

Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento

Carcinoma of the cervix – risk factors, prevention, diagnosis and treatment

Maria Del Pilar Estevez Diz¹, Rodrigo Bovolín de Medeiros²

Diz MDPE, Medeiros RB de. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):7-15.

RESUMO: O câncer de colo uterino é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres de todo o mundo e também no Brasil. Sua maior incidência se dá em mulheres entre 45 e 49 anos de idade e estima-se que o rastreamento sistemático e o tratamento de lesões precursoras possam reduzir a mortalidade pela doença em até 80%. O principal fator de risco é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e já foram desenvolvidas vacinas contra os principais tipos oncogênicos do vírus. A redução da mortalidade decorrente dessa doença depende da adoção de medidas de prevenção primária, de diagnóstico e tratamento de lesões precursoras bem como do diagnóstico e tratamento adequados das lesões invasivas.

DESCRIPTORIOS: Neoplasias do colo do útero/diagnóstico. Neoplasias do colo do útero/prevenção e controle. Neoplasias do colo do útero/quimioterapia. Neoplasias do colo do útero/radioterapia. Fatores de risco

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo uterino (Figura 1) é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres em todo o mundo. A sua frequência, entretanto, é bastante variável, sendo que 83% dos casos registrados no mundo acontecem em países em desenvolvimento, onde o risco cumulativo é de 1,5% aos 65 anos. Enquanto que em países desenvolvidos as taxas padronizadas por idade são inferiores a 10 por

100.000 habitantes, em países em desenvolvimento da África Subsaariana, Américas Central e do Sul, sudeste e sul da Ásia as taxas chegam a 25 por 100.000 mulheres. A mortalidade nas diversas partes do mundo também apresenta enormes diferenças, sendo que as taxas de mortalidade são maiores que 25 por 100.000 nos países do oeste da África e inferior a 5 por 100.000 nos países desenvolvidos^{1,2,3}.

1. Coordenador Médico da Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
2. Médico Residente do Programa de Residência Médica em Cancerologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Maria Del Pilar Estevez Diz. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP. Av. Dr. Arnaldo, 251. São Paulo, SP. CEP: 01246-000. E-mail: maria.pilar@hcnnet.usp.br

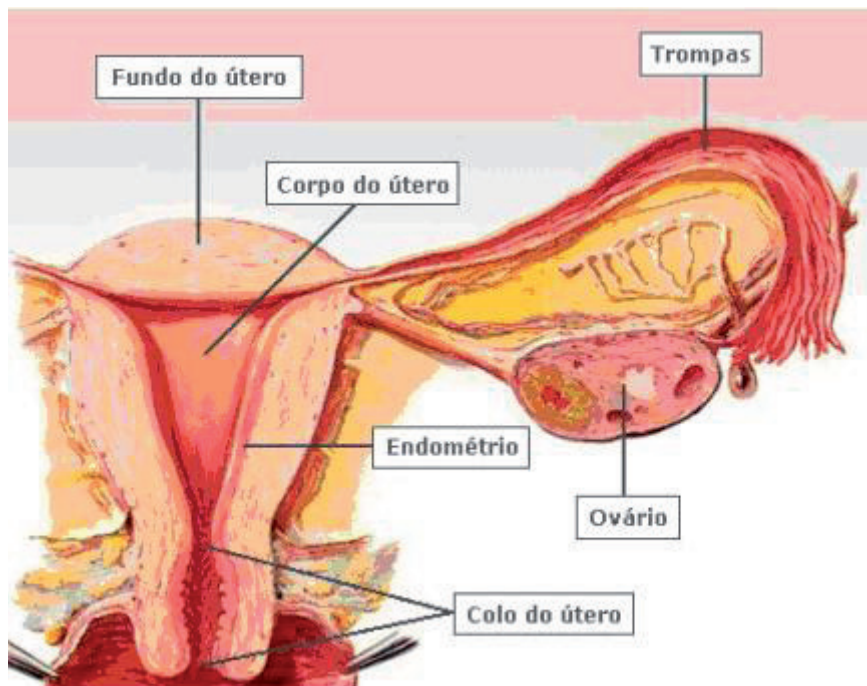
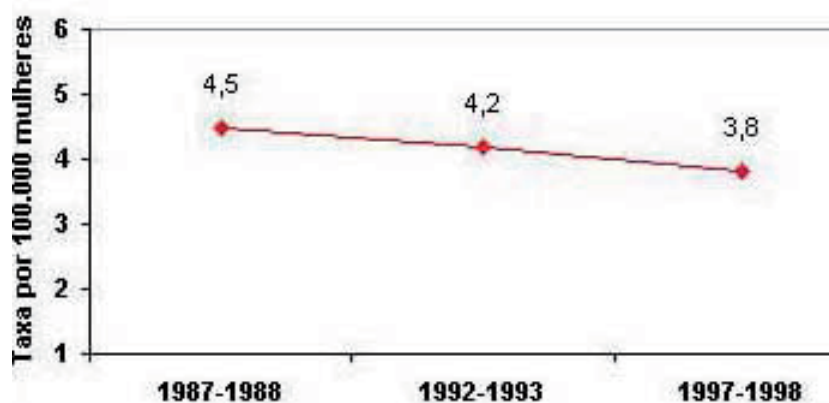


Figura 1. Colo uterino

A estimativa da taxa bruta de incidência no Brasil é de 18.680 casos para o ano de 2008 (19,18 casos/100.000 mulheres), ocupando o segundo lugar em incidência, perdendo apenas para o câncer de mama. Observamos diferenças nas taxas de incidência dentre as diversas regiões do país, sendo que as mais elevadas são as encontradas nas regiões Norte e Sul (22,20/100.000 mulheres; 24/100.000 mulheres,

respectivamente)⁴. No estado de São Paulo, segundo dados da Fundação SEADE, as taxas de mortalidade apresentam uma tendência a queda, caindo de 4,5 por 100.000 em 1988 para 3,8 por 100.000 em 1999⁵ (Figura 2). Dados de mortalidade no Brasil, publicados em 2008, mostram que o câncer de colo uterino, junto com câncer de mama, é a principal causa de morte em mulheres com menos de 50 anos de idade.



* Taxas padronizadas por idade ajustadas pela população do Estado de São Paulo em 1991.
Fonte: Fundação SEADE

Figura 2. Taxas* de mortalidade por câncer do colo do útero. Estado de São Paulo, 1987-1998

Nos EUA em 2008, 11.070 novos casos de câncer de colo uterino foram diagnosticados e 3.870 mortes pela doença foram relatadas, representando 1% das mortes por câncer em mulheres e 15% das mortes por câncer ginecológico naquele país. Em mulheres entre 23 e 39 anos, chega a ser a segunda causa de morte por câncer, ficando atrás apenas do câncer de mama⁶.

Houve um declínio no número de mortes por essa neoplasia desde a década de 1930, relacionado principalmente, mas não exclusivamente, à realização do exame preventivo de citologia oncológica, o exame de Papanicolaou. No entanto, nos países em desenvolvimento, o câncer de colo uterino continua sendo uma das principais causas de morte em mulheres. Vários fatores contribuem para esse fato, como a falta de programas para detecção precoce, falta de aderência das mulheres a esses programas e a elevada taxa de infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e diferenças culturais com relação à atividade sexual.

Mesmo com a instituição de programas de prevenção nos países desenvolvidos falhas na adesão podem ter um impacto negativo. Uma recente meta-análise apontou a falha na estratégia de prevenção como fator primário para o desenvolvimento da neoplasia: 54% das pacientes com câncer tinham história de rastreamento inadequado e 42% nunca haviam realizado o Papanicolaou.

A ocorrência da doença está relacionada à idade, com uma idade média ao diagnóstico de 47 anos nos EUA. A probabilidade de desenvolver a doença por faixa etária é: 1 em 638 para mulheres com 39 anos ou menos; 1 em 359 entre 40 e 59 anos; 1 em 750 na sétima década; e 1 em 523 acima dos 70 anos; com uma probabilidade de desenvolver a doença durante a vida de 1 em 142⁶. No Brasil, a sua incidência torna-se evidente na faixa etária dos 20-29 anos e atinge o pico entre 45 e 49 anos de idade. Estima-se que medidas como exame de Papanicolaou frequente e tratamento das lesões precursoras nas mulheres entre 25 e 65 anos de idade possam reduzir a mortalidade pela doença em 80%⁴.

Fatores de risco

Neoplasia intraepitelial (NIC), adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas (ou espinocelular) do colo uterino compartilham muitos fatores de risco. Eles incluem: início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, promiscuidade, história de doença sexualmente transmitida (como *Chlamydia trachomatis* e herpes simplex vírus), multiparidade, imunossupressão, baixo nível sócio-econômico, uso prolongado de anticoncepcional oral e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina^{7,8,9}. No caso

do carcinoma espinocelular, o tabagismo também é fator de risco.

Uma análise recente de 24 estudos epidemiológicos apontou que, entre usuárias de anticoncepcionais orais, o risco de câncer de colo de útero aumenta em 1,9 vezes, de acordo com o tempo de uso, quando comparamos mulheres que fizeram uso de anticoncepcionais orais por um período ≥ 5 anos com as que foram expostas a esse tratamento (RR 1.90, IC 95% 1.69-2.13). O risco declina após a interrupção e, após 10 anos, se iguala novamente à taxa das não usuárias. No mesmo estudo, o uso de anticoncepcionais orais por 10 anos entre a faixa etária dos 20 aos 30 anos aumentou o risco cumulativo de câncer aos 50 anos de 7.3 para 8.3/1000 em países em desenvolvimento e de 3.8 para 4.5/1000 em países desenvolvidos¹⁰.

Adenocarcinomas, que incluem os subtipos mucinoso, endometriode, de células claras e seroso, têm aumentado em incidência desde a década de 1970, especialmente em mulheres com menos de 35 anos^{7,8,9}. O motivo não está bem estabelecido e podem contribuir para essa tendência o maior uso de anticoncepcionais orais, menor frequência de tumores com histologia não definida e maior dificuldade no diagnóstico de lesões pré-invasivas.

Em contrapartida ao que ocorre com o carcinoma de células escamosas (CEC), o tabagismo não está associado a um risco aumentado de adenocarcinoma do colo uterino quando comparado ao risco das não fumantes^{10,11}.

Enquanto alguns estudos sugerem que o adenocarcinoma tem uma associação mais importante ao uso de anticoncepcionais orais em relação ao CEC¹³, outros encontram um aumento de risco similar entre os dois tipos histológicos¹⁴.

HPV

O papiloma vírus humano (HPV) (Figura3) desempenha papel central na patogênese da doença e pode ser detectado em 99,7% dos cânceres de colo uterino, seja no CEC seja no adenocarcinoma¹⁵.

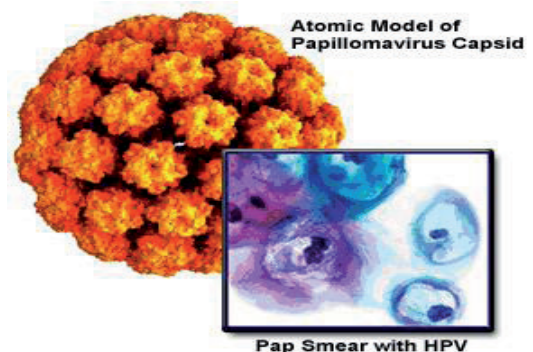


Figura 3. Papiloma vírus humano - HPV

Entre os mais de 40 tipos de HPV que infectam a mucosa genital, aproximadamente 15 apresentam potencial oncogênico. Dentre esses com elevado potencial mais oncogênico, os dois mais frequentes são os HPV 16 e 18, encontrados em até 70% dos casos. Mais de 90% dos casos estão relacionados a infecções pelo HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18.

A infecção pelo HPV é extremamente comum na população. Mais de 50% das mulheres com vida sexual ativa adquirem o vírus em algum momento de suas vidas¹⁶.

O espectro de doenças causadas pelos vírus é grande e inclui verrugas genitais, papilomatose laríngea juvenil, câncer da vulva, vagina, ânus e pênis, assim como cânceres da cabeça e pescoço, além do câncer invasivo de colo uterino^{17,18,19}.

A maioria das infecções pelo HPV é transitória.

A infecção é condição necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento da doença. Quando a infecção se torna persistente, o tempo entre a infecção inicial e o desenvolvimento de displasia/câncer invasivo é de aproximadamente 15 anos, embora cursos mais rápidos fossem descritos²⁰.

Da infecção até o desenvolvimento da neoplasia invasiva são descritos quatro estágios:

1. Infecção do epitélio metaplásico da zona de transformação por cepa oncogênica do vírus;
2. Persistência da infecção;
3. Progressão de um clone de células epiteliais infectadas para uma lesão pré-cancerosa (displasia; neoplasia intraepitelial) (Figura 4);
4. Desenvolvimento de carcinoma com invasão da membrana basal do epitélio²¹.

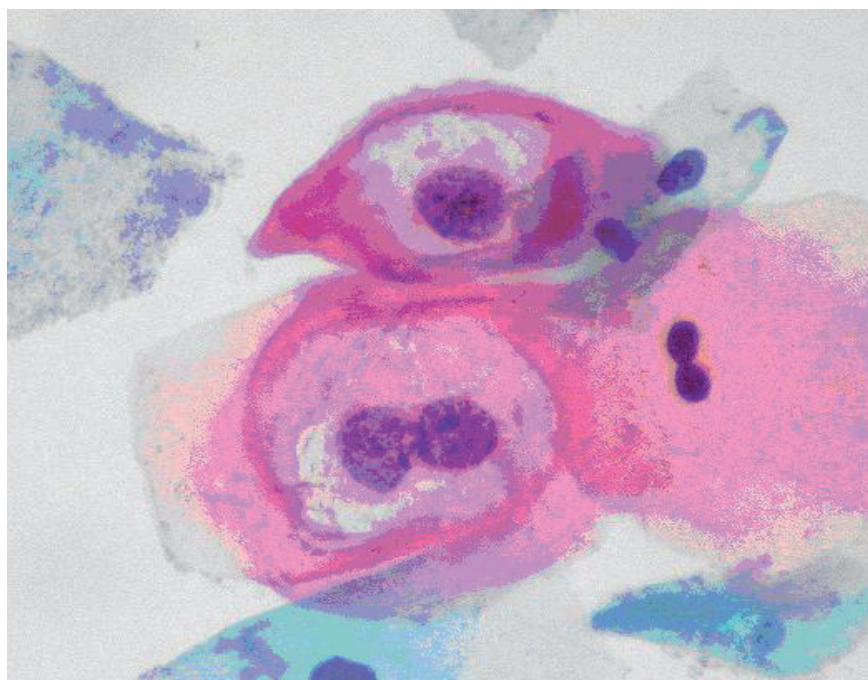


Figura 4. Células pré-cancerosas em esfregaço de Papanicolaou

Histopatologia

Os tipos histológicos de carcinoma de colo uterino estão listados na Tabela 1²². A variedade de tipos histológicos possíveis nessa topografia, seus diferentes comportamentos clínicos e tratamentos tornam obrigatória a biópsia para a confirmação do tipo histológico, com a finalidade de planejar adequadamente o tratamento dessas pacientes.

Os carcinomas de células escamosas (CEC) representam 70% dos casos, adenocarcinomas 25%, e carcinomas adenoescamosos 3 a 5%²³. O

carcinoma adenoescamoso exibe diferenciação glandular e escamosa e apresenta prognóstico pior do que os CEC ou os adenocarcinomas^{24,25,26}.

Um estudo detectou que a presença de adenocarcinomas está relacionada à maior chance de resultados falso negativos no exame de citologia oncótica e a um significativo menor tempo entre um exame de Papanicolaou negativo e o diagnóstico de câncer, quando comparado aos dados para o carcinoma de células escamosas²⁷. Um grupo colaborativo de estudos sobre o câncer de colo uterino (*International Collaboration of*

Epidemiological Studies of Cervical Cancer) analisou dados de 12 estudos epidemiológicos e detectou que o exame preventivo reduziu o risco de ambos os subtipos histológicos, só que de maneira mais importante para o carcinoma de células escamosas (RR 0.46, IC 95% 0.42 – 0.50 versus RR 0.68, IC 95% 0.56 – 0.82)²⁸.

Carcinomas neuroendócrinos e de pequenas células podem se originar na cérvix uterina, mas são raros. O rhabdomyosarcoma primário do colo uterino é uma doença rara e se apresenta em mulheres jovens e adolescentes. Linfoma primário do colo uterino e sarcomas são outras possibilidades pouco frequentes.

Tabela 1. Câncer de colo uterino – tipos histológicos²²

Carcinoma de células escamosas	Adenocarcinoma tipo células claras
Carcinoma de células escamosas queratinizante de grandes células	Adenocarcinoma seroso
Carcinoma de células escamosas não-queratinizante de grandes células	Adenocarcinoma tipo mesonéfrico
Carcinoma verrucoso	Adenocarcinoma tipo células em anel de sinete
Carcinoma de células transicionais	Adenoma maligno
Carcinoma linfoepitelioma-like	Adenocarcinoma viloglandular
Adenocarcinoma	Carcinoma adenoescamoso
Endocervical (mucinoso)	Carcinoma adenoide cístico
Endometrióide	Carcinoma de pequenas células
Adenocarcinoma padrão intestinal	Carcinoma indiferenciado

Manifestações clínicas, diagnóstico e rastreamento

O câncer em estágio inicial é frequentemente assintomático. Quando se manifesta clinicamente, o faz com sangramento vaginal, dispareunia e corrimento, que pode ser aquoso, mucoide ou purulento e fétido.

Dor pélvica e/ou lombar, com irradiação para a região posterior dos membros são geralmente sintomas de doença avançada.

Casos mais extremos podem evoluir com sintomas decorrentes de invasão/obstrução das estruturas adjacentes, como hematuria e ureterohidronefrose secundários à invasão do trato geniturinário ou hematoquezia e suboclusão intestinal pela invasão do reto.

Exame do colo uterino

A maioria das mulheres com neoplasia invasiva apresenta uma lesão visível ao exame ginecológico. No entanto, sua apresentação pode variar desde uma cérvix aparentemente normal, cuja lesão só pode ser bem visualizada com a ajuda de um colposcópico a uma lesão grosseiramente invasiva facilmente detectável a olho nu.

O câncer geralmente se origina na zona de transformação, uma região dinâmica entre a junção escamocolunar (JEC). A lesão pode se apresentar como uma ulceração superficial, um tumor exofítico na exocérvix ou uma lesão infiltrativa na endocérvix. Uma das dificuldades apresentadas para o diagnóstico de adenocarcinomas se deve ao fato de que, neste caso, aproximadamente 15% das lesões não são visualizadas, pois se encontram na endocérvix.

Diagnóstico

Em mulheres com uma lesão visível e grosseiramente invasiva, o diagnóstico é estabelecido pela biópsia da mesma. Mulheres sem lesões aparentes e com um exame de citologia oncológica anormal devem ser submetidas à colposcopia com biópsia dirigida das lesões suspeitas. Um exame colposcópico adequado deve visualizar toda a JEC e todas as lesões suspeitas devem ser submetidas a exame anatomopatológico.

A conização torna-se necessária se uma colposcopia adequada não foi possível e para o diagnóstico de doença microinvasiva (estágio IA, sem lesão clinicamente detectável, Tabela 2), cuja extensão da invasão pode ser determinada apenas com o exame da lesão por inteiro.

Tabela 2. Estadiamento do câncer de colo uterino³⁰

TNM	FIGO	
T - Tumor primário		
Tx	-	Tumor primário não pode ser detectado
T0	-	Sem evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Carcinoma cervical confinado ao útero
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 uma extensão horizontal de 7mm 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
	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
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

N – Linfonodos regionais*

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em linfonodo regional

M – Metástases à distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

*Linfonodos regionais incluem: paracervicais, parametriais, hipogástricos (ilíal interno, obturador), ilíacos comum e externo, pré-sacrais e sacrais laterais.

Estadiamento

O câncer de colo uterino pode se disseminar por invasão direta das estruturas adjacentes (corpo uterino, vagina, paramétrios, cavidade peritoneal, bexiga e reto) e por disseminação linfática (linfonodos pélvicos, retroperitoneais e fossa supraclaviculares) e hematogênica (metástases viscerais)²⁹.

O estadiamento do câncer de colo uterino, segundo a 6ª edição do AJCC (2002) pode ser realizado pela classificação TNM ou pela FIGO, e leva em conta a presença ou não de invasão, a presença de doença macroscópica ou microscópica, profundidade de invasão do estroma, tamanho da lesão, invasão de estruturas adjacentes, comprometimento de linfonodos e presença ou não de metástases (Tabela 2)³⁰.

Para o estadiamento é necessários o exame da

biópsia, o exame ginecológico bimanual, tomografia computadorizada de pelve associada ou não a ressonância magnética de pelve, cistoscopia, retossigmoidoscopia e radiografia de tórax.

Tratamento

O tratamento do câncer de colo uterino pode ser dividido entre o tratamento dos casos precoces (FIGO IA, IB1, IIA não-volumosa) e o tratamento da doença avançada (IIB – IVA).

Tratamento dos casos em estagio precoce (FIGO IA, IB1, IIA não-volumosa)^{31,33,34,35}

Entre as opções de tratamento para a doença em estagio precoce estão:

1. Histerectomia radical com linfadenectomia

pélvica/para-aórtica com ou sem quimioterapia e radioterapia adjuvantes;

2. Radioterapia e quimioterapia definitivas;
3. Traquelectomia radical;
4. Conização.

Estudos aleatorizados sugerem que a sobrevida global é similar entre histerectomia radical (incluindo linfadenectomia pélvica e para-aórtica) com ou sem radioterapia adjuvante e quimioirradiação definitiva para mulheres com doença em estágio precoce FIGO IA, IB1, IIA não-volumosa.

Pacientes com doença em estágio muito precoce (IA1 com ausência de invasão angio-linfática) podem ser tratadas com histerectomia simples, pois o risco de acometimento dos linfonodos regionais é muito baixo (1%).

Pacientes com estágios IA1 com invasão angio-linfática, IA2 e IB1 são candidatas a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica/para-aórtica.

Pacientes com doença em estágio IA ou tumores IB1 menores que 2 cm e que desejam preservar a fertilidade, são candidatas a cirurgia conservadora (conização/traquelectomia), em que há a preservação do corpo do útero.

As mulheres que foram submetidas a histerectomia e cujo exame anatomopatológico da peça cirúrgica demonstra presença de margens comprometidas ou exíguas, a presença de comprometimento dos linfonodos ou invasão microscópica do paramétrio são fatores de maior risco de recidiva e estas pacientes são candidatas a tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia concomitantes.

Embora o esquema de quimioterapia ótimo não esteja estabelecido, o uso de cisplatina semanal na dose de 40 mg/m² (dose cumulativa mínima de 200 mg/m²) é amplamente aceito e usado em diversos centros ao redor do mundo e é o tratamento padrão no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Tratamento dos estágios IIB – IVA^{31,32,33,34,35}

Para doença localmente avançada não existe papel para o tratamento cirúrgico e o tratamento padrão é a quimio-radioterapia (teleterapia concomitante à quimioterapia seguida de braquiterapia).

Vários estudos clínicos aleatorizados de fase III têm demonstrado que a adição de quimioterapia como agente radiosensibilizante (baseada em derivados da platina) à radioterapia aumenta as taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Tratamento dos casos com recidiva ou metastáticos

O tratamento desses casos é um desafio e necessita de avaliação multidisciplinar,

envolvendo equipes de cirurgia, oncologia clínica e radioterapia.

Pacientes selecionadas com recidiva local em campo previamente irradiado são candidatos a ressecção cirúrgica agressiva (exenteração pélvica), com potencial de sobrevida livre de progressão em longo prazo. Adicionalmente, pacientes não previamente irradiados podem ser candidatos à radioterapia de resgate.

Vários agentes citotóxicos apresentam atividade contra o câncer cervical metastático. A cisplatina, que apresenta taxa de resposta em torno de 20%, é o agente mais utilizado na prática clínica.

Outras drogas com atividade incluem: carboplatina, paclitaxel, topotecano, vinorelbine, gencitabina e ifosfamida. Embora o alívio dos sintomas possa ser alcançado com o emprego desses agentes, a duração de resposta geralmente é inferior a 3-4 meses. A toxicidade da terapia deve ser considerada no julgamento clínico, já que pacientes com doença metastática frequentemente estão com baixo desempenho.

Resposta objetiva é mais provável de ser alcançada em áreas não previamente irradiadas e em pacientes não expostas previamente à quimioterapia.

Esquemas contendo duas drogas, como cisplatina e paclitaxel³⁶ ou cisplatina e topotecano³⁷, apresentam maiores taxas de resposta objetiva quando comparados a regimes com única droga, porém a combinação de agentes adiciona toxicidade ao tratamento e deve ser considerada apenas em pacientes cuidadosamente selecionadas.

Prevenção

Com o desenvolvimento de vacinas que conferem elevadas taxas de proteção contra a infecção pelo HPV podemos vislumbrar uma nova era na prevenção do câncer de colo uterino. As vacinas bivalentes, contra o HPV dos tipos 16 e 18 conferem uma taxa de proteção de quase 100% em cinco anos, e esses dois tipos são responsáveis por quase 75% das infecções pelo HPV. Hoje está disponível a vacina quadrivalente, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, que são responsáveis por cerca de 90% das infecções. Sabemos entretanto que a vacinação deve ser menos eficiente em mulheres já expostas ao HPV e ainda não conhecemos a eficácia e a efetividade dessas vacinas em longo prazo. Além disso, elas não protegem contra todos os tipos oncogênicos do vírus. A idade ideal para a vacinação ainda não foi determinada, bem como qual seria o impacto da vacinação em homens. No momento, a vacinação é recomendada para mulheres entre 9 e

26 anos de idade

O rastreamento a partir da citologia cervical, ou exame de Papanicolaou, tem se demonstrado um método importante para a prevenção secundária da doença. Em países desenvolvidos foi observada uma redução de 50% na incidência do câncer de colo uterino nos últimos 50 anos. Ele continua sendo o método mais importante para a detecção precoce dos casos de câncer e de lesões pré-invasoras e deve ser mantido. Entretanto, os custos para a implantação de programas de rastreamento citológico são elevados, além do grande número

de citologias de significado desconhecido, que exigem seguimento constante. A incorporação de novas tecnologias, como a citologia de base líquida, pode contribuir para a melhor interpretação dos exames.

A identificação do HPV através do teste de captura híbrida pode acrescentar informações importantes no rastreamento e poderia ser utilizado como exame de triagem para a indicação da citologia. A combinação do teste de HPV, que apresenta alta sensibilidade, com o exame citológico tem elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo³⁸.

Diz MDPE, Medeiros RB de. Carcinoma of the cervix – risk factors, prevention, diagnosis and treatment. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):7-15.

ABSTRACT: The cervical cancer is the second leading cause of cancer between women around the world, as in Brazil. The highest incidence is in women aged 45-49 years and the mortality can be reduced by 80% with the systematic screening and treatment of precursor lesions. Human papillomavirus is the major risk factor and vaccines were recent developed. Strategies to reduction of cervical cancer mortality include prevention measures, diagnosis and treatment of early and invasive lesions.

KEY WORDS: Uterine cervical neoplasms/diagnosis. Uterine cervical neoplasms/prevention & control. Uterine cervical neoplasms/drug therapy. Uterine cervical neoplasms/drug therapy. Risk Factors.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Center Base n.5 Version 2.0. Lyon; 2004.
2. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programs for cervical cancer in low and middle-income developing countries. Bull World Health Organ. 2001;79(10):954-62.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents, v. VIII. Lyon: IARC Press; 2002. IARC Scientific Publications, n. 155.
4. INCA. Estimativa 2008 - Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>
5. Fundação Sistema Estadual Análise de dados. Disponível em: <http://www.seade.gov.br>
6. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2008. At: Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>
7. Kurman, RJ, Norris, HJ, Wilkinson, EJ. Atlas of tumor pathology: tumors of the cervix, vagina, and vulva. Third series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
8. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G 3rd, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. Lancet. 1994;344(8934):1390-4.
9. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. Int J Cancer. 1998;75(4):536-45.
10. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007;370(9599):1609-21.
11. Berrington de Gonzalez A, Green J. 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.
12. International collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer. 2006;118(6):1481-95.
13. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology

- of cervical cancer. *Cancer J*. 2003;9(5):348-59.
14. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2078-86.
 15. 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.
 16. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *SO Sex Transm Dis*. 2006;33(8):502-8.
 17. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BR. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35(12):3098-103.
 18. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):420-9.
 19. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S11-25.
 20. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: A preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):552-62.
 21. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
 22. Kurman, RJ, Norris, HJ, Wilkinson, EJ. Atlas of tumor pathology: tumors of the cervix, vagina, and vulva. Third series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology;1992.
 23. SEER data for 2000-2004 [cited 2007 Dec 11]. Available from: <http://seer.cancer.gov/>
 24. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1996;63(3):304-11.
 25. Grisar D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer*. 2001;92(12):2999-3004.
 26. Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):558-62.
 27. Pak SC, Martens M, Bekkers R, Crandon AJ, Land R, Nicklin JL, et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2007;47(6):504-7.
 28. Pak SC, Martens M, Bekkers R, Crandon AJ, Land R, Nicklin JL, et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol*. 2007;47(6):504-7.
 29. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 pt. 1):50-3.
 30. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., (editors). *AJCC - American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
 31. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, 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.
 32. Morris M, Eifel PJ, LU J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RG, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137-43.
 33. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144-53.
 34. Peters WA III, 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.
 35. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collin-Gwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6.
 36. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecology Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626-4633.
 37. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113-3119.
 38. Franco EL, Mayrand MH, Trottier H. Cervical cancer prevention. Promises and perils in a changing landscape. *Oncol Exchange*. 2006;5:9-13,40.

Recebido em: 30/06/2008

Aceito em: 14/10/2008