

Carcinoma avançado do colo do útero: tratamento inicial pela quimioterapia

JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE¹, HEITOR RICARDO COSISKI MARANA², MARIA ANGELES S. L. VELLUDO³, SÉRGIO BIGHETTI⁴

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Resumo

Utilizamos a quimioterapia como tratamento inicial do carcinoma avançado do colo do útero em 40 pacientes, nos estádios IIa, IIb e IIIb a fim de aumentar a eficácia da radioterapia e torná-los operáveis. As drogas utilizadas foram cisplatina (80-100 mg/m²/ciclo) e bleomicina (15 mg/ciclo), seguidas de radioterapia e cirurgia quando localmente possível. Foram operadas 21 pacientes (12 Wertheim-Meigs e nove pan-histerectomias). Em oito peças cirúrgicas (21,7%) não foi encontrada neoplasia residual. Quanto aos gânglios pélvicos, 83,3% dos casos submetidos a linfadenectomia não apresentavam metástases. Dos tumores operáveis, 85,7% eram exofíticos e três endofíticos (19,3%) e entre estes últimos houve dois óbitos e uma recidiva em cúpula vaginal. Nós concluímos que a associação da quimioterapia à radioterapia é efetiva em tornar operável mais da metade dos casos de tumores avançados do colo do útero. Os tumores exofíticos relacionam-se com melhor prognóstico em termos de resposta clínica e sobrevida livre de doença, e que possivelmente a quimioterapia diminui a porcentagem de pacientes com gânglios pélvicos metastáticos.

Unitermos: quimioterapia e carcinoma do colo do útero; carcinoma do colo do útero; carcinoma avançado do colo do útero; tratamento neoadjuvante

Introdução

O câncer invasor do colo do útero é uma das causas de morte mais freqüentes na população feminina da América Latina e Caribe. No Brasil, as taxas anuais de incidência do câncer cérvico-uterino estão em torno de 100/100.000 mulheres. São mulheres jovens, que se encontram na fase mais ativa de suas vidas e são em grande parte proveniente de nível sócio-econômico baixo, o que vem agravar ainda mais o problema social [1].

Os casos avançados de carcinoma do colo uterino totalizam em torno de 50% das pacientes [2], e no Brasil equivalem em 23,7% dos cânceres femininos [3]. A necessidade de internação e terapêutica armada requer grande empenho dos profissionais de saúde e altos custos.

O tratamento exclusivo pela radioterapia, único recurso para os casos não operáveis, tem apresentado resultados pobres, com taxas de sobrevida de 41% aos oito anos e índices de complicações de até 25,5% [4].

Os resultados pioneiros favoráveis apresentados por Friedlander [5] para a quimioterapia neoadjuvante foram posteriormente confirmados por outros autores [6, 7, 8, 9].

As finalidades da quimioterapia neoadjuvante são: aumentar a eficácia da radioterapia por diminuição do volume e extensão tumorais, e melhora do nível de oxigenação [2]; tornar possível a cirurgia com finalidade curativa e também tratar a patologia extrapélvica fora dos campos de irradiação, com menor taxa de complicações [10].

Em nosso serviço, desde julho de 1989, desenvolvemos protocolo de tratamento para carcinoma avançado do colo uterino, que inclui quimioterapia seguida de radioterapia e ainda cirurgia quando localmente possível.

Este trabalho é a análise prospectiva dos resultados deste protocolo quanto à resposta locoregional imediata à quimioterapia neoadjuvante e intervalo livre de doença.

¹Professor Doutor; ²Pós-Graduando; ³Professora Doutora; ⁴Professor Associado. Endereço do autor para correspondência: Avenida Bandeirantes, 1000 - Ribeirão Preto - SP - CEP 14049-900

Material e Métodos

Critérios de inclusão

Entre julho de 1989 e julho de 1993 foram admitidos no estudo 40 casos de carcinoma do colo uterino, localmente avançado sem tratamento prévio. As características clínicas do grupo estão expressas na Tabela 1. A confirmação diagnóstica foi feita por biópsia prévia do tumor, resultando em 31 carcinomas epidermóides (incluindo dois carcinomas de grandes células e um de pequenas células); nove adenocarcinomas (sendo três do tipo "glassy cells"). Quanto à diferenciação, 10 eram bem diferenciados, 22 moderadamente e oito pouco diferenciados. O estadiamento seguiu regras da FIGO de 1988, utilizando exame clínico (consenso de pelo menos dois profissionais da área na mesma consulta), cistoscopia, retossigmoidoscopia e urografia excretora. Casos excepcionais foram submetidos a tomografia computadorizada [12] ou ultra-sonografia transretal para seguimento da resposta ao tratamento.

Tabela 1. Características clínicas e distribuição por estádios.

• Média de idade (anos)	46,25
Variação	27-63
• Estadiamento FIGO	
IIa	4
IIb	22
IIIb	14

Foram excluídos desse protocolo os casos em que houvesse idade avançada, doença terminal, função renal comprometida ou as que se apresentassem com índice de desempenho funcional (performance status) maior que 2 da escala de Oken e cols., 1982.

Regime de tratamento

As drogas utilizadas no tratamento foram a bleomicina na dose de 15 mg/ciclo, seguida da infusão de cisplatina na dose de 80 ou 100 mg/m²/ciclo divididos em dois dias. Os ciclos foram repetidos a cada 28 dias, num total de três ciclos. Previamente a cada ciclo era feita avaliação hematológica com contagem de glóbulos brancos (> 4.000/mm³), hemoglobina (> 10 mg%) e plaquetas (> 130.000/mm³); função hepática (bilirrubinas totais e frações, TGO e TGP) e função renal (creatinina e *clearance* de creatinina). Fazia-se hidratação prévia com solução salina isotônica e indução da diurese (> 120 ml/H) durante a infusão de cisplatina utilizando solução de manitol a 20% e diuréticos furosemídicos. Como antiemético usava-se

metoclopramida e lorazepam, mantendo-se a prescrição por cinco dias após o término de cada ciclo.

Trinta e duas pacientes completaram três ciclos de QT, seis pacientes completaram dois ciclos e dois pacientes um único ciclo de QT. Houve três desistências, sendo que uma, com alteração da função renal, foi excluída do programa. Um total de 109 ciclos de QT foi realizado (média de 2,7/paciente).

Após três semanas do último ciclo de QT iniciava-se a radioterapia externa com acelerado linear de 12 MeV, utilizando técnica de dois campos opostos, com limite superior na junção L₅-S₁ e área de 15 x 15 cm. A dose era de 200 cGy/dia num total de 5.000 cGy, após o que seguia-se a césio-moldagem, chegando a 4.000 cGy no ponto A.

Na avaliação clínica pós-radioterapia eram verificadas as condições de operabilidade e o tipo de cirurgia adequada, a qual era executada imediatamente após o fim da césio-moldagem ou seis semanas mais tarde, visando diminuir a morbidade cirúrgica.

Das 40 pacientes, 21 tornaram-se operáveis, sendo submetidas a 12 cirurgias de Wertheim-Meigs e nove pan-histerectomias. Destas, 18 apresentaram tumores exofíticos (85,7%) e apenas três, tumores endofíticos (14,3%).

Tabela 2. Classificação das respostas à quimioterapia (ver critérios em "Avaliações da Resposta").

Boa resposta	21	(56,8%)
Estabilização	12	(32,4%)
Progressão	4	(10,8%)
Total	37	(100%)

*Obs: três desistências.

Avaliação da resposta

A resposta local foi monitorizada clinicamente sempre pelo mesmo observador durante o tratamento, com ênfase na avaliação de parâmetros e extensão vaginal. Em alguns casos (60%) foi possível a avaliação do volume pela ultra-sonografia.

As respostas foram classificadas como completa (RC), na ausência de neoplasia confirmada histologicamente, resposta parcial (RP) quando houve regressão maior que 50%, tornando-se operável; sem alterações (SR), quando não houve resposta, ou ocorreu progressão tumoral, estes últimos considerados como falha terapêutica. Na avaliação apenas da resposta à quimioterapia consideramos boa resposta a conversão para operável.

Resultados

O seguimento dessas pacientes tem em média 22 meses, variando de 5 a 36 meses pós-QT.

As complicações resultantes da terapêutica completa (QT + RT + CIR) são vistas na Tabela 3, onde não estão representados os tumores primariamente endofíticos que apresentaram uma recidiva em cúpula, com 14 meses de seguimento, que foi criocauterizada, e dois óbitos com 17 e 19 meses.

Tabela 3. Complicações da terapêutica associada (QT + RT + CIR).

Sem complicações	13	72,3%
Estenose ureteral	2	11,2
Estenose vaginal	1	5,5
Fístula véscico-vaginal	1	5,5
Hérnia incisional	1	5,5

O resultado da análise histopatológica das peças cirúrgicas está na Tabela 4. Não havia neoplasia em oito casos. Nos 13 casos com tumor residual havia margem livre de doença.

Tabela 4. Resultados da terapêutica associada em 21 casos operados (estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas).

• Peças cirúrgicas	(n = 21)	
Ausência de neoplasia	8	(38,1%)
Com neoplasia residual	13	(61,9%)
• Gânglios pélvicos	(n = 12)	
Ausência de neoplasia	10	(83,3%)
Com neoplasia residual	2	(16,7%)

Discussão

A despeito dos programas de prevenção e detecção precoce dos carcinomas do colo do útero, através de colpocitologia e colposcopia, a incidência desta patologia se mantém elevada nos países em desenvolvimento, atingindo cifras de 100/100.000 mulheres [1]. Na metade dessas pacientes o carcinoma do colo se apresenta clinicamente avançado [2], atingindo no Brasil valores de 23,7% de todos os cânceres femininos [3]. As pacientes acometidas dessa patologia são geralmente jovens, em idade reprodutiva e produtivas, provenientes de classes sociais inferiores, caracterizando, assim, grave problema social, econômico e de saúde pública.

Os tratamentos rotineiramente utilizados são a cirurgia, quando possível de ser executada, ou radioterapia, e dados da FIGO [88] mostram que considerando estágio por estágio o prognóstico das pacientes com câncer de colo não melhorou nas últimas décadas [11].

A radioterapia é efetiva no tratamento local em torno de 41% dos casos, mas não cumpre o papel de esterilizar possíveis metástases fora do campo de aplicação, e em casos avançados, onde o paramétrio é envolvido bilateralmente até o plano ósseo, sua efetividade cai a apenas 15%. Secundariamente a esse tipo de terapêutica decorrem complicações como estenose vaginal (22,5%), proctites (21,5%), cistites (13,5%) e fístulas 4%, que agravam a qualidade de vida [4].

Nesse universo representado pelo grave problema social, econômico e de saúde pública que representa o carcinoma avançado do colo uterino, e da pequena efetividade da terapêutica disponível, iniciaram os trabalhos pioneiros de Friedlander (1983), com emprego de quimioterapia neoadjuvante desta patologia, já que bons resultados estavam sendo relatados com quimioterapia neoadjuvante em outros tumores sólidos: sarcoma osteogênico [14]; carcinoma de cabeça e pescoço [15]; câncer de mama [16] e carcinoma de esôfago [17].

Os esquemas de quimioterapia empregados com bons resultados utilizaram como droga base a cisplatina associada a uma outra droga; já que a cisplatina isoladamente não produziu bons resultados [2, 6, 7, 8, 9] e a utilização de mais de uma droga associada não melhora a resposta [7], encarecendo a terapêutica. O esquema de dose ótima da cisplatina foi estabelecido por Bonomi (1985), com 50 mg/m²/ciclo. E a utilização da bleomicina como droga associada foi introduzida por Bloch et al. (1984) e Daghestani et al. (1983).

Os nossos resultados sugerem que a utilização desse esquema terapêutico quimioterápico para pacientes com carcinoma avançado do colo do útero é vantajoso. As taxas de boa resposta clínica (56,8%) e histopatológica completa (oito em 37 pacientes, 21,7%) indicam sua eficiência. Estes resultados estão em concordância com a literatura, que apresenta resultados variando de 32 a 82% e de 8 a 33%, respectivamente [10].

A quimioterapia tornou operável (56,8%) do grupo, sendo a maioria tumores primariamente exofíticos (85,7%). Os tumores endofíticos, a par de terem pior resposta, mostraram recidivas precoces, em todas as pacientes, levando ao óbito duas das três pacientes desse grupo.

A avaliação linfonodal pôde ser feita em 12 das 21 pacientes operadas, as quais foram submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs, onde encontramos uma positividade de apenas 16,7%, bem abaixo do esperado para os estádios avançados (IIa, IIb e IIIb) que varia de 43 a 100% [21]. Como a avaliação linfonodal tem uma relação estreita com prognóstico do colo [8] e a quimioterapia parece diminuir a positividade desses linfonodos, talvez possamos contar com intervalo livre de doença e sobrevida melhores nas pacientes que respondem à QT. Um seguimento mais longo e novos estudos são necessários para confirmar essa hipótese. Russel et al.

com um grupo de 25 pacientes portadores de carcinoma do colo do útero, tratados com radioterapia e cirurgia, apresentou um seguimento variando de 10 a 120 meses, nas quais as recidivas tumorais ocorreram todas entre um e sete meses, com média de quatro meses. Essa observação dá suporte à validade de resultados obtidos com curto período de seguimento, como o nosso, de 22 meses em média.

Apesar de 13 pacientes apresentarem tumor residual na peça, as margens da ressecção cirúrgica eram livres de doença e nenhuma terapêutica complementar foi necessária. Houve apenas uma recidiva local que foi tratada com criocauterização. Dados semelhantes de Russel et al., onde obtiveram três recidivas em oito pacientes, nessa mesma condição, reforçam o bom significado prognóstico deste achado histológico.

Acreditamos que a complementação cirúrgica é fundamental para as pacientes com carcinoma de colo avançado, tratados inicialmente com a quimioterapia. Souhami e cols. (1991) observaram apenas 21% de sobrevida aos três anos, em um grupo de pacientes no estágio IIIb tratadas com quimio e radioterapia, enquanto autores que incluíram a cirurgia no tratamento obtêm taxas melhores, como Panici et al. (1988), que alcançaram 43% das pacientes livres de doença nos estádios III e IV.

A repopulação tumoral por clones celulares de crescimento rápido, descrita nos carcinomas de próstata e de cabeça e pescoço, inicia-se por volta da quarta semana da radioterapia [23]. Como resultado da morte das células sensíveis, linhagens resistentes, até então não dominantes, proliferam e tornam a neoplasia de difícil controle clínico. Este problema pode ser minorado pela quimioterapia que, juntamente com a cirurgia, parece ser responsável pelas melhores taxas de sobrevida e intervalo livre de doença [24].

Concluimos que a associação da quimioterapia à radioterapia é efetiva em tornar operável mais da metade dos casos de tumores do colo uterino localmente avançado. Os tumores exofíticos relacionam-se com melhor prognóstico em termos de resposta ao tratamento e sobrevida livre de doença, e que possivelmente a quimioterapia melhora os índices de gânglios pélvicos sem metástase.

Summary

A new approach to the treatment of advanced cervical carcinoma was utilized in order to make patients operable. Forty patients in stages IIa, IIb and IIIb of the disease were initially treated with chemotherapy (cisplatinum 80-100/m²/cycle and bleomycin 15 mg/cycle) followed by radiotherapy. After combined treatment, 21 patients could be operated upon (12 Wertheim Meigs and nine pan-hysterectomies), without further complications. 85.7% of the operated tumors were exophytic, and only 19.3% endophytic. No residual tumors were found in eight patients (21.7% of the cases). Samples

obtained by pelvic lymphadenectomy revealed a low percentage of nodular metastasis (16.7%). Two patients who died and one who had a recurrence on the vaginal fornix were from the endophytic group. We conclude that combined chemotherapy and radiotherapy were effective in rendering more than half the patients susceptible to surgery. Exophytic tumors had the best prognosis in terms of clinical response and disease-free survival. Chemotherapy probably reduced the percentage of pelvic node metastasis.

Key words: *chemotherapy and carcinoma of the cervix; carcinoma of the cervix; advanced carcinoma of the cervix; neoadjuvant treatment*

Referências Bibliográficas

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Manual de Normas e Procedimentos para Controle do Câncer Cérvico-uterino 1985; O.P.A. n° 6 pp. 9-14.
2. SOUHAMI L, GIL RA, ALLAN SE et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage III-b carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-977.
3. BRUMINI R. Câncer Brasil, Dados Histopatológicos, Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
4. SOUHAMI L, MELO JAC, PAREJA G. The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 262-267.
5. FRIEDLANDER ML, KEYE SB, SULLIVAN A et al. Cervical carcinoma: A drug responsive tumor - experience with combined cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Therapy Gynecol Oncol* 1983; 16: 275-281.
6. KIM DS, MOON H, HWANG YY, CHO SH. Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib, IIa, and IIb with Bulkey tumor. *Gynecol Oncol* 1988; 29(3): 321-332.
7. KUCHNLE H, MEERPOHL HG, EIERMANN W, ACHTERRATH W. Neoadjuvant therapy for cervical cancer. *Sem Oncol* 1992; 19 (suppl.) 1: 94-98.
8. PANICI PB, SCAMBIA G, GREGGI S, DI ROBERTO P, BAIOCCHI G, MANCUSO S. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma. A pilot study. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3): 344-348.
9. RUSTIN GJS, NEWLANDS ES, SOUTHGATT BM, SINGER A. Cisplatin, vincristine, methotrexate and bleomycin (POMB) as initial or palliative chemotherapy for carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 1204-1211.
10. JONES WB. New approaches to high-risk cervical cancer. *Advanced. Cervical Cancer. Cancer* 1993; 71 (Suppl.): 1451-1459.
11. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. Report on the results of treatment in gynecological cancer. FIGO 1988; 20: 29-71.
12. VERA R. Reflections on the management of cancer cervix in developing countries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 953-955.
13. OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, HORTON J, DAVIS TE, McFADDEN ET, CARBONE PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
14. ROSENG, CAPARROS, HUVOS AG, KOSLOFF C, NIREMBERG A, CACUIO A et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based

- on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1987; 49: 1122-1230.
15. VICK W, WALSH JW, WHEELLOCK JB, BRUMER WH. CT of the normal and abnormal parametria in cervical cancer. *Am J Roentgen* 1984; 143: 597-603.
 16. BONADONNA G, VALAGUSSA P, ROSSI A, TANCINI G, BRAMBELLA C, ZAMBETTI M et al. (1985). Ten years experience with CMF based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 95-115.
 17. KELSENDP, MINSKEY B, SMITH M, BEITHER J, NIEDJWLECKI D, CHAPMAND et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *Clin Oncol* 1990; 8: 1352-1361.
 18. BONOMI P, BLESSING JA, STEHMAN FB, DISAIA PJ, WALTON L, MAJOR FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecological Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-1085.
 19. BLOCH B, NELCP, KRIELA, ATADJ, GOLBERG G. Combination chemotherapy with cisplatin and bleomycin in advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 891-893.
 20. DAGHESTANI AN, HAKES TB, LYNCH G, LEWIS JL Jr. Cervix carcinoma treatment with combination cisplatin and bleomycin. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 334-339.
 21. SOUEN JS. Câncer do colo uterino. Tratamento e prognóstico. In: Halbe H. 1ª ed. *Tratado de Ginecologia*. Halbe H 1989: 1526-1531.
 22. RUSSEL AH, BURT AR, EK M et al. Adjunctive hysterectomy following radiation therapy for bulky carcinoma of the uterine cervix: prognostic implications of tumor persistence. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 200-225.
 23. WHEELER JA, ZAGARS GK, AYALA AG. Dedifferentiation of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Cancer* 1993; 71: 3783-3787.
 24. VOKES EE, SCHILSKY RL, WEICHSELBAUM RR, KOZLOFF MF, PANJE WR. Induction chemotherapy with cisplatin fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 241-247.