Capítulo 21

# CÂNCER DO COLO UTERINO

Adriana Castelo Caracas de Moura
Heloisa de Andrade Carvalho
Vinícius de Carvalho Gico
Viviane Rezende de oliveira
Gustavo de Castro Gouveia
Amário Pires de Barros Júnior

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o quarto câncer mais frequente entre as mulheres. No ano de 2012, a estimativa foi de aproximadamente 528 mil novos casos e 266 mil mortes decorrentes desse câncer em todo o mundo, representando 7,5% de todas as mortes por câncer feminino. A grande maioria dos casos ocorre nas regiões menos desenvolvidas, como África Oriental e Central e América Latina.[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 são: múltiplos parceiros sexuais, primeira relação sexual precoce, tabagismo, história de uma doença sexualmente transmissível, aumento da paridade, uso prolongado de anticoncepcionais orais, 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 70% a 80% dos cânceres cervicais e os adenocarcinomas, 10% a 15%.[5]

## EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

O câncer de colo de útero é o terceiro câncer mais frequente e a quarta causa de morte por câncer nas mulheres no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca). As estimativas para o biênio é de 16.370 casos novos e com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres.[6] Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na região Norte

(25,62/100 mil), o segundo mais incidente nas regiões Centro-Oeste (18,32/100 mil) e Nordeste (20,47/100 mil), o quarto mais incidente na região Sudeste (9,97/100 mil) e região Sul (14,07/100 mil).[6]

## ESTADIAMENTO

O estadiamento preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) conta com a realização de exames de mais 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 (TC) é útil para a detecção de linfonodomegalia ou extensão da doença além do colo do útero.[8] A ressonância magnética (RM) é utilizada principalmente para avaliação das características do tumor e extensão local. Em relação a TC, a RM fornece uma avaliação melhor do tamanho do tumor, invasão estromal e extensão local e regional.[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.

**T – Tumor primário**[1,11]

| TNM | FIGO | |
|---|---|---|
| Categorias | Estádios | |
| TX | | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | 0 | Carcinoma *in situ* (carcinoma pré-invasor) |
| T1 | I | Carcinoma da cérvice confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada) |
| T1a | IA | Carcinoma invasor, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/estádio IB |
| T1a1 | IA1 | Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e 7 mm ou menos de extensão horizontal |
| T1a2 | IA2 | Invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm em profundidade com extensão horizontal de 7 mm ou menos |
| T1b | IB | Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2 |
| T1b1 | IB1 | Lesão clinicamente visível com 4 cm ou menos em sua maior dimensão |
| T1b2 | IB2 | Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em sua maior dimensão |
| T2 | II | Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina |
| T2a | IIA | Sem invasão do paramétrio |
| T2a1 | IIA1 | Lesão clinicamente visível com 4,0 cm ou menos na maior dimensão |
| T2a2 | IIA1 | Lesão clinicamente visível superior a 4 cm na maior dimensão |
| T2b | IIB | Com invasão do paramétrio |

| | | |
|---|---|---|
| T3 | III | Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina ou causa hidronefrose ou exclusão renal |
| T3a | IIIA | Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica |
| T3b | IIIB | Tumor que se estende à parede pélvica ou causa hidronefrose ou exclusão renal |
| T4 | IVA | Tumor que invade a mucosa vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira |
| M1 | IVB | Metástase a distância |

**N – Linfonodos regionais**

NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Ausência de metástase em linfonodo regional

N1 – Metástase em linfonodo regional

**M – Metástase a distância**

MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada

M0 – Ausência de metástase a distância

M1 – IVB – Metástase a distância (incluindo envolvimento peritoneal, envolvimento linfonodal supraclavicular, mediastinal ou para-aórtico, e de pulmão, fígado ou ossos)

Grupamento por estádios

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estádio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estádio IA | T1a | N0 | M0 |
| Estádio IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| Estádio IA2 | T1a2 | N0 | M0 |
| Estádio IB | T1b | N0 | M0 |
| Estádio IB1 | T1b1 | N0 | M0 |
| Estádio IB2 | T1b2 | N0 | M0 |
| Estádio IIA | T2a | N0 | M0 |
| Estádio IIB | T2b | N0 | M0 |
| Estádio IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Estádio IIIB | T1, T2, T3a | N1 | M0 |
| | T3b | Qualquer N | M0 |
| Estádio IVA | T4 | Qualquer N | M0 |
| Estádio IVB | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

## TRATAMENTO

A escolha terapêutica no câncer do colo de útero se dá não apenas pelo estadiamento, mas também pelas condições clínicas e o desejo da paciente, sendo papel da equipe multidisciplinar definir a melhor abordagem para cada paciente. O tratamento é baseado em cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou na combinação dessas estratégias terapêuticas.

## Doença inicial

### Carcinoma *in situ*

O tipo histológico influencia na conduta terapêutica para os tumores *in situ*.

### Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

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

As técnicas excisionais compreendem cirurgia de alta frequência (CAF), conização à frio ou traquelectomia. As técnicas de ablação: eletrocauterização, crioterapia ou vaporização com laser de $CO_2$ resultam na eliminação da lesão sem o encaminhamento da espécime para análise histológica, apesar de estudos randomizados demonstrarem taxas similares de falha entre tratamentos excisionais e ablativos, o que deve ser considerado na escolha da opção terapêutica.[15-20]

Pacientes com lesões de alto grau recorrentes, colposcopia inadequada ou com componente endocervical recomenda-se procedimento excisional (nível de evidência AII). Conduta observacional com citologia sequencial e colposcopia para lesões de alto grau é inaceitável, exceto em mulheres grávidas e mulheres jovens (nível de evidência EII). A histerectomia não deve ser considerada como terapia primária para HSIL (nível de evidência EII).[15-20]

#### Populações especiais (pacientes jovens e gestantes)

- Pacientes jovens entre 21 e 24 anos, com diagnóstico histológico de HSIL sem outra especificação, deverá seguir com observação por até 12 meses usando colposcopia e citologia em intervalos de seis meses, desde que a colposcopia seja adequada. Recomenda-se repetição de biópsia caso haja piora da lesão em exame colposcópico ou citologia de HSIL ou persistência colposcópica da lesão por um ano (nível de evidência BIII).[15-20]
- Gestantes: Colposcopia e citológica adicional, em intervalos não mais frequentes do que a cada 12 semanas, são exames aceitáveis em mulheres grávidas com um diagnóstico histológico de HSIL, na ausência de doença invasiva ou gravidez avançada (nível de evidência BII). A repetição da biópsia é recomendada apenas se piora da lesão ao exame colposcópico ou citologia sugestiva de câncer invasivo (nível de evidência BII). Procedimento cirúrgico excisional é recomendado somente se houver suspeita de invasão (nível de evidência BII). A menos que o câncer invasivo seja identificado, o tratamento cirúrgico é inaceitável (nível de evidência EII). Reavaliação com citologia e a colposcopia não são recomendadas antes de 6 semanas pós-parto (nível de evidência – CIII). [15-20] Como conduta de exceção, em pacientes idosas sem condições clínicas para serem submetidas à histerectomia, a braquiterapia é uma opção viável, com controle de 98,8%, com toxidades agudas e crônicas aceitáveis. A dose sugerida neste contexto é de

6 frações de 500cGy prescritas no ponto A com braquiterapia de alta taxa de dose (BATD) (Nível de Evidência 3ii A).[21-23]

## 2. Adenocarcinoma *in situ* (AIS)

A lesão de AIS tem comportamento peculiar e frequentemente se estende no canal endocervical, complicando a determinação de profundidade ideal de excisão. Apresenta-se com margens descontínuas e multifocais na endocérvice, diferenciando-o das lesões HSIL, inclusive na abordagem terapêutica. As margens negativas em um espécime de excisão de AIS não fornecem garantia de que a doença foi completamente ressecada ou da exclusão do câncer invasivo, tornando necessária a avaliação de todo canal endocervical. Por estas razões, a histerectomia total continua a ser o tratamento de escolha em mulheres com prole completa.[24]

Para mulheres que desejam manter a fertilidade, o tratamento conservador é uma opção, embora tenha menos de 10% de risco de AIS persistente e um pequeno risco de câncer quando as margens de excisão são negativas. Assim o *status* da margem e amostragem endocervical negativas no momento do procedimento de excisão é preditor de doença residual, a conduta conservadora é aceitável se a preservação da fertilidade é desejada (nível de evidência AII).[13-25]

Para situações de margens do espécime comprometidas ou amostragem endocervical obtida no momento da excisão contendo NIC ou AIS, a re-excisão para aumentar a probabilidade de excisão completa é preferida. Reavaliação aos 6 meses usando uma combinação de co-testes e colposcopia com amostragem endocervical é aceitável nesta circunstância.[15-20]

Recomenda-se acompanhamento a longo prazo para mulheres que não se submetem à histerectomia (nível de evidência CIII).[26,27]

Como conduta de exceção, por exemplo, em pacientes idosas sem condições clínicas para serem submetidas à histerectomia, a braquiterapia é uma opção viável, com controle de 98,8%, com toxidades agudas e crônicas aceitáveis. A dose sugerida nesse contexto é de seis frações de 500 cGy prescritas no ponto A com braquiterapia de alta taxa de dose (BATD – nível de evidência 3ii A).[28]

### Doença invasiva

O câncer de colo de útero é definido como em estágio inicial se diagnosticado no estádios IA a IIA.

A espessura de invasão está intimamente relacionada com o prognóstico. Patologicamente, 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 pior prognóstico. Nos estádios IB e IIA, deve-se considerar não apenas a invasão, mas também o tamanho do tumor. O conceito de doença de grande volume, ou doença *bulky*, pode ser definido como tumores maiores que 4 cm, o que também define o prognóstico.

Os tumores nos estádios IA1, IA2 e IB1 são tratados mais frequentemente com cirurgia ou RT exclusiva.

### Estádio IA1 com IAL negativa

As pacientes com tumores estadiados como IA1 com IAL negativa 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, quando a preservação de fertilidade não é relevante e a paciente é operável e margens negativas.[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 (categoria 2B para linfadenectomia), considerar pesquisa de linfonodo sentinela ou repetir a conização para avaliação da profundidade de invasão e eliminar estádio IA2/IB1. Pacientes inoperáveis com margens negativas em procedimento excisional considerar observação.

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

Se tumores IA1 apresentarem invasão vascular, 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 (nível de evidência 2B) ou traquelectomia radical, linfadenectomia pélvica e amostragem linfonodal paraórtica (nível de evidência 2B para amostragem paraórtica), considerar a pesquisa de linfonodo sentinela como opção razoável, se disponível para preservação de fertilidade.[31] A braquiterapia fica reservada 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 de escolha para pacientes cuja preservação de fertilidade não é desejada (nível de evidência 2B), considerar a pesquisa de linfonodo sentinela para avaliação de *status* linfonodal. O sistema de classificação de Querleu & Morrow deve ser considerado para a classificação de histerectomia radical, uma vez que são levadas em consideração os graus de dissecção, o efeito terapêutico, as complicações pós-operatórias, a linfadenectomia paracervical e a preservação de nervos.[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). A sobrevida global para esse grupo em cinco anos é de aproximadamente 98% (nível de evidência 1ii A).

### Estádios IB2-IIA2

Os 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 *bulky* podem sem tratadas tanto com cirurgia como com RT, sem superioridade de uma sobre a outra, tanto em controle local e sobrevida livre de doença quanto em sobrevida global. Em um importante estudo randomizado, a sobrevida global em cinco anos para pacientes submetidas à cirurgia foi de 87% e para as submetidas à RT, de 90%, sem diferença estatisticamente significante entre os braços (nível de evidência 1ii A).[35] Quando se opta pela cirurgia, as pacientes devem ser tratadas preferencialmente com histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral.[21] Nesse cenário, a RT compreende a irradiação da pelve com 45 Gy com braquiterapia de baixa dose, 35 Gy, ou alta taxa de dose, quatro frações de 7 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 (nível de evidência 3ii A).[26,37]

Por outro lado, a histerectomia adjuvante após RT *versus* RT isolada em pacientes com estádio IB *bulky* também foi avaliada no estudo randomizado GOG 71. Um total de 282 pacientes foi avaliado e não houve diferença na sobrevida em cinco anos entre os dois grupos (61,4 % para a RT isolada e 64,4% para o tratamento combinado), com taxa de complicações também semelhante (nível de evidência 1ii A).[38]

A radioterapia exclusiva poder ser recomendada para mulheres mais idosas e/ou com comorbidades severas para evitar a morbidade de um procedimento cirúrgico.[32,37,39,40]

## Tratamento adjuvante

As mulheres portadoras de neoplasia de colo de útero inicial adequadamente tratadas com cirurgia primária devem ser submetidas a tratamento adjuvante de acordo com o risco de recorrência segundo a seguinte classificação:

- Risco alto: linfonodos pélvicos positivos, margem cirúrgica positiva e/ou paramétrico positivo;[41-43]
- Risco intermediário: pacientes que não têm critérios de risco alto e apresentam as seguintes características:[42-44]

| Invasão linfática ou vascular | Invasão estromal | Tamanho do tumor |
|---|---|---|
| – | > 1/3 | ≥ 4,0 cm |
| + | > 2/3 | Independente |
| + | > 1/3 e < 2/3 | ≥ 2,0 cm |
| + | < 1/3 | ≥ 5,0 cm |

- Risco baixo: pacientes que não apresentam critérios de risco intermediário ou alto.

As pacientes com risco baixo de recidiva não têm indicação de tratamento adjuvante. As pacientes com critérios de risco intermediário se beneficiam com a RT adjuvante. Nesse cenário, não há estudos randomizados prospectivos que comparem a RT isolada com a radio e quimioterapia adjuvante, no entanto estudos retrospectivos sugerem maior benefício do tratamento adjuvante com radio e quimioterapia em relação ao radioterápico isolado, e hoje damos preferência a essa opção. As pacientes de alto risco têm indicação

de tratamento adjuvante com base em estudo que avaliou a adição de QT baseada em cisplatina 70 mg/m² e fluorouracil 1.000 mg/m² por quatro ciclos, sendo os dois primeiros ciclos concomitantes à RT na adjuvância, em que se verificou aumento da sobrevida livre de progressão (80% *versus* 63%; *hazard ratio* – HR = 2,01; p = 0,003) e da sobrevida global em quatro anos (81% *versus* 71%; HR = 1,96; p = 0,007), quando comparada à RT isolada após cirurgia radical, à custa de maior toxicidade gastrointestinal e hematológica (nível de evidência 1iiA).[41]

O uso da cisplatina semanal isolada durante a RT é uma opção com base nos dados dos estudos de doença avançada, mas nesse cenário foi avaliada apenas em estudos retrospectivos. Mesmo assim, damos preferência ao tratamento combinado 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.

Nesses estudos, a braquiterapia não foi realizada, porém recomenda-se discutir individualmente a necessidade de braquiterapia, principalmente em mulheres com tumores primários de tamanho volumoso, margem positiva e comprometimento de paramétrio.[43]

## Tumores localmente avançados

A doença localmente avançada é definida a partir dos estádios IIB ao IVA, e a cirurgia não é considerada um tratamento curativo para essas pacientes. O tratamento para essas pacientes é a RT; e desde 1999 o tratamento combinado de QT baseada em platina e RT concomitante é geralmente o tratamento de escolha. A cisplatina é o fármaco mais ativo nos carcinomas espinocelulares do colo uterino e, quando utilizada em combinação com a RT, um aumento da morte celular é observado. O tratamento é composto de RT externa, preferencialmente IMRT concomitante à QT baseada em cisplatina 40 mg/m² endovenosa (EV) 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 (nível de evidência 1ii A).[35,48,51]

| Autor | Fármaco | n | Sobrevida QT + RT | Sobrevida RT | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Morris RTOG 90-01 | CF | 386 | 73% | 58% | 0,004 |
| Keys GOG 123 | C | 369 | 84% | 68% | 0,008 |
| Peters SWOG 8797 | CF | 241 | 81% | 63% | 0,01 |
| Whitney GOG 85 | CF VS H | 388 | 50,8% | 39,8% | 0,018 |
| ROSE GOG 120 | C VS H VS CHF | 526 | 64% C<br>66% CHF | 39% | 0,002 |

As Figuras 21.1 e 21.2 ilustram exemplos de campos de RT externa utilizados na maioria das pacientes, assim como radiografias de braquiterapia endocavitária.

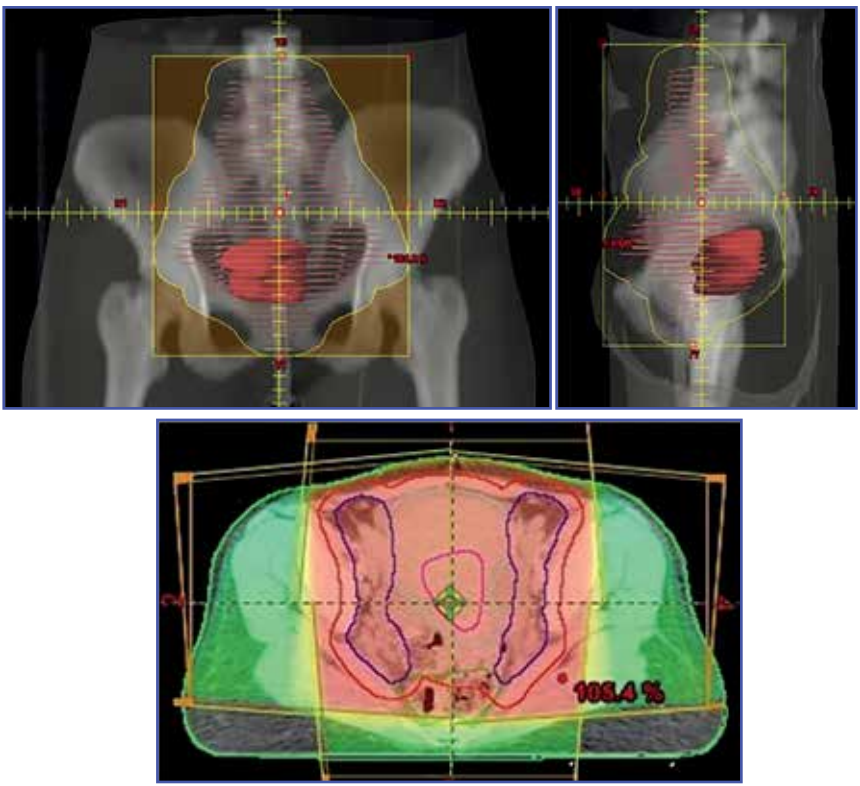


**Figura 21.1.** Exemplo de campos de tratamento de radioterapia, em projeção anteroposterior e laterolateral, e a imagem axial no centro dos campos, com a respectiva distribuição de dose. Limite superior: L4-L5 ou L3-L4, incluindo os linfonodos ilíacos comuns. Limite inferior: abaixo do forâmen obturador ou 2 a 3 cm caudal à doença presente. Limites laterais: aproximadamente 2 cm lateral à pequena pelve. Colimação em cabeças de fêmures e alças intestinais. O volume tumoral está evidenciado em vermelho "sólido" e as drenagens linfáticas em rosa "hachurado".

**Figura 21.2.** Radiografias semiortogonais dos aplicadores em anel posicionados na paciente, com fontes falsas na sua luz com aplicadores metálicos radiopacos convencionais. Os pontos dos órgãos em risco (OAR) – reto, bexiga e sigmoide – estão projetados nas imagens. AP: anteroposterior; LAT: laterolateral.

Outra opção mais tóxica, mas que pode ser oferecida a pacientes jovens, sem comorbidades e que não vão ser submetidas a um tratamento radioterápico com campo extenso é a realização de cisplatina 40 mg/m² por semana, associada à gencitabina 125 mg/m² EV por semana, por seis semanas, concomitante à RT, iniciando-se no primeiro dia da RT externa, seguidas de braquiterapia, seguida de dois ciclos adicionais adjuvantes de cisplatina 50 mg/m² no D1 e gencitabina 1.000 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 – nível de evidência 1ii A).[52]

No caso de contraindicação ao uso de cisplatina, deve-se individualizar a conduta. Pode-se recomendar capecitabina 825 mg/m² via oral, de segunda a sexta-feira, durante a RT, seguida de seis ciclos de capecitabina 1.000 mg/m², por 14 dias, a cada 21 dias,[53] ou a combinação de carboplatina, AUC 2 e paclitaxel 40 mg/m², ambos semanais, associados à RT, ambos baseados em estudos de fase II.[54] 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.[55]

A QT neoadjuvante foi avaliada em estudos prospectivos randomizados e metanálises que não demonstraram benefício de sobrevida e nem de controle locorregional, não sendo uma conduta recomendada (nível de evidência 1ii A).

Apesar de evidências de que QT adjuvante em tumores localmente avançados pode trazer benefício em sobrevida, essa prática ainda não é considerada padrão.

### Doença persistente ou recorrente

As pacientes que apresentam 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 pacientes 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 paciente não seja candidata a tratamento cirúrgico, deve ser tratada como doença metastática.

As pacientes 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 pacientes que apresentam recidiva em região pélvica central podem ser candidatas à exenteração pélvica.

### Doença metastática

Pacientes que apresentam doença metastática a distância, estádio IVB, geralmente são tratadas com QT baseada em platina. O esquema preferencial é baseado em paclitaxel 175 mg/m² EV, por 3 horas, e cisplatina 50 mg/m² EV no D1, associados a bevacizumabe 15 mg/kg EV no D1, a cada três semanas, se disponível. Esse esquema foi avaliado em estudo de fase III randomizado (GOG 240), que comparou a adição de bevacizumabe aos regimes de QT com cisplatina e paclitaxel ou topotecano e paclitaxel em 452 pacientes na primeira linha de câncer cervical metastático, persistente ou recorrente. Esse estudo mostrou aumento na sobrevida global no grupo que recebeu bevacizumabe

(17,0 meses *vs.* 13,3 meses, p = 0,004).[56] Alternativamente, pode-se substituir a cisplatina por carboplatina AUC 5 EV, no D1, a cada 3 semanas.[57,58]

Caso o bevacizumabe não esteja disponível, favorecemos o tratamento com o esquema cisplatina 50 mg/m² e paclitaxel 135 mg/m² a cada três semanas 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 1.000 mg/m² nos D1 e D8 e cisplatina 50 mg/m² no D1; e topotecana 0,75 mg/m² nos D1, D2 e D3 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]

Em linhas subsequentes, não há consenso, e os seguintes agentes podem ser considerados além da primeira linha ou se houver contraindicação para a cisplatina: paclitaxel 80 mg/m² EV semanalmente;[61] vinorelbina 30 mg/m² EV semanalmente;[62] ifosfamida 1,5 g/m² (com mesna) EV, do D1 ao D5, a cada três semanas;[47] irinotecano 125 mg/m² EV nos D1 e D8, a cada três semanas;[64] gencitabina 800 mg/m² EV nos D1, D8 e D15, a cada quatro semanas;[65] e pemetrexede, 500 mg/m² EV a cada três semanas ou eribulina 1,4mg/m² EV nos D1 e D8 a cada 21 dias.[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. Nessa situação, uma avaliação inicial criteriosa deve ser realizada para se definir a intenção terapêutica.

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. No entanto, ainda assim, muitas pacientes devem ser consideradas elegíveis para o tratamento radical, uma vez que o fracionamento convencional de 1,8 ou 2 Gy por dia apresenta boa hemostasia.

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. No entanto, tanto fracionamentos convencionais de 1,8 a 2 Gy por dia como esquemas mais curtos com doses por fração elevadas promovem resultados semelhantes na paliação de sintomas. 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 (nível de evidência 3ii D). Fração única de 8 Gy 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. Tanto a coleta da citologia quanto a biópsia do colo não causam nenhum risco à gestação.

Como o principal sintoma do câncer de colo – o sangramento – está presente em diversas situações obstétricas, o diagnóstico é muitas vezes retardado, sendo realizado algumas vezes com a doença já avançada.

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. Esperas superiores a quatro semanas, especialmente em pacientes com tumores volumosos, podem significar piora significativa no prognóstico da paciente.

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 de histerectomia 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 (nível de evidência 3iii Div).[77,78]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
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. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: Incidência do Câncer no Brasil. 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018-v11.pdf>. Acesso em: 10 set. 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/GOG 183 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. Cancer Imaging. 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. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-4.
13. 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.
14. Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2005;27:425-33.
15. de 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. Obstetrics and gynecology. 2014;123(6):1339-43.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.

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

29. 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.

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

31. 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.

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

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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 with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999;73(2):177-83.
45. 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.
46. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17(5):1339-48.
51. 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.
52. 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 and radiation 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, Osborne R, Rankin EM, Silverstone AC, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18(3):280-3.
64. 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.
65. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2005;96(1):103-7.
66. 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.
67. Bjurberg M, Beskow C, Kannisto P, Lindahl G. [Cervical cancer is a clinical challenge]. Lakartidningen. 2015;112.
68. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(5):Cd011000.
69. 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.
70. 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.
71. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. Journal of gynecologic oncology. 2016;27(4):e43.
72. 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.

73. 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.
74. 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. Simonsen M, Pereira T, Webber RJ, Tsunoda AT, dos Reis R, Fregnani JH. [Recurrent cervical cancer: symptoms at diagnosis are 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.
76. 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.
77. Ilancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;33:102-7.
78. Han SN, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2013;5(4):211-9.