1081-5.
37. Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999;73:12-5.
38. Tsukamoto N Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with the carbon dioxide laser. *Gynecol Oncol* 1985; 21:331-6.
39. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD001318.
40. National Institute of Cancer: Cervical Cancer. Disponível em URL: <http://cancer.net.nci.nih.gov/pdqfull.html>. Treatment - Health Professionals.
41. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996; 61:304-8.
42. Monk A , Pushkin SF, Nelson AL, et al. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1695-9; discussion 1699-700.
43. Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 57:158-64.
44. IM DD, Duska LR. Rosensheinl Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as a predictor of residual disease *Gynecol Oncol* 1995; 59:179-82.
45. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, et al. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:165-9.
46. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121-28.
47. Morris M, Mitchell MF, Silva EG, et al. Cervical conization as a definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 53:193-6.
48. Schorge JO, Lee KR, Sheets EE, et al. Prospective management of stage IA1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility : a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000; 78:217-20.

49. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL, et al. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51:26-32.
50. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:375-8.
51. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63:4-9.
52. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:405-6.
53. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58:157-8.
54. Cervix uteri. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 189-194.
55. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278:1096-101.
56. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-40.
57. Brewster WR, Monk BJ, Zogas A, et al. Intent-to-treat analysis of stage Ib and IIa cervical cancer in United States: radiotherapy or surgery 1988-1995. *Obstet Gynecol* 2001; 97:248-54.
58. Lanciano RM, Martz D, Montana GS, et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer* 1992; 69:2124-30.
59. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, et al. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1289-300.
60. Piver MS, Rutledge FN, Smith PJ. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44:265-72.
61. Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80:3-12.
62. 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; 73:177-83.
63. Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al. Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:501-9.
64. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky

- IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995; 274:387-93.
65. Thoms WW Jr, Eifel PJ, Smith TL, et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23 year experience. *Int J Radiat Onco Biol Phys* 1992; 23:491-9.
66. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-48.
67. Morris M, Eifel PJ, Lu J, 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.
68. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-53.
69. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, 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.
70. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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; 18:1606-13.
71. Sardi JE, Giaroli A., Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-9.
72. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:341-6.
73. MRC medical research council contact@ctu.mrc.ac.uk – www.ctu.mrc.ac.uk
74. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78:187-93.
75. McKenzie DC, Scurry JP, Planner RS, et al. Cytology in the follow-up of cervical cancer. *Acta Cytol* 1996; 40:235-40.
76. Virostek LJ, Kim RY, Spencer AS, et al. Postsurgical recurrent carcinoma of the cervix: reassessment and results of radiation therapy options. *Radiology* 1996; 201:559-63.
77. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51:1393-402.
78. Rubin SC, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Radical hysterectomy for recurrent cervical cancer following radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1987; 27:316-24.