



Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino Ib1:  
comparação entre duas técnicas cirúrgicas**

Fernando Lopes Cordero

Rio de Janeiro

Julho de 2016



Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

**Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino Ib1:  
comparação entre duas técnicas cirúrgicas**

Fernando Lopes Cordero

Dissertação apresentada à Pós Graduação em Pesquisa  
Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como requisito  
parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Bastos Russomano

Rio de Janeiro

Julho de 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE  
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO  
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE  
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

C794 Cordero, Fernando Lopes.

Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino Ibl: comparação entre duas técnicas cirúrgicas / Fernando Lopes Cordero. – Rio de Janeiro, 2016.  
86 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientador: Fabio Bastos Russomano

Bibliografia: f. 78-83

1. Neoplasia Maligna. 2. Neoplasias do Colo do Útero. 3. Histerectomia.  
4. Recidiva. 5. Recorrência. 6. Análise de Sobrevida. 7. Complicações  
Intraoperatórias. 8. Complicações Pós-operatórias. I. Título.

CDD 22.ed. 616.99465

## **Agradecimentos**

Agradeço a minha querida esposa Fernanda por todo o incentivo, apoio, força e muita paciência durante todo esse período do mestrado. Sem sua ajuda nada teria sido possível.

Agradeço aos meus pais Affonso (*in memorian*) e Sebastiana por todo o incentivo em minha trajetória. Tenho certeza que sem essa ajuda não seria possível caminhar os caminhos que trilhei. Toda a minha admiração e respeito a vocês.

Agradeço aos meus queridos irmãos Marcio, Roberto, Flavia e Humberto e familiares que durante todos esses anos têm compartilhado não só alegrias e vitórias, mas também dificuldades e ausências, que foram responsáveis por moldar nosso caráter.

Agradeço especialmente ao meu orientador Fabio Bastos Russomano, pela sua infinita paciência, competência e conhecimento, me ajudou a chegar a esse momento. Seus ensinamentos e seu exemplo ficarão para sempre guardados em minha memória.

Agradeço aos professores membros da banca examinadora: Dr. José Carlos Jesus Conceição e Dra. Ilce Ferreira da Silva pelos ensinamentos e orientações durante o exame de qualificação.

Agradeço aos professores da Pós-Graduação do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, que enriqueceram sobremaneira o aprendizado dos alunos da turma de mestrado 2014/1.

Agradeço aos amigos da turma do mestrado, em especial a Livia e Nathalie pelo companheirismo, incentivo e ajuda nesse período.

Agradeço aos colegas de trabalho Patrícia e Jose Carlos que tanto me incentivaram a dar início ao mestrado.

Muitas outras pessoas contribuíram para esse trabalho. Desculpo-me pela impossibilidade de citar todos nominalmente, reforço os meus mais sinceros agradecimentos a todos.

## **Resumo**

**Introdução:** O tratamento do câncer de colo uterino ainda é objeto de controvérsias. Existe uma discussão sobre a necessidade de cirurgias radicais para o tratamento dessa doença em seus estágios iniciais.

**Objetivo:** Comparar o prognóstico em 5 anos entre mulheres submetidas a histerectomias tipo Piver II e as submetidas a Piver III para o tratamento do câncer do colo uterino no estágio Ib1 maior de 2,0 cm, no Inca, no Rio de Janeiro.

**Método:** Estudo retrospectivo com o seguimento de pacientes portadoras de câncer do colo uterino no estágio Ib1 e maiores que 2,0 cm submetidas a histerectomias tipo Piver II e tipo Piver III tratadas no Inca. Foram considerados dados relacionados à doença, ao tratamento e ao seguimento pós-tratamento obtidos em prontuário.

**Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas na sobrevida global e livre de doença entre as pacientes submetidas a Piver II e Piver III. Os fatores prognósticos comprometimento linfonodal, comprometimento de margens cirúrgicas, comprometimento parametrial, invasão profunda da miocervix e invasão do espaço linfovascular mostraram-se relacionados a pior sobrevida global e livre de doença.

**Conclusão:** Apesar de não ter sido encontrada diferença nas sobrevidas global e livre de doença entre os grupos estudados, foi observado que as pacientes operadas pela técnica de Piver III apresentaram tumores mais graves, não sendo possível, com base nesse estudo, recomendar alguma mudança da técnica cirúrgica empregada.

**Palavras chave:** neoplasia maligna, câncer do colo uterino, histerectomia, recidiva, recorrência, análise de sobrevida, complicações intraoperatórias, complicações pós-operatórias.

**Abstract:**

**Introduction:** The treatment of cervical cancer is still controversial. There is a discussion about the need for radical surgeries for the treatment of this disease in its early stages.

**Objective:** To compare the prognosis in 5 years between women submitted to Piver II hysterectomies and those submitted to Piver III for the treatment of uterine cervix cancer in stage Ib1 greater than 2.0 cm in Inca, Rio de Janeiro.

**Method:** A retrospective study was carried out in patients with uterine cervix cancer at stage Ib1 and greater than 2.0 cm submitted to Piver II and Piver III type hysterectomies treated at Inca. Data related to the disease, treatment and post-treatment follow-up obtained from medical records were considered.

**Results:** There were no significant differences in overall and disease-free survival among patients submitted to Piver II and Piver III. The prognostic factors of lymph node involvement, involvement of surgical margins, parametrial impairment, deep invasion of miocervix and invasion of the lymphovascular space were related to worse global and disease-free survival.

**Conclusion:** Although there was no difference in overall and disease-free survival among the groups studied, it was observed that patients operated on by the Piver III technique had more severe tumors, and it was not possible, based on this study, to recommend some Surgical technique employed.

**Keywords:** malignant neoplasm, uterine cervix cancer, hysterectomy, relapse, recurrence, survival analysis, intraoperative complications, postoperative complications.

**Lista de Siglas**

CID	Classificação Internacional de Doenças
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GOG	Gynecologic Oncology Group
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
Inca	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
T0	Data da Cirurgia e início do seguimento
TC	Tomografia Computadorizada



**Lista de Figuras**

Figura 1: Representação esquemática do estadiamento do câncer do colo uterino.....	19
Figura 2: Limites de ressecção parametrial nas histerectomias radicais Piver II e Piver III.....	23
Figura 3: Anatomia vascular da pelve com os níveis da linfadenectomia.....	24
Figura 4: Relação do útero com as estruturas nervosas adjacentes.....	25
Figura 5: Visão panorâmica e esquemática da anatomia pélvica com os paramétrios....	26
Figura 6: Fluxograma do estudo.....	42
Figura 7: Sobrevida global de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III.....	50
Figura 8: Sobrevida livre de doença de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III.....	51
Figura 9: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos.....	52
Figura 10: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos.....	53
Figura 11: Sobrevida global de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos.....	54
Figura 12: Sobrevida livre de doença de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos.....	55

Figura 13: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas.....	56
Figura 14: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas.....	57
Figura 15: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas.....	58
Figura 16: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas.....	59
Figura 17: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial.....	60
Figura 18: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial.....	61
Figura 19: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial.....	62
Figura 20: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial.....	63

Figura 21: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda.....	64
Figura 22: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda.....	65
Figura 23: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda.....	66
Figura 24: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda.....	67
Figura 25: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular.....	68
Figura 26: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular.....	69
Figura 27: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular.....	70
Figura 28: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular.....	71

**Lista de Quadros**

Quadro 1: Estadiamento do Câncer do colo do útero.....	20
Quadro 2: Estimativa de sobrevida do câncer do colo uterino por estágios.....	27

**Lista de Tabelas:**

Tabela 1: Características demográficas das pacientes incluídas.....	43
Tabela 2: Características do tumor e da peça cirúrgica resultante do tratamento.....	44
Tabela 3: Características do tratamento e suas complicações.....	45
Tabela 4: Características das complicações que ocorreram durante o seguimento.....	46
Tabela 5: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito.....	47
Tabela 6: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito de acordo com a presença dos fatores prognósticos estudados.....	48
Tabela 7: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito em pacientes submetidas a tratamento adjuvante.....	49

**Sumário**

INTRODUÇÃO.....	15
JUSTIFICATIVA.....	16
OBJETIVOS.....	17
Objetivo geral.....	17
Objetivos específicos.....	17
REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
O câncer do colo do útero.....	18
O estadiamento do câncer do colo do útero.....	18
O tratamento do câncer do colo do útero e suas complicações.....	21
O tratamento cirúrgico do câncer do colo uterino.....	22
O prognóstico do câncer do colo uterino.....	27
Evidências e controvérsias sobre os tratamentos do câncer do colo do útero no estágio IB1.....	31
HIPÓTESE.....	34
MATERIAL E MÉTODOS.....	35
Desenho do estudo.....	35
População de origem.....	35
Seguimento após o tratamento.....	35
Critérios de inclusão.....	36
Critérios de exclusão e perdas.....	36
Coleta de dados.....	36
Desfechos e fatores prognósticos.....	37
Análise de dados.....	39
Aspectos éticos.....	39

Resultados.....	41
Sobrevida global e sobrevida livre de doença .....	47
Análise de sobrevida ao longo do tempo de seguimento.....	50
DISCUSSÃO .....	72
Limitações do estudo .....	77
CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	79
Apêndice I.....	85
APÊNDICE II.....	87

## INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços do diagnóstico e tratamento do câncer de colo uterino e da vacinação profilática contra o papiloma vírus humano, o câncer de colo uterino ainda se mantém como uma das principais causas de mortalidade por câncer em mulheres (1, 2).

No Brasil, em 2016, esperavam-se 16.340 casos novos. Em 2013, no país, esta neoplasia representou a terceira causa de morte por câncer em mulheres com 5.264 óbitos, correspondendo a 1,03 % das mortes por todos os tipos de câncer (3).

As opções de tratamento para o câncer de colo de útero confinados ao colo e terço superior da vagina, estágios FIGO IB1, incluem histerectomia radical do tipo Piver III ou a histerectomia radical modificada do tipo Piver II, guardando a radioterapia para contraindicações cirúrgicas ou para tratamento adjuvante (4, 5, 6).

Existem poucos estudos na literatura mundial que comparem a sobrevida das pacientes submetidas aos dois tipos de histerectomias radicais, assim como as suas sequelas. Foi mostrado por vários autores (6, 7, 8, 9) que, por ser menos extensa, a histerectomia tipo Piver II traz menos sequelas do que a Piver III, especialmente urinárias (10, 11). Existe na literatura mundial uma discussão sobre a necessidade de cirurgias tão radicais para o tratamento do câncer do colo uterino.

No Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) mulheres tem sido tratadas com histerectomias radicais do tipo Piver II ou do tipo Piver III para os estágios Ia2, Ib1 e IIa1, o que se configura numa oportunidade de comparar o prognóstico após um ou outro procedimento.

A verificação de que não há diferença de prognóstico após a realização de um ou outro procedimento pode contribuir para a escolha por técnicas menos radicais e, portanto, com menor risco de complicações e morbidade operatória.



## JUSTIFICATIVA

A classificação de Piver e Rutledge divide as hysterectomias em cinco classes de acordo com a radicalidade. Para o tratamento do câncer do colo uterino são utilizadas as do tipo II e do tipo III, sendo a radicalidade no paramétrio e a altura da ligadura da artéria uterina a grande diferença entre essas duas técnicas. Devido a maior radicalidade, as hysterectomias radicais do tipo Piver III apresentam maior morbidade do que as do tipo II, possivelmente sem ganho em sobrevida (12, 13, 14).

A maioria dos estudos referentes ao tratamento do câncer do colo uterino analisa fatores prognósticos relacionados ao tumor. Existem poucos trabalhos que comparam os diferentes tipos de hysterectomia radical quanto aos resultados e quanto às complicações atribuíveis a cada procedimento.

Existem evidências da superioridade da hysterectomia radical do tipo Piver II em relação à do tipo Piver III, uma vez que aparentemente apresentam o mesmo risco de recorrência locorregional tumoral e risco menor de complicações. A eficácia de cada técnica deve, idealmente, ser demonstrada a partir da comparação da recorrência locorregional ou persistência e, após cada procedimento, quanto à incidência de complicações.

O Serviço de Ginecologia Oncológica do Inca realiza os dois procedimentos para tratamento dos tumores de colo no estágio Ib1. A maioria das mulheres tratadas permanece em seguimento na unidade por, pelo menos, cinco anos. Essa experiência possibilita a comparação de resultados numa casuística nacional, contribuindo para elucidar essa questão e, possivelmente, induzindo a escolha de técnicas mais conservadoras e com menor risco de complicações.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo geral***

Comparar o prognóstico após tratamento cirúrgico em pacientes com câncer de colo uterino estágio Ib1 com mais que 2,0 cm, operadas pelas técnicas de histerectomia radical tipo Piver II e tipo Piver III numa amostra hospitalar no Rio de Janeiro.

### ***Objetivos específicos***

1. Comparar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença (livre de recorrência locorregional ou de metástase) em pacientes com câncer do colo uterino no estágio Ib1 com mais de 2,0 cm dentre as mulheres operadas pela técnica Piver II com aquelas submetidas à Piver III.
2. Estimar o risco de sobrevida global e livre de doença entre subgrupos em função de características relacionadas à doença.
3. Identificar os fatores prognósticos relacionados à doença (tipo histológico, grau tumoral, invasão parametrial, invasão linfovascular e perineural e invasão mio cervical profunda), ao tratamento (limites comprometidos) e a características sociodemográficas associados à recorrência.
4. Comparar o risco de complicações per e pós-operatórias em ambos os grupos.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

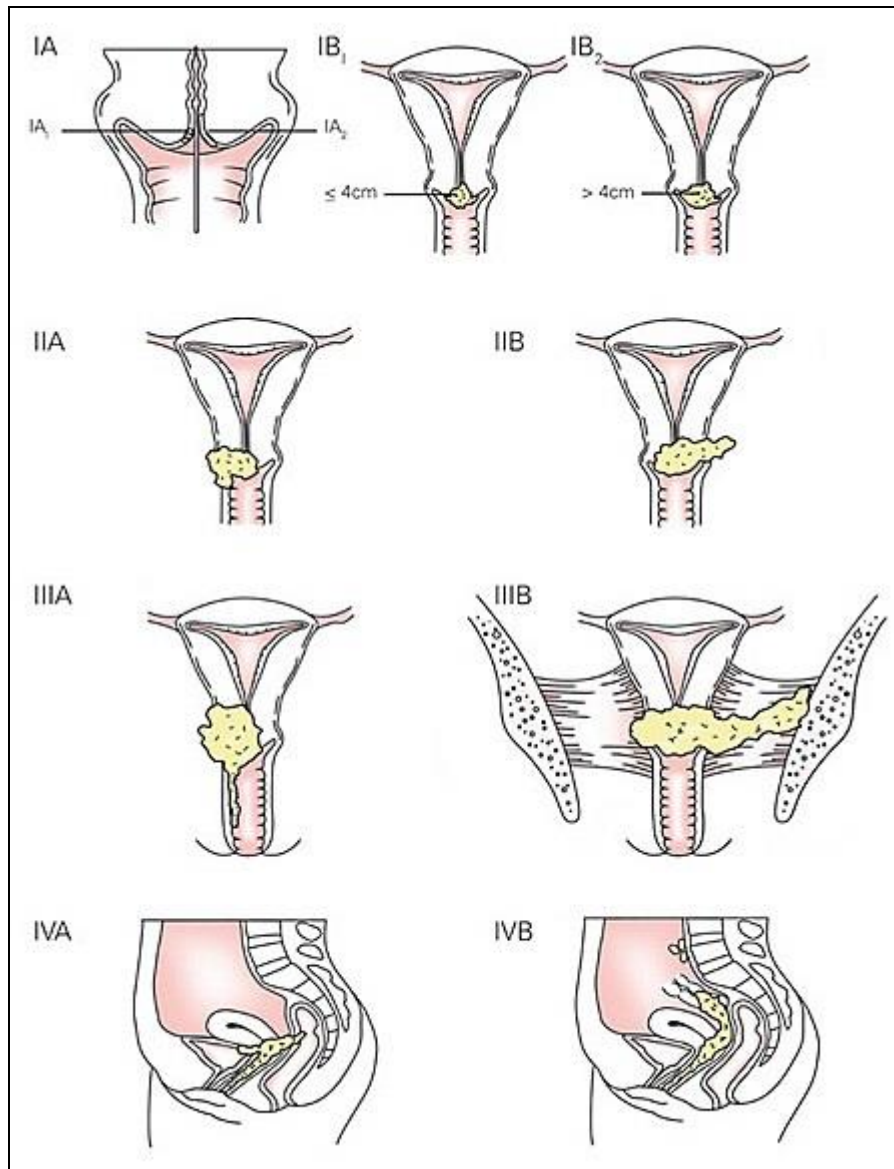
### ***O câncer do colo do útero***

Aproximadamente meio milhão de mulheres são vítimas do câncer de colo uterino a cada ano em todo o mundo, sendo o terceiro tipo de câncer mais frequente em mulheres (15). Sua incidência é maior em países em desenvolvimento. Foram estimados para o Brasil 16.340 novos casos em 2016, e, com 5.264 mortes em 2014 (16). A incidência por câncer do colo do útero torna-se evidente a partir da faixa etária de 25 a 29 anos, aumentando seu risco, até atingir o pico em torno de 45 a 49 anos. Em países desenvolvidos a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos são encontrados em estágios mais avançados, e consequentemente, a sobrevida média é menor, variando em torno de 45% em cinco anos (3).

Segundo o International Agency for Research on Cancer (IARC), o câncer do colo do útero é uma doença que pode ser prevenida pela detecção e tratamento de suas lesões precursoras. A evolução da lesão precursora até o estágio de câncer dura, em geral, vários anos (41).

### ***O estadiamento do câncer do colo do útero***

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) classifica o câncer de colo uterino em quatro estágios (Figura 1 e Quadro 1) (17).



**Figura 3:** Representação esquemática do estadiamento do câncer do colo uterino (Camisão, C., Brennall, S., Lombardelli, K., Djahjahiv, M., Zeferino, L., *in* Ressonância Magnética no Estadiamento dos Tumores de Colo Uterino, Radiol Bras, Vol 40, n°3, São Paulo, Maio/junho 2007).

Quadro 2: Estadiamento do Câncer do colo do útero (Figo, 2009).

<p>Estágio I: Tumor confinado ao colo uterino</p> <p>Ia1: Tumor com infiltração estromal de até 3 mm de profundidade, não estendendo mais que 7 mm lateralmente.</p> <p>Ia2: Tumor com infiltração estromal de 3 a 5 mm de profundidade, não estendendo mais que 7 mm lateralmente.</p> <p>Ib1: Tumor confinado ao colo uterino, medindo entre 5 mm e 4 cm.</p> <p>Ib2: Tumor confinado ao colo uterino medindo mais de 4 cm.</p> <p>Estágio II: Tumor se estende além do colo uterino, mas não atinge a parede pélvica nem o terço inferior da vagina.</p> <p>Iia1: Tumor com infiltração do terço superior da vagina, medindo até 4 cm.</p> <p>Iia2: Tumor com infiltração do terço superior da vagina, medindo mais de 4 cm.</p> <p>Iib: Tumor com infiltração parcial do paramétrio.</p> <p>Estágio III: Tumor se estende além do colo uterino, e atinge a parede pélvica nem o terço inferior da vagina.</p> <p>IIia: Tumor com infiltração até o terço inferior da vagina</p> <p>IIib: Tumor com infiltração do paramétrio até o plano ósseo, ou com exclusão renal.</p> <p>Estágio IV: Invasão de estruturas adjacentes ou metástase à distância.</p> <p>IVa: Infiltração da bexiga ou do reto.</p> <p>IVb: Metástases a distância.</p>
--

### ***O tratamento do câncer do colo do útero e suas complicações***

O tratamento do câncer do colo uterino é dependente do estadiamento clínico, preconizado pela FIGO, o estadiamento segue a recomendação da *American Joint Comite on Cancer (AJCC)*, cujo estadiamento inicial é mantido, mesmo que haja progressão tumoral ou a peça cirúrgica revele tumor mais avançado (42).

No estágio Ia1, também conhecido como carcinoma microinvasor do colo uterino, o tumor tem pouca chance de invasão linfonodal ou parametrial. Elliot *et al.* estudaram em 2000 476 casos de câncer microinvasor do colo uterino tratados entre 1953 e 1992 e observaram que as pacientes eram cada vez menos tratadas com cirurgias radicais, sem alteração na sobrevida: houve, nesse período 16 recorrências, sendo uma a distância e apenas 1,7 % das pacientes submetidas a linfadenectomia apresentaram linfonodos comprometidos. Esses autores demonstraram, assim, que nesse estágio é raro o comprometimento linfonodal e não observaram diferença de sobrevida de mulheres tratadas com cirurgias menos radicais ou mesmo conservadoras (18). Esses achados têm fortalecido recomendações de tratamento conservador, seja pela conização em mulheres com esse estágio de doença que desejam preservar a função reprodutiva, ou histerectomia simples do tipo Piver I.

Já nos estágios Ia2 a Ib1 e IIa1 o câncer do colo uterino é mais bem tratado com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica. Isso se deve ao maior volume tumoral e à maior frequência de comprometimento parametrial e linfonodal e, conseqüentemente, menor sobrevida livre de doença. Para o estágio Ib1, Sittidilokratna *et al.*, (2010) observaram recorrência de 6,2% em 3 anos (20).

Tumores nos estágios Ib2, Ila2 a IVa são tratados com quimiorradioterapia. Essa recomendação foi corroborada por Ryu *et al.*, quando revisaram os critérios do Gynecologyc Oncology Group (GOG), para radioterapia adjuvante para tumores no estágio inicial, submetidos a tratamento cirúrgico (21).

Perez *et al.*, publicaram em 1998 um estudo com 1.499 casos de mulheres com câncer do colo uterino, em todos os estágios, tratadas com radioterapia e observaram a recorrência em até 10 anos. Esses autores demonstraram que quanto maior o estágio ou maior o tamanho tumoral, maior o risco de recorrência (22). De qualquer forma, tumores do colo uterino em estágios mais avançados apresentam alguns dos critérios descritos pelo GOG e corroborados por Ryu e colaboradores, que indicam a necessidade de complementação com radioterapia (presença de linfonodos comprometidos, presença de comprometimento parametrial, presença de comprometimento tumoral nas margens de ressecção, invasão profunda da miocervix e a presença de invasão linfovascular) (22).

### ***O tratamento cirúrgico do câncer do colo uterino***

A histerectomia radical tipo Piver III ou a radical modificada tipo Piver II, consistem na histerectomia com a retirada dos paramétrios. A diferença entre ambas as técnicas é a altura da ligadura da artéria uterina, que se faz na sua origem na histerectomia tipo Piver III ou no cruzamento com os ureteres na do tipo Piver II. A quantidade de paramrio ressecado também difere, sendo total (com o limite da ressecção junto à parede óssea) na histerectomia tipo Piver III ou parcial na Piver II (Figura 2).

No Inca, como em outros centros de ginecologia oncológica, o procedimento se inicia com uma linfadenectomia pélvica, pois, em caso de comprometimento linfonodal

verificado em exame sob congelação, define que o tratamento será radioterápico associado ou não a quimioterapia. A linfadenectomia pélvica inicialmente engloba os níveis I e II da pelve, começando a dissecção na bifurcação das artérias ilíacas se estendendo até a entrada da artéria ilíaca externa no canal inguinal. Incluindo, ainda, esvaziamento linfonodal da fossa obturadora (4, 5, 22). Caso se observem linfonodos comprometidos pela neoplasia, a linfadenectomia se estende para os níveis III e IV, englobando a ressecção linfonodal das artérias e veias ilíacas comuns até a emergência das veias renais (Figura 3).

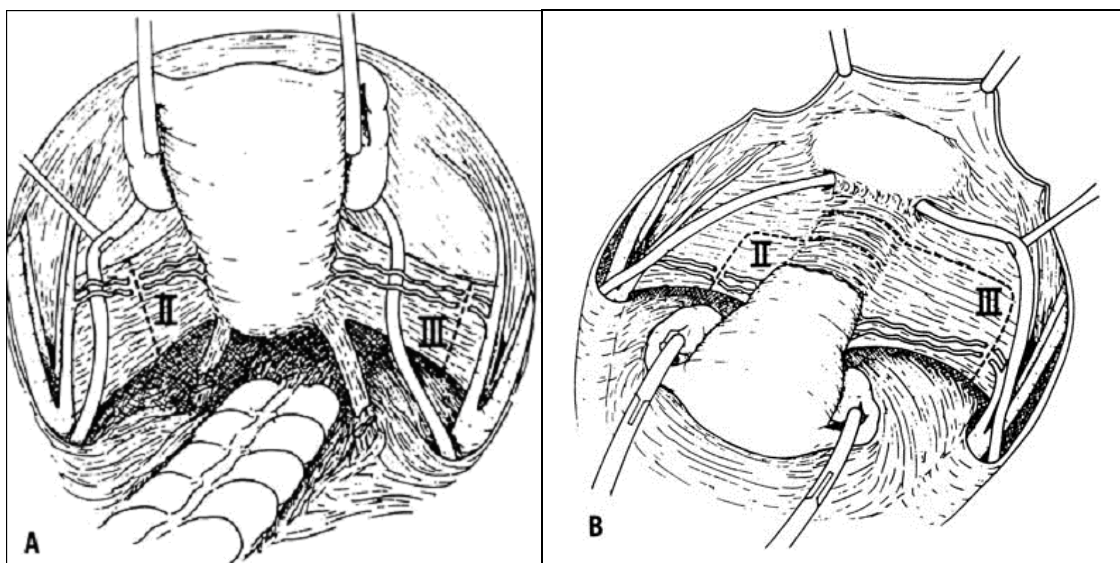


Figura 4: Limites de ressecção parametrial nas histerectomias radicais Piver II e Piver III (A: Visão posterior, B: Visão anterior; adaptado de Frederick, P, Whitworth, J, *et al.*, Glob. libr. women's med.).



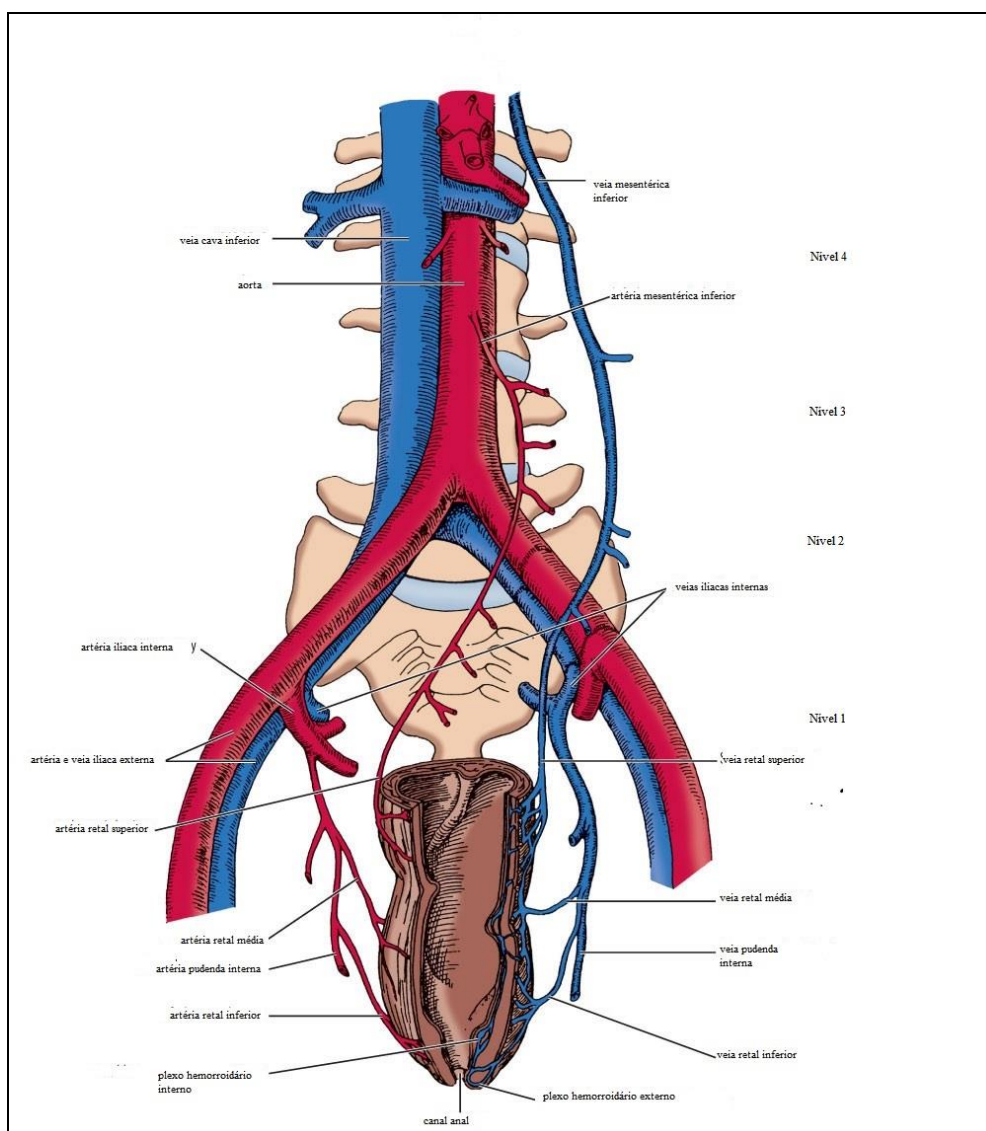


Figura 3: Anatomia vascular da pelve com os níveis da linfadenectomia (adaptado de Skandalakis' Surgical Anatomy, Chapter 26: Female Genital System, 2006).

O paramétrio pode ser definido como o tecido conectivo do assoalho pélvico que se entende lateralmente a partir da camada subserosa fibrosa do ligamento largo, na porção supracervical do útero e colo uterino. Os componentes teciduais do paramétrio são o ligamento cervical lateral (ligamento de Mackenrodt), ligamento pubo-vesico-uterino, ligamento uterossacro, os arcos da artéria e veia uterina, vasos linfáticos e linfonodos, ureteres, vasos ilíacos e obturadores, plexo nervoso hipogástrico, gânglios

nervosos e fibras simpáticas que se interpõe por todo o tecido conectivo frouxo da pelve (Figuras 4 e 5) (22, 25, 26).

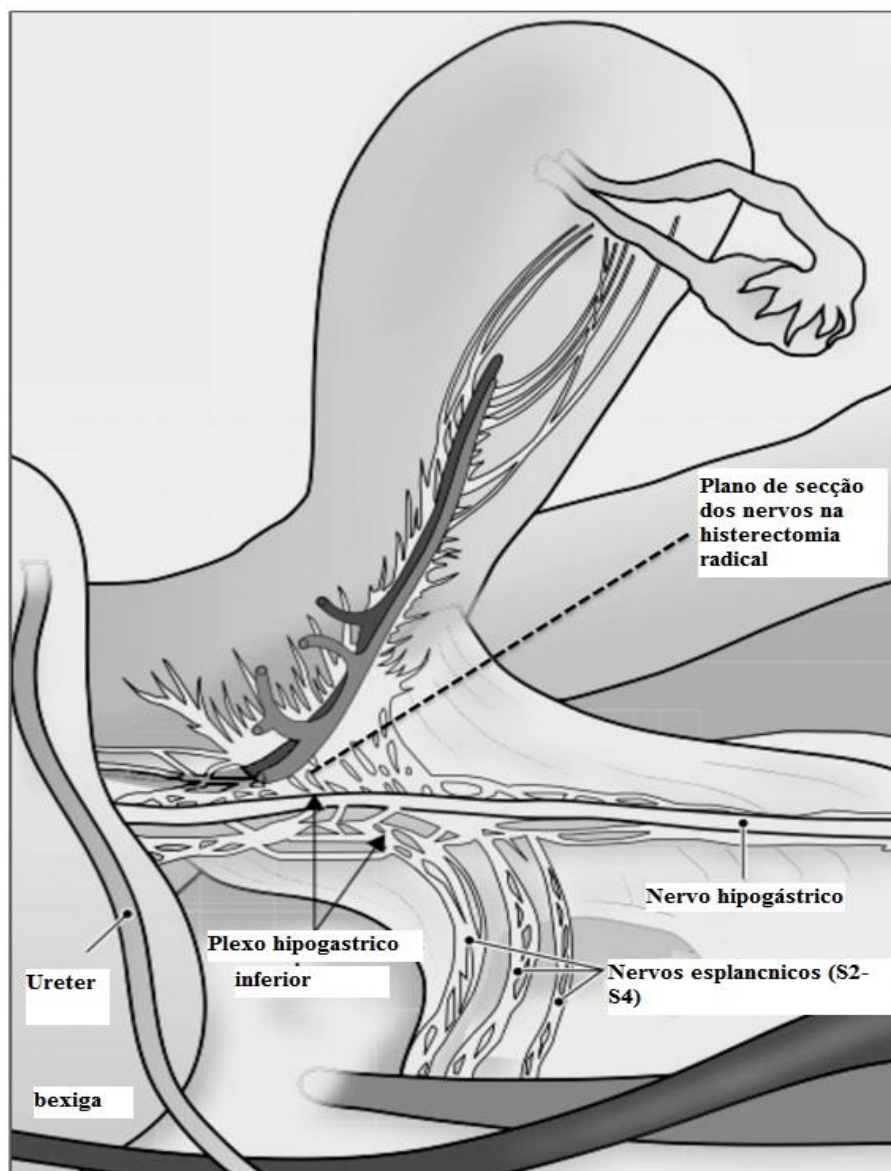


Figura 4: Relação do útero com as estruturas nervosas adjacentes (Adaptado de Rob,L., Halaska, M., Robova, H., in nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical câncer, The lancet oncology, volume 11, nº 3, p292-301, March 2010).

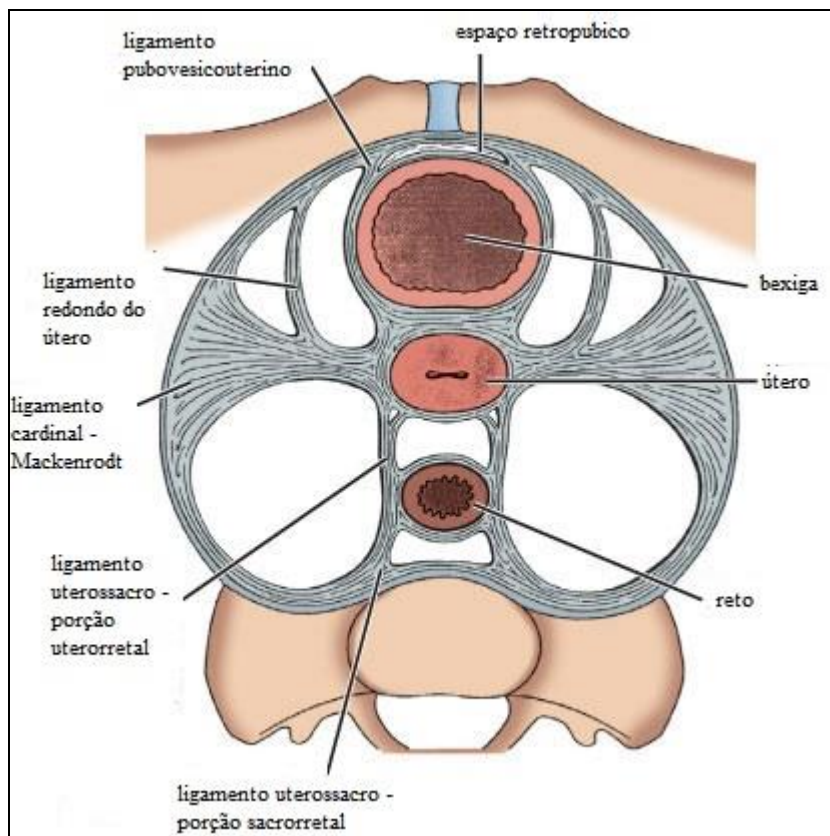


Figura 5: Visão panorâmica e esquemática da anatomia pélvica com os paramétrios (adaptado de Skandalakis' Surgical Anatomy, Chapter 26: Female Genital System, 2006).

A ressecção cirúrgica dos paramétrios é considerada de extrema importância pela possibilidade de acometimento por invasão tumoral direta ou por embolização da lesão primária para os vasos linfáticos e linfonodos do tecido parametrial (12, 13, 14).

A histerectomia radical com linfadenectomia pélvica é o tratamento recomendado pela FIGO para o câncer de colo uterino no estágio Ib (4, 5). Apesar das excelentes taxas de controle locorregional com sobrevida global em 5 anos em torno de 90% (3), o tratamento é associado a altas taxas de complicações, especialmente do trato urinário inferior, disfunção sexual e dismotilidade colorretal (13, 14), essas

complicações são atribuídas à denervação parcial dos órgãos pélvicos por lesão do plexo nervoso autonômico durante a parametrectomia (13). Apesar das técnicas de cirurgia com preservação nervosa aparentemente diminuírem essas taxas de complicação, não há nenhum estudo randomizado que possa garantir esse resultado (27).

Embora a taxa de sobrevida após a cirurgia radical seja elevada, o tratamento cirúrgico apresenta morbidade significativa. A principal complicação é a perda sanguínea no intraoperatório sendo necessária transfusão em até 80% dos casos (29,30). As complicações mais frequentes do pós-operatório são: síndrome febril, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e deiscência de ferida operatória (12,28). Como complicações tardias, as fístulas de trato urinário são as mais comuns ou ainda hipotonia ou atonia vesical requerendo autocateterismo, estenose uretral e linfedema crônico de membros inferiores, entre outras (20, 28, 32).

### ***O prognóstico do câncer do colo uterino***

A sobrevida média para o câncer cervical varia de acordo com o estágio, Quinn e colaboradores publicaram em 2006 um relatório sobre a sobrevida do câncer do colo uterino para todos os estágios, como exposto no Quadro 2 (28).

Quadro 2: Estimativa de sobrevida do câncer do colo uterino por estágios (Quinn *et al.*, 2006).

Estágio	Sobrevida em 5 anos
Ia1	97,5
Ia2	94,8
Ib1	89,1
Ib2	75,7
IIa	73,4
IIb	65,8
IIIa	39,7
IIIb	41,5
IVa	22,0
IVb	9,3

Nos últimos anos vem se estudando critérios que determinem os fatores de risco para recorrência no câncer de colo nos estágios Ib1 – IIa1.

Delgado *et al.*, em 1989, determinaram os fatores de risco para recorrência locorregional e recomendam a radioterapia adjuvante para o câncer de colo uterino em função do tamanho (maior de 4 cm), invasão do espaço linfovascular, tipo histológico não epidermóide e presença de metástase linfonodal ou parametrial (23).

Van der Putte *et al.*, em 2005, reviram esses critérios estabelecidos por Delgado *et al.* e aceitos pelo GOG, criando para o estagio Ib três subgrupos em função do risco de recorrência locorregional ou a distância em baixo risco, risco intermediário e alto

risco, considerando três fatores: tamanho tumoral maior que 2,0 cm, invasão do espaço linfovascular e invasão profunda da miocervix. A ausência de qualquer desses fatores indica baixo risco de recorrência com sobrevida livre de doença em três anos de 100%. Um dos fatores presentes indica risco intermediário com sobrevida livre de doença em 5 anos de 80 a 90%. Por fim, a presença de dois ou três fatores indica alto risco com sobrevida livre de recorrência de 57% (33).

Ryu *et al.*, em 2013, em um estudo multicêntrico, reviram esses critérios, criando um modelo de quatro variáveis onde a presença de duas delas resultava em aumento do risco de recorrência, indicando assim necessidade de tratamento adjuvante. Os fatores de risco avaliados foram o tamanho tumoral maior que 3,0 cm, a presença de invasão do espaço linfovascular e perineural, o comprometimento do terço externo da miocervix e o tipo histológico (ser adenocarcinoma ou adenoescamoso) (24).

Jung *et al.*, em 2014, identificaram um grupo de pacientes com baixo risco para comprometimento parametrial comparando dados anatomopatológicos e da Ressonância Nuclear Magnética (RNM), para indicar tratamento menos radical. Em tumores menores que 2,5 cm e sem sinais à RNM de comprometimento parametrial, esses autores não observaram qualquer comprometimento parametrial nas peças de histerectomias (34).

Chang *et al.* (2012) avaliaram peças cirúrgicas resultantes de 317 histerectomias radicais do tipo Piver III para estágios Ib1 e correlacionaram o tamanho tumoral com o comprometimento parametrial e linfonodal. A análise desses dados revelou que para tumores menores de 2,5 cm, apenas 5,4% dos casos apresentavam comprometimento parametrial, tanto por invasão direta (41%) quanto por embolização linfática (47%), ou por ambos (12%). A análise multivariada revelou que os fatores de risco associados de forma significativa ao comprometimento parametrial foram: tumor maior que 3,0 cm e comprometimento linfonodal (35).

Resultados similares foram observados por Kodama *et al.*, em 2011 com a diferença que a profundidade da invasão miocervical maior que 1,0 cm foi mais importante do que o tamanho tumoral para comprometimento do paramétrio (36).

El Sahwi e colaboradores se aprofundaram no estudo da invasão perineural, que pode ser considerado um dos fatores de risco para o comprometimento parametrial, estudando 192 casos de câncer cervical nos estágios Ib e IIa. Observaram que no grupo que apresentou invasão perineural os tumores eram de maior tamanho e apresentavam invasão linfovascular, comprometimento parametrial e extensão para o útero. Também relataram maior necessidade de tratamento adjuvante em 70,8% das mulheres do grupo com invasão perineural contra 31% naquelas sem essa característica. Todavia, na análise multivariada, observaram que a invasão perineural não era fator independente para a recorrência e sobrevida, mas, além da presença de metástases linfonodais, o grau tumoral\* se mostrou associado ao comprometimento parametrial (37).

Buckley *et al.* (1996) estudaram 94 casos de câncer de colo uterino no estágio Ia2 e observaram que 7,2% das mulheres apresentavam linfonodos comprometidos. A presença de invasão linfovascular levou a uma piora da sobrevida com 89% das mulheres que apresentavam invasão linfovascular vivas em 5 anos enquanto 98% das mulheres sem essa característica estavam vivas ao final desse período (19).

Delgado e colaboradores avaliaram 732 casos de câncer de colo uterino operados com invasão estromal maior que 3 mm e observaram que a sobrevida livre de doença

---

\* O grau tumoral pode ser definido como a anormalidade dos tecidos tumorais quando vistas ao exame anatomopatológico em relação ao tecido original, o grau tumoral varia de grau 1 quando há pouca diferença entre o tecido tumoral sendo chamado de bem diferenciado. O grau 2 é definido quando pode ser observada mais diferenças entre o tecido tumoral quando comparado com o tecido original, também chamado de moderadamente diferenciado. O grau 3 é definido quando há muita diferença entre o tecido tumoral e o tecido original, também chamado de pouco diferenciado. Por fim, o grau 4, onde não se observa similaridade entre o tecido tumoral e o original, também chamado de indiferenciado (40).

em 3 anos foi pior quanto maior o tamanho tumoral, variando de 94,6% para tumores com menos de 5 mm de tamanho, 86,0% para tumores que variavam entre 6 a 10 mm, 75,2% para tumores de 11 a 15 mm, 71,5% para tumores entre 16 a 20 mm e 59,5% para tumores maiores de 21 mm. A presença de invasão linfovascular também diminuiu a sobrevida livre de doença em 3 anos, variando de 77% com essa característica a 88,9% quando ausente (23).

### ***Evidências e controvérsias sobre os tratamentos do câncer do colo do útero no estágio IB1***

Avaliando a baixa incidência de comprometimento parametrial nos cânceres de colo uterino no estágio Ia a Ib1, Pluta *et al.*, em 2009, realizaram um estudo prospectivo avaliando a possibilidade de realizar cirurgias menos radicais. Esses autores observaram que, em tumores menores que 2,0 cm, sem invasão linfovascular, sem invasão profunda da miocervix e sem linfonodos comprometidos, o risco de comprometimento parametrial era mínimo. Realizou então a biopsia do linfonodo sentinela em 50 pacientes com câncer do colo do útero e indicação de tratamento cirúrgico. Quando negativo era realizada apenas a histerectomia Piver I por via vaginal. Durante o seguimento de sete anos, não foram observadas recorrências locorregionais (38).

Outros autores avaliaram os resultados da histerectomia radical Piver II comparados com a histerectomia radical Piver III em tumores no estágio Ib1 a IIa: Magrina *et al.*, em 1995, avaliaram a morbidade e a mortalidade após o procedimento e encontraram 24% menos complicações, especialmente urinárias no grupo de mulheres submetidas a histerectomia Piver II. Nesse estudo, não foram avaliadas a recorrência ou a sobrevida (31, 39). Landoni e colaboradores compararam, em 2001, a morbidade e a sobrevida após esses procedimentos e não encontraram diferenças de sobrevida entre os



grupos, mas menos complicações urológicas no grupo submetido à Piver II (13% vs. 27%) (6).

Raspagliesi e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo em 2006 de 110 pacientes submetidas a histerectomias radicais tipo Piver II, Piver III e Piver III com preservação nervosa. Não houve avaliação quanto à sobrevida, mas apenas quanto as possíveis complicações. As mulheres submetidas à histerectomia radical tipo Piver II ou Piver III com preservação nervosa tiveram significativa recuperação mais rápida da função vesical e menor necessidade de autocateterismo do que as submetidas à histerectomia tipo Piver III (8).

Landoni e colaboradores realizaram, em 2012, um estudo randomizado e prospectivo de mulheres com câncer do colo uterino no estágio Ib1 e IIa1. Alocaram 125 mulheres em dois grupos, para serem submetidas à histerectomia tipo Piver I ou Piver III. Não houve diferenças quanto à recorrência locorregional ou sobrevida. O grupo que recebeu a histerectomia radical tipo Piver III apresentou 66% de complicações urinárias enquanto no grupo que foi submetida a histerectomia tipo Piver I nenhuma apresentou complicações urinárias. A ausência de diferença no resultado oncológico pode ser atribuída ao fato de que 62% das mulheres em ambos os grupos realizou tratamento adjuvante. Ainda ressaltamos que as complicações evidenciadas nesse trabalho decorrentes da histerectomia radical tipo Piver III foram maiores que no trabalho prévio em 2001 dos mesmos autores, o que pode indicar que as cirurgias tenham sido mais radicais nesse estudo do que habitualmente (9). A comparação da técnica de histerectomia do tipo Piver I com a do tipo Piver III, apesar de não se aplicar ao tratamento dos tumores no estágio Ib1, demonstra que cirurgias menos radicais podem ter o mesmo resultado quando comparadas com as cirurgias mais radicais.

Ditto e colaboradores conduziram outro estudo observacional e retrospectivo em 2014 comparando a sobrevida global, sobrevida livre de doença e as taxas de recorrência das pacientes tratadas com histerectomia radical do tipo Piver II comparadas com as tratadas com histerectomia radical tipo Piver III para os estágios Ia2, Ib1 e IIa1 e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida em cinco anos (7). Os autores não informam o critério de escolha de uma ou outra técnica cirúrgica e é provável que o pior resultado se deveu ao fato de mulheres submetidas à histerectomia do tipo Piver III terem se apresentado em estágios mais avançados da doença.

Em síntese, as complicações das histerectomias radicais em longo prazo são bastante importantes, principalmente no trato urinário, decorrentes da ressecção do paramétrio. O risco de comprometimento parametrial nos estágios iniciais em geral é baixo e dependente da invasão linfovascular, tamanho tumoral, invasão profunda da miocervix e da presença de linfonodos comprometidos. Esses critérios fazem parte dos utilizados pelo GOG que, associados aos limites e paramétrios comprometidos, são indicações para tratamento adjuvante (5,6,19,23,30,32,33).

Por outro lado, não há evidências consistentes quanto a diferenças no prognóstico de mulheres com tumores de colo em estágios iniciais operadas por técnicas menos ou mais radicais.

## **HIPÓTESE**

Baseado nos estudos já mencionados que comparam as duas técnicas e os fatores de risco associados e priorizando o desfecho de recorrência locorregional, formulamos a seguinte hipótese:

Mulheres submetidas a histerectomia radical tipo Piver II possuem risco de recorrência locorregional não superior a 10% em relação àquelas submetidas a histerectomia do tipo Piver III para tratamento de tumores do colo uterino no estágio Ib1 e maiores do que 2cm.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### ***Desenho do estudo***

Foi realizado um estudo retrospectivo controlado, do tipo coorte histórica com mulheres portadoras de câncer do colo uterino, com tumores no estágio Ib1 e maiores que 2,0 cm, submetidas a histerectomias radicais do tipo Piver II ou Piver III no Serviço de Ginecologia Oncológica do Hospital do Câncer II, da Área de Coordenação de Assistência do Inca.

O grupo submetido à histerectomia do tipo Piver II foi comparado ao grupo submetido à histerectomia do tipo Piver III na busca dos desfechos de interesse.

### ***População de origem***

A população de origem do estudo foi composta por mulheres referidas rotineiramente para o Setor de Ginecologia Oncológica do Inca para tratamento do câncer do colo uterino no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2009.

### ***Seguimento após o tratamento***

O seguimento das mulheres foi realizado após o tratamento de acordo com as rotinas do Serviço de Ginecologia Oncológica do Inca à época, que se tratava de consultas semestrais com avaliação dos sintomas, exame físico, coleta de citologia vaginal e realização de exame ultrassonográfico transvaginal e abdominal total. Quando houve suspeita de recorrência locorregional, foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) ou RNM e biópsia dirigida, caso alguma lesão fosse visível, ou outro método cirúrgico para o diagnóstico ou tratamento.

As mulheres eram seguidas por, no máximo, 60 meses, sendo definido como falhas terapêuticas a ocorrência de óbito, recorrência locorregional e/ou metástase a distância. Após cinco anos, caso não apresentassem evidências de recorrência do câncer recebiam alta do Serviço com contrarreferência para acompanhamento em unidade básica de saúde, onde deveriam manter controle citológico e ultrassonográfico anual.

#### ***Critérios de inclusão***

Foram incluídas nesse estudo mulheres recebidas no Inca com câncer do colo uterino no estágio Ib1, com tumores maiores de 2,0 cm e que foram submetidas a histerectomia radical do tipo Piver II ou Piver III há pelo menos 5 anos (de janeiro de 2000 a dezembro de 2009), identificadas retrospectiva e ordenadamente, da mais recente para a mais antiga.

#### ***Critérios de exclusão e perdas***

Pacientes elegíveis portadoras de imunodeficiência, outras neoplasias (excluindo tumores de pele não melanoma), ou qualquer outra patologia que pudesse afetar os desfechos, ou, ainda, aquelas sem informações de interesse desse estudo em prontuário foram excluídas do estudo.

Pacientes que não completaram o seguimento foram censuradas no momento da última consulta, assim como as pacientes que completaram o seguimento sem evidência de recorrência locorregional e que continuavam vivas.

#### ***Coleta de dados***

Das pacientes elegíveis foram identificadas as que apresentaram critérios de inclusão a partir da consulta do prontuário físico ou eletrônico. Das incluídas e não

excluídas, foram extraídos dados relacionados ao fator em estudo (histerectomia radical do tipo Piver II ou do tipo Piver III), ao desfecho e possíveis fatores prognósticos.

Os dados coletados foram registrados em formulário próprio (Apêndice I) e armazenados em banco de dados Microsoft Access para posterior análise estatística.

### ***Desfechos e fatores prognósticos***

Para esse estudo consideramos os seguintes desfechos:

- Recorrência locorregional

A recorrência locorregional foi considerada quando qualquer lesão neoplásica foi diagnosticada no local do tumor original ou nos linfonodos regionais (níveis I e II) após o tratamento do tumor inicial e que está relacionada a ele.

O diagnóstico da recorrência é rotineiramente feito a partir de suspeita clínica com queda inexplicável do *performance status*, pelo aparecimento súbito de qualquer queixa ginecológica, além de dor inexplicável, trombose venosa ou insuficiência renal. A recorrência pode ser diagnosticada também por exames de imagem, tanto ultrassonográfico como por TC ou por RNM, observando adenomegalia suspeita ou tumoração pélvica.

O *performance status* pode ser definido como a capacidade funcional da paciente em relação à doença, avaliando o percentual do dia que a paciente fica acamada e a necessidade de ajuda para realizar as atividades diárias.

Existem atualmente 2 classificações para *performance status*, a escala de Karnofsky que varia de 100 quando a paciente não apresenta nenhuma queixa a 10, quando a paciente está moribunda com o óbito eminente. A outra escala é a do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que varia de zero, quando a paciente não apresenta nenhum sintoma, a cinco, quando a paciente está em óbito (40).

- Sobrevida global

A sobrevida global foi definida pela razão entre o número de pacientes que estão vivas ao final do período de seguimento e o número total de pacientes incluídas.

- Sobrevida livre de doença

A sobrevida livre de doença foi definida pela razão entre o número de pacientes que estão vivas ao final do seguimento sem recorrência locorregional e o número total de pacientes incluídas.

- Complicações per e pós-operatórias

Foram consideradas complicações per-operatórias:

- Volume de sangue excessivo perdido, caracterizado pela necessidade de hemotransfusão.

- Lesão de algum órgão intra-abdominal ocorrida durante a cirurgia, verificada nos relatos cirúrgicos.

As complicações pós-operatórias avaliadas foram a presença de fístula urinária e a dismotilidade vesical, além de outras registradas em prontuário.

A presença de fístula urinária é investigada quando há queixa de perda urinária pela vagina em qualquer momento do seguimento. O diagnóstico é feito pela presença de extravasamento vesical ou ureteral de contraste venoso no momento da TC ou pela visualização de orifício fistuloso durante um exame ginecológico ou de cistoscopia.

A dismotilidade vesical é suspeitada quando o resíduo urinário é maior do que 100 ml após micção no pós-operatório, sendo, então, comprovada em avaliação urodinâmica.

- Fatores prognósticos

Os fatores prognósticos relacionados à doença (presença de comprometimento linfonodal, margens comprometidas, presença de comprometimento parametrial, metástase linfonodal e invasão do espaço linfovascular) foram aferidos no laudo de exame histopatológico da peça cirúrgica obtida na histerectomia.

Os fatores sociodemográficos foram obtidos em prontuário (idade, escolaridade, paridade, renda familiar e número de parceiros).

### *Análise de dados*

O risco dos desfechos foi estimado pela taxa de densidade de incidência para cada grupo isoladamente e em comparação entre eles usando a razão entre essas medidas, de forma análoga ao Risco Relativo (RR), com seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%), utilizando-se o Epi-Info (v.7).

O risco dos desfechos ao longo do tempo entre os dois grupos e subgrupos em função de características relacionadas à doença foi estimado em curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meyer. O tempo de sobrevida global e livre de doença foi definido como o intervalo entre a cirurgia (T0 = data da cirurgia e início do seguimento) e a ocorrência de um dos desfechos estudados ou de censura. Todas as análises de sobrevida foram realizadas utilizando o SPSS v.21.

Todas as diferenças foram consideradas significativas ao nível de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### *Aspectos éticos*

Este projeto foi submetido a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Inca (Apêndice II).

Como os dados já constam nos registros das mulheres, não houve riscos na sua participação.



Os dados obtidos foram utilizados especificamente para os propósitos da presente pesquisa.

Todos os resultados da pesquisa se tornarão públicos, através de apresentações em congressos e artigos publicados, garantindo-se a confidencialidade e privacidade da participante.

## RESULTADOS

Foram identificadas 653 pacientes matriculadas com o CID-10 C-53 (neoplasia maligna do colo uterino) no registro hospitalar de câncer no período de janeiro de 2005 até dezembro de 2009. Essa lista de pacientes foi confrontada com os dados do Serviço de Anatomia Patológica do Inca, observando quais delas apresentavam peças de histerectomias radicais que deram entrada nesse serviço. Assim foram identificadas 148 pacientes portadoras de neoplasia maligna do colo uterino no estágio Ib1 com tumores que mediam entre 2 e 4 cm na peça cirúrgica e que foram submetidas a histerectomias radicais do tipo Piver II ou Piver III (Figura 6).

As características demográficas das pacientes incluídas estão descritas na Tabela 1. Observa-se que cerca de metade das pacientes foi operada por uma ou outra técnica em estudo, e que as características demográficas pesquisadas foram semelhantes entre os grupos.

As características dos tumores estão expostas na Tabela 2. Observa-se que o tamanho médio dos tumores foi menor no grupo submetido à técnica de Piver II, assim como foram mais frequentes no grupo submetido à Piver III as características decorrentes do maior tamanho do tumor (maior grau tumoral, presença de invasão linfovascular, invasão profunda, margens comprometidas, linfonodos e paramétrios comprometidos). Os tipos histológicos mais frequentes, em ambos os grupos, foi o epidermóide e o adenocarcinoma.

A Tabela 3 mostra as características do tratamento e as complicações, decorrentes do tratamento cirúrgico enquanto a Tabela 4 mostra as características das complicações que ocorreram durante o seguimento.

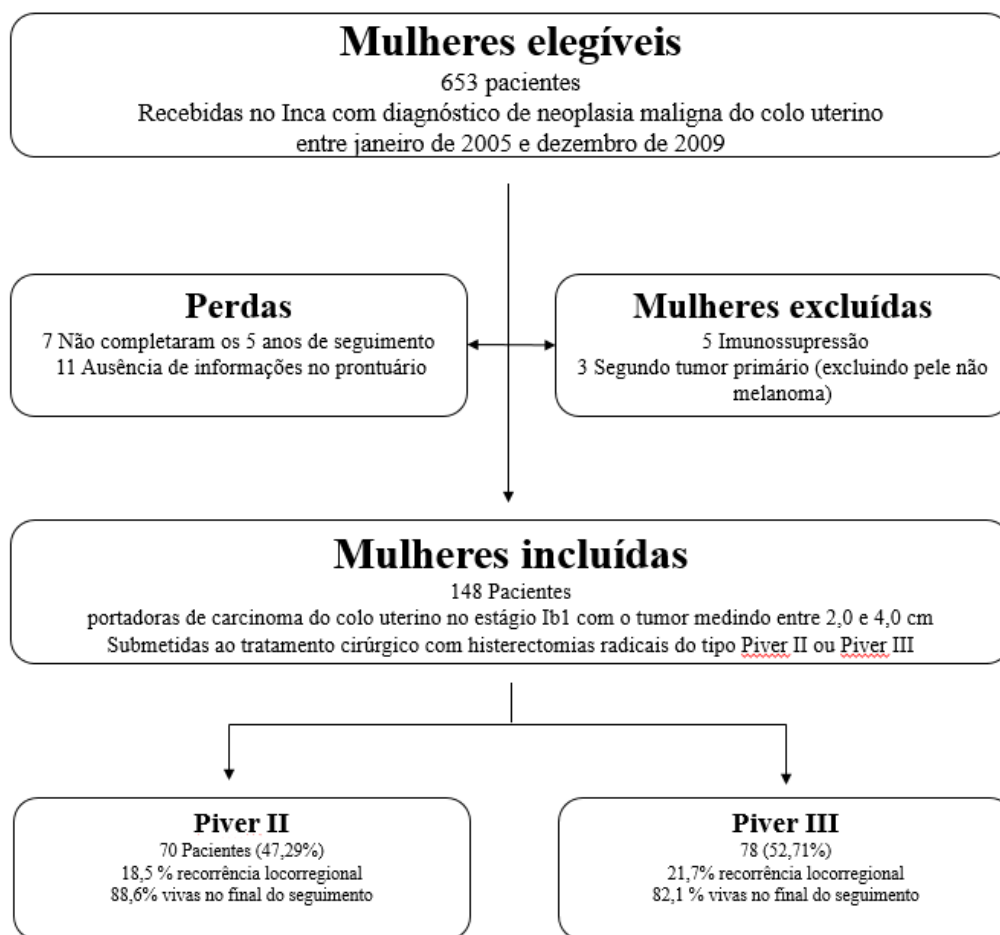


Figura 6: Fluxograma do estudo.

Tabela 1: Características demográficas das pacientes incluídas (Inca, 2005-2009).

	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
Número de pacientes (%)	70 (47,3)	78 (52,7)	148 (100)	-
Idade média em anos (DP)	45,99 (12,2)	46,40 (12,11)	46,2 (12,07)	0,724*
Número médio de parceiros (DP)	2,47 (0,847)	2,9 (1,392)	2,69 (1,17)	0,003*
Tabagismo à época do diagnóstico (%)	28 (47,5)	31 (52,5)	59 (39,8)	0,975†

---

\* Teste t de Student.

† Teste do Exato de Fisher.

Tabela 2: Características do tumor e da peça cirúrgica resultante do tratamento (Inca, 2005-2009).

	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
Número de pacientes (%)	70 (47,3)	78 (52,7)	148	-
Tamanho médio do tumor ao exame físico em cm (DP)	1,88 (0,512)	3,1 (0,616)	2,53 (0,83)	0,020*
Grau tumoral (%)				
Grau 1	10 (76,9)	3 (23,1)	13 (8,7)	
Grau 2	45 (44,6)	56 (55,4)	101 (68,2)	0,081†
Grau 3	15 (44,1)	19 (55,9)	24 (23,1)	
Tamanho médio do tumor na avaliação histopatológica em cm (DP)	2,32 (0,406)	3,12 (0,548)	2,74 (0,62)	<0,0001*
Presença de invasão linfovascular (%)	14 (20)	31(39,7)	45 (30,4)	0,009†
Presença de invasão profunda (%)	26 (37,1)	39 (50)	65 (43,9)	0,196†
Margens cirúrgicas comprometidas (%)	2 (2,8)	6 (7,6)	8 (5,4)	0,194†
Presença de linfonodo comprometido (%)	2 (2,8)	9 (11,5)	11 (7,4)	0,044†
Presença de paramétrio comprometido (%)	3 (4,2)	8 (10,2)	11 (7,4)	0,167†
Tipo histopatológico (%)				
Carcinoma epidermóide	42 (60)	41 (52,5)	83 (56)	
Adenocarcinoma	21 (30)	26 (33,3)	47 (31,7)	0,459**
Carcinoma adenoescamoso	6 (8,5)	11 (14,2)	17 (11,4)	
Carcinoma adenoide basal	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,9)	

\* Teste t de Student.

† Teste do Exato de Fisher

\*\*Teste do Qui-quadrado

Tabela 3: Características do tratamento e suas complicações (Inca, 2005-2009).

	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	<b>Total</b>	<b>Risco relativo (IC95%)</b>	<b>p-valor</b>
Número de pacientes (%)	70 (47,3)	78 (52,7)	148 (100)	-	-
Tempo médio de cirurgia em min (DP)	216 (37,071)	249 (44,710)	233,91(44,2)	-	0,345*
Sangramento per-operatório com necessidade de hemotransusão (%)	4 (5,7%)	3 (3,8%)	7 (4,7%)	1,48 (0,34-6,40)	0,593†
Complicações pós-operatórias (%)	14(20)	39 (50)	53 (35,81)	0,41 (0,24-0,69)	0,003†
Fístula vésico-vaginal (%)	1 (1,4)	7 (8,9)	8 (5,4)	0,12 (0,02-1,26)	0,043†
Discinesia vesical (%)	5 (7,14)	17 (21,9)	22 (14,86)	0,32 (0,12-0,84)	0,012†
Outras complicações (%)	8 (12,8)	15 (17,9)	23 (15,54)	0,59 (0,26-1,31)	0,20†
<i>Abscesso pélvico</i>	1	4	5	0,27 (0,03-2,43)	0,43†
<i>Estenose ureteral</i>	0	1	1	-	-
<i>Evisceração</i>	1	0	1	-	-
<i>Íleo prolongado</i>	0	1	1	-	-
<i>Infecção de ferida operatória</i>	1	0	1	-	-
<i>Linfocele</i>	3	4	7	0,83 (0,19-3,60)	0,88†
<i>Perfuração intestinal</i>	0	1	1	-	-
<i>Sepse urinaria</i>	1	0	1	-	-
<i>Suboclusão intestinal</i>	1	5	6	0,22 (0,02-1,86)	0,26†
Realização de tratamento adjuvante (%)	8 (11,4)	17 (21,7)	25 (16,9)	0,52 (0,24-1,13)	0,093†
Recorrência locorregional durante o seguimento (%)	13 (18,5)	17 (21,7)	30 (20,2)	0,85 (-,44-1,62)	0,77†
Óbito durante o seguimento (%)	8 (11,4)	14 (17,9)	22 (14,8)	0,63 (0,28-1,42)	0,37†

† Teste do Qui-quadrado

\* Teste t de Student.

Tabela 4: Características das complicações que ocorreram durante o seguimento (Inca, 2005-2009).

<b>Complicações</b>	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	<b>Total</b>
Número de pacientes (%)	70 (47,3)	78 (52,7)	148 (100)
Cistite actínica	0	1	1
Estenose ureteral	1	4	5
Exclusão renal	2	2	4
Insuficiência renal	0	2	2
Fístula retovaginal	1	0	1
Trombose venosa profunda	2	2	4
Edema de membros inferiores	3	1	4
Necrose de pododáctilo	0	1	1
Total (%)	9 (12,85)	13 (16,6)	23 (15,54)*

\* P-valor = 0,557 (Teste do Qui-quadrado).

***Sobrevida global e sobrevida livre de doença***

Na Tabela 5 descrevemos as estimativas de risco de recorrência locorregional e de óbito em cada grupo de estudo utilizando a taxa de densidade de incidência e a razão de taxas, com a intenção de verificar a associação entre esses desfechos e a técnica cirúrgica. Na Tabela 6, as mesmas medidas nos subgrupos de pacientes com os fatores prognósticos pesquisados.

Tabela 5: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito (Inca, 2005-2009).

	<b>Densidade de Incidência</b>		<b>Razão de taxas (IC 95%)</b>
	<b>(por 1.000 pacientes-mês)</b>		
	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	
Recorrência locorregional	2,3	3,33	0,85 (0,41-1,74)
Óbito	1,61	2,20	0,73 (0,29-1,79)



Tabela 6: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito de acordo com a presença dos fatores prognósticos estudados (Inca, 2005-2009).

Fator prognóstico	Densidade de Incidência (por 1.000 pacientes-mês)		Razão de taxas de densidade de incidência (IC 95%)	
	Piver II	Piver III	Recorrência locorregional	Óbito
Presença de linfonodo comprometido	0,43	1,65	*	*
Margens cirúrgicas comprometidas	0,43	1,10	1,88 (0,72-4,91)	*
Presença de paramétrio comprometido	0,65	1,47	3,04 (1,58-5,99)	5,37 (2,55-11,3)
Presença de invasão profunda	5,67	7,17	2,19 (1,11-4,34)	5,05 (1,75-14,47)
Presença de invasão linfovascular	3,05	5,70	2,18 (1,20-3,96)	3,77 (1,70-8,35)

\* Não foi possível calcular.

Algumas pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante com radioterapia associada ou não a quimioterapia de acordo com os fatores prognósticos descritos pelo GOG. Foi observado que 11,4% das pacientes submetidas à histerectomia radical do tipo Piver II realizaram tratamento adjuvante enquanto 21,7% das pacientes que realizaram Piver III necessitaram dessa terapia adicional.

Como forma de analisar se o tratamento adjuvante confunde a relação entre o tipo de cirurgia e os desfechos, tornando as diferenças entre os grupos não significativas, realizamos uma análise estratificada calculando as respectivas razões de taxas em função desse fator (Tabela 7).

Tabela 7: Taxas de densidade de incidência para recorrência locorregional e óbito em pacientes submetidas a tratamento adjuvante (Inca, 2005-2009).

	<b>Densidade de Incidência</b> (por 1.000 pacientes-mês)		<b>Razão de taxas de densidade de</b> <b>incidência (IC 95%)</b>	
	<b>Piver II</b>	<b>Piver III</b>	<b>Recorrência</b> <b>locorregional</b>	<b>Óbito</b>
Tratamento				
adjuvante realizado*	1,74	2,12	1,41 (0,55-3,64)	1,13 (0,41-3,06)
Tratamento				
adjuvante não realizado*	13,54	11,2	0,80 (0,35-1,80)	0,65 (0,19-2,21)

\* Radioterapia com ou sem quimioterapia.

### *Análise de sobrevida ao longo do tempo de seguimento*

Para estimar o prognóstico ao longo do tempo em cada grupo e nos subgrupos em função da presença dos fatores prognósticos pesquisados foram confeccionados curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (Figuras 7 e 8).

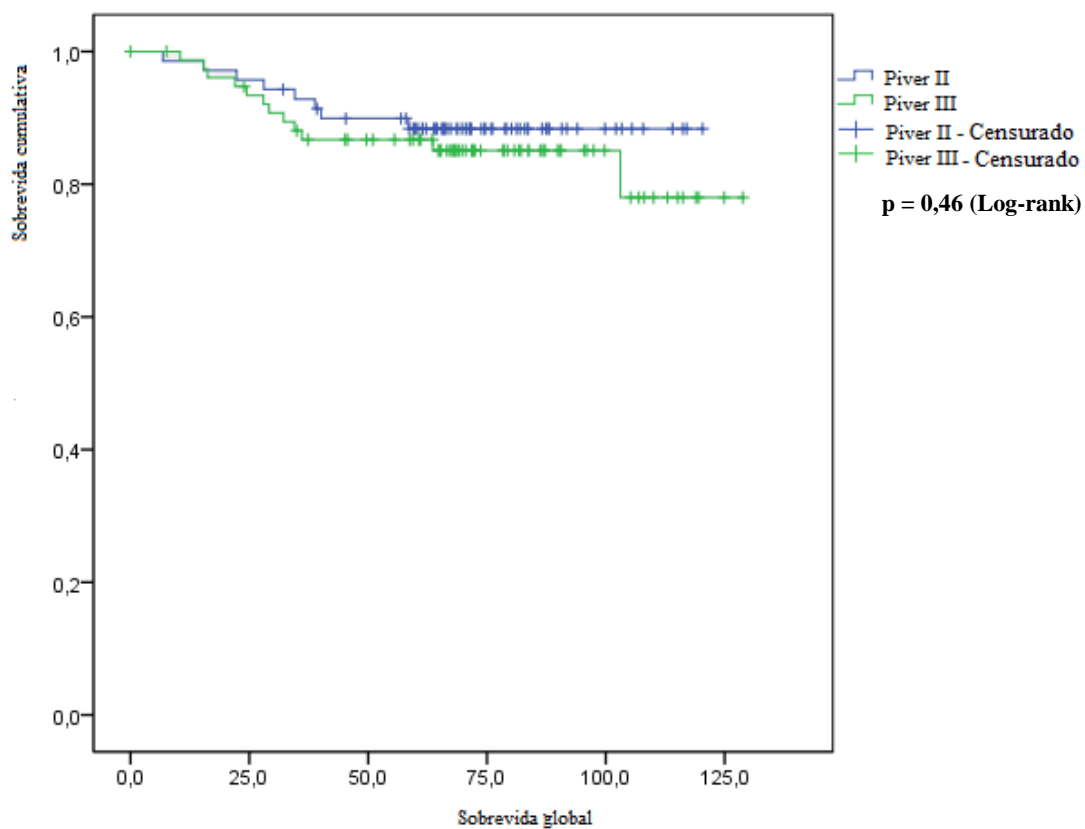


Figura 7: Sobrevida global de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III pelo método de Kaplan-Meier

(Inca, 2005-2009).

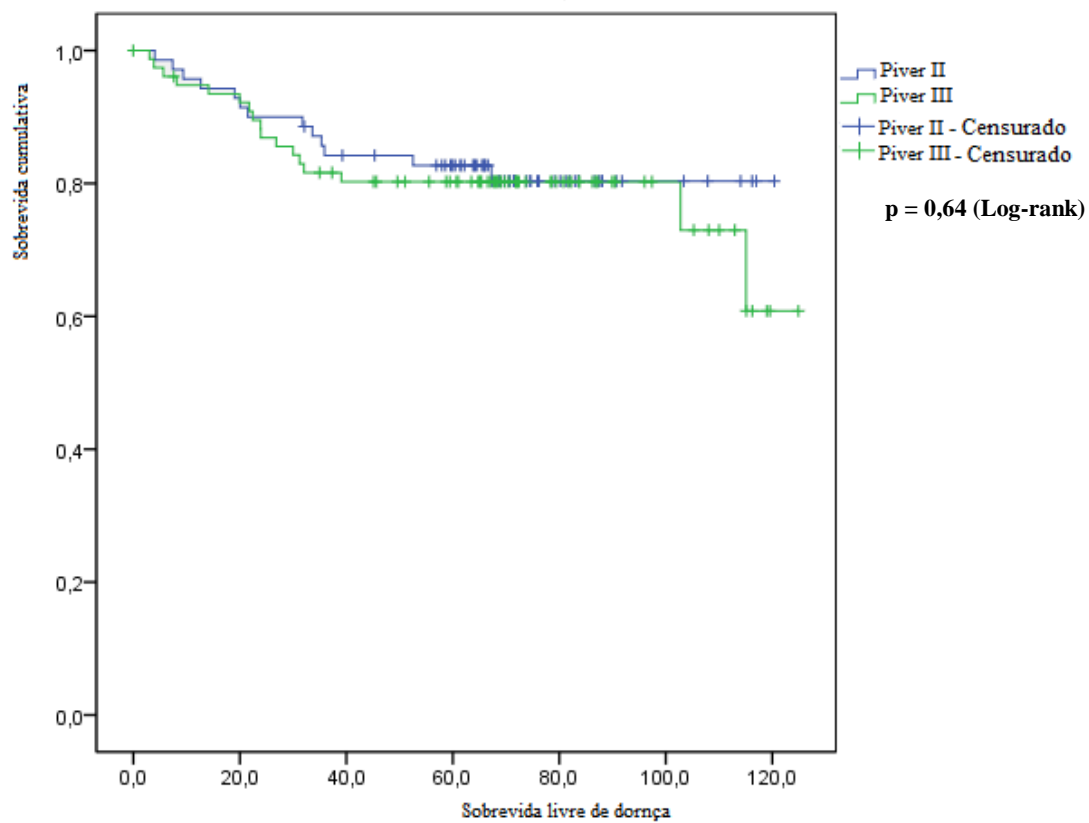


Figura 8: Sobrevida livre de doença de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

As curvas de sobrevida global e a sobrevida livre de doença em função da presença de linfonodo comprometido encontram-se nas Figuras 9, 10, 11, 12.

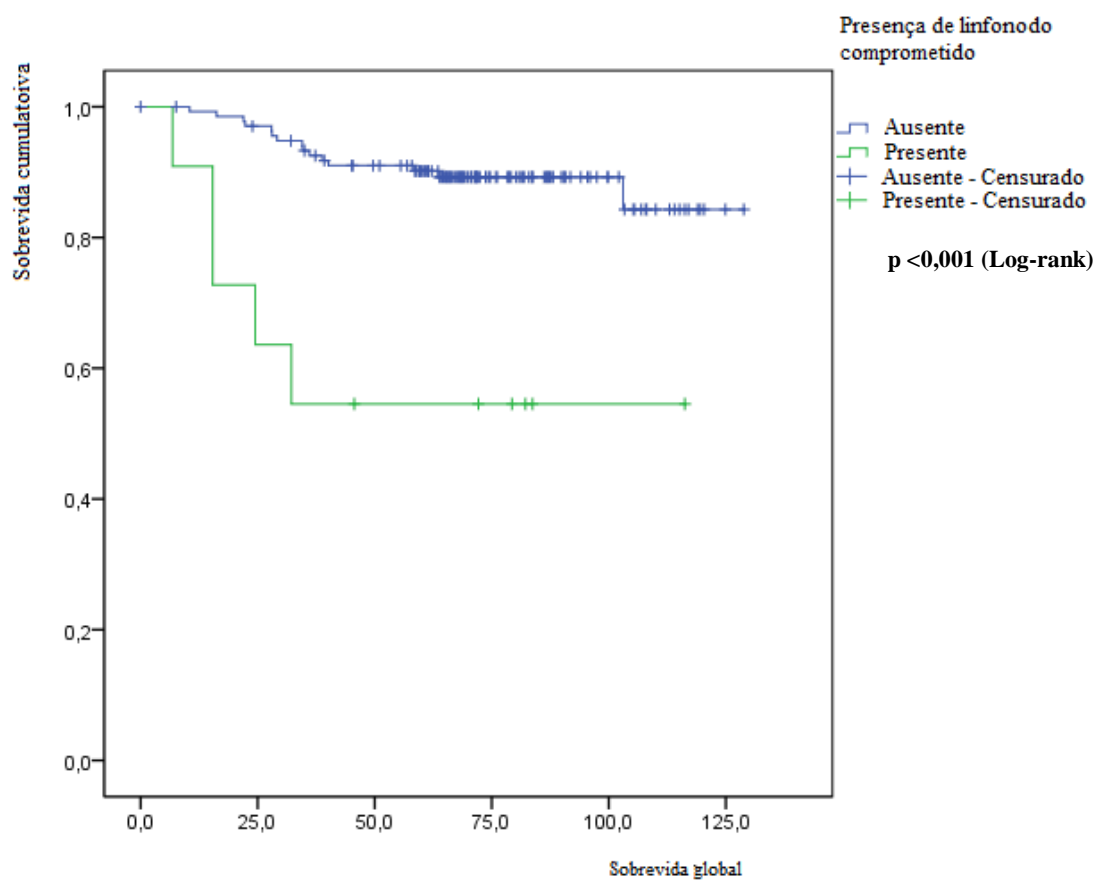


Figura 9: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos, pelo método de Kaplan-Meier (Inca, 2005-2009).

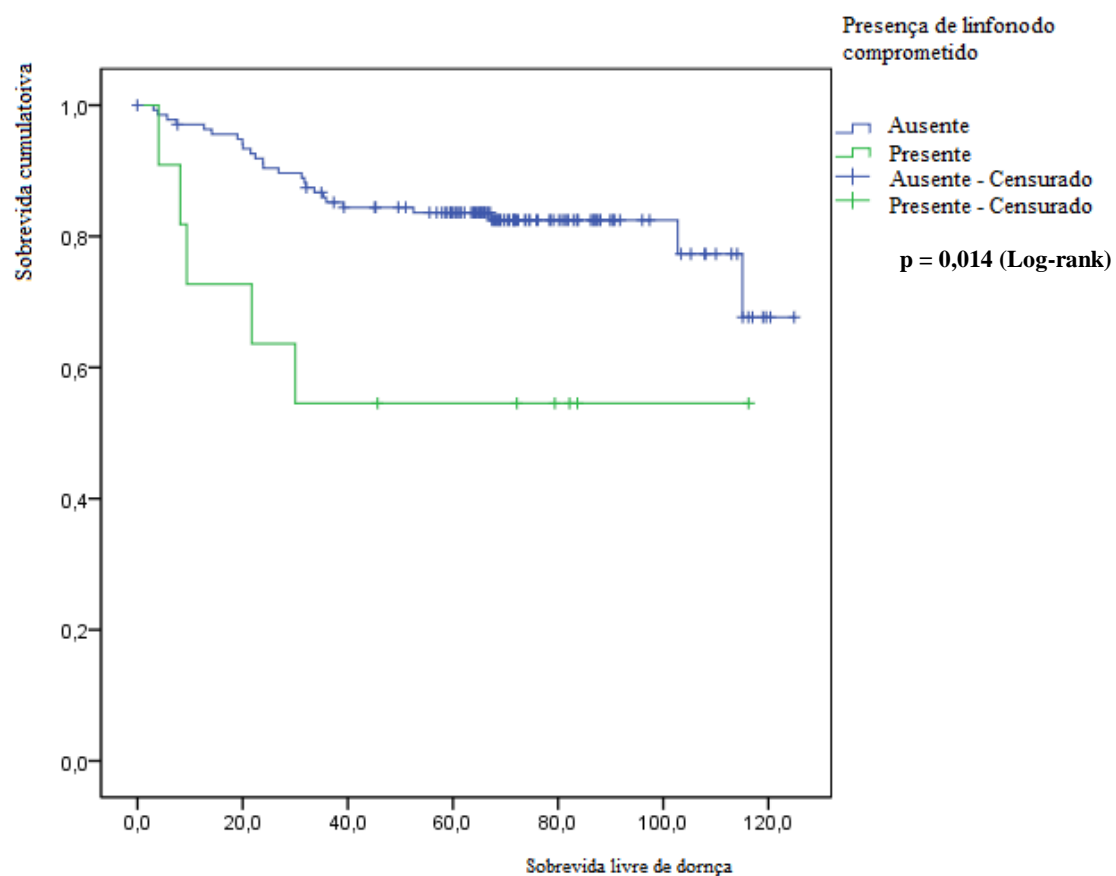


Figura 10: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de linfonodos comprometidos, pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

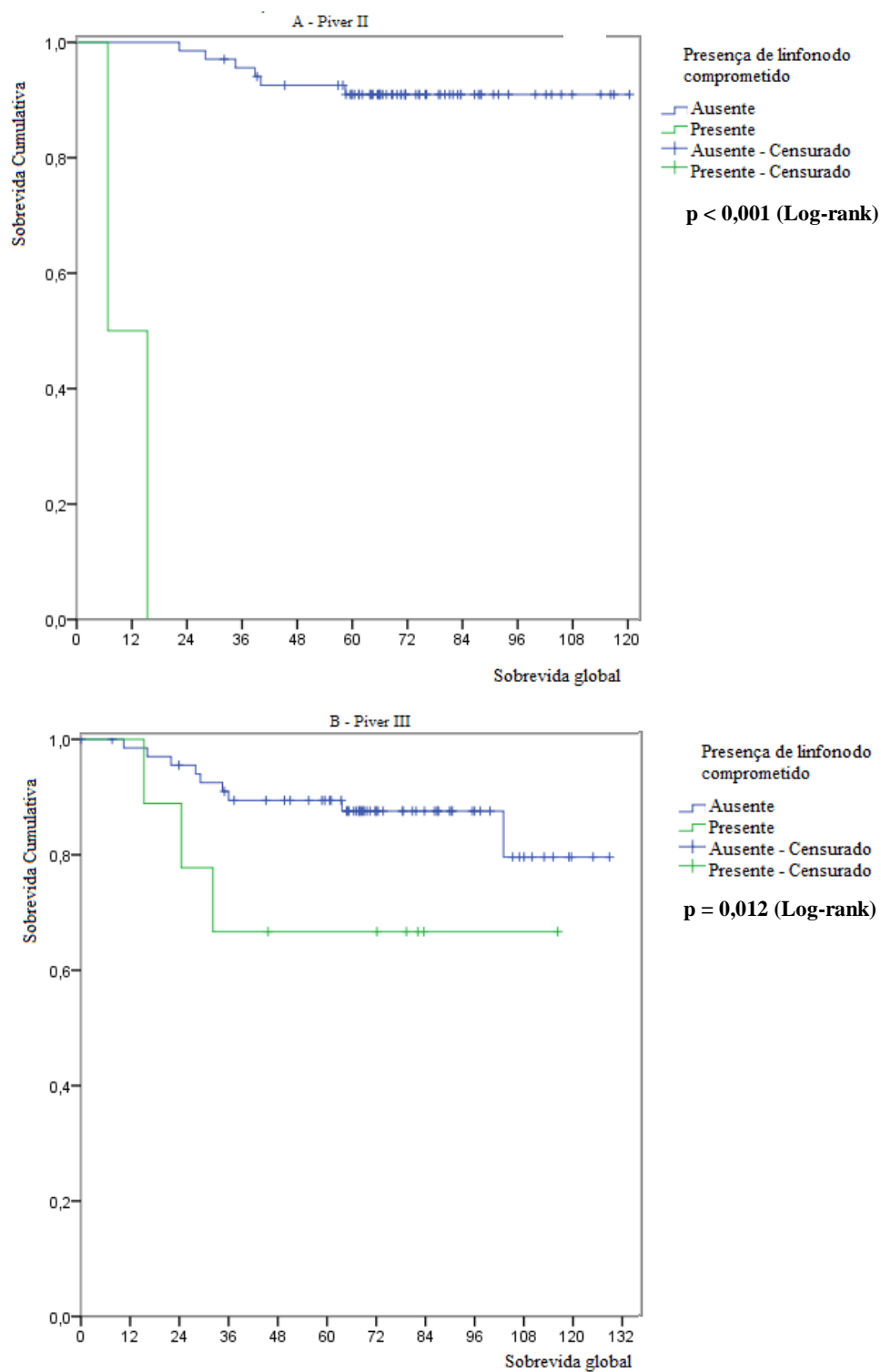


Figura 11: Sobrevida global de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 em função da presença de linfonodos comprometidos pelo método de Kaplan-Meier operadas pelas técnicas Piver II (A) e Piver III (B) (Inca, 2005-2009).

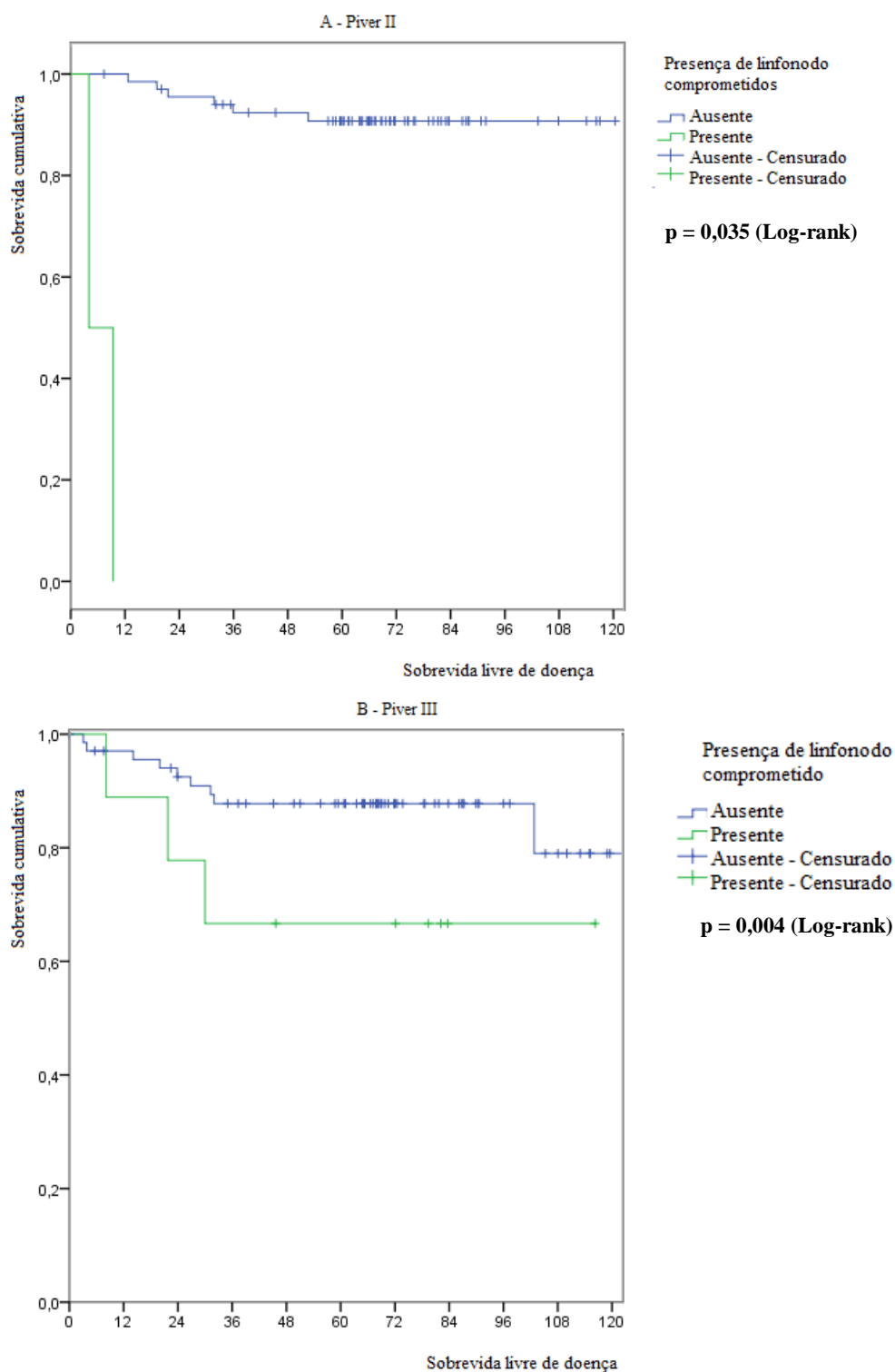


Figura 12: Sobrevida livre de doença de mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 em função da presença de linfonodos comprometidos, operadas pelas técnicas Piver II (A) e Piver III (B) (Inca, 2005-2009).



A comparação da sobrevida global e de sobrevida livre de doença ao longo do tempo em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas está exposta nas Figuras 13, 14, 15, 16.

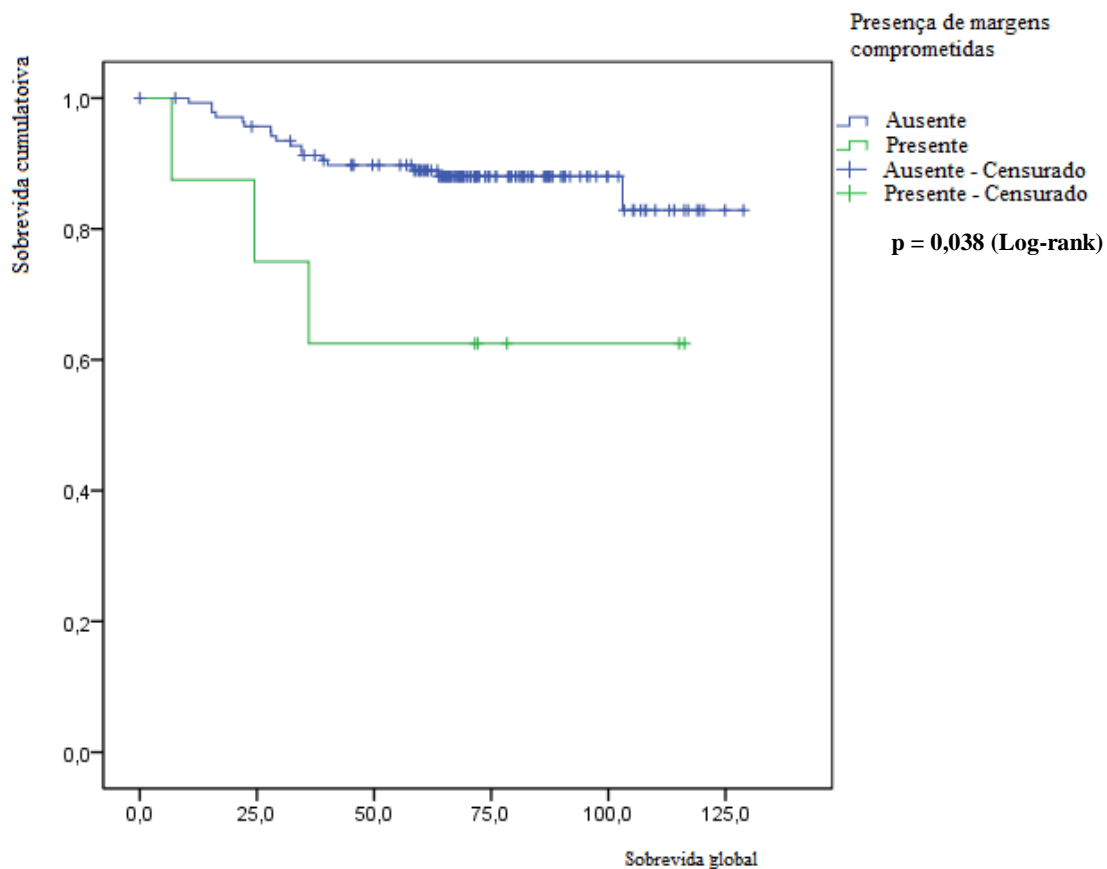


Figura 13: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas, pelo método de Kaplan-Meier (Inca, 2005-2009).

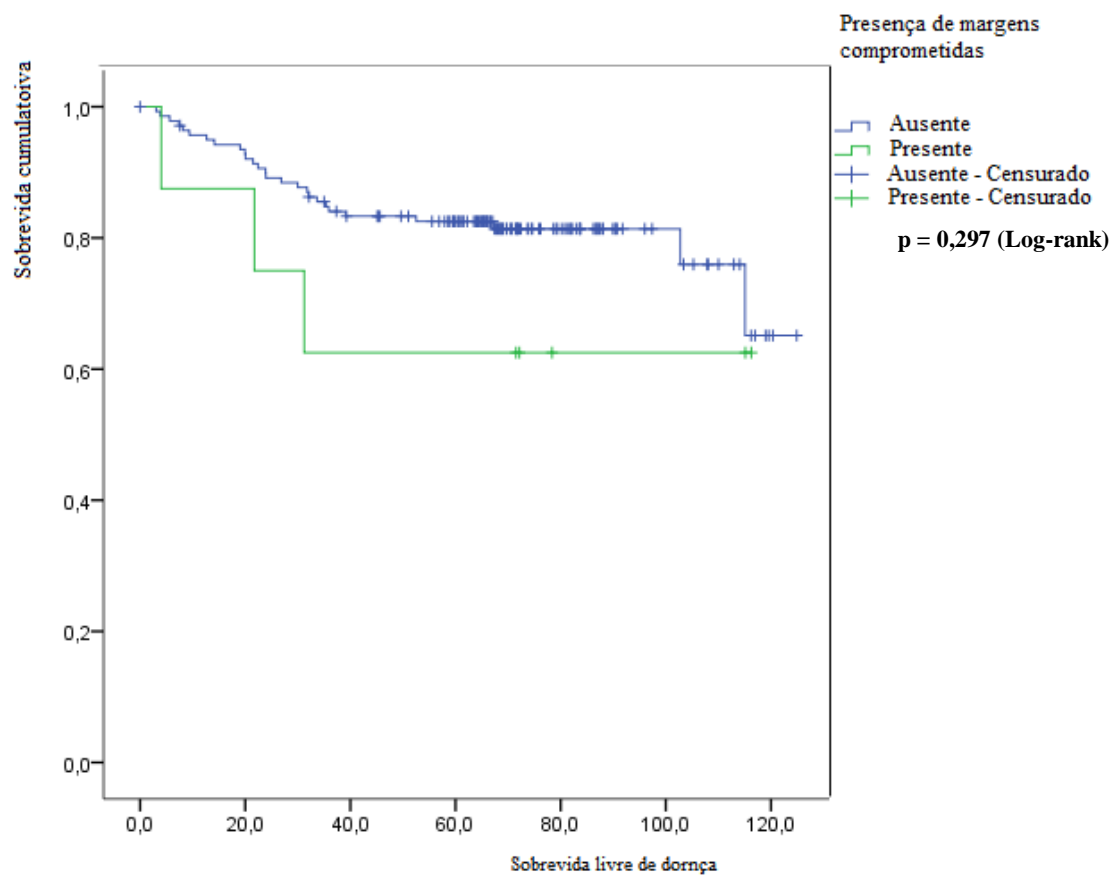


Figura 14: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas, pelo método de Kaplan-Meier (Inca, 2005-2009).

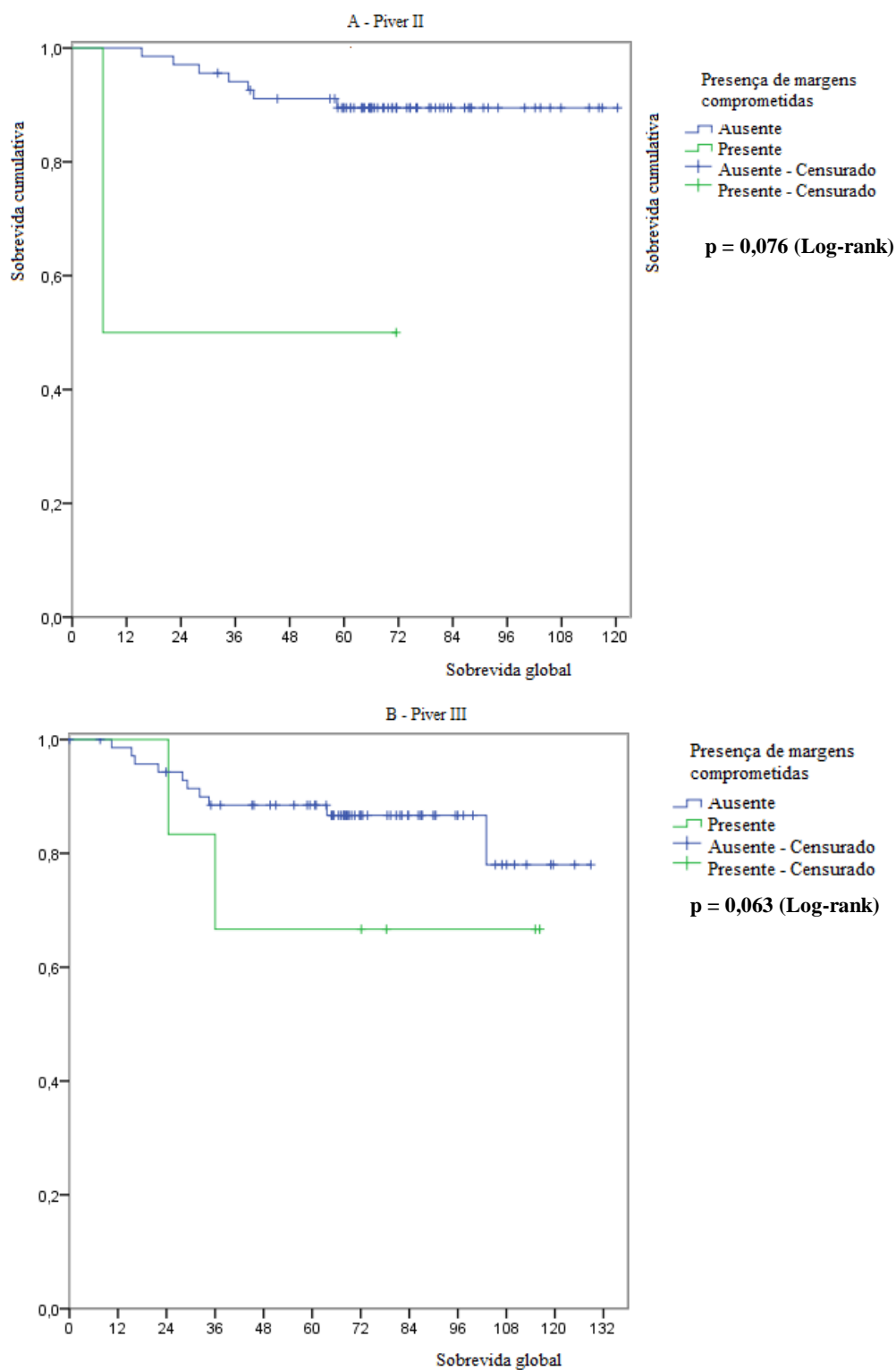


Figura 15: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas (Inca, 2005-2009).

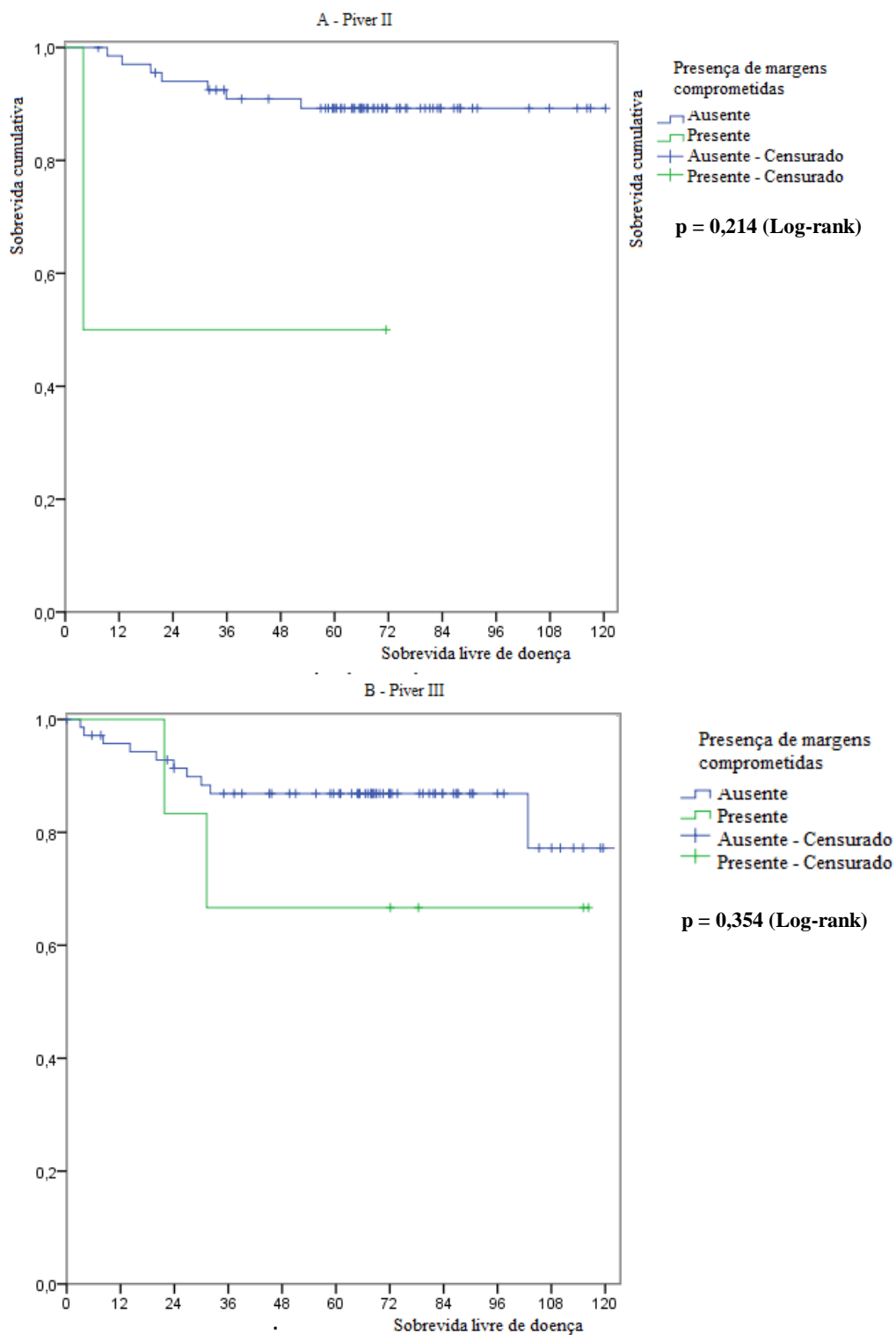


Figura 16: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de margens cirúrgicas comprometidas (Inca, 2005-2009).

Para verificação das curvas de sobrevida quando ausente ou presente invasão parametrial, foram confeccionados os gráficos existentes nas Figuras 17, 18, 19, 20).

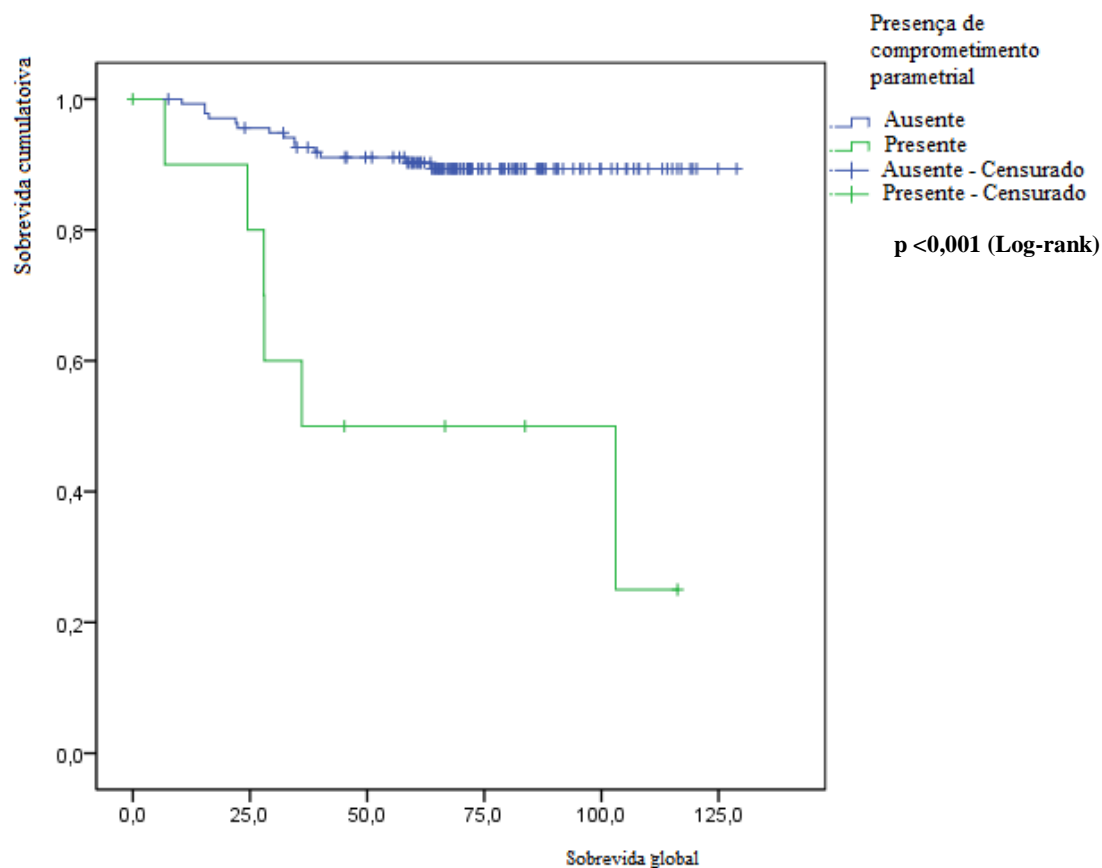


Figura 17: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial, pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

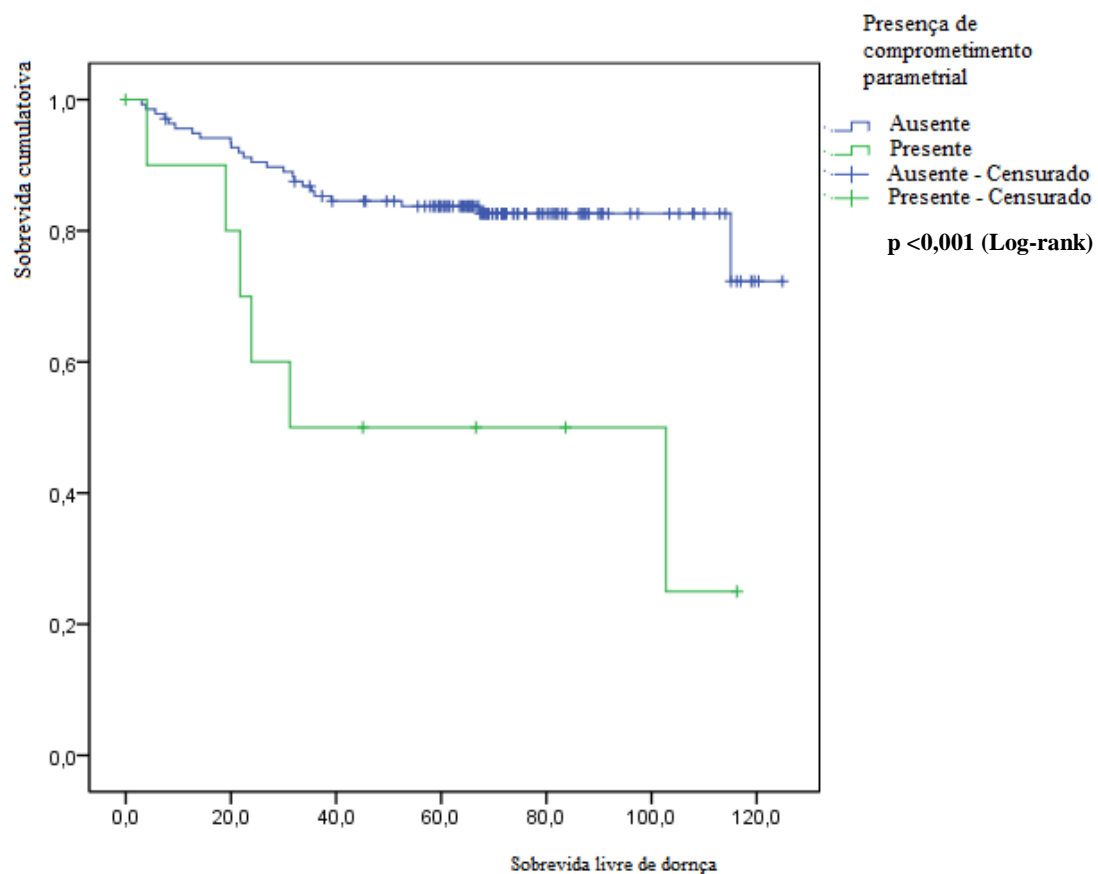


Figura 18: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão parametrial, pelo método de Kaplan-Meier (Inca, 2005-2009).

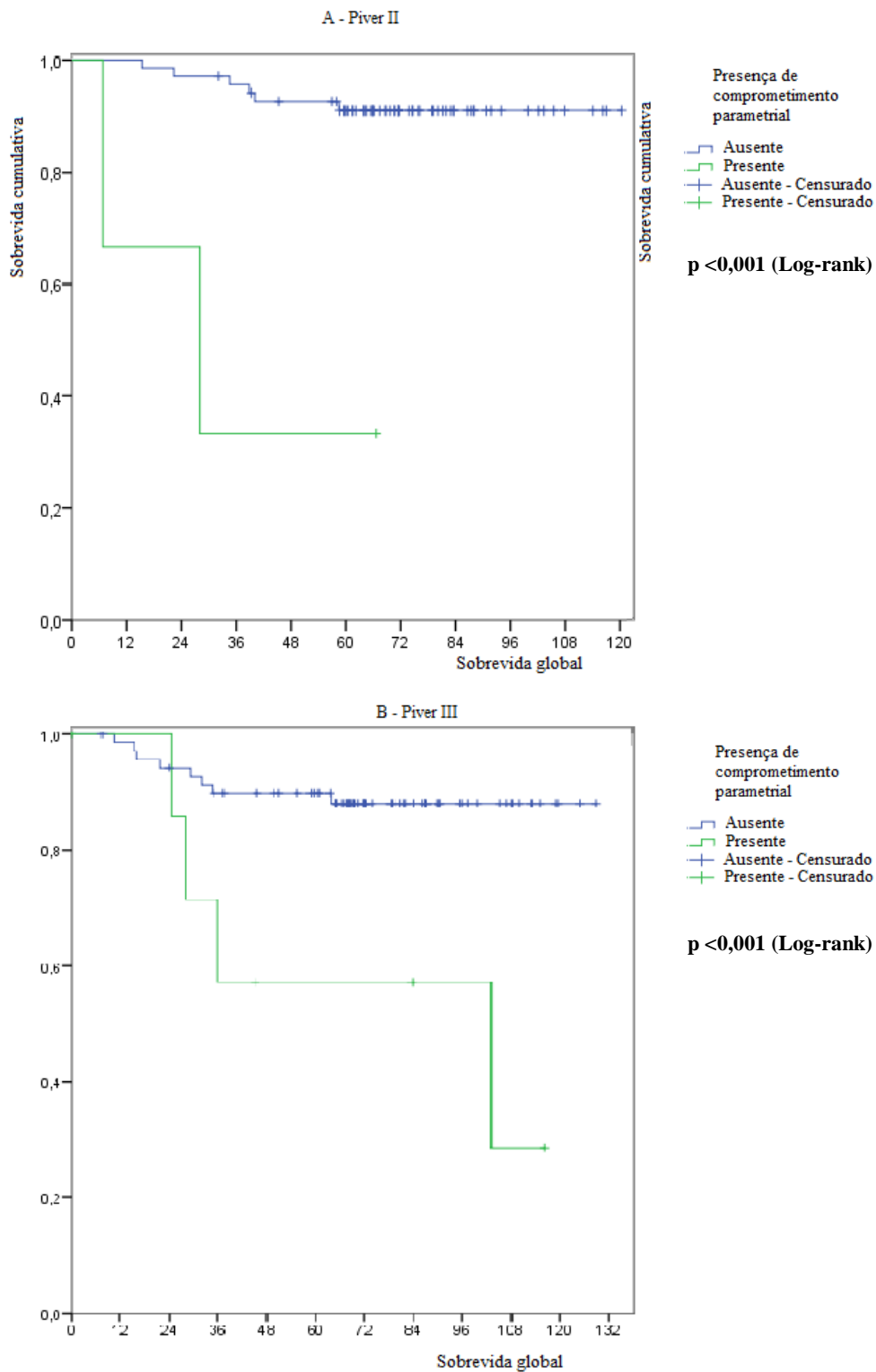


Figura 19: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão parametrial (Inca, 2005-2009).

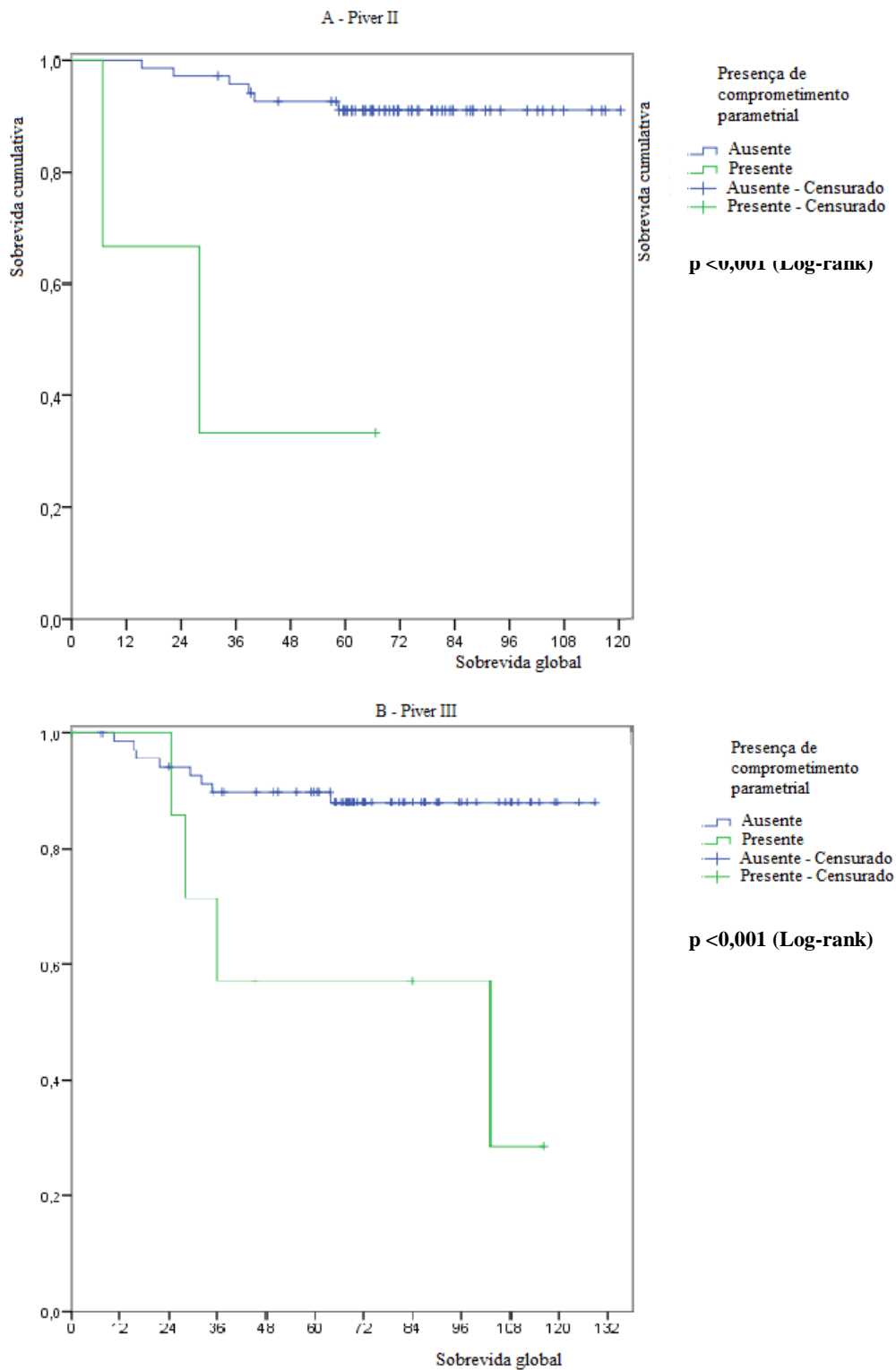


Figura 20: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão parametrial (Inca, 2005-2009).



Para a verificação da sobrevida em função da presença de invasão miocervical profunda, foram construídas as curvas mostradas nas Figuras 21, 22, 23, 24).

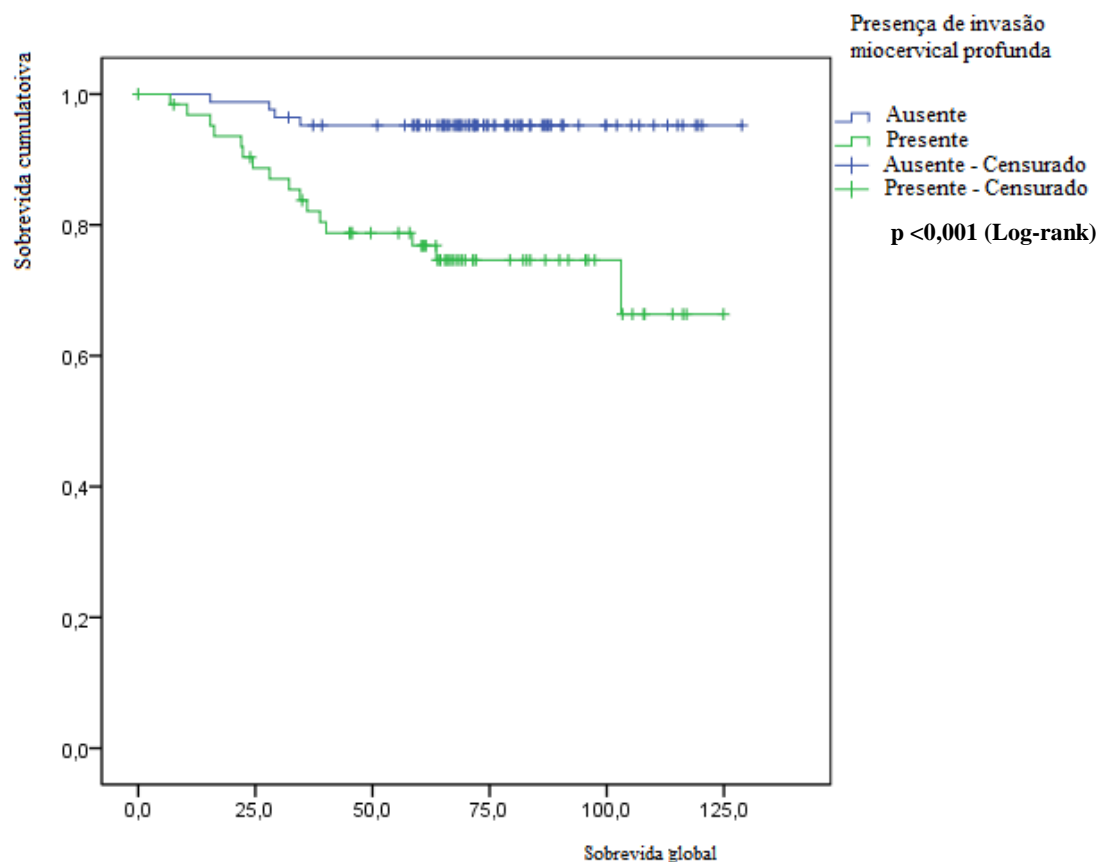


Figura 21: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda, pelo método de Kaplan-Meier (Inca, 2005-2009).

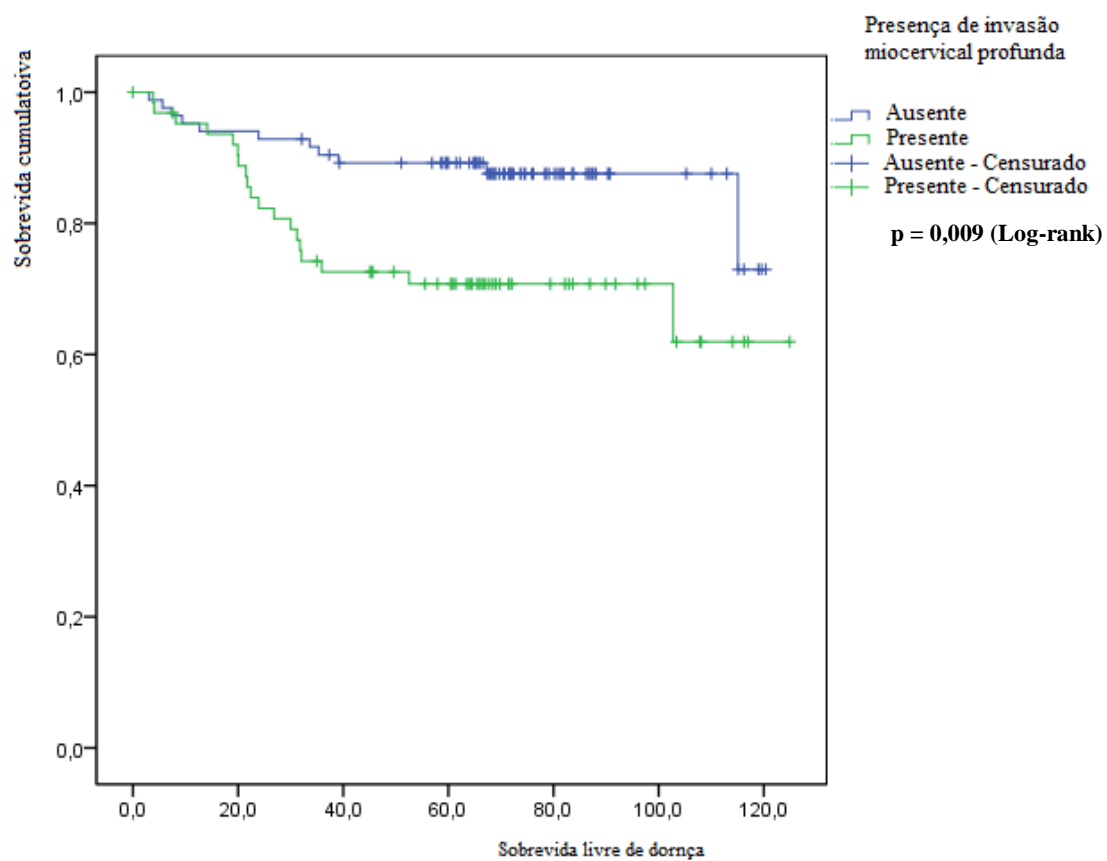


Figura 22: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão profunda, pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

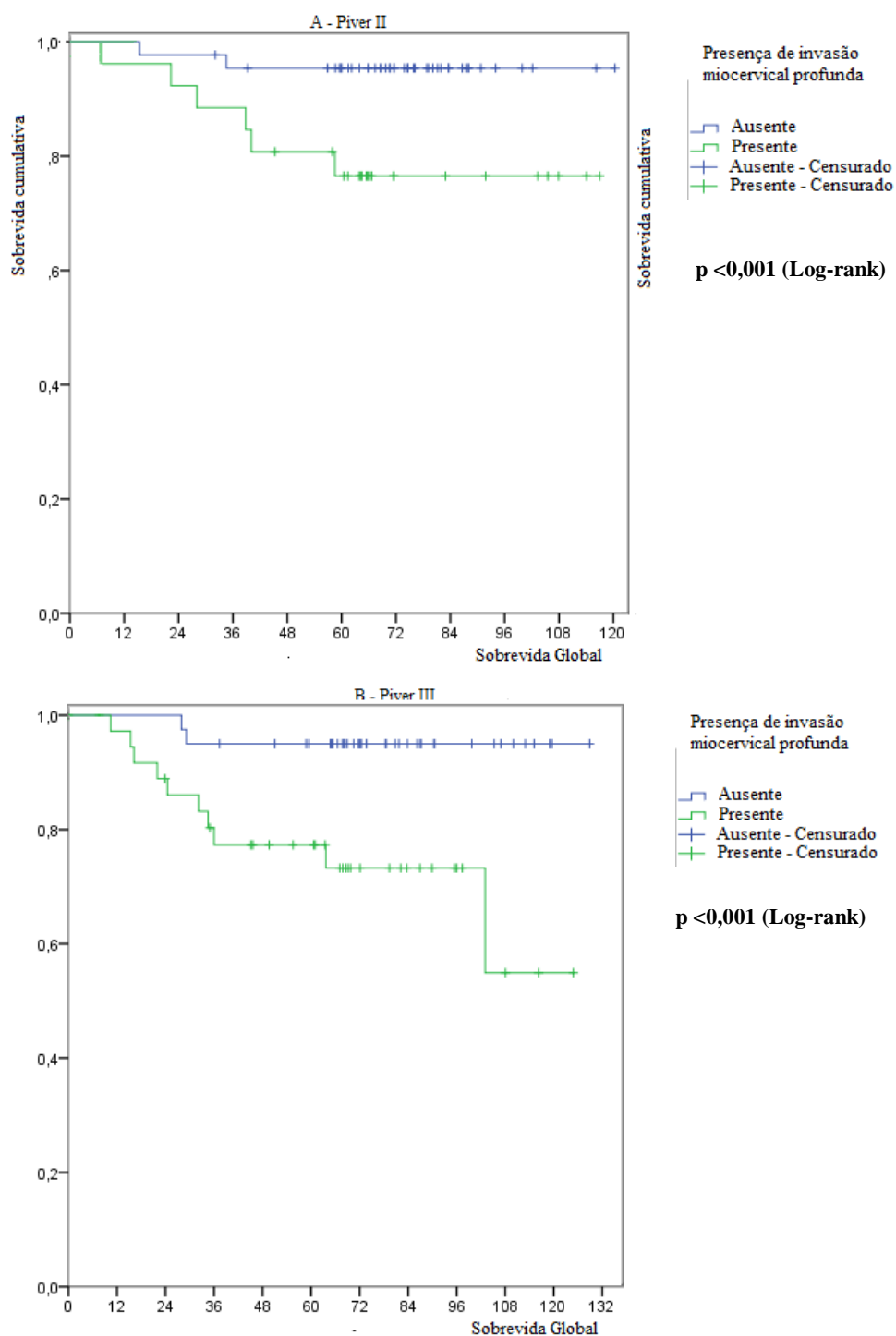


Figura 23: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão profunda (Inca, 2005-2009).

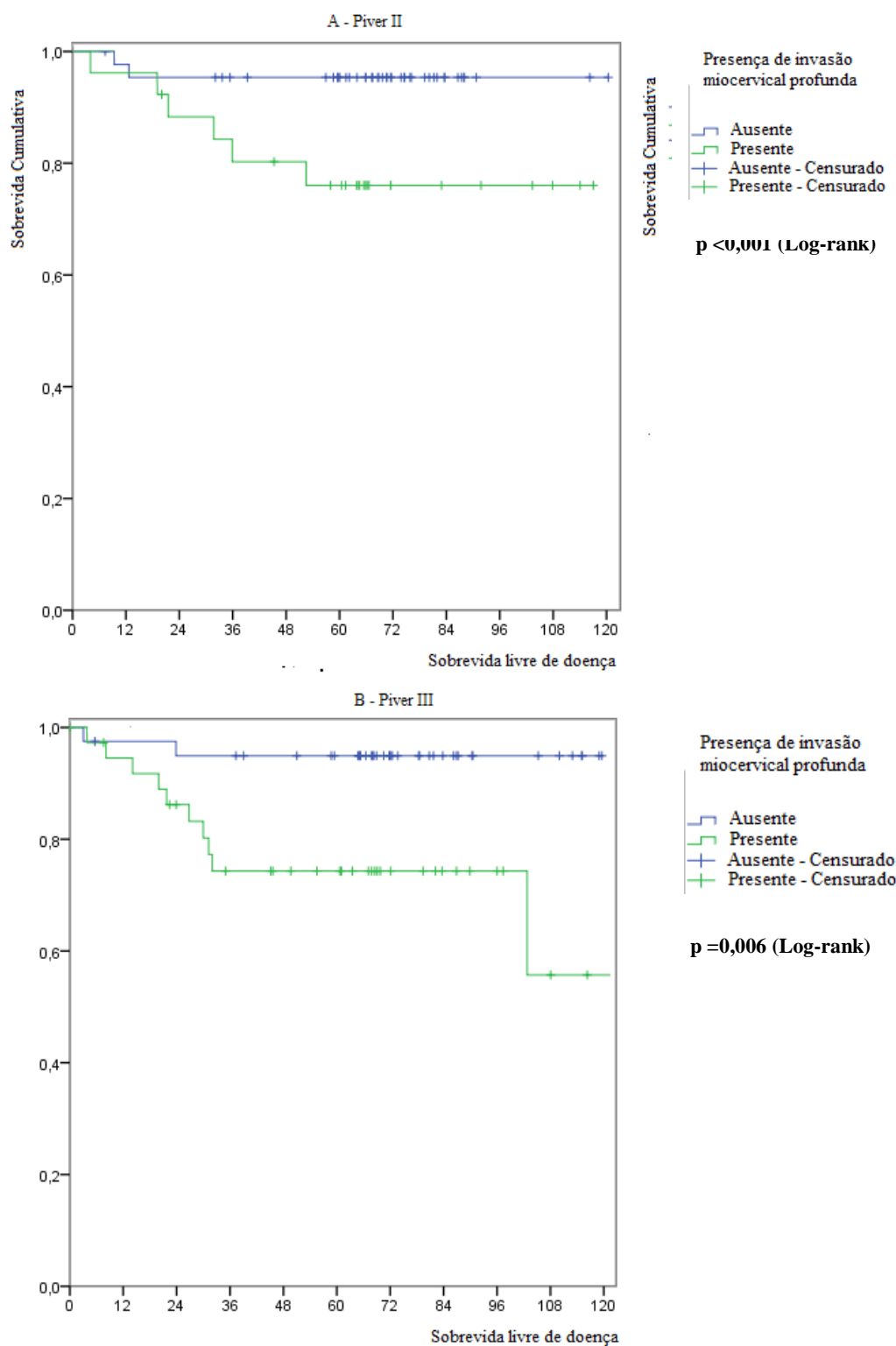


Figura 24: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão profunda (Inca, 2005-2009).

Da mesma forma, as análises de sobrevida quando presente ou ausente invasão linfovascular encontram-se nas Figuras 25, 26, 27 e 28).

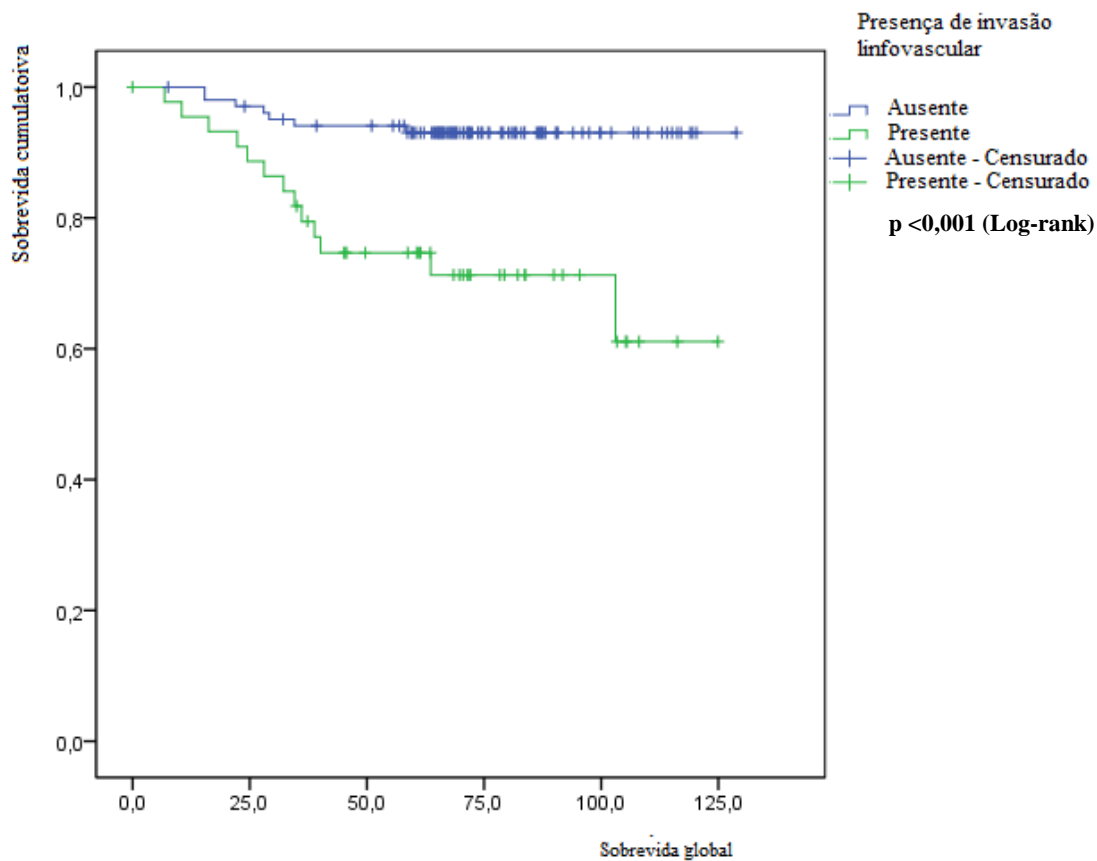


Figura 25: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular, pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

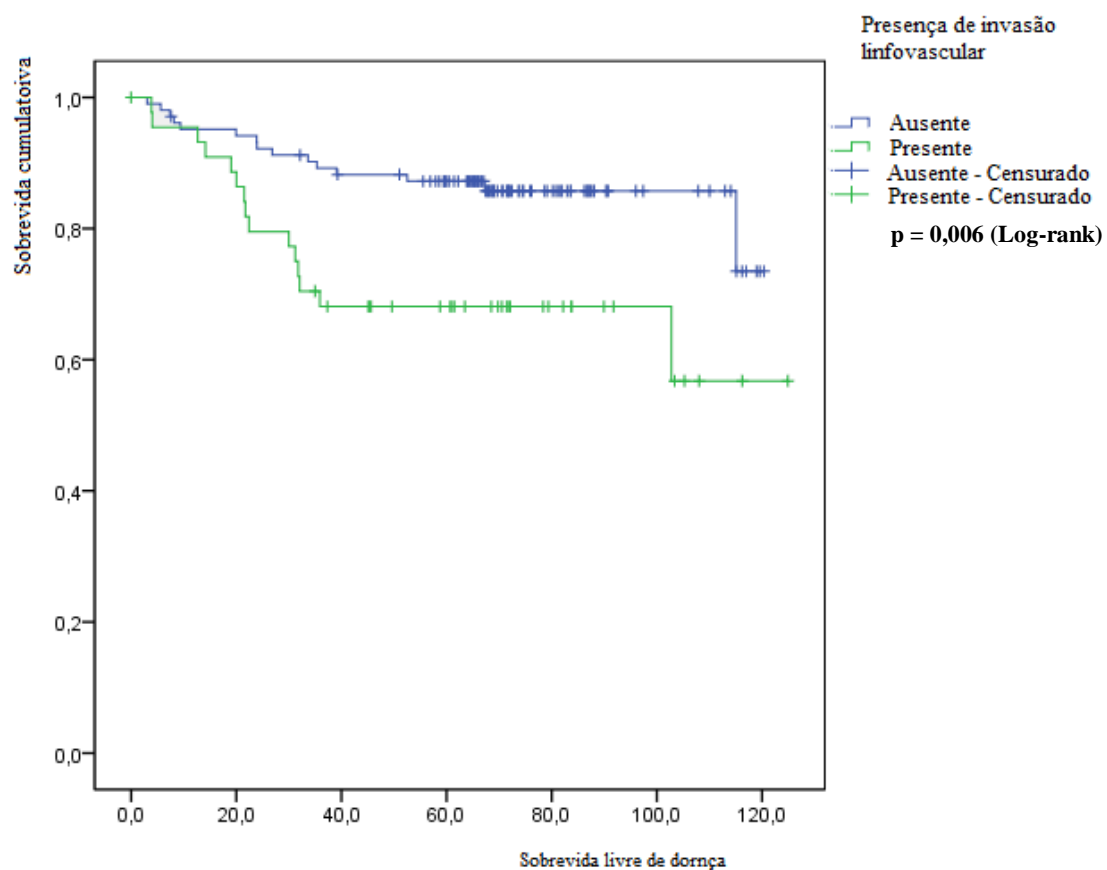


Figura 26: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pelas técnicas Piver II e Piver III em função da presença de invasão linfovascular, pelo método de Kaplan-Meyer (Inca, 2005-2009).

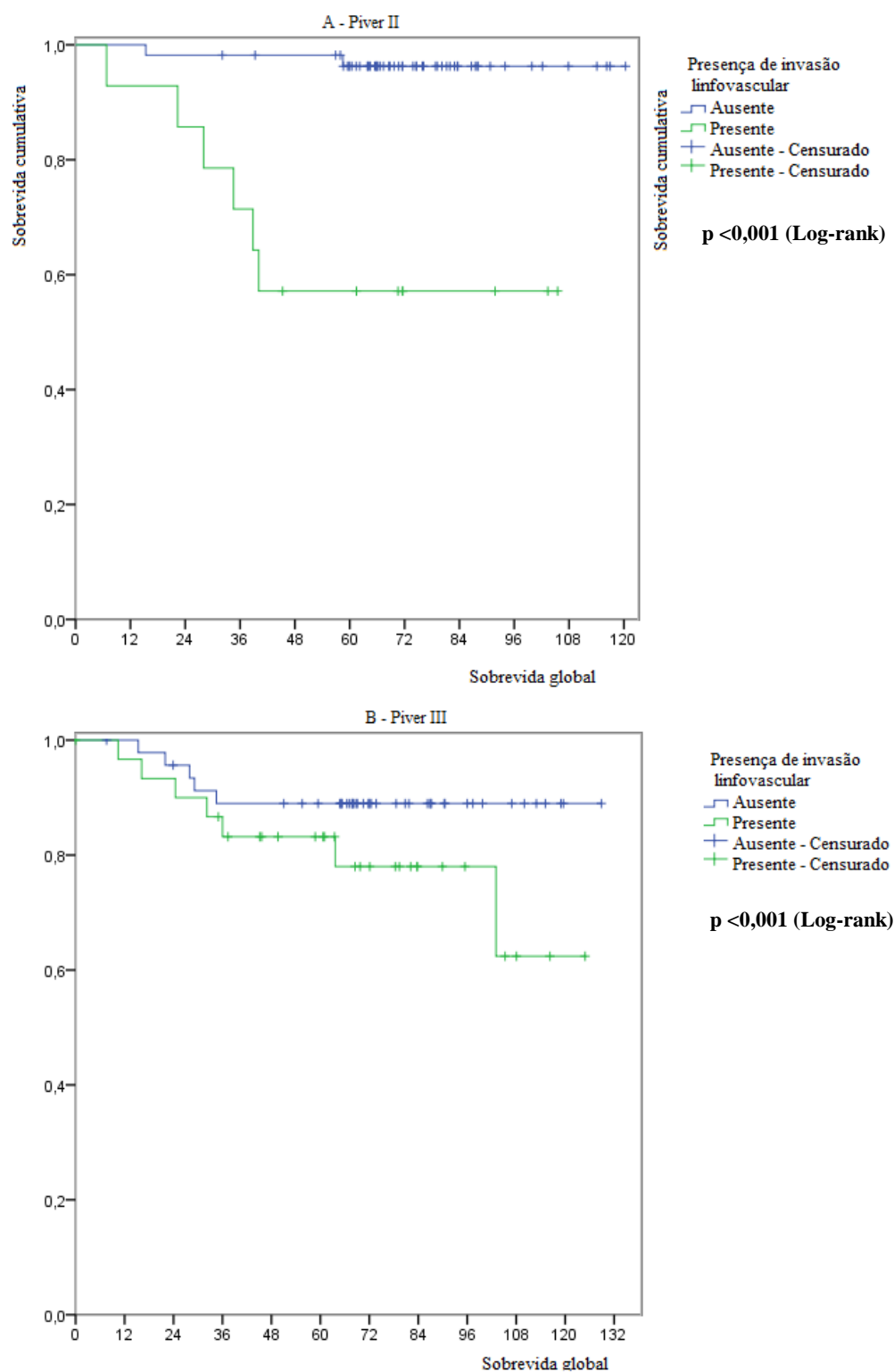


Figura 27: Sobrevida global em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica Piver II (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão linfovascular (Inca, 2005-2009).

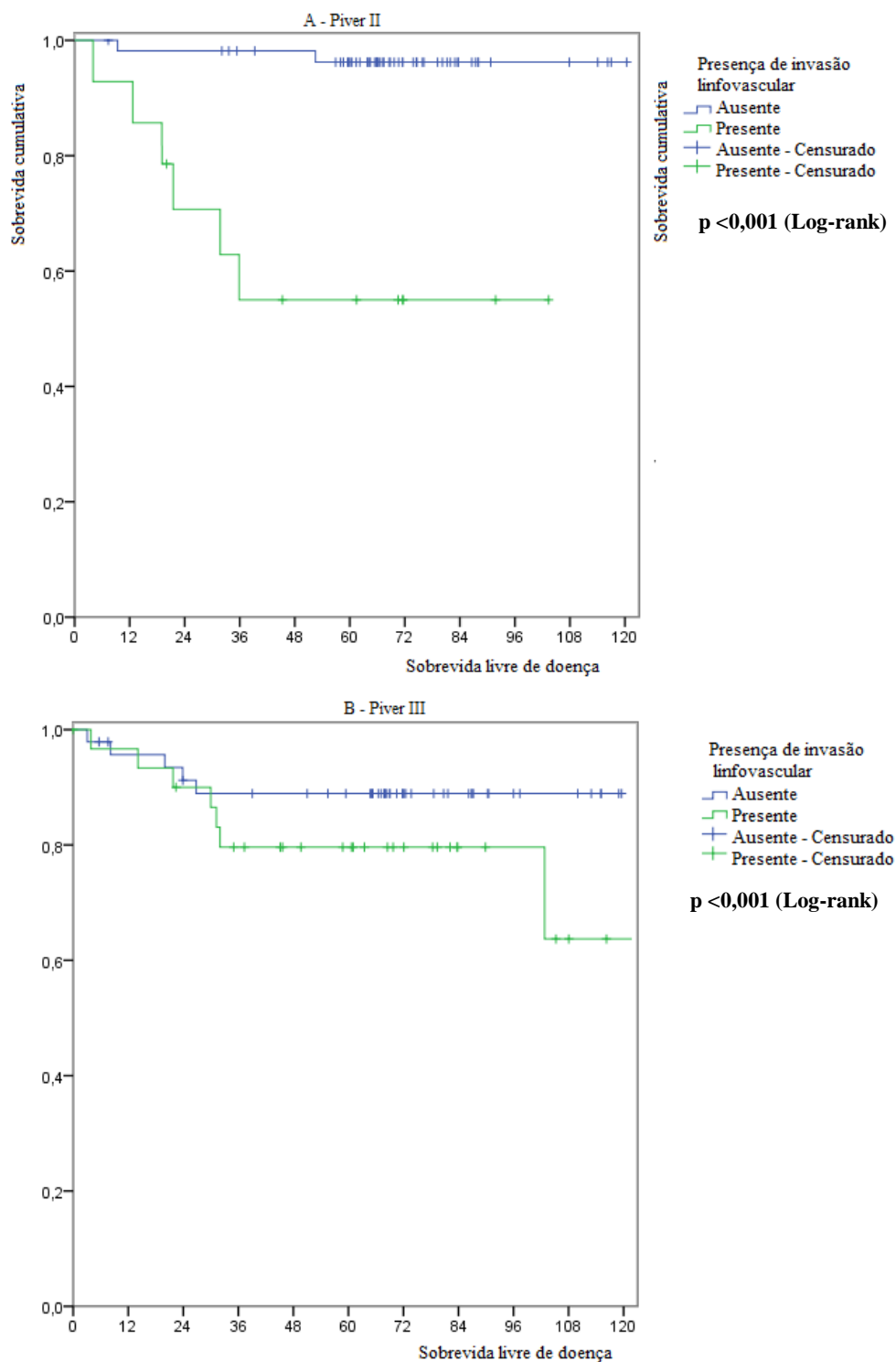


Figura 28: Sobrevida livre de doença em mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio Ib1 operadas pela técnica PiverII (A) e Piver III (B) em função da presença de invasão linfovascular (Inca, 2005-2009).



## DISCUSSÃO

O presente estudo teve o intuito de comparar o prognóstico após o tratamento cirúrgico do câncer do colo uterino no estágio Ib1 com tumores medindo entre 2,0 e 4,0 cm, comparando duas técnicas cirúrgicas utilizadas atualmente, as histerectomias radicais do tipo Piver II e Piver III no que concerne aos resultados oncológicos e suas complicações. Também foram considerados outros fatores ligados ao tumor que podem afetar os desfechos do tratamento.

Para minimizar os efeitos da comparação de tumores com tamanhos muito variados foi optado por utilizar apenas um grupo de pacientes com câncer do colo uterino no estágio Ib1 cujos tumores mediam entre 2,0 e 4,0 cm, situação clínica em que a definição da melhor técnica ainda é objeto de controvérsia.

Como mencionado no Referencial Teórico, foi demonstrado por alguns autores a possibilidade de se realizar a histerectomia radical do tipo Piver II para o tratamento do câncer do colo uterino (6, 7, 31), reforçando que a menor radicalidade estaria relacionada a menos complicações per e pós-operatórias.

A extensão da ressecção do paramétrio também tem sido objeto de inúmeras discussões na literatura mundial nos últimos anos (6-9, 18), especialmente pelo baixo risco de comprometimento parametrial nas peças de histerectomias radicais (10, 12, 14).

Nossos grupos de pacientes foram bastante homogêneos, com os subtipos histológicos com distribuição similar, assim como características sócio demográficas e o grau tumoral, o que aponta para baixo risco de confundimento devido a essas características.

O tamanho do tumor variou de 2,32 cm, em média, para as pacientes submetidas a histerectomia radical do tipo Piver II e 3,12 cm para Piver III, refletindo a rotina do serviço de indicar cirurgias mais radicais para tumores maiores.

Foi observado que a maioria dos tipos histológicos foi de carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma, sendo o tumor adenoescamoso menos comum, como observado em outros países (16) e no estudo de Parkin e colaboradores (2). Observou-se apenas um caso entre as 148 pacientes de carcinoma do tipo adenoide-basal, que de fato reflete a raridade desse tipo histológico.

Refletindo a maior complexidade da Piver III, o tempo médio de cirurgia foi maior nas pacientes operadas por essa técnica (249 minutos) do que as operadas pela técnica de Piver II (216 minutos).

O sangramento perioperatório excessivo foi caracterizado pelo uso de hemotransusão e, apesar da maior complexidade da Piver III, não observamos diferenças significativas entre os grupos, sendo sua incidência em nossa amostra (7 casos, 4,7%) muito menor do que a descrita Spiritos e colaboradores, que relataram que 77,6% das pacientes receberam sangue, porém, não apenas na cirurgia, mas em qualquer momento entre duas semanas da cirurgia (30), ou por Kenter e colaboradores, que relataram a mediana da perda sanguínea de 2.100 cc em 213 histerectomias radicais (26). Landoni e colaboradores também relataram um número maior de transfusões (35% no grupo que foi submetido a Piver II e 43% no grupo que foi submetido a Piver III) (6), mas ambos a necessidade de hemotransusão durante o perioperatório e pós-operatório.

Como esperado, houve mais complicações pós-operatórias em pacientes submetidas a Piver III do que nas pacientes que foram submetidas a Piver II. A histerectomia radical do tipo Piver II foi fator de proteção para a presença de discinesia

vesical, porém não se confirmou como fator de proteção para a presença de fístula véscicovaginal. É possível que esses resultados sejam pela maior frequência de lesão do plexo nervoso em cirurgias mais radicais, como descrito por outros autores como Ralph e colaboradores, que também observaram maior quantidade de pacientes com discinesia vesical em cirurgias mais radicais com maior ressecção parametrial (32) e Mahler e colaboradores, que encontraram diferenças significativas também quanto à maior presença de fístula urinária quanto maior a radicalidade cirúrgica (11).

Já as demais complicações cirúrgicas observadas (abscesso pélvico, estenose ureteral, evisceração, íleo prolongado, infecção de ferida operatória, linfocele, perfuração intestinal, sepse urinária e suboclusão intestinal) foram muito infrequentes e não se mostraram significativamente associadas a alguma das técnicas cirúrgicas. Houve outras complicações decorrentes do tratamento que foram observadas durante o seguimento, relacionadas ao tratamento cirúrgico ou decorrentes do tratamento adjuvante: cistite actínica, estenose ureteral, exclusão renal, insuficiência renal, fístula retovaginal, trombose venosa profunda, edema de membros inferiores e necrose de pododáctilo. Também muito infrequentes, não se mostraram significativamente associadas a alguma das técnicas cirúrgicas.

Pode-se observar que um percentual baixo de pacientes apresentou complicações relacionadas ao tratamento, diferentemente de Mahler e colaboradores, que observaram que 60% das pacientes tratadas de câncer nos Estados Unidos apresentam algum tipo de sintoma ou complicação relacionada ao tratamento (11). Essa diferença pode ser explicada pelo critério mais liberal de contabilizar qualquer sintoma como decorrente do tratamento cirúrgico.

Já Kenter e colaboradores relataram que 40,8 % das pacientes apresentaram alguma complicação após o tratamento, incluindo o tratamento cirúrgico adjuvante (26).

Essas diferenças na proporção de complicações podem ser explicadas por não haver, no seguimento das pacientes no Inca, uma busca ativa de algumas complicações, de modo que, algumas das complicações possíveis possam ter sido ignoradas, dessa forma, configurar-se como um viés de aferição, com redução do nosso percentual de complicações pós-operatórias.

As curvas da estimativa de sobrevida global e livre de doença estimadas pelo método de Kaplan-Meier sugerem que a histerectomia radical do tipo Piver II não é inferior a Piver III no resultado do tratamento em termos desses desfechos. Possivelmente, isso se deveu ao fato de que os cirurgiões do Inca tem sido menos conservadores em tumores maiores e mais conservadores em tumores menores, mesmo no mesmo estágio clínico, conforme rotina do serviço.

Analisando a sobrevida global e livre de doença em função dos fatores prognósticos estudados, não observamos diferenças significativas para a presença de margens comprometidas, mas observamos maior sobrevida para mulheres sem invasão linfovascular, invasão profunda, comprometimento parametrial ou metástase linfonodal.

Nossos achados estão em acordo com o descrito por outros autores que afirmam que esses fatores prognósticos são preditores para recorrência, ressaltando, em especial, a combinação da invasão miocervical profunda e a invasão do espaço linfovascular. Todavia são inter-relacionados e associados à evolução do tumor (23, 21).

O tamanho tumoral tem sido avaliado por vários autores como um dos principais fatores prognósticos para recorrência, especialmente quando associado a invasão linfovascular, invasão profunda da miocervix, comprometimento linfonodal, parametrial

ou das margens cirúrgicas (5, 6, 19, 23, 30). Em nosso estudo, essas características também se mostraram associadas ao pior prognóstico.

Em relação ao tratamento adjuvante, foi observado que 11,4% das pacientes submetidas à histerectomia radical do tipo Piver II realizaram tratamento adjuvante enquanto 21,7% das pacientes que realizaram Piver III o fizeram. Deve ser ressaltado que tanto as pacientes que foram submetidas a Piver II quanto a Piver III e necessitaram de tratamento adjuvante apresentaram maior risco para recorrência ou óbito. Todavia a razão de taxas de recorrência locorregional e óbito em mulheres que fizeram tratamento adjuvante não mostrou diferenças significativas entre os grupos (Tabela 7). Já Landoni e colaboradores, ao compararem mulheres histerectomizadas por Piver I com aquelas submetidas à Piver III para tratamento do câncer do colo uterino nos estágios Ib1 a IIa, observaram que 62% das pacientes em ambos os grupos realizou tratamento adjuvante (9). Em outro trabalho Landoni e colaboradores relataram que o tratamento adjuvante foi oferecido para 54% das pacientes submetidas a Piver II e a 55% das submetidas a Piver III (6). Como a maioria das pacientes incluídas naqueles estudos realizou radioterapia, torna-se difícil a comparação com nossos resultados. Todavia, o tratamento adjuvante pode anular ou reduzir as diferenças de sobrevida entre os grupos, como de fato encontramos em nosso estudo, por seu caráter complementar ao tratamento cirúrgico e indicação quando presentes fatores de pior prognóstico.

Apesar de nossa hipótese inicial ter sido demonstrada, de que mulheres submetidas à Piver II possuem risco de recorrência locorregional não superior a 10% em relação às submetidas a histerectomia do tipo Piver III para tratamento de tumores do colo uterino no estágio Ib1 e maiores do que 2cm, não é possível afirmar que a técnica de Piver II é suficiente para tratar esses tumores, pois, em nossa amostra, os tumores maiores e com pior prognóstico foram todos operados pela técnica de Piver III.

Assim, não é possível, a partir de nossos dados, sugerir que mulheres com tumores maiores de 2cm mas menores do que 4cm poderiam ser tratadas indistintamente pela técnica de Piver II.

### ***Limitações do estudo***

O estudo realizado apresentou limitações importantes devido ao tamanho amostral e pela ausência de mulheres com tumores maiores operadas pela técnica de Piver II, impedindo o teste da hipótese do estudo.

Acreditamos que houve um subregistro de complicações do tratamento, que pode responder pelo menor percentual de complicações que encontramos em nossas pacientes.

## CONCLUSÃO

O presente estudo não demonstrou diferenças significativas na sobrevida de pacientes que foram submetidas a histerectomias radicais do tipo Piver II e Piver III para o tratamento de mulheres com tumores do colo uterino estágio IB1 (maiores do que 2 e menores do que 4cm), mas mulheres com tumores de pior prognóstico foram submetidas mais frequentemente a Piver III e receberam tratamento adjuvante.

Os fatores prognósticos relacionados a pior sobrevida global e livre de doença foram comprometimento linfonodal, comprometimento parametrial, invasão profunda da miocervix e invasão do espaço linfovascular. A presença de margens comprometidas foi relacionada a piora da sobrevida global, mas não a pior sobrevida livre de doença.

Não houve diferenças significativas quanto as características sociodemograficas avaliadas, a exceção do número de parceiros, que foi menor no grupo que realizou Piver II.

Não foi observada diferença entre os dois grupos no que se refere as complicações perioperatórias. Já em relação as complicações pós-operatórias foram observadas diferenças significativas quanto a discinesia vesical e a presença de fístula vesico vaginal. Não foram observadas diferenças significativas no tocante a outras complicações cirúrgicas ou que apareceram durante o seguimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, *et al.* Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006;102:552-562.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
3. Inca. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Disponível on-line em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acessado em 05jul2016.
4. Randall ME, Fracasso PM, Toita T, Tedjarat, SS, Michael H . Cervix, *in* Barakat, RR; Markman, M; Randall, ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams &Wilkins, 2013, 598p.
5. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44:265-272.
6. 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.
7. Ditto A, Martinelli F, Ramondino S, Vullo SL, Carcangiu M, Haeusler E, Mariani L, Lorusso D, Raspagliesi F. Class II versus Class III radical hysterectomy in early cervical cancer: An observational study in a tertiary center. *Eur J Surg Oncol*, 2014; 40:883-890.
8. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Zanaboni F, Solima E, Spatti G, Hanozet F, Vecchione F, Rossi G, Kusamura S. Type II versus Type III



- Nerve-sparing Radical hysterectomy: Comparison of lower urinary tract dysfunctions. *Gynecol Oncol*, 2006; 102: 256-262.
9. Landoni F, Maneo A, Zupardiel 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: 203-209.
  10. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(1):93-99.
  11. Maher E. J, Denton A. Survivorship, Late Effects and Cancer of the Cervix. *Clinical Oncology*. 2008; 20:479-487.
  12. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):93-99.
  13. van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):21-6.
  14. Shin SJ, Kim KR, Song DE, Ro JY, Kong KY, Lee SW, Nam JH. Recognition of parametrial invasion, an important landmark when treating cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2012;124:502-507.
  15. Bosch, F.X. Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex*, 2003; 45 Suppl 3:S326-39.

16. American Cancer Society. Cancer facts and statistics, disponível online em <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/>, acessado em 05jul2016.
17. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
18. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, Macleod C, Jones M. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer:* 2000; 10:42-52.
19. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higging R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H, Van Nagell jr JR. Lymph Node Metastases and Prognosis in Patients with Stage IA2 Cervical Cancer. *Gynecol Oncol,* 1996; 63 (1):1-155.
20. Sittidilokratna K, Cheewakriangkrai C, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Recurrence Patterns after Radical Hysterectomy in Stage IB1-IIA Cervical. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,* 2010; 11:499-502.
21. Ryu ST, Kim MH, Nam BH, Lee TS, Song ES, Park CS, Kim JW, Kim YB, Ryu HS, Park SY, Kim KT, Cho CH, Lee C, Kim SM, Kim BG, Bae DS, Kim YT, Nam J-H. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer.* 2014 21; 110(2):278-8
22. Arya LA, Schwartz N. Female reproductive system. *In* Standring S, *Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice.* 40th ed. Churchill Livingstone. 2008. p. 1279-93.
23. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in

- patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol*, 1990; 38: 352-7.
24. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA. Tumor Size, Irradiation Dose, and Long-Term Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix. *Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1998; 41(2):307-317.
  25. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1383-9.
  26. Kenter GG, Ansink AC, Heintz AP, Aartsen EJ, Delemarre JF, Hart AA. Carcinoma of the uterine cervix stage I and IIA: results of surgical treatment: complications, recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol* 1989;15:55-60.
  27. Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*, 2010;11:292-301.
  28. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman, WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obstet*, 2006. 95 Sup 1: S42-S103.
  29. Lentz SS, Shelton BJ, Toy NJ. Effects of perioperative blood transfusion on prognosis in early-stage cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:216-9.
  30. Spirtos NM, Westby CM, Averette HE, Soper JT. Blood transfusion and the risk of recurrence in squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Am J Clin Oncol* 2002;25:398-403.

31. Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol* 1995;59:277-82.
32. Ralph G, Winter R, Michelitsch L, Tamussino K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:27-30.
33. Van der Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2005, 99:106-112.
34. Lee JY, Youm J, Kim TH, Cho JY, Kim MA, Suh DH, Lim MC, Kim JW, Park NH, Song YS. Preoperative MRI criteria for trials on less radical surgery in Stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2010; 134:47-51.
35. Chang SJ1, Bristow RE, Ryu HS. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer; *Gynecol Oncol*, 2012, 126:82-86.
36. Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Hongo A, Hiramatsu Y. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery, *Gynecol Oncol*, 2011; 122:491-494.
37. El Sahwi KS, Barber E, Illuzzi J, Buza N, Ratner E, Silasi DA, Santin, AD, Azodi M, Schwartz PE, Rutherford TJ. The significance of perineural invasion in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2011; 123:561-564.

38. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska Jr M, Skapa P, Robova H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer – A pilot study. *Gynecol Oncol*, 2009; 113:181-184.
39. Ferrell B. The quality of lives: 1525 voices of cancer. ONS/Bristol-Myers Oncology Division Distinguished. ONS.1996; 23(6):907-908.
40. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *In* MacLeod C, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, NY: Columbia University Press; 1949:191-205.  
Zubrod C, *et al*. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphoramide. *Journal of Chronic Diseases*; 1960:11:7-33.
41. IARC. Cervix Cancer Screening. Handbook of Cancer Prevention Volume 10. Disponível em <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>.
42. FIGO. Global Guidance for Cervical Cancer Prevention and Control. 2009,October. Disponível em: <http://www.figo.org>

## APÊNDICE I



### Formulário para coleta de dados

#### *Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino Ib1*

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade na cirurgia: \_\_\_\_ anos. Tabagismo: ( ) Não; ( ) Sim. Quanto tempo? \_\_\_\_\_

Número de parceiros sexuais ao longo da vida: \_\_\_\_\_

Diagnóstico histológico pré-operatório:

( ) Carcinoma epidermóide; ( ) Adenocarcinoma; ( ) Adenoescamoso.

Tamanho do tumor ao exame físico \_\_\_\_ cm

Data da cirurgia: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Cirurgia realizada: ( ) HTA Piver II; ( ) HTA Piver III; ( ) Outra: \_\_\_\_\_

Tempo operatório: \_\_\_\_ min; hemotransusão: número de unidades de CHA: \_\_\_\_\_

Complicações operatórias: ( ) Não; ( ) Sim. Quais? \_\_\_\_\_

Laudo histopatológico:

( ) Carcinoma epidermóide; ( ) Adenocarcinoma; ( ) Adenoescamoso.

Grau tumoral: \_\_\_\_; Tamanho do tumor: \_\_\_\_ cm

Comprometimento de Margens de ressecção: ( ) Não; ( ) Sim.

Comprometimento parametrial: ( ) Não; ( ) Sim.

Invasão miocervical profunda: ( ) Não; ( ) Sim.

Invasão linfovascular: ( ) Não; ( ) Sim.

Invasão perineural: ( ) Não; ( ) Sim.

Número de linfonodos ressecados (total): \_\_\_\_\_

**Seguimento:****Recorrência:** ( ) Não; ( ) Sim – especificar:

Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Queixa: \_\_\_\_\_

Diagnóstico:

( ) exame de imagem

( ) exame físico

Laudo histopatológico:

( ) Carcinoma epidermóide; ( ) Adenocarcinoma; ( ) Adenoescamoso.

**Complicações:**

Fístula urinária: ( ) Não; ( ) Sim. Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Discinesia vesical: ( ) Não; ( ) Sim. Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Outras: \_\_\_\_\_ Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Ultimo controle:**

Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



**Óbito:**

Data do óbito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Relacionado ao câncer: ( ) Não; ( ) Sim.

## APÊNDICE II

### Parecer substanciado do CEP

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
<p><b>Título da Pesquisa:</b> Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino lb1 e comparação entre duas técnicas cirúrgicas</p> <p><b>Pesquisador Responsável:</b> Fernando Lopes Cordero</p> <p><b>Área Temática:</b></p> <p><b>Versão:</b> 2</p> <p><b>CAAE:</b> 46806115.7.0000.5274</p> <p><b>Submetido em:</b> 06/10/2015</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> Hospital do Câncer II</p> <p><b>Situação da Versão do Projeto:</b> Aprovado</p> <p><b>Localização atual da Versão do Projeto:</b> Pesquisador Responsável</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p>	 <p>Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_539140</p>