Protocolo de Atenção à Saúde

TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES-DF Nº 488 de 14 de dezembro de 2023, publicada no DODF Nº 235 de 18/12/2023.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, accessed via PubMed, em 01/02/2023.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Câncer de colo uterino, *cervical cancer*, *treatment cervical cancer; Overall survival; progression-free survival.*

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 79 artigos relevantes entre os anos 1990 -2023.

2- Introdução

O câncer do colo está em quarto lugar como o câncer mais frequente entre as mulheres. O número de casos novos de câncer do colo do útero esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 16.710, com um risco estimado de 16,35 casos a cada 100 mil mulheres.[1] O papilomavírus humano (HPV) exerce um papel central no desenvolvimento do câncer, e a persistência da infecção é o principal fator de risco. O HPV é identificado em até 99,7% dos cânceres cervicais em todo o mundo.[2] Outros fatores de risco importantes são: múltiplos parceiros sexuais, primeira relação sexual precoce, tabagismo, história de uma doença sexualmente transmissível, aumento da paridade, uso prolongado de anticoncepcionais orais, a não realização de exame papanicolau prévio e baixa escolaridade.[3,4] O câncer de colo de útero inicial é comumente assintomático e é um

achado durante exame citológico de rotina. O primeiro sintoma de câncer de colo do útero invasivo geralmente é sangramento vaginal irregular ou sangramento pós-coito.

O diagnóstico é feito após biópsia cervical e análise histopatológica. Os carcinomas de células escamosas representam em média 75% dos cânceres cervicais e os adenocarcinomas, 13%.[5]

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer de colo uterino, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C53 - Neoplasia maligna do colo do útero

C53.0 - Neoplasia maligna do endocérvix

C53.1 - Neoplasia maligna do exocérvix

C53.8 - Neoplasia maligna do colo do útero com lesão invasiva

C53.9 - Neoplasia maligna do colo do útero, não especificado

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

O estadiamento estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) conta com a realização de exames de baixo custo, como colposcopia, biópsia, conização do colo do útero, cistoscopia e proctosigmoidoscopia. No entanto, a classificação da FIGO é muitas vezes imprecisa, com discrepâncias em torno de 25% para doenças dos estádios I e II, com taxas de erro crescentes para doenças mais avançadas.[7]

A tomografia computadorizada é útil para a detecção de linfonodomegalia ou extensão da doença além do colo do útero.[8] A ressonância magnética é utilizada principalmente para avaliação das características do tumor e extensão local, ela oferece uma avaliação melhor do tamanho do tumor, invasão estromal e extensão local e regional,em relação a tomografia.[9] O FDG/PET (tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose) é superior aos métodos de imagem convencionais para detectar doença metastática, particularmente metástases linfonodais.[10] A cistoscopia e a proctoscopia só são recomendadas quando há suspeita de envolvimento de bexiga ou extensão retal.

ESTADIAMENTO (FIGO 2018)/TNM (AJCC, 8ª edição)[6,11]

0: carcinoma in situ ou neoplasia intraepitelial grau III.

IA/T1a: carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão doestroma cervical deve ser < 5 mm;

IA1/T1a1: invasão do estroma ≤ 3 mm;

IA2/T1a2: invasão do estroma > 3 e < 5 mm;

IB/T1b: carcinoma invasivo confinado ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estádio

IA; IB1/T1b1: carcinoma invasivo ≥ 5 mm de invasão estromal, e < 2 cm na maiordimensão;

IB2/T1b1: carcinoma invasivo ≥ 2 cm de invasão estromal e < 4 cm na maior dimensão;

IB3/T1b2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maior dimensão.

II/T2: tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferiorda vagina;

IIA/T2a: sem invasão de paramétrios;

IIA1/T2a1: carcinoma invasivo < 4 cm na maior dimensão;

IIA2/T2a2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm na maiordimensão;

IIB/T2b: com invasão óbvia de paramétrios.

III/T3: tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou linfonodos para-aórticos;

IIIA/T3a: envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica;

IIIB/T3b: extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (exceto se sabidamente por outra causa);

IIIC/N1: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (especificado se “r” se achado de imagem ou “p” se achado patológico);

IIIC1/N1: metástases apenas em linfonodos pélvicos;

IIIC2/N1: metástases em linfonodos para-aórticos.

IV: extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um casoseja alocado no estádio IV;

IVA/T4: invasão de órgãos adjacentes;

IVB/M1: doença à distância.

TNM (AJCC)[6]

I: T1N0M0;

IA: T1aN0M0;

IA1: T1a1N0M0;

IA2: T1a2N0M0;

IB: T1bN0M0;

IB1:T1b1N0M0;

IB2: T1b2N0M0;

II: T2N0M0;

IIA: T2aN0M0;

IIA1: T2a1N0M0;

IIA2: T2a2N0M0;

IIB: T2bN0M0;

III:T3N0M0;

IIIA: T3aN0M0;

IIIB: T3bN0-1M0, T1-3N1M0;

IVA: T4N0-1M0;

IVB: T1-3N0-1M1.

6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de carcinoma de colo de útero.
- Idade igual ou maior de 18 anos.

7- Critérios de Exclusão

Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia oncológica, ginecologia e radiologia intervencionista.

FLUXO DE ADMISSÃO:

O encaminhamento aos serviços da SES/DF para rastreamento do câncer do colo do útero na Atenção Primária à Saúde, deve ser feito conforme o fluxo já estabelecido – Saúde da Mulher – APS. Vide: https://www.saude.df.gov.br/protocolos-aprovados/

A escolha terapêutica no câncer do colo de útero é feita não apenas pelo estadiamento, mas também pelas condições clínicas e o desejo da paciente. A equipe multidisciplinar deve definir a melhor abordagem para cada paciente. O tratamento é baseado em cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou na combinação dessas estratégias terapêuticas. As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intenção curativa ou paliativa, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo. Esse

protocolo leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de colo uterino, e que estejam aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

O movimento do doente de câncer de colo uterino desde o diagnóstico até os cuidados paliativos deve ser monitorado e acompanhado concomitantemente pela APS - Atenção Primária à saúde, conforme estabelecido na Nota técnica 12448106.

Atualmente, os seguintes procedimentos estão incluídos na SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS):

- 02.01.01.066-6 - Biópsia Do Colo Uterino
- 02.01.02.003-3 - Coleta De Material Do Colo De Útero Para Exame Citopatológico
- 02.03.02.002-2 - Exame Anatomo-Patologico Do Colo Uterino - Peça Cirurgica
- 02.03.02.008-1 - Exame Anatomo-Patologico Do Colo Uterino – Biopsia
- 03.04.02.018-4-Quimioterapia Do Carcinoma Epidermóide/ Adenocarcinoma Do Colo Ou Do Corpo Uterino Avançado
- 03.09.03.004-8 - Criocauterizacao / Eletrocoagulacao De Colo De Utero
- 04.09.06.008-9 - Excisão Tipo I Do Colo Uterino
- 04.09.06.030-5 - Excisão Tipo 2 Do Colo Uterino
- 04.09.06.003-8 - Excisão Tipo 3 Do Colo Uterino
- 04.09.06.001-1 - Cerclagem De Colo Do Utero

8.1 Conduta Preventiva

O Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer recomendam para mulheres sem sintomas: citologia oncótica entre 25-64 anos, após dois exames negativos consecutivos em um ano, o intervalo será anual. Em 2014, a vacina tetravalente contra o HPV foi implementada no calendário de vacinas para meninas de 9 a 13 anos, no Brasil.[1] A partir de 2017, o Ministério estendeu a vacina para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos. Essa vacina protege contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Mulheres vacinadas a partir dos 25 anos deverão fazer o exame preventivo periodicamente. Uma vez que a vacina não protege contra todos os tipos de HPV que podem causar câncer de colo uterino. O número de mortes ainda é extremamente alto, mais de 6.000 brasileiras perderam a vida por esse câncer que tem prevenção e diagnóstico precoce conhecido em 2020.[1]

O fluxo de vacinação segue o calendário preconizado pelo conforme rotina do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS):

Esquemas:

- De 9 a 14 anos: duas doses (0 e 6 meses), exceto imunocomprometidos.
- De 9 a 45 anos, sempre no esquema de três doses aos 0, 1-2 e 6 meses, nos imunocomprometidos, conforme indicações dos CRIEs (Sala de vacinas para

imunobiológicos especiais), por exemplo: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fístula liquórica e etc. A vacina encontra-se disponível nas unidades básicas de saúde (UBSs) do Distrito Federal

OBSERVAÇÃO: caso o esquema de vacinação seja interrompido, não há necessidade de reiniciá-lo.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Câncer de colo uterino inicial:

- Carcinoma in situ

Mulheres com diagnóstico histológico de lesão de alto grau do colo do útero (NIC 2, NIC 3, NIC 2/3) e colposcopia adequada, as opções terapêuticas são procedimentos cirúrgicos excisionais ou métodos ablativos, exceto em gestantes e mulheres jovens que são consideradas populações especiais.[13,14]

As técnicas excisionais compreendem cirurgia de alta frequência, conização a frio ou traquelectomia.

As técnicas de ablação: eletrocauterização, crioterapia ou vaporização com laser de CO_2 resultam na eliminação dalesão sem o encaminhamento do espécime para análise histológica, apesar de estudos randomizados demonstrarem taxas similares de falha entre tratamentos excisionais eablativos, o que deve ser considerado na escolha da opção terapêutica.[15-20]

Pacientes com lesões de alto grau recorrentes, colposcopia apresentando lesão ou alteração no colo do útero, na vagina ou na vulva ou componente endocervical recomenda-se procedimento excisional.

Conduta observacional com citologia sequencial e colposcopia para lesões de al grau é contraindicado, exceto em mulheres grávidas e mulheres jovens. [15-20]

Pacientes jovens entre 21 e 24 anos deverão seguir com observação por até 12 meses usando colposcopia e citologia em intervalos de seis meses, desde que a colposcopia seja normal. Recomenda-se repetir a biópsia caso haja piora da lesão em exame colposcópico ou citologia positiva para malignidade ou persistência colposcópica da lesão por um ano.[15-20]

Gestantes: Colposcopia e citológica adicional, em intervalos não mais frequentes do que a cada 12 semanas, são exames indicados em mulheres grávidas na ausência de doença invasiva ou gravidez avançada. Repetir a biópsia é recomendado apenas se piora da lesão ao exame colposcópico ou citologia sugestiva de câncer invasivo. Procedimento cirúrgico excisional é recomendado somente se houver suspeita de invasão. A menos que o câncer invasivo seja identificado, o tratamento cirúrgico é contraindicado. Reavaliação com citologia e colposcopia não são recomendadas antes de seis semanas pós-parto.[15-20]

Pacientes idosas sem condições clínicas para serem submetidas à histerectomia, a braquiterapia é uma opção viável, com controle de 99%. A dose sugerida é de 6 frações de 500cGy prescritas no ponto A com braquiterapia de alta taxa de dose (BATD).[21-23]

- Adenocarcinoma in situ

Essa doença tem comportamento peculiar e frequentemente se estende ao canal endocervical, dificultando a determinação de profundidade ideal de excisão. A histerectomia total continua a ser o tratamento de escolha em mulheres com prole constituída.[24]

Para mulheres que desejam manter a fertilidade, o tratamento conservador é uma opção, embora tenha menos de 10% de risco de doença persistente e um pequeno risco de câncer quando as margens de excisão são negativas.[13-25]

Para situações de margens do espécime comprometidas ou amostragem endocervical obtida no momento da excisão contendo doença in situ, a re-excisão para aumentar a probabilidade de excisão completa é preferida. Reavaliação aos seis meses usando uma combinação de co-testes e colposcopia com amostragem endocervical é indicado nesta circunstância.[15- 20]

Recomenda-se acompanhamento a longo prazo para mulheres que não se submetem àhisterectomia.[26,27]

Em pacientes idosas sem condições clínicas para serem submetidas à histerectomia, a braquiterapia é uma opção viável, com excelente controle e toxidades agudas e crônicas aceitáveis.[28]

- Doença invasiva

Estágio inicial: IA a IIA.

A espessura de invasão está intimamente relacionada com o prognóstico, pacientes com invasão de até 3 mm (IA1) raramente terão linfonodos acometidos; já as pacientes com invasão superior a 3 mm (IA2) possuem em média 8% de linfonodos acometidos. Outro fator determinante na escolha do tratamento é a presença ou não de invasão angiolinfática (IAL), sendo esse um fator associado a um pior prognóstico.

Nos estádios IB e IIA, deve-se considerar não apenas a invasão, mas também o tamanho do tumor. Doença de grande volume pode ser definido como tumores maiores que 4 cm. Os tumores nos estádios IA1, IA2 e IB1 são tratados mais frequentemente com cirurgia ou RT exclusiva.

Estádio IA1 com IAL negativa

As pacientes podem ser submetidas à conização ampla com remoção da

ectocérvice e canal endocervical, com 3 mm de margem negativa, caso haja desejo de preservar fertilidade. A histerectomia simples extrafascial com avaliação de margens é o padrão ouro, quanto a preservação de fertilidade.[29,30]

As pacientes com margens positivas da conização para NIC ou carcinoma, considerar histerectomia extrafascial ou radical modificada com linfadenectomia pélvica se margens positivas para carcinoma, considerar pesquisa de linfonodo sentinela ou repetir a conização para avaliação da profundidade de invasão e eliminar estádio IA2/IB1.

Estádios IA1 com invasão vascular e IA2 (preservação de fertilidade)

Considerar conização ampla com remoção da ectocérvice e canal endocervical, com 3 mm de margem negativa, sem fragmentação do material ou artefatos eletrocirúrgicos, linfadenectomia pélvica e amostragem linfonodal paraórtica ou traquelectomia radical, linfadenectomia pélvica e amostragem linfonodal paraórtica, considerar a pesquisa de linfonodo sentinela como opção razoável, se disponível para preservação de fertilidade.[31]

A braquiterapia é uma opção para pacientes não candidatas à cirurgia.[32]

Estádios IA1 com invasão vascular e IA2 – IB1

Histerectomia radical modificada por laparotomia ou laparoscopia, linfadenectomia pélvica e amostragem linfonodal paraórtica é a opção para pacientes cuja preservação de fertilidade não é desejada, considerar a pesquisa de linfonodo sentinela para avaliação de status linfonodal.[29-33]

Algumas pacientes selecionadas com tumores IA2 ou IB1, especialmente menores de 2 cm, e que desejam preservar a fertilidade podem ser elegíveis para a cirurgia conservadora, sendo a traquelectomia radical uma opção razoável.[34]

Para pacientes não candidatas à cirurgia, a opção é a combinação de RT pélvica (teleterapia) com braquiterapia, com dose total no ponto A de 75 a 80 Gy ou ainda braquiterapia isolada, de baixa (65 a 75 Gy) ou alta taxa de dose (cinco a seis frações de 7 Gy no ponto A).

Estádios IB2-IIA2

Tumores IB2 ou IIA podem ser tratados com cirurgia, RT exclusiva ou quimio e radioterapia concomitante a depender do volume da doença.

Pacientes sem doença volumosa podem sem tratadas tanto com cirurgia como com RT, sem superioridade de uma terapia sobre a outra, tanto em controle local e sobrevida livre de doença quanto em sobrevida global.35 Quando se opta pela cirurgia, as pacientes devem ser tratadas preferencialmente com histerectomia radical com linfadenectomia

pélvica bilateral.[21]

A RT compreende a irradiação da pelve com 45 Gy com braquiterapia de baixa dose, 35 Gy, ou alta taxa de dose, quatro frações de7 Gy cada, quimioterapia concomitante deve ser associada. Já para pacientes com doença volumosa, o tratamento-padrão é a RT – teleterapia pélvica na dose de 45 Gy associada à braquiterapia de baixa taxa de dose com 40 Gy ou de alta taxa de dose em quatro frações de 7 Gy – concomitante à QT baseada em platina.[26,37]

A histerectomia adjuvante após RT versus RT isolada em pacientes com estádio IB bulky também foi avaliada no estudo randomizado GOG 71, não houve diferença na sobrevida em cinco anos entre os dois, com taxa de complicações também semelhante. 38 A radioterapia exclusiva pode ser recomendada para mulheres mais idosas e/ou com comorbidades severas para evitar a morbidade de um procedimento cirúrgico.[32,37,39,40]

8.3 Tratamento Farmacológico

Tratamento adjuvante Pacientes com alto risco de recorrência têm indicação de tratamento adjuvante. Com base nos dados dos estudos de doença avançada, recomenda-se o uso da cisplatina semanal isolada durante a RT. Esses estudos foram feitos apenas retrospectivamente, combinando RT com cisplatina, 40 mg/m² semanal.45,46 Outra opção é a realização de quatro ciclos de carboplatina AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m², a cada três semanas, seguidos de RT na dose total de 50,4 Gy, administrada em cinco semanas.[47]

Esse esquema foi comparado à RT concomitante à cisplatina 40 mg/m² semanal. Não houve diferença na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global, no entanto o braço sequencial foi associado à menor toxicidade hematológica e gastrointestinal e à menor toxicidade renal, apesar de maior incidência de alopecia e neurotoxicidade.[43]

Tumores localmente avançados Trata-se de uma doença localmente avançada, definida a partir dos estádios IIB ao IVA. A cirurgia não é considerada um tratamento curativo para essas pessoas. O tratamento concomitante de QT, baseada em platina, e RT é geralmente o tratamento de escolha. A cisplatina é o fármaco mais ativo nos carcinomas espinocelulares do colo uterino, o tratamento é composto de RT externa, preferencialmente IMRT concomitante à QT baseada em cisplatina 40 mg/m² endovenosa por semana, por seis semanas, iniciando-se no primeiro dia da RT externa, seguida de braquiterapia. Essa escolha se baseia nos dados de cinco ensaios clínicos randomizados.[35,48,51] Em jovens, sem comorbidades e que não vão ser submetidos a um tratamento radioterápico com campo extenso, pode-se indicar o uso de cisplatina 40 mg/m² semanal, associada à gencitabina 125 mg/m² EV semanal, por seis semanas. Após, realizar braquiterapia, seguida de dois ciclos adicionais de cisplatina 50 mg/m² no D1 e

gencitabina 1000 mg/m² EV nos D1 e D8, a cada 21 dias. As toxicidades graus 3 e 4, no entanto, foram duas vezes mais incidentes no grupo de tratamento concomitante/adjuvante (86,5% vs. 46,3%; p < 0,001).[52] No caso de contraindicação ao uso de cisplatina, deve-se individualizar a conduta. Pode-se recomendar carboplatina na dose de 100 mg/m² semanal durante a RT foi comparada com cisplatina 40 mg/m², sem diferença estatisticamente significativa nas taxas de recorrência, sendo também uma opção.[53-55] Doença persistente ou recorrente Doença persistente ou recidivas locorregionais podem receber tratamento de resgate com potencial de cura. O tratamento depende muito da terapia primária que foi utilizada e da localização da recorrência. As pessoas que persistem com doença após o término do tratamento combinado de QT e RT ou RT exclusiva podem ser candidatas a resgate cirúrgico, caso a doença persistente seja pélvica central. Nesse caso, o procedimento recomendado seria a exenteração pélvica. Caso a doença seja não central ou a pessoa não seja candidata a tratamento cirúrgico, deve ser tratada como doença metastática.56 As pessoas que apresentam recorrências locorregionais que não foram submetidas à RT previamente ou que apresentam recorrências em área não irradiada podem ser tratadas com RT com ou sem QT, seguida de braquiterapia. As pessoas que apresentam recidiva em região pélvica central podem ser candidatas à exenteração pélvica.

- Doença metastática

Pacientes que apresentam doença metastática à distância, estádio IVB, geralmente são tratadas com QT baseada em platina. Um estudo de fase III, GOG 204, comparou quatro esquemas de doublet de platina paclitaxel 135 mg/m², em 24 horas, no D1, e cisplatina 50 mg/m² no D2; vinorelbina 30 mg/m² nos D1 e D8 e cisplatina 50 mg/m² no D1; gencitabina 1000 mg/m² nos D1 e D8 e cisplatina 50 mg/m² no D1; todos repetidos a cada três semanas.59 Embora não tenha havido diferença em relação à sobrevida global entre os braços, a combinação de paclitaxel com cisplatina apresentou tendência a maior tempo livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida. Pacientes não candidatas a tratamento com dois fármacos, por comorbidades ou por baixo performance status, podem utilizar QT com agentes únicos como cisplatina 50 mg/m² EV no D1, a cada três semanas, caso não haja exposição prévia, exceto se usada como radiossensibilizante.[60-66]

PALIAÇÃO

Algumas pacientes, devido à extensão local e apresentação clínica da doença, podem apresentar urgência oncológica por sangramento tumoral recorrente, com necessidade de hemotransfusões de repetição. A RT apresenta resultados significativos na paliação de sangramento pélvico em esquemas rápidos como cinco frações de 4 Gy e

10 frações de 3 Gy com teleterapia. Mesmo em pacientes metastáticas, a RT pode ser benéfica em relação à qualidade de vida, pelo alívio de sangramento, dor ou outros sintomas relacionados à condição local da doença. A escolha do esquema deve ser baseada na expectativa de vida dessas pacientes, uma vez que esquemas com doses por fração elevadas aumentam o risco de complicações a longo prazo.

Pacientes com baixa performance e expectativa de vida menor que seis meses a um ano podem ser submetidas à fração única de 10 Gy, repetida até duas vezes, com intervalo mínimo de três a quatro semanas entre as frações. Fração única de 8Gy também pode ser utilizada, com menores taxas de toxicidade.[67-76]

GESTAÇÃO

A coleta do colpocitologia para pesquisa oncótica faz parte do pré-natal. O diagnóstico de câncer de colo de útero na gestante é uma entidade rara, presente em até 1% das gestações, mas de difícil manejo terapêutico. Caso o diagnóstico seja de uma doença pré-invasiva, desde que haja um segmento adequado, é possível aguardar o parto para o tratamento definitivo.

Para os demais estádios, o tratamento e o prognóstico são semelhantes aos da mulher não gestante. Entretanto, deve-se considerar não apenas o estadiamento, mas também a idade gestacional, viabilidade do feto, escolha da via de parto, performance materna e desejo dos pais. O abortamento para fetos até 24 semanas deve ser considerado como alternativa à maturação fetal e parto. Além das indicações obstétricas, a via de parto vaginal pode ser considerada para pacientes com estádios iniciais, sem piora do prognóstico. O parto deve ser seguido dehisterectomia com linfadenectomia, quando indicadas.

A QT neoadjuvante baseada em cisplatina, associada ou não a paclitaxel ou vincristina, pode ser considerada a fim de se aguardar a viabilidade fetal com maior segurança.[77,78]

8.3.1 Fármaco(s)

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS PADRONIZADOS NA SES/DF - REME*:

CÓDIGO REME- DF	**MEDICAMENTO (nome, apresentação)**	**LOCAL DE DISPENSAÇÃO (nível de atenção)**
90944	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	Uso Hospitalar
90811	carboplatina injetável 450 mg frasco - ampola	Uso Hospitalar
25337	paclitaxel solução injetável 6 mg/mL frasco-ampola 50 mL	Uso Hospitalar
90781	gencitabina (cloridrato) pó liofilizado p/ solução injetável 1000 mg frasco-ampola	Uso Hospitalar
90764	vinorelbina (tartarato) solução injetável 50 mg frasco-ampola	Uso Hospitalar

Obs: Os medicamentos listados apresentam risco na gravidez D

8.3.2 Esquemas de Administração

Esquema de tratamento	Indicação	Fármaco	Dose	Posologia
Cisplatina concomitante a RT	Tratamento adjuvante para alto risco de recorrência	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	40 mg/m²	Semanal, iniciando no D1 da RT, por seis semanas
	Tumores localmente avançados	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	40 mg/m²	Semanal, iniciando no D1 da RT, por seis semanas
Cisplatina + paclitaxel	Doença metastásica	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	50 mg/ m²	Início D1, dose a cada 21 dias, de 6 a 8 meses ou até progressão de doença
		paclitaxel solução injetável 6 mg/mL frasco-ampola 50 mL	175 mg/m²	
Carboplatina + paclitaxel	Doença metastásica	carboplatina injetável 450 mg frasco- ampola	AUC* 51	Início D1, dose a cada 21 dias, de 6 a 8 meses ou até progressão de doença
		paclitaxel solução injetável 6 mg/mL frasco-ampola 50 mL	175 mg/m²	
Cisplatina + Gencitabina	Tumores localmente avançados	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	40 mg/m²	Semanal, por 6 semanas (pré-braquiterapia)
		gencitabina (cloridrato) pó liofilizado p/ solução injetável 1000 mg frasco-ampola	125 mg/m²	
		cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	50 mg/m²	Início D1, dose a cada 21 dias, por por 2 ciclos (pós braquiterapia)
		gencitabina (cloridrato) pó liofilizado p/ solução injetável 1000 mg frasco-ampola	1000 mg/m²	D1 e D8, dose a cada 21 dias, por por 2 ciclos (pós braquiterapia)
Cisplatina + Vinorelbine	Doença metastática	cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola	50 mg/m²	Início D1, dose a cada 21 dias, de 6 a 8 ciclos ou durante a RT (pós - braquiterapia)
		vinorelbina (tartarato) solução injetável 50 mg frasco-ampola	30 mg/m² dias,	D1 e D8, dose a cada 21dias, de 6 a 8 ciclos ou durante a RT (pós-braquiterapia)

*AUC: Determinação da área sobre a curva (AUC): Dose de Carboplatina (mg) = (25 + Clearance ml/min) x AUC

Os esquemas de pré-medicação, a ordem de infusão recomendada e os regimes que possuam uma ordem de infusão específica serão definidos pela equipe médica e farmacêutica de cada unidade hospitalar, de acordo com o protocolo específico.

Medicamentos padronizados para essa finalidade: ondansentrona, dexametasona, metilprednisolona, haloperidol, metoclopramida, prometazina, difenidramina, escopolamina, atropina, olanzapina, dexclorfeniramina e cimetidina.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia ou quimioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events {CTCAE} Versão 4) 79 ou intolerância considerada grave devem ter adose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2.

Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente.

Os protocolos usados e contraindicados para gestantes e lactantes, serão recomendados conforme classificação de risco em bula medicamentosa.

Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

9- Benefícios Esperados

Os benefícios relacionados ao tratamento são maiores para sobrevida livre de doença, em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 10 anos, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro como desenvolvimento de novos fármacos.

10- Monitorização

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados, os parâmetros laboratoriais que podem indicar um ajuste de dose, como marcadores renais, hepáticos ou hematológicos, devem ser checados de acordo com cada antineoplásico, conforme bula medicamentosa.

Os exames de imagem com tomografias ou PET-CT para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença, devem ser realizados a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Pacientes em estágio IIb-IVa devem realizar exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Em seguida anual. Citologia cervico vaginal anual.

Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é preconizado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico.

Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. Para ter acesso ao TER de cada medicamento: https://www.saude.df.gov.br/medicamentos-oncologicos.

Atualmente, os seguintes procedimentos estão incluídos na SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS):

- 02.01.01.066-6 - Biopsia Do Colo Uterino
- 02.01.02.003-3 - Coleta De Material Do Colo De Útero Para Exame Citopatológico
- 02.03.02.002-2 - Exame Anatomo-Patologico Do Colo Uterino -Peca Cirúrgica
- 02.03.02.008-1 - Exame Anatomo-Patologico Do Colo Uterino –Biopsia
- 03.04.02.018-4 - Quimioterapia Do Carcinoma Epidermóide /
- Adenocarcinoma Do Colo Ou Do Corpo Uterino Avançado
- 03.09.03.004-8 - Criocauterizacao / Eletrocoagulacao De Colo De Utero
- 04.09.06.008-9 - Excisão Tipo I Do Colo Uterino
- 04.09.06.030-5 - Excisão Tipo 2 Do Colo Uterino
- 04.09.06.003-8 - Excisão Tipo 3 Do Colo Uterino
- 04.09.06.001-1 - Cerclagem De Colo Do Utero

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Doentes com diagnóstico de câncer de colo de útero devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Para acompanhar o andamento do protocolo, as ferramentas utilizadas pela ASCCAN consistem na avaliação da sobrevida global dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida..

14- Referências Bibliográficas

1. https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios2022.

2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.

3. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007;120(4):885-91.

4. Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F. Risk factors for cervical cancer by histology. Gynecol Oncol. 1993;51(3):301-6.

5. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. BMC Cancer. 2007;7:164.

6. Int J Gynaecol Obstet 143:22, 2018.

7. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol.1995;86(1):43-50.

8. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG183 Intergroup Study. J Clin Oncol. 2006;24(36):5687-94.

9. Pannu HK, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of cervical cancer: spectrum of disease. Radiographics. 2001;21(5):1155-68.

10. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. CancerImaging. 2008;8:146-55.

11. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):97-8.

12. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol Oncol. 2002;87(1):129-32.

13. Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2005;27:425-33.

14. Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. Gynecol Oncol. 2015;139(2):377-84.

15. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJ, van den Akker PA, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2016;123(1):59-66.

16. Oliveira CA, Russomano FB, Gomes Junior SC, Correa Fde M. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina.2012;130(2):119-25.

17. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and- treat strategies to prevent cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2016;132(3):252-8.

18. Santesso N, Schunemann H, Blumenthal P, De Vuyst H, Gage J, Garcia F, et al. World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2012;118(2):97-102.

19. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. Jama. 2002;287(16):2120-9.

20. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England). 2006;367(9509):489-98.

21. Ogino I, Kitamura T, Okajima H, Matsubara S. High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;40(4):881-7.

22. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. Obstetrics and gynecology. 2014;123(6):1339-43.

23. Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility- sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol. 2007;107(2):316-9.

24. van Hanegem N, Barroilhet LM, Nucci MR, Bernstein M, Feldman S. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol. 2012;124(1):72-7.

25. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary

therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(5):485 e1-9.

26. Kim YB, Kim YT, Cho NH, Koom WS, Kim S, Kim SW, et al. High-dose-rate intracavitary radiotherapy in the management of cervical intraepithelial neoplasia 3 and carcinoma in situ presenting with poor histologic factors after undergoing excisional procedures. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):e19-22.

27. Kimmig R, Ind T. Minimally invasive surgery for cervical cancer: consequences fortreatment after LACC Study. Journal of gynecologic oncology. 2018;29(4):e75.

28. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio S, et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(6):513-6.

29. Spoozak L, Lewin SN, BurkeWM, Deutsch I, Sun X, HerzogTJ, et al. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1):80.e1-6.

30. 30. Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2007;107(3):424-30.

31. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma ofthe cervix: stage IA and carcinoma in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(2):375-8.

32. Bai H, Yuan F, Wang H, Chen J, Cui Q, Shen K. The potential for less radical surgery in women with stage IA2-IB1 cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2015;130(3):235-40.

33. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol. 2011;121(2):290-7.

34. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077):535-40.

35. 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.

36. Haque W, Verma V, Fakhreddine M, Hatch S, Butler EB, Teh BS. Addition of chemotherapy to definitive radiotherapy for IB1 and IIA1 cervical cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. Gynecol Oncol. 2017;144(1):28-33.

37. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al.;

Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group.Gynecol Oncol. 2003;89(3):343-53.

38. George EM, Tergas AI, Ananth CV, Burke WM, Lewin SN, Prendergast E, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. Gynecol Oncol. 2014;134(1):36-41.

39. Hata M, Koike I, Miyagi E, Numazaki R, Asai-Sato M, Kasuya T, et al. Radiation therapy for very elderly patients aged 80 years and older with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Am J Clin Oncol. 2017;40(2):178-182.

40. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.

41. Grisaru DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, et al. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. Cancer. 2003;97(8):1904-8.

42. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. Gynecol Oncol. 1999;75(3):328-33.

43. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients withstage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999;73(2):177-83.

44. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(5):CD007583.

45. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly 5-FU and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;108(1):195-200.

46. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. Ann Oncol. 2012;23(9):2259-64.

47. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation

for high- risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol. 2004;22(5): 872-80.

48. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999;340(15):1154-61.

49. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of 5-FU plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17(5):1339-48.

50. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al.; Gynecologic Oncology Group. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(19):2804-10.

51. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin andradiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678-85.

52. Domingo E, Lorvidhaya V, de Los Reyes R, Syortin T, Kamnerdsupaphon P, Lertbutsayanukul C, et al. Capecitabine-based chemoradiotherapy with adjuvant capecitabine for locally advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: phase II results.Oncologist. 2009;14(8):828-34.

53. Higgins R, Bussey M, Naumann W, Hall J, Tait D, Haake M. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(2):205.e1-5.

54. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin- based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. Oncologist. 2013;18(7):843-9.

55. Tewari ST, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-43.

56. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al.Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial

JCOG0505. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(19):2129-35.

57. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014;133(1):117-23.

58. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009;27(28):4649-55.

59. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, DiSaia PJ, Hatch KD, Given FT Jr, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1989;7(10):1462-8.

60. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, Downey G, Greenberg H, Dakhil SR, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs. 1997;8(7):657-61.

61. Muggia FM, Blessing JA, Method M, Miller DS, Johnson GA, Lee RB, et al.; Gynecologic Oncology Group study. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(2):639-43.

62. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, Osborne R, Rankin EM, Silverstone AC, etal. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18(3):280-3.

63. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 1997;15(2):625-31.

64. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treatedpatients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2005;96(1):103-7.

65. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO; Gynecologic Oncology Group. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2008;110(1):65-70.

66. Bjurberg M, Beskow C, Kannisto P, Lindahl G. [Cervical cancer is a clinical challenge]. Lakartidningen. 2015;112.

67. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions forcontrolling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. The Cochrane

database of systematic reviews. 2015(5):Cd011000.

68. Errachdi A, Asabbane A, Nkoua Epala B, Hemmich M, Kabbali N, Kebdani T, et al. [Advanced cervical cancer: Evolutionary and prognostic. Moroccan experience]. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2014;43(10 Pt 1):e257-64.

69. Kim DH, Lee JH, Ki YK, Nam JH, Kim WT, Jeon HS, et al. Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. Radiation oncology journal. 2013;31(4):216-21.

70. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. Journal of gynecologic oncology. 2016;27(4):e43.

71. Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, Yokoi T, Okazawa M, Sasano T, et al. Reirradiation using high- dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent cervical cancer: a single institutional experience. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(1):141-8.

72. Oaknin A, Diaz de Corcuera I, Rodriguez-Freixinos V, Rivera F, del Campo JM. SEOM guidelines for cervical cancer. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.2012;14(7):516-9.

73. Shrivastava SK, Mahantshetty U, Narayan K. Principles of radiation therapy in low-resource and well-developed settings, with particular reference to cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2012;119 Suppl 2:S155-9. 75.

74. Simonsen M, Pereira T, Webber RJ, Tsunoda AT, dos Reis R, Fregnani JH. [Recurrent cervical cancer: symptoms at diagnosisare related to a worse prognosis?]. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. 2014;36(12):569-74.

75. van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;98(3):287-91.

76. Ilancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;33:102-7.

77. Han SN, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnantwomen: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2013;5(4):211-9

78. Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [cited:10/10/2012]; Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE.

SIGLÁRIO DO PROTOCOLO

AJCC - American Joint Committee on Cancer Classificação Estatística
BATD - braquiterapia de alta taxa de dose
CID-10 – Código Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events.
ESTADIAMENTO TNM – TUMOR, LINFONODOS, METÁSTASES A DISTANCIA.
FDG/PET - tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose
FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV - papilomavírus humano
NIC – Neoplasia intraepitelial Cervical
TNM – T: a extensão do tumor primário; N: a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; M: a ausência ou presença de metástase à distância.