



**JULIANA YOKO YONEDA**

---

---

**FATORES PATOLÓGICOS RELACIONADOS AO  
TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS CARCINOMAS  
MICROINVASORES DO COLO DO ÚTERO**

---

---

***PATHOLOGICAL FACTORS RELATED TO SURGICAL  
TREATMENT OF MICROINVASIVE CERVICAL CANCER***

**CAMPINAS  
2014**





UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

**JULIANA YOKO YONEDA**

**FATORES PATOLÓGICOS RELACIONADOS AO  
TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS CARCINOMAS  
MICROINVASORES DO COLO DO ÚTERO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO  
COORIENTADORA: PROFA. DRA. JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS**

***PATHOLOGICAL FACTORS RELATED TO SURGICAL  
TREATMENT OF MICROINVASIVE CERVICAL CANCER***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária.

*Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology Graduate Program of the School of Medical Sciences, University of Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, Specialization in Breast and Gynecologic Oncology*

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO  
DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA YOKO YONEDA E ORIENTADA PELO  
Prof. Dr LUIZ CARLOS ZEFERINO**

Assinatura do Orientador

---

**CAMPINAS  
2014**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Y8f Yoneda, Juliana Yoko, 1984-  
Fatores patológicos relacionados ao tratamento cirúrgico dos carcinomas microinvasores do colo do útero / Juliana Yoko Yoneda. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Luiz Carlos Zeferino.  
Coorientador : Joana Fróes Bragança Bastos.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Histerectomia. 3. Procedimentos cirúrgicos operatórios. 4. Colo do útero. I. Zeferino, Luiz Carlos, 1955-. II. Bastos, Joana Fróes Bragança. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Pathological factors related to surgical treatment of microinvasive cervical cancer

**Palavras-chave em inglês:**

Uterine cervical neoplasms

Hysterectomy

Surgical procedures, Operative

Cervix Uteri

**Área de concentração:** Oncologia Ginecológica e Mamária

**Titulação:** Mestra em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Luiz Carlos Zeferino [Orientador]

Sophie Françoise Mauricette Derchain

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

**Data de defesa:** 18-06-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

## BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: JULIANA YOKO YONEDA

Orientadora: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

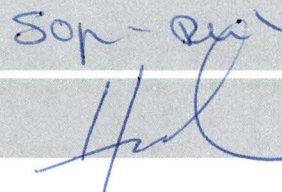
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS

### Membros:

1. Luiz Carlos Zeferino



2. Sophie Françoise Mauricette Derchain



3. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 18/06/2014

2014 23791

## ***Dedico este trabalho***

*Aos meus pais Teruo e Yoshiko, e ao meu irmão Carlos, por me ensinarem o valor da família, do amor, do respeito. Pelo incentivo constante na busca dos meus objetivos.*

*Ao meu esposo Daniel, melhor amigo e companheiro, pela paciência e apoio incondicional. Sem você nada disso seria possível.*

# Agradecimentos

---

*Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pelos seus ensinamentos, paciência e dedicação.*

*À Profa. Dra. Joana Fróes Bragança Bastos pela orientação, pela amizade, dedicação e pela pronta disponibilidade.*

*Ao Prof. Dr. Luis Otávio Sarian pela análise estatística deste trabalho e apoio, sempre presente.*

*Aos membros da banca de qualificação, Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, Prof. Dr. Júlio César Teixeira e Prof. Dra. Diama Brahda Andrade Peixoto do Vale que muito contribuíram para a elaboração final desta dissertação.*

*Às secretárias da área de Oncologia Neusa, Débora e Sônia pelo apoio e carinho que sempre tiveram comigo.*

*Ao amigo Osmar Ferreira Rangel Neto, pela amizade sincera, paciência, e ajuda em tantos momentos.*

*À grande amiga Jupira Mesquita (in memoriam) pelo incentivo na escolha desta especialidade e pelo exemplo de dedicação e amor à profissão.*

*Aos meus familiares e amigos que sempre estiveram ao meu lado.*

***"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma  
oportunidade invejável para aprender..."***

***Albert Einstein***



# Sumário

---

<b>SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	<b>X</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>XI</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
2.1. OBJETIVO GERAL .....	26
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>3. PUBLICAÇÃO</b> .....	<b>27</b>
3.1. ARTIGO.....	28
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	<b>48</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>49</b>
<b>6. ANEXOS</b> .....	<b>58</b>
6.1. ANEXO 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS.....	58
6.2. ANEXO 2 – PARECER DA COMISSÃO DE PESQUISA DO DTG/CAISM .....	62
6.3. ANEXO 3 - APROVAÇÃO DA EMENDA AO PROJETO PARA SUA REALIZAÇÃO NO INCA PELO COMITÊ DE ÉTICA DA FCM UNICAMP .....	63
6.4. ANEXO 4 – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA) .....	65

# Símbolos, Siglas e Abreviaturas

---

<b>cm</b>	Centímetros
<b>ESGO</b>	<i>European Society of Gynecologic Oncology</i>
<b>FIGO</b>	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
<b>HPV</b>	Papilomavírus humano
<b>HR</b>	Histerectomia Radical
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
<b>mm</b>	Milímetros
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NIC</b>	Neoplasia intraepitelial cervical
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>p</b>	Nível de significância estatística
<b>%</b>	Porcentagem
<b>&lt;</b>	Menor
<b>≤</b>	Menor ou igual
<b>&gt;</b>	Maior

# Resumo

---

**Objetivos:** Avaliar fatores patológicos em mulheres submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral para tratamento de câncer do colo do útero estágio IA1 com invasão angiolinfática e IA2, correlacionando achados na peça de conização e de histerectomia radical, para identificação de um grupo de pacientes candidatas a tratamento cirúrgico menos radical. **Métodos:** Avaliação de mulheres com câncer do colo do útero estágio IA1 com invasão angiolinfática e IA2, diagnosticadas por LEEP ou conização a frio, tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral, no período de Janeiro de 1999 à Dezembro de 2011. **Resultados:** Foram avaliadas 50 pacientes, 40 estágio IA2 e 10 estágio IA1 com invasão angiolinfática. A média de idade foi de 43 anos (30-67). Todas as pacientes foram submetidas à conização prévia, sendo 45 LEEP (90%) e cinco cones a frio (10%). A análise de histologia revelou carcinoma epidermóide em 44 pacientes (88%), adenocarcinoma em quatro pacientes (8%) e carcinoma adenoescamoso em duas pacientes (4%). Invasão angiolinfática foi detectada em 15 pacientes (30 %), dez estágio IA1 e cinco estágio IA2. Margens estiveram comprometidas em 35 pacientes, e em quatro casos não foram avaliadas por artefato de fulguração. Linfonodos estiveram comprometidos em dois casos. Não foi identificado nenhum caso de comprometimento parametrial. Doença residual foi detectada em 22 pacientes (44%) e margens comprometidas no produto de conização foram preditoras de doença residual na peça cirúrgica de

histerectomia radical ( $p=0,04$ ). O tempo médio de seguimento foi de 51 meses, não sendo observado nenhum óbito relacionado à doença. **Conclusões:** Pacientes com margens comprometidas na peça de conização apresentam risco aumentado de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical, necessitando de avaliação cautelosa previamente à cirurgia conservadora. Avaliação de linfonodos pélvicos é essencial devido ao risco de envolvimento mesmo em estádios iniciais. A ausência de comprometimento parametrial no presente estudo reforça que esse seletivo grupo de pacientes com carcinomas microinvasores estádios IA1 com invasão angiolinfática e IA2 apresentam baixo risco de comprometimento parametrial, podendo ser considerada a realização de tratamento cirúrgico menos radical.

**Palavras-chave:** Neoplasias do colo do útero; Histerectomia; Procedimentos cirúrgicos operatórios; Colo do útero.

# Summary

---

**Aims:** To evaluate pathological features in women treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stages IA1 with lymph-vascular space invasion and IA2 cervical cancer by correlating findings on conization and hysterectomy specimens identifying a group of patients that could be candidate for less radical surgical treatment. **Methods:** Analysis of women with cervical cancer stages IA1 with lymph-vascular space invasion and IA2, diagnosed by LEEP or cold knife conization, treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, from January 1999 to December 2011. **Results:** Fifty patients were enrolled, 40 stage IA2 and 10 IA1 with lymph-vascular space invasion. Median age was 43 years (30-67). All patients underwent cervical conization, 45 LEEP (90%) and five cold knife (10%). Histology revealed squamous cell carcinoma in 44 patients (88%), adenocarcinoma in four patients (8%) and adenosquamous carcinoma in two patients (4%). Lymph-vascular space invasion was detected in 15 patients (30%), 10 stage IA1 and 5 stage IA2. Cone biopsy margins were positive in 35 patients and unavailable in 4 patients. There were two cases of positive pelvic nodes. No parametrial involvement was detected in the entire cohort. Residual disease was detected in 22 patients (44%). Positive margins predicted residual disease at radical hysterectomy ( $p= 0,04$ ). Medium follow up time was 51 months and there were no disease-related deaths. **Conclusions:** Patients with positive margins at cone biopsy specimens have increased risk of residual disease at radical hysterectomy, and need careful

evaluation prior to conservative surgery. Pelvic lymph-nodes evaluation is essential due to the risk of involvement even on early stages. The lack of parametrial involvement in the present study reinforce that this select group of patients with microinvasive cervical carcinoma stages IA1 LVSI, and IA2 have a very low risk of parametrial infiltration and less radical surgery could be considered.

**Keywords:** *Uterine Cervical Neoplasms; Hysterectomy; Surgical procedures, Operative; Cervix Uteri.*

# 1. Introdução

---

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública no mundo, permanecendo como uma das principais causas de morte por câncer em mulheres, apesar dos avanços na prevenção, diagnóstico, tratamento e do desenvolvimento da vacinação profilática contra o papilomavírus humano (HPV) (1).

De acordo com a estimativa mundial da Organização Mundial da Saúde, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), o câncer do colo do útero é o quarto tipo mais frequente entre mulheres e o sétimo na população geral, com uma estimativa de 528.000 casos novos em 2012. A grande maioria dos casos ocorre em regiões menos desenvolvidas, onde representa quase 12% de todos os cânceres na população feminina e onde ocorrem aproximadamente 87% dos óbitos por essa causa (2). Em 2012, estima-se que ocorreram 266.000 mortes por este câncer, representando a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo.

A despeito dos esforços para prevenção através de programas de rastreamento e acesso a tratamento, no Brasil, o câncer de colo do útero ainda é o terceiro tumor mais frequente na população feminina brasileira e a quarta causa de morte em mulheres por câncer no país. A estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é de que em 2011 tenham ocorrido 5.160 mortes por este câncer, e de que em 2014 sejam diagnosticados 15.590 casos novos (3).

Diferentemente de outras neoplasias, o câncer do colo do útero é passível de prevenção e controle através da detecção e tratamento de lesões precursoras (4). Os programas de rastreamento do câncer do colo do útero são embasados na detecção das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), precursores histológicos da lesão invasora. A evolução das NIC para câncer é relativamente lenta, favorecendo a detecção em tempo hábil para tratamento, que é mais simples e menos agressivo do que o da forma invasora. O tratamento das mulheres com NIC reduz o risco de câncer invasor de colo do útero em 95% (5).

Com a aplicação de forma organizada de programas de rastreamento, houve redução da incidência de câncer do colo em até 80% em países desenvolvidos (6). O estágio ao diagnóstico dos cânceres do colo de útero também tem reduzido de forma que hoje, uma proporção maior de casos é diagnosticada em estádios iniciais, e em mulheres jovens, inclusive nos países em desenvolvimento, sendo assim, indispensável o aprimoramento e adequação do tratamento para esta faixa etária (7).

O conceito de lesão minimamente invasora, associada à melhor prognóstico foi descrito pela primeira vez por Mestwerdt na Alemanha, em 1947, que identificou uma lesão que invadia o estroma em até 5 mm a partir da membrana basal, e denominou-a microcarcinoma (8). Em 1961, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) incorporou o conceito de invasão estromal inicial, para lesões detectadas apenas microscopicamente (9).



O estadiamento do câncer do colo do útero preconizado atualmente foi proposto pela FIGO em 1994, e revisado em 2009 no qual se descreve o estágio IA como carcinoma invasor detectado apenas microscopicamente, com profundidade de invasão de até 5 mm e extensão lateral de até 7 mm. O estágio IA é subdividido em: IA1 (profundidade de invasão  $\leq 3$  mm e extensão  $< 7$  mm) e IA2 (profundidade de invasão  $> 3$  e  $\leq 5$  mm e extensão  $< 7$  mm) (10). O diagnóstico dos estádios IA1 e IA2 é feito com base em análise de espécimes de conização, tendo em vista que se trata de diagnóstico realizado apenas à microscopia (11).

Diversos fatores estão associados com pior prognóstico, mesmo em lesões iniciais, como a presença de invasão angiolinfática, sendo descrito risco de comprometimento linfonodal de 1% em pacientes estágio IA1 sem invasão angiolinfática (12), com aumento para até 9% quando associado à presença de invasão angiolinfática, risco que se torna semelhante ao do estágio IA2 (13).

As pacientes com câncer do colo do útero estágio IA1 com invasão angiolinfática e IA2 tem sido historicamente tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral (14-16). Essa opção de tratamento é atualmente preconizada por instituições definidoras de conduta, como o NIH (*National Institutes of Health*), o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), a ESGO (*European Society of Gynecologic Oncology*) e no Brasil pelo Projeto Diretrizes (17-20). A sobrevida em cinco anos das pacientes nesses estádios tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral é de aproximadamente 90 a 95% (21).

A ampliação dos limites cirúrgicos da histerectomia para melhoria dos resultados oncológicos foi proposta inicialmente por Ernst Wertheim em 1912 (22). A técnica cirúrgica foi revista e aperfeiçoada por Okabayashi em 1921 (23) e Meigs em 1951 (24). Ao longo dos anos, diversas classificações de histerectomias radicais (HR) foram descritas, sendo a mais conhecida, realizada por Piver em 1974. As histerectomias foram subdivididas em cinco classes, das quais a HR Piver III é a classicamente descrita no tratamento do câncer do colo do útero (14). Envolve a remoção em bloco do útero com a metade superior da vagina, juntamente com tecido paracervical e paravaginal. Os vasos uterinos são ligados na sua origem com ressecção do paramétrio em toda a sua extensão e maior ressecção possível dos ligamentos útero-sacros. A HR Piver II, ou HR modificada vem sendo utilizada no tratamento dos estádios iniciais de câncer do colo do útero por apresentar impacto semelhante na sobrevida, além da redução da taxa de complicações (25). A HR Piver II baseia-se na remoção do tecido paracervical medialmente ao ureter, sem desvascularização do terço distal, mantendo-o preso ao ligamento pubovesical. Os vasos uterinos são ligados medialmente ao ureter e resseca-se o terço superior da vagina e os ligamentos útero sacros ligados no ponto médio entre a parede pélvica e o útero.

Em 2008, Querleu e Morrow propuseram um sistema de classificação de histerectomias radicais (26), baseado no reconhecimento de que a extensão da ressecção parametrial é o ponto principal para diferenciação entre os tipos de histerectomia, utilizaram referências anatômicas para classificar a ressecção

parametrial, sendo também realizada a inclusão da modificação de HR *nerve-sparing* (27).

A ressecção cirúrgica dos paramétrios é parte do tratamento do câncer do colo, incluindo estádios iniciais, pela possibilidade de acometimento por crescimento neoplásico direto ou por embolização da lesão primária para os vasos linfáticos e linfonodos do tecido parametrial (28, 29).

Esse passo da cirurgia é o que mais se associa à morbidade relacionada ao procedimento (30), visto que o paramétrio é um tecido ricamente vascularizado e que contém fibras nervosas autonômicas que exercem papel fundamental na função vesical, intestinal e sexual (31).

Os riscos de sangramento com necessidade de transfusão sanguínea, lesão vascular e nervosa, disfunção vesical e intestinal, formação de fístulas, linfedema de membros inferiores e disfunção sexual são significativamente maiores quando realizada histerectomia radical (Piver II ou III) se comparada à histerectomia simples extrafascicular (Piver I), sendo a taxa de complicações proporcional à radicalidade do procedimento (32).

Landoni e colaboradores, em 2001 publicaram resultados de um estudo prospectivo randomizado, envolvendo 238 mulheres com câncer do colo do útero estágio IB1 à IIA, que foram randomizadas para histerectomia radical modificada (Piver II) com linfadenectomia pélvica ou histerectomia radical (Piver III) com linfadenectomia pélvica, sendo observada maior morbidade nas pacientes submetidas à histerectomia Piver III, sem diferença estatisticamente significativa em sobrevida global e livre de doença (25).

O mesmo autor publicou em 2012 dados de um estudo prospectivo randomizado, envolvendo 125 pacientes com câncer do colo do útero estádios IB1 à IIA menores do que 4 cm, randomizadas para histerectomia simples extrafascicular com linfadenectomia pélvica (Piver I) ou histerectomia radical com linfadenectomia pélvica (Piver III), sendo observada maior morbidade nas pacientes submetidas à histerectomia radical, sem diferença estatisticamente significativa em sobrevida global e livre de doença (33).

Com o objetivo de avaliar a possibilidade de redução da morbidade associada ao tratamento cirúrgico, diversos estudos avaliaram características patológicas associadas a baixo risco de comprometimento parametrial (29, 31, 34-36).

De acordo com os dados compilados a partir desses estudos, o risco de comprometimento parametrial é menor que 1% em pacientes com as seguintes características: tumores < 2 cm; profundidade de invasão  $\leq$  10 mm, ausência de invasão angiolinfática e ausência de comprometimento linfonodal (29). Pacientes com essas características seriam possíveis candidatas à cirurgia conservadora, assim denominada por omissão da parametrectomia, podendo envolver conização com linfadenectomia pélvica em caso de desejo de preservação de fertilidade ou histerectomia simples com linfadenectomia pélvica nas pacientes com prole definida (37).

Pluta e colaboradores, em 2009, demonstraram a plausibilidade da realização de histerectomia simples com linfadenectomia pélvica, em mulheres sem desejo de preservação de fertilidade. Foram avaliadas 60 pacientes estádios IA1 à IB1,

com características patológicas favoráveis, submetidas à linfadenectomia pélvica laparoscópica com biópsia de linfonodo sentinela. Pacientes com pesquisa de linfonodo sentinela positiva foram submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral, e as demais, à histerectomia simples com linfadenectomia pélvica bilateral, sem evidência de recidiva durante o seguimento em ambos os grupos (38).

A omissão da realização de avaliação linfonodal não é discutida no tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero, mesmo nos estádios IA1 com invasão angiolinfática e IA2, pelo risco de comprometimento linfonodal descrito de até 10% e consequente associação com piora na sobrevida livre de doença e global, sendo assim, um passo fundamental na definição do tratamento e prognóstico dessas pacientes (11). A pesquisa de linfonodo sentinela associada à biópsia por congelação tem sido avaliada no tratamento do câncer do colo do útero (39). Em um estudo de revisão sistemática, a sensibilidade da biópsia de linfonodo sentinela foi de 92% e a taxa de detecção de 97%, quando utilizado tecnécio-99 e corante azul patente (40).

Além da morbidade relacionada ao procedimento, a histerectomia radical associa-se à perda da fertilidade. Tendo em vista o aumento do diagnóstico em estádios iniciais e em mulheres em idade reprodutiva, opções de tratamento com preservação de fertilidade têm sido discutidas (41). A primeira cirurgia conservadora em câncer do colo invasor foi descrita por Dargent em 1994, denominada traquelectomia radical vaginal, constituída por linfadenectomia pélvica e remoção da cérvix e paramétrio, com preservação do corpo uterino e ovários

(42). A cirurgia foi descrita para tumores menores que 2 cm, pois o risco de recorrência aumenta nos tumores de maior volume (43). O objetivo único da traquelectomia é a preservação de fertilidade, visto que a morbidade relacionada à parametrectomia se mantém (44).

Um estudo retrospectivo realizado por Smith e colaboradores em 2010, avaliou a porcentagem de pacientes que poderiam ter se beneficiado de cirurgia com preservação de fertilidade dentre as pacientes submetidas à histerectomia radical para tratamento de câncer de colo em estádios IA1 à IB1 no *MD Anderson Cancer Center*. Das 507 pacientes submetidas à cirurgia radical num período de 19 anos, 202 apresentavam idade < 40 anos e ausência de antecedente de laqueadura tubárea. Dessas, 53 pacientes apresentavam características de baixo risco, sendo tumor < 2 cm, ausência de invasão angiolinfática e subtipos histológicos favoráveis. Na análise retrospectiva desses casos observou-se que nenhuma paciente apresentava linfonodos pélvicos comprometidos ou envolvimento parametrial sendo, portanto, possíveis candidatas à preservação de fertilidade (42).

Além do baixo risco de comprometimento parametrial nas pacientes com câncer do colo do útero microinvasor e com características patológicas de baixo risco, observou-se que aproximadamente 65% das pacientes não apresentam doença residual na peça de traquelectomia radical após conização diagnóstica (43). Com base nesses achados, discute-se a possibilidade de realização de conização ampla ou traquelectomia simples como alternativas de tratamento

nessas mulheres, possibilitando assim, preservação de fertilidade e redução de morbidade (41).

A obtenção de margens negativas no produto de conização é fundamental para garantir a segurança desse procedimento no tratamento do câncer do colo do útero microinvasor (44). O comprometimento de margens da peça de conização é um fator associado à presença de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical (45, 46).

Rob e colaboradores, em 2008, descreveram a eficácia da preservação de fertilidade em mulheres com câncer do colo do útero estádios IA1 à IB1. Quarenta mulheres foram submetidas à pesquisa de linfonodo sentinela com biópsia por congelação e linfadenectomia pélvica. Seis pacientes apresentaram congelação positiva e foram submetidas à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral. Dentre as 24 pacientes que mantiveram capacidade reprodutiva, 17 engravidaram, totalizando uma taxa de gravidez de 71%. O tempo médio de seguimento foi de 47 meses, sendo detectada uma recidiva central aos 14 meses de seguimento, tratada com quimiossensibilização e radioterapia (47).

Sobrevida é um desfecho primário no tratamento do câncer do colo do útero, porém, nos últimos anos, graças a um número crescente de diagnósticos precoces e a um platô na taxa de cura dos estádios iniciais, crescente atenção tem se direcionado para a qualidade de vida das pacientes portadoras de câncer do colo do útero (13, 37). Redução de morbidade e preservação de fertilidade são aspectos principais no manejo cirúrgico do câncer ginecológico, e dependem não

só do aprimoramento técnico, como da individualização do tratamento necessário para cada paciente (13).

Com o objetivo de aprimorar a qualidade da evidência científica disponível no momento, estão em andamento três protocolos clínicos para avaliação de abordagem conservadora em pacientes com câncer do colo do útero em estádios iniciais e com características patológicas favoráveis. Os três protocolos clínicos encontram-se em fase de recrutamento de pacientes (48).

O primeiro é um estudo prospectivo multicêntrico internacional, liderado pelo *MD Anderson Cancer Center*, denominado *ConCerv Trial* com objetivo de avaliar a segurança e eficácia da realização de cirurgia conservadora em mulheres com câncer do colo do útero estádios IA2 e IB1 de baixo risco. Pacientes com desejo de preservação de fertilidade serão submetidas à conização com linfadenectomia pélvica e pacientes com prole definida serão submetidas à histerectomia simples com linfadenectomia pélvica (37).

O segundo estudo, do *Gynecologic Cancer Intergroup*, denominado *SHAPE Trial*, também é um estudo prospectivo multicêntrico internacional, e visa demonstrar a não inferioridade da histerectomia simples com linfadenectomia pélvica (com ou sem biópsia de linfonodo sentinela intraoperatória) quando comparada à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica, em pacientes estádios IA2 e IB1 com características favoráveis, em termos de sobrevida global e livre de doença e ainda avaliar a morbidade relacionada ao tipo de procedimento (49).



O terceiro estudo em andamento é o protocolo 278 do *Gynecologic Oncology Group* (GOG 278), um estudo multicêntrico internacional, que visa realizar avaliação física e da qualidade de vida antes e depois da terapia conservadora (histerectomia simples extrafascicular com linfadenectomia pélvica ou conização com linfadenectomia pélvica) para pacientes com câncer do colo do útero estádios IA1 com invasão angiolinfática, IA2 e IB1 (< 2cm). Será avaliado o impacto da cirurgia não radical sobre a função vesical, intestinal, sexual (50).

A redução da radicalidade do tratamento cirúrgico dos estádios iniciais de câncer do colo de útero vem sendo avaliada, visando às altas taxas de complicações relacionadas à parametrectomia. Os dados disponíveis até o momento são favoráveis à redução de radicalidade da cirurgia, e os resultados dos estudos prospectivos em andamento contribuirão com o estabelecimento de um novo padrão de tratamento.

Este trabalho tem como intuito avaliar fatores patológicos em mulheres submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral para tratamento do câncer do colo em estádios IA1 com invasão angiolinfática e IA2, correlacionando achados nas peças de conização e de histerectomia radical. Objetiva-se contribuir com resultados que possibilitem aumentar a segurança de novos protocolos de tratamentos conservadores, permitindo a identificação de um subgrupo de pacientes que se beneficiariam da redução de radicalidade cirúrgica e da morbidade associada ao procedimento.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar fatores patológicos relacionados ao tratamento cirúrgico em mulheres com carcinomas microinvasores do colo do útero.

### 2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Avaliar a presença de invasão angiolinfática, comprometimento margens cirúrgicas da peça de conização, comprometimento parametrial e linfonodal.

2.2.2. Correlacionar margens comprometidas na peça de conização com a presença de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical.

2.2.3. Avaliar a correlação entre comprometimento angiolinfático, tipo histológico, comprometimento linfonodal, idade, e tipo de conização com a presença de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical.

## 3. Publicação

---

**Artigo.** Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceicao JCJ, Zeferino LC. Treatment of Microinvasive Cervical Cancer: Analysis of Pathologic Features Related To Surgical Radicality.

### 3.1. Artigo

From: Gynecologic Oncology <[gyn@elsevier.com](mailto:gyn@elsevier.com)>  
To: joanafbb@gmail.com

May 12

Ms. No.: GYN-14-513

Title: TREATMENT OF MICROINVASIVE CERVICAL CANCER: ANALYSIS OF PATHOLOGIC FEATURES RELATED TO SURGICAL RADICALITY

Corresponding Author: Prof. Joana Bastos Froes Braganca

Authors: Juliana Y Yoneda, MD; Sarian O Luis, MD PhD; Patricia P Borba, MD; Jose Carlos J Conceicao, MD PhD; Zeferino C Luiz, MD PhD

Dear Prof. Braganca,

Your submission, referenced above, has been assigned the following manuscript number: GYN-14-513

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author:

<http://ees.elsevier.com/ygyno/>

Thank you for submitting your work to Gynecologic Oncology.

Kind regards,

Editorial Office

Gynecologic Oncology

Elsevier

525 B Street, Suite 1800

San Diego, CA 92101-4495

USA

Fax: [+1 \(619\) 699-6700](tel:+16196996700)

E-mail: [gyn@elsevier.com](mailto:gyn@elsevier.com)

**TREATMENT OF MICROINVASIVE CERVICAL CANCER: ANALYSIS OF  
PATHOLOGIC FEATURES RELATED TO SURGICAL RADICALITY**

**Yoneda J Y <sup>1</sup>, Braganca J F <sup>1</sup>, Sarian L O <sup>1</sup>, Borba P P <sup>2</sup>, Conceicao J C J <sup>2</sup>,  
Zeferino L C <sup>1</sup>**

**1 - Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences,  
State University of Campinas - UNICAMP, Campinas, SP - Brazil.**

**2 – INCA, Brazilian National Cancer Institute, Gynecologic Oncology Division,  
Rio de Janeiro, RJ, Brazil**

**Corresponding author:** Bragança J F

Gynecologic Oncology Division – Department of Obstetrics and Gynecology

State University of Campinas (UNICAMP)-School of Medicine

Rua Alexander Fleming, 101 Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

CEP: 13083-881 Campinas, SP, Brazil

Tel/Fax: (55) 19- 3521-9305

email address: [joanafbb@gmail.com](mailto:joanafbb@gmail.com)

## **Abstract**

**Objectives:** To evaluate pathologic features in women treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2 by correlating findings in conization and hysterectomy specimens. **Methods:** Women with cervical cancer stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2, diagnosed by LEEP or cold knife conization, treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, from January 1999 to December 2011. **Results:** Fifty patients were enrolled (40 stage IA2, 10 stage IA1 with lymph vascular space invasion). Median age was 43 years (30-67). All patients underwent cervical conization (45 LEEP, five cold knife). Lymph vascular space invasion was detected in 15 patients (30%). Two patients had positive pelvic nodes. No parametrial involvement was detected in the entire cohort. Positive margins were shown in 35 patients and residual disease was detected in 22 patients (44%). Positive margins predicted residual disease at radical hysterectomy ( $p= 0.04$ ). Medium follow-up time was 51 months and there were no disease-related deaths. **Conclusions:** Patients with positive margins in cone biopsy specimens have increased risk of residual disease at radical hysterectomy, and require careful evaluation before conservative surgery. Pelvic lymph node evaluation is essential since lymph node metastasis may occur even in early stages. The lack of parametrial invasion in this study reinforces the knowledge that the select group of patients with microinvasive cervical carcinoma stages IA1 LVSI and stage IA2 have a very low risk of parametrial infiltration. Less radical surgery could be considered for these patients.

## Introduction

Cervical cancer is the fourth most common gynecologic cancer and the fourth cause of cancer death in women worldwide. In 2012, 528,000 new cases of cervical cancer were diagnosed and 266,000 deaths were related to this malignancy [1]. According to the latest revised FIGO staging from 2009, stage IA or early invasive cervical cancers are lesions up to 5 mm in depth and 7 mm in width. Stage IA is further divided into stage IA1 (depth of invasion  $\leq 3$  mm, width of lesion  $< 7$  mm) and stage IA2 (depth of invasion  $> 3$  mm and  $\leq 5$  mm, and width  $< 7$  mm) [2]. A diagnosis of microinvasive cervical carcinoma should be based on analysis of cervical conization specimens [3].

Treatment of microinvasive cervical carcinoma, stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2 is mainly surgical, based on radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy [4], as recommended by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the National Institutes of Health (NIH) and in Brazil, by the Brazilian Medical Association [5-7]. Lymph vascular space invasion (LVSI) is related to prognosis even at early stages of cervical cancer. The risk of node metastasis is 0.3% in microinvasive cervical cancer with stromal invasion less than 3mm and no LVSI, compared to 2.6%, if LVSI is present [8]. The risk of lymph node metastasis in stage IA2 cancers is reported to range from 0 to 9.7% [9], justifying the use of pelvic lymphadenectomy even in treatment for early-stage tumors.

Parametrial resection is part of the surgical treatment for cervical cancer, based on the risk of direct extension of primary cancer by tumor invasion or lymphatic embolization to parametrial lymph nodes [10-11]. Much of the morbidity

of radical surgery is related to the removal of the parametrium [12], a tissue rich in vascularization containing autonomic nerve fibers. The parametrium is fundamental to bladder, bowel and sexual functions [13]. Parametrial spread is usually related to tumor size, lymph vascular space involvement, lymph node involvement and depth of invasion [10,14,15]. The rate of parametrial invasion in women with early-stage cervical cancer with favorable pathologic characteristics was shown to be less than 1% in radical hysterectomy specimens [13, 15-18]. It has been suggested that there is a group of patients at low risk of parametrial involvement who could benefit from less radical surgery omitting parametrectomy, including tumor <2 cm, depth of invasion < 10mm, negative LVSI and negative pelvic nodes [19]. Treatment plan should also consider the risk of invasive disease in the residual cervix and risk of recurrence. The risk of residual disease after cervical conization is one of the most important parameters to define treatment extension and prognosis in women with microinvasive cervical cancer [10-20].

The goal of this study was to analyze pathologic factors in women treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2 by correlating findings in conization and hysterectomy specimens, identifying a group of patients who could be candidates for less radical surgical treatment.

### **Materials and Methods:**

After obtaining approval from the Research Ethics Committee at the State University of Campinas (UNICAMP) School of Medicine, from the Institutional Review Board at Professor Doutor José Aristodemo Pinotti Women's Hospital (CAISM-UNICAMP) and from the National Institute of Cancer José Alencar Gomes



da Silva (INCA-RJ), we used institutional databases to identify patients with cervical cancer stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2 diagnosed by LEEP or cold knife conization, between January 1999 and December 2011, who underwent radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy at these health care services. Both teaching and research institutions are referral centers for treatment of gynecologic cancer in Brazil. The surgical technique used to treat microinvasive cervical cancer in these health care services was the Piver II radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection. All surgical procedures were done by surgeons specialized in gynecologic cancer treatment. Pathology slides from the procedures performed at both institutions prior to presentation were reviewed by pathologists specialized in gynecologic malignancies.

The age of the patients at diagnosis, surgical and pathologic data were reviewed from medical records. Surgical and pathologic data were extracted from reports of conization, radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. From LEEP or cone biopsy specimens included findings of histologic type, presence or absence of lymph vascular space invasion and margin status and from radical hysterectomy specimens included the presence or absence of residual disease and parametrial/nodal involvement. Residual disease was defined as any evidence of invasive cancer in the hysterectomy specimen.

All LEEP and cold knife conization specimens were sectioned in their entirety, usually yielding 16 fragments. Endocervical and ectocervical margins were inked for processing and classified as free margins, positive margins or close margins if the distance was as short as 1 or 2 mm from the lesion. In positive or close margins, serial sections were made to determine whether or not the margins

were compromised. Margins were considered positive when cancer or high-grade cervical intraepithelial neoplasia was detected in LEEP or cold knife conization specimen margins. LEEP specimens presenting fulguration artifacts were registered as “margins unavailable due to fulguration artifacts,” and these cases were excluded from margin analysis. Parametrial tissue was totally resected from hysterectomy specimens and entirely analyzed. Pelvic lymphadenectomy included node dissection over the iliac vessels and obturator fossa. All pelvic lymph nodes were removed, counted, measured, and cut in half including both sections for microscopic evaluation. Lymph vascular space invasion is considered positive when neoplastic cell clusters are detected in spaces lined by endothelial cells.

Data were entered into a computerized database. Statistical analysis was performed using Fisher’s exact test and the Pearson chi-square test to evaluate the association between groups. Statistical significance was defined as  $p \leq 0.05$  and two-sided p-values were reported. The R Project for Statistical Computing was used for all statistical analyses.

## **Results**

We identified 50 patients that met the inclusion criteria. Of these, 40 patients had stage IA2 tumors and 10 had stage IA1 tumors with lymph vascular space invasion. Twenty-four (24) cases were from Professor Doutor José Aristodemo Pinotti Women’s Hospital (CAISM-UNICAMP) and 26 cases from the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA –RJ).

The median age for the entire cohort was 43 years (range, 30-67), 21 patients were aged  $\leq 40$  years (41%), while 29 (58%) were  $> 40$  years. Referral cytology was LSIL/ ASC-US in three cases (6%), HSIL/ASC-H in 26 cases (53%),

squamous cell carcinoma in seven cases (14%), adenocarcinoma in situ in one case and adenocarcinoma in one case. In 9 cases (24%), the cytology result was indeterminate. Cytology results according to staging are shown in Table 1. Thirty-one patients (62%) underwent cervical biopsy prior to cervical conization, with the following results: CIN2 in one case, CIN3 in 17 cases (34%) and microinvasive squamous cell carcinoma in 13 cases (26%). All patients underwent cervical conization, 45 patients (90%) had LEEP procedure and five (10%) received cold knife conization. Histology revealed squamous cell carcinoma in 44 patients (88%), adenocarcinoma in four patients (8%) and adenosquamous cell carcinoma in two patients (4%). Lymph vascular space invasion was detected in 15 patients (30%), stage IA1 LVSI positive tumor in ten patients and stage IA2 tumor in five patients. Margin status was unavailable in four patients (8%) due to fulguration artifact. From the 46 available margins, 35 patients had positive margins. There was no parametrial involvement in the whole cohort (Table 1).

Residual disease was detected in 22 patients (44%), while 28 patients (56%) had no residual disease in the final radical hysterectomy specimen. There was no statistically significant relationship between LVSI, histologic subtype, positive lymph nodes, age, and type of conization. Positive margins were predictors of residual disease at radical hysterectomy ( $p= 0.04$ ) (Table 2). As predictors of residual disease, LEEP or cold knife conization margins had a sensitivity of 86%, a specificity of 32% and a negative predictive value of 81%.

Positive nodes were present in two cases and both were stage IA2 tumors. The first case was LVSI-positive, with free cone biopsy margins and no residual disease in the radical hysterectomy specimen. The second case had no LVSI, no

positive margins in the conization specimen and no residual disease in the final specimen. Both cases received adjuvant radiation therapy and were free of disease at 88 and 26 months of follow-up, respectively. One patient with stage IA2 disease, LVSI-negative, positive margins and microinvasive residual disease at radical hysterectomy with free margins was diagnosed with pelvic recurrence 29 months after surgery. The patient was treated with chemotherapy and radiotherapy, with no evidence of disease at 67 months of follow-up. Seven cases had residual disease exceeding microinvasive parameters. Two of those patients had lymph vascular space involvement in the radical hysterectomy specimen, therefore both received adjuvant teletherapy and brachytherapy. The other 5 patients who had no risk factors did not receive adjuvant therapy. No recurrences were detected in this group. Medium follow-up time was 51 months and there were no disease-related deaths in the cohort.

## **Discussion**

Surgical treatment of microinvasive cervical carcinoma stage IA1 LVSI-positive and stage IA2 is based on radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy [21]. Early-stage cervical cancers treated with surgery have a 5-year survival rate of 90 to 95% [22]. Furthermore, radical surgery has significant rates of early and late morbidity, mainly related to parametrial resection [16].

In recent years, efforts have been made to decrease treatment morbidity, expand fertility preservation and improve quality of life after gynecologic cancer treatment [9, 16,23,24]. The increasing number of women in reproductive age diagnosed with early-stage cervical cancer, secondary to the consolidation of

screening programs, and the delay in childbearing reinforce the need for treatment individualization [18]. Therefore, several factors have been analyzed to define favorable pathologic characteristics in patients with early-stage cervical cancer such as tumor size, depth of stromal invasion, LVSI, cone biopsy margin status, and pelvic lymph node status [10].

In the present study, there were no cases of parametrial invasion. Several previous studies have shown similar results. In 2002, Covens et al. found 0.6% of parametrial involvement in 536 patients, stages IA1 to IB1, and tumors < 2cm, depth of invasion < 10mm and negative nodes [15]. Stegeman et al, in 2007, found 1.9% of parametrial invasion in 103 patients stages IA1 to IB1, and tumors < 2 cm, depth of invasion < 10mm, and negative pelvic nodes [18]. In 2008, Wright et al. found 0.4% of parametrial involvement and a 0.7% recurrence rate in 270 patients with favorable pathologic features [13]. Frumovitz et al., in 2009 found no cases of parametrial involvement in 125 patients with favorable pathologic features [10]. According to these studies, patients with tumor size < 2 cm, depth of stromal invasion < 10 mm, no LVSI, negative cone biopsy margins and negative pelvic lymph nodes, have a risk of parametrial involvement < 1% and are candidates for less radical surgery, omitting parametrectomy.

In our study, margins were positive in 35 patients. Positive margins in cone biopsy specimens were the only predictive factor of residual disease at radical hysterectomy. The association between cone biopsy margins and the presence of residual disease in radical hysterectomy specimens was described in several other studies [20, 25-28]. In 2009, Suri et al., evaluated 42 patients with stage IA2 disease, and found 69% of cases with positive cone biopsy margins. Those

authors also observed that positive cone biopsy margins were the only predictive factor of residual disease at radical hysterectomy [29]. Margin status was unavailable in 4 patients due to fulguration artifact in our study. Electrocautery artifacts in LEEP specimens can limit or hinder margin evaluation [30]. There was no significant association between the type of cone biopsy and presence of residual disease. Positive and unavailable margins had no second cone biopsy procedure, since no patient had macroscopic disease. Surgical treatment would be the same if their initial diagnosis were stage IB1 tumor.

Microinvasive cervical carcinoma was diagnosed in all cases by cone biopsy (45 LEEP, 5 cold knife conizations). The majority of LEEP procedures performed in women with microinvasive cancer was probably due to referral cytology, which consisted of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and atypical squamous cell-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in 52% of the patients and high-grade CIN in most biopsy samples.

Lymph vascular space invasion is one of the most important pathologic features in the treatment of microinvasive cervical carcinomas, increasing the risk of lymph nodes metastasis, tumor recurrence and death [31, 32]. In our sample, there was no significant association between lymph vascular space invasion and positive lymph nodes, probably because of the limited number of cases. Women with tumor invasion > 3mm in depth or LVSI positive are considered to be at high risk for nodal metastases [3]. In addition, pelvic lymph node involvement was previously reported to be a predictor of parametrial involvement [13,15]. In our study, pelvic lymph nodes were positive in 2 patients (4%). The risk of pelvic node

involvement in women with stage IA1 LVSI positive and stage IA2 disease ranges from 0% to 9.7% [14,32].

Our results reinforce the knowledge that patients with cervical cancer stage IA1 with lymph vascular space invasion and stage IA2 could benefit from conservative surgery, omitting parametrectomy. These patients could be treated with either simple hysterectomy and pelvic lymphadenectomy or cone biopsy with clear margins with pelvic lymphadenectomy. If conization procedure is performed adequately, with a resection margin free of tumor and depth of invasion  $\leq 5$  mm, an extremely low risk of parametrial invasion can be expected [19]. There are currently three large prospective international ongoing trials evaluating the non-radical approach in patients with low-risk early-stage cervical cancer [16,33,34]. The results of these studies may help to define future standard care in cervical cancer treatment.

## **Conclusions**

The lack of parametrial involvement in the present study supports that the risk of parametrial infiltration in this select group of patients with microinvasive cervical carcinoma stage IA1 LVSI and stage IA2 is very low and therefore, less radical surgery could be considered. Patients with positive margins in cone biopsy specimens are at increased risk of having residual disease in radical hysterectomy specimens, and require careful evaluation prior to conservative surgery.

## **Conflict of interest statement:**

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## References

1. IARC. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Access date: 06 Mar 20142012.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
3. 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(5):759-64.
4. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(2):209-62.
5. NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2014 Cervical Cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf). Access date: 27 Feb 2014.: National Comprehensive Cancer Network; 2014.



6. NIH. Cervical Cancer Treatment PDQ®. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional/page6>. Access date: 27 Feb 2014: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2014.
7. AMB. Câncer do colo uterino: tratamento. [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer\\_do\\_colo\\_uterino-tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_do_colo_uterino-tratamento.pdf). Access date: 27 Feb 2014.: Associação Médica Brasileira; 2011.
8. Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC, Wharton JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1992;45(3):307-12.
9. Smrkolj S, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):68-71.
10. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):93-9.
11. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):53-7.

12. Hoffman MS, Cardosi RJ. Intraoperative measurements to determine the extent of radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):281-6.
13. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 2007;110(6):1281-6.
14. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):181-4.
15. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):145-9.
16. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):321-5.
17. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol.* 1995;57(1):3-6.

18. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):475-80.
19. Kim MK, Kim JW, Kim MA, Kim HS, Chung HH, Park NH, et al. Feasibility of less radical surgery for superficially invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2010;119(2):187-91.
20. Phongnarisorn C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Siriaungkul S, Suprasert P, Charoenkwan K, et al. The risk of residual neoplasia in women with microinvasive squamous cervical carcinoma and positive cone margins. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):655-9.
21. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44(2):265-72.
22. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat.* 2001;6(1):7-43.
23. Panici PB, Cutillo G, Angioli R. Modulation of surgery in early invasive cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(3):263-70.

24. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):350-7.
25. Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK, Wright A, Maxwell P, Taub NA, et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol.* 1992;46(2):182-5.
26. Gurgel MS, Bedone AJ, Andrade LA, Panetta K. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: histological findings on cone specimens related to residual neoplasia on hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1997;65(3):437-40.
27. Diaz ES, Aoyama C, Baquing MA, Beavis A, Silva E, Holschneider C, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):76-80.
28. Park JY, Lee SM, Yoo CW, Kang S, Park SY, Seo SS. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1):39-44.
29. Suri A, Frumovitz M, Milam MR, dos Reis R, Ramirez PT. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):110-3.

30. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol.* 1994;54(2):175-9.
31. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):4-9.
32. Rogers LJ, Luesley DM. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(9):1620-4.
33. Covens A. GOG Protocol 278. [http://www.gcig.igcs.org/ Spring2012/2012\\_june\\_cervix\\_cancer\\_committee.pdf](http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_cervix_cancer_committee.pdf)2012.
34. Plante M. The SHAPE Trial. [http://www.gcig.igcs.org/ Spring2012/2012\\_june\\_shape\\_trial.pdf](http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_shape_trial.pdf)2012.

Table 1. Patient Demographic and Pathologic Factors According to Stage

	IA1 n=10	IA2 n= 40	TOTAL N(%) 50 (100)
<b>Age</b>			
≤ 40 years	3	18	21 (42)
> 40 years	7	22	29 (58)
<b>Cone biopsy</b>			
LEEP	9	36	45 (90)
Cold knife	1	4	5 (10)
<b>Histology</b>			
Squamous	9	35	44 (88)
Adenocarcinoma	1	3	4 (8)
Adenosquamous	0	2	2 (4)
<b>LVSI</b>			
Positive	10	5	15 (30)
Negative	0	35	35 (70)
<b>Margin Status</b>			
Positive	6	29	35 (70)
Negative	3	8	11 (22)
Unavailable	1	3	4 (8)
<b>Residual Disease</b>			
Yes	6	16	22 (44)
No	4	24	28 (56)
<b>Parametrial involvement</b>			
Yes	0	0	0
No	10	40	50 (100)
<b>Lymph node involvement</b>			
Yes	0	2	2 (4)
No	10	38	38 (76)
<b>Referral cytology</b>			
LSIL/ ASC-US	0	3	3 (6)
HSIL/ASC-H	4	22	26 (52)
Squamous cell carcinoma	2	5	7 (14)
Adenocarcinoma in situ	0	1	1 (2)
Adenocarcinoma	1	0	1 (2)
Unknown	3	9	12 (24)
<b>Punch Biopsy</b>			
CIN 2	0	1	1 (2)
CIN 3	4	13	17 (34)
Microinvasive squamous carcinoma	0	13	13 (26)
Not performed	6	13	19 (38)

Table 2: Association Between Surgico-Pathological Features And The Presence of Residual Disease at Radical Hysterectomy Specimen

	Residual Disease		<i>p</i>
	Positive	Negative	
<b>Subjects</b>	22	28	
<b>Surgico-pathological features</b>			
<b>Margin status</b>			0.04
Positive	19	16	
Negative	2	9	
Unavailable	1	3	
<b>LVSI</b>			0.53
Yes	8	7	
No	14	21	
<b>Histologic subtype</b>			0.38
Squamous cell carcinoma	18	26	
Adenocarcinoma/ Adenosquamous carcinoma	4	2	
<b>Lymph-node involvement</b>			1
Yes	1	1	
No	21	27	
<b>Age</b>			0.56
≤ 40 years	8	13	
> 40 years	14	15	
<b>Conization</b>			1
LEEP	20	25	
Cold-knife	2	3	

## 4. Conclusões

---

- 4.1. Não houve comprometimento parametrial na amostra. O comprometimento linfonodal foi observado em 2 pacientes (4%). Comprometimento angiolinfático foi observado em 15 pacientes (30%). As margens cirúrgicas da peça de conização estiveram comprometidas em 35 pacientes (70%).
- 4.2. Margem comprometida da peça de conização apresentou correlação estatisticamente significativa com a presença de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical ( $p=0,04$ ).
- 4.3. Não houve correlação entre presença de invasão angiolinfática, tipo histológico, comprometimento linfonodal, idade e tipo de conização com a presença de doença residual na peça cirúrgica de histerectomia radical.



## 5. Referências Bibliográficas

---

1. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):552-62.
2. IARC. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Access date: 06 Mar 20142012.
3. INCA. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Access date: 06 Mar 20142014.
4. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* 2003;89(1):88-93.
5. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1997;349(9057):978-80.

6. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 2007;25(16):3007-13.
7. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poyner EA, et al. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):534-8.
8. Mestwerdt G. [Not Available]. *Zentralbl Gynakol*. 1947;69(8):759-65.
9. Kottmeier HL. Ed. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics 1961;13:21-4.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
11. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL, Rubin SC, Hoskins WJ. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1993;51(1):26-32.
12. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;74(2):165-9.

13. Panici PB, Cutillo G, Angioli R. Modulation of surgery in early invasive cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(3):263-70.
14. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974;44(2):265-72.
15. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
16. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. *Gynecol Oncol*. 1997;66(3):351-61.
17. NIH. Cervical Cancer Treatment PDQ®. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional/page6>. Access date: 27 Feb 2014: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; 2014.
18. ESGO. Algorithms for Management of Cervical Cancer. <http://www.esgo.org/Education/Documents/Algorithms%20english%20version.pdf>. Access date: 27 Feb 2014: European Society of Gynaecological Oncology; 2010.

19. AMB. Câncer do colo uterino: tratamento. [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer\\_do\\_colo\\_uterino-tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_do_colo_uterino-tratamento.pdf). Access date: 27 Feb 2014.: Associação Médica Brasileira; 2011.
20. NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2014 Cervical Cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf). Access date: 27 Feb 2014.: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
21. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat.* 2001;6(1):7-43.
22. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obstet Gynecol*1912. p. 169-232.
23. Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet*1921. p. 335-41.
24. Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol.* 1951;62(4):854-70.
25. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001;80(1):3-12.

26. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):297-303.
27. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):264-8.
28. Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, Kaufmann L, Parker RT. Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(2):164-72.
29. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):93-9.
30. Hoffman MS, Cardosi RJ. Intraoperative measurements to determine the extent of radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):281-6.
31. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 2007;110(6):1281-6.

32. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):222-30.
33. Landoni F, Maneo A, Zuparic I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(3):203-9.
34. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol.* 1995;57(1):3-6.
35. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):145-9.
36. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):475-80.
37. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):321-5.

38. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):181-4.
39. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG.* 2012;119(2):129-33.
40. van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007;106(3):604-13.
41. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):350-7.
42. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Nick AM, Coleman RL, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol.* 2010;119(2):183-6.
43. Plante M, Renaud MC, François H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2004;94(3):614-23.

44. Smrkolj S, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):68-71.
45. Suri A, Frumovitz M, Milam MR, dos Reis R, Ramirez PT. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):110-3.
46. Diaz ES, Aoyama C, Baquing MA, Beavis A, Silva E, Holschneider C, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):76-80.
47. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2 Suppl):S116-20.
48. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):254-9.
49. Plante M. The SHAPE Trial. [http://www.gcig.igcs.org/Spring\\_2012/2012\\_june\\_shape\\_trial.pdf](http://www.gcig.igcs.org/Spring_2012/2012_june_shape_trial.pdf)2012.



50. Covens A. GOG Protocol 278. <http://www.gcig.igcs.org/> Spring 2012/  
2012\_june\_cervix\_cancer\_committee.pdf2012.

.

# 6. Anexos

---

## 6.1. Anexo 1 - Ficha de coleta de dados

(O presente estudo é um recorte de um estudo que envolve todas as cirurgias de histerectomia radical realizadas nos dois serviços no período. Portanto existem dados coletados que não foram utilizados na análise atual.)

INICIAIS: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ CASO Nº: \_\_\_\_\_

CASO Nº: \_\_\_\_\_

### FICHA DE COLETA DE DADOS

**PROJETO: “Avaliação dos parâmetros definidores de êxito cirúrgico oncológico nas cirurgias de histerectomia radical (Wertheim-Meigs) realizadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e no Instituto Nacional de Câncer (INCA) em um período de treze anos.”**

Data da Coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

#### **1. Identificação e Antecedentes:**

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade (1ª. consulta): \_\_\_\_\_

Idade início atividade sexual: \_\_\_\_\_

Número de parceiros: \_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_\_\_ Paridade: \_\_\_\_\_ MAC: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Tabagismo: [ 1 ] sim [ 2 ] não

Sorologia HIV: [ 1 ] reagente [ 2 ] não reagente [ 3 ] não pesquisado

Comorbidades: [ 1 ] sim \_\_\_\_\_ [ 2 ] não

**2. Colpocitologia oncótica admissão:**

data \_\_\_\_\_ [ 1 ] ACI [ 2 ] ASC-US [ 3 ] ASC-H  
[ 4 ] NIC 1 [ 5 ] NIC 2 [ 6 ] NIC 3  
[ 7 ] AGUS [ 8 ] CEC invasor [ 9 ] ADENOCA invasor

**3. Colposcopia:**

[ 1 ] lesão de baixo grau  
[ 2 ] lesão de alto grau  
[ 3 ] ca invasor

**4. Paramétrios (consulta inicial):**

[ 1 ] livres [ 2 ] comprometidos

**5. Biópsia colo uterino:** \_\_\_\_\_

**6. Conização:**

[ 1 ] LEEP [ 2 ] cone a frio

**7. Anátomo-patológico conização:**

\_\_\_\_\_

**8. Estadiamento inicial:** [ 1 ] Ia2 [ 2 ] Ib1 [ 3 ] Ib2 [ 4 ] IIa

**9. Medida ecográfica colo uterino:** \_\_\_\_\_

**10. Cirurgias prévias:**

[ 1 ] sim \_\_\_\_\_  
[ 2 ] não

**11. Dados do Procedimento Cirúrgico:**

Data cirurgia da internação: \_\_\_\_\_

Data alta hospitalar: \_\_\_\_\_

Data cirurgia de Wertheim-Meigs: \_\_\_\_\_

Tempo cirúrgico (em minutos): \_\_\_\_\_

Incisão cirúrgica: [ 1 ] Mediana [ 2 ] Pfannestiel [ 3 ] Maylard [ 4 ] Cherney

Hb/Ht pré-operatório: \_\_\_\_\_

Hb/Ht: pós-operatório \_\_\_\_\_

Sangramento estimado: \_\_\_\_\_

Transfusão sangue: [ 1 ] sim Num CH \_\_\_\_\_

[ 2 ] não

**\*Intercorrências intra-operatórias:**

[ 1 ] lesão vesical [ 2 ] lesão vascular [ 3 ] lesão ureteral [ 4 ] hemorragia  
[ 5 ] lesão intestinal [ 6 ] doença localmente avançada [ 7 ] instabilidade hemodinâmica  
[ 8 ] óbito [ 9 ] ausência de complicações

**\*Complicações pós-operatórias:**

[ 1 ] infecção de ferida operatória [ 2 ] hematoma de ferida operatória

[ 3 ] fístula vesico-vaginal [ 4 ] fístula uretero-vaginal

[ 5 ] abscesso intra-cavitário [ 6 ] bexiga-neurogênica

[ 7 ] uretero-hidronefrose [ 8 ] infecção urinária precoce

[ 9 ] trombose venosa profunda [ 10 ] pneumonia

[ 11 ] parestesias \_\_\_\_\_

Ooforectomia: [ 1 ] unilateral [ 2 ] bilateral [ 3 ] não realizada

**12. Anátomo-Patológico:**

Tipo histológico: [ 1 ] carcinoma escamoso [ 2 ] adenocarcinoma [ 3 ] adeno-escamoso  
[ 4 ] outro

Tamanho tumor: [ 1 ] até 1cm [ 2 ] 1 – 2cm [ 3 ] maior que 2cm

Profundidade de invasão tumoral (em mm) \_\_\_\_\_

Extensão lateral do tumor (em mm) \_\_\_\_\_

Comprometimento angio-linfático: [ 1 ] presente [ 2 ] ausente

Comprometimento paramétrio: [ 1 ] presente [ 2 ] ausente

Comprometimento do manguito-vaginal: [ 1 ] presente [ 2 ] ausente

Comprometimento anexial: [ 1 ] presente [ 2 ] ausente [ 3 ] não se aplica

Comprimento do paramétrio (peça-cirúrgica/ em mm): \_\_\_\_\_

Comprometimento de margem de paramétrio: [ 1 ] presente [ 2 ] ausente

Comprimento do manguito-vaginal (peça-cirúrgica / em mm): \_\_\_\_\_

Número de linfonodos ilíacos e obturatório direito \_\_\_\_\_

Número de linfonodos ilíacos e obturatório esquerdo \_\_\_\_\_

Linfonodos para-aórticos ressecados: [ 1 ] sim [ 2 ] não

Linfonodos comprometidos: [ 1 ] sim [ 2 ] não

Número de linfonodos ilíacos comprometidos: \_\_\_\_\_

Número de linfonodos obturatórios comprometidos: \_\_\_\_\_

Número de linfonodos para-aórticos comprometidos: \_\_\_\_\_

**13. Estadiamento pós-cirúrgico:**

[ 1 ] Ia2 [ 2 ] Ib1 [ 3 ] Ib2

[ 4 ] IIa [ 5 ] IIb [ 6 ] IIIb

**14. Terapia adjuvante:** [ 1 ] teleterapia

[ 2 ] braquiterapia

[ 3 ] teleterapia + braquiterapia

[ 4 ] não realizado

Complicações do tratamento adjuvante:

- [ 1 ] lesão cutânea    [ 2 ] diarreia    [ 3 ] cistite actínica  
[ 4 ] fístula urinária    [ 5 ] fístula intestinal

**15. Seguimento:**

Número de consultas de seguimento: \_\_\_\_\_

Tempo de seguimento ambulatorial: \_\_\_\_\_

\* **Recidiva:** [ 1 ] sim

[ 2 ] não

**Primeira evidência de recidiva:**

- [ 1 ] sintoma referido pela paciente  
[ 2 ] colposcopia    [ 3 ] toque vaginal    [ 4 ] toque retal  
[ 5 ] ultrassonografia    [ 6 ] radiografia    [ 7 ] tomografia  
[ 8 ] ressonância    [ 9 ] cintilografia óssea

**Tempo entre cirurgia e recidiva** (em meses): \_\_\_\_\_

**Local de recidiva:** \_\_\_\_\_

**Terapia de resgate:**

[ 1 ] quimioterapia \_\_\_\_\_

[ 2 ] radioterapia \_\_\_\_\_

[ 3 ] quimioterapia + radioterapia \_\_\_\_\_

[ 4 ] cirurgia \_\_\_\_\_

## 6.2. Anexo 2 – Parecer da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM



Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM

Campinas, 24 de fevereiro de 2010.

Protocolo nº: 005/2010

O protocolo de pesquisa "*Avaliação dos parâmetros definidores de êxito cirúrgico nas cirurgias de Wertheim-Meigs realizadas no CAISM-Unicamp em um período de dez anos*" dos pesquisadores Dra. Joana Fróes Bragança Bastos, Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza, Prof. Dr. Luís Otávio Zanata Sarian, Dr. Carlos Eduardo Godoy Jr., Dra. Maria Carolina Szymanski de Toledo e Profa. Dra. Sophie Françoise Mouricette Derchain, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM em 23/02/2010.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Guilherme Cecatti  
Presidente da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM

### 6.3. Anexo 3 - Aprovação da emenda ao projeto para sua realização no INCA pelo Comitê de Ética da FCM Unicamp

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos parâmetros definidores de êxito cirúrgico oncológico nas cirurgias de histerectomia radical (Wertheim-Meigs) realizadas para Tratamento de Câncer de Colo Uterino.

**Pesquisador:** Joana Froes Bragança Bastos

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 14623413.2.0000.5404

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 350.982

**Data da Relatoria:** 06/08/2013

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto original, em atendimento às exigências do CEP Institucional - INCA -.

As autores anexaram os documentos, segundo as normas da Instituição coparticipante que aceitou a dispensa de apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

##### Objetivo da Pesquisa:

Não alterados em relação ao projeto original.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de emenda a projeto original. Nada alterado com relação a riscos e benefícios.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadoras encaminham documentos para coparticipante, em atendimento a solicitação.

Esclarecem, nesta versão do projeto, como se fará o cálculo de sobrevida das pacientes.

Apresentam assinaturas dos participantes.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 350.962

**Recomendações:**

--

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada. Encaminhe-se a Instituição coparticipante.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CAMPINAS, 06 de Agosto de 2013

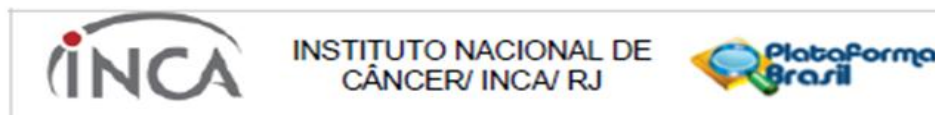
---

Assinador por:  
Fatima Aparecida Bottcher Lutz  
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



## 6.4. Anexo 4 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos parâmetros definidores de êxito cirúrgico oncológico nas cirurgias de histerectomia radical (Wertheim-Meigs) realizadas para Tratamento de Câncer de Colo Uterino.

**Pesquisador:** Joana Frões Bragança Bastos

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 14623413.2.0000.5404

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 351.852

**Data da Relatoria:** 06/09/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma extensão do projeto originário do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) com inclusão de casos do Hospital do Câncer II (HC2) / INCA, como instituição coparticipante, com a finalidade de aumentar a casuística, permitindo ampliar a significância dos dados, e consequentemente, maior qualidade na elaboração de estratégias de manejo do câncer de colo de útero para a população brasileira.

O projeto original da Unicamp foi aprovado em 21/06/2010. A última emenda ao projeto original foi aprovada pelo CEP da Unicamp em junho/2013, introduzindo o HC2 como instituição coparticipante.

Sendo a radioterapia ou cirurgia as opções de tratamento para o câncer de colo uterino, confinado ao colo e terço superior da vagina, estádios FIGO IA2, IB e IIA, os autores se propõem a avaliar os parâmetros definidores de êxito cirúrgico nas cirurgias radicais (Wertheim-Meigs), realizadas na Unicamp e no HC2 (INCA).

A cirurgia de Wertheim-Meigs para o tratamento do câncer de colo é mundialmente conhecida e consiste em histerectomia radical com excisão completa da fascia cervical, mobilização do reto e bexiga, tunelização dos ureteres para parametrectomia ao nível do seu cruzamento, ligadura das artérias uterinas em sua emergência, ressecção dos ligamentos útero-sacro, ressecção do terço

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Protocolo: 261.852

proximal da vagina e ooforectomia bilateral ou transposição ovariária. A complementação cirúrgica é realizada com a linfonodectomia pélvica.

É um estudo retrospectivo de avaliação de variáveis relacionadas à técnica da cirurgia de Wertheim-Meigs implicadas em medidas de prognóstico das mulheres operadas. Serão incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estádios FIGO IA2, IB e IIA submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs realizadas no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2011 no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Serão excluídas mulheres com outras neoplasias concomitantes e aquelas submetidas a tratamentos neoadjuvantes para o tratamento do câncer de colo uterino.

Serão fixados níveis de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para todos os cálculos. Serão geradas tabelas descritivas contendo o número absoluto e percentuais, para as variáveis categóricas, geradas tabelas descritivas contendo o número absoluto e médias e desvios padrão para aquelas numéricas contínuas e discretas.

Estudo da sobrevivência pelo método de Kaplan Meier e teste log rank. Estudo de Cox para determinação de fatores prognósticos.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Avaliar os parâmetros definidores de êxito cirúrgico oncológico nas cirurgias de histerectomia radical (Wertheim-Meigs) realizadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) em um período de treze anos (janeiro de 1999 a dezembro de 2011).

##### Objetivos Secundários:

- 1- Avaliar o comprometimento parametrial, o número de linfonodos ressecados por topografia e margens cirúrgicas da peça operatória.
- 2- Avaliar as complicações intra e peri-operatórias das cirurgias de Wertheim-Meigs.
- 3- Comparar a distribuição dos parâmetros avaliados no objetivo 1 em função do tamanho tumoral.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

Estudo retrospectivo de análise de prontuários. Não há risco previsto.

##### Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de dados de prontuários. Não haverá benefícios aos

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 351.852

sujeitos envolvidos no estudo. Entretanto, o estudo poderá gerar dados que contribuirão para melhoria da técnica cirúrgica dos serviços envolvidos. A extensão do projeto com Instituição coparticipante (INCA) permitirá aumentar a significância dos dados, permitindo maior qualidade na elaboração de estratégias de manejo do câncer de colo de útero para a população brasileira.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante e de fácil execução, apesar de trabalhosa, pois trata-se de uma análise descritiva de inúmeros dados de prontuários.

Os autores acrescentaram ao projeto métodos estatísticos corretos para o estudo de sobrevida e determinação de fatores prognósticos. Porém, eles descrevem cálculo de sobrevida de 10 anos para todos os pacientes, embora a coorte vá de 1999 a 2011. Para este estudo de sobrevida eles só poderão incluir pacientes de 1999 a 2003.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Além dos documentos apresentados anteriormente, a pesquisadora principal no INCA adcionou o Formulário de Submissão de Estudos no INCA, que está adequadamente preenchido e com todas as assinaturas necessárias.

**Recomendações:**

Recomendamos aos autores adequar o estudo de sobrevida:

- Os autores acrescentaram ao projeto métodos estatísticos corretos para o estudo de sobrevida e determinação de fatores prognósticos. Porém, eles descrevem cálculo de sobrevida de 10 anos para todos os pacientes, embora a coorte vá de 1999 a 2011. Para este estudo de sobrevida eles só poderão incluir pacientes de 1999 a 2003.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/96, manifesta-se pela aprovação do

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Protocolo: 351.852

projeto de pesquisa proposto.

Resposta o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 07 de Agosto de 2013

---

Assinado por:  
Carlos Henrique Debenedito Silva  
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br