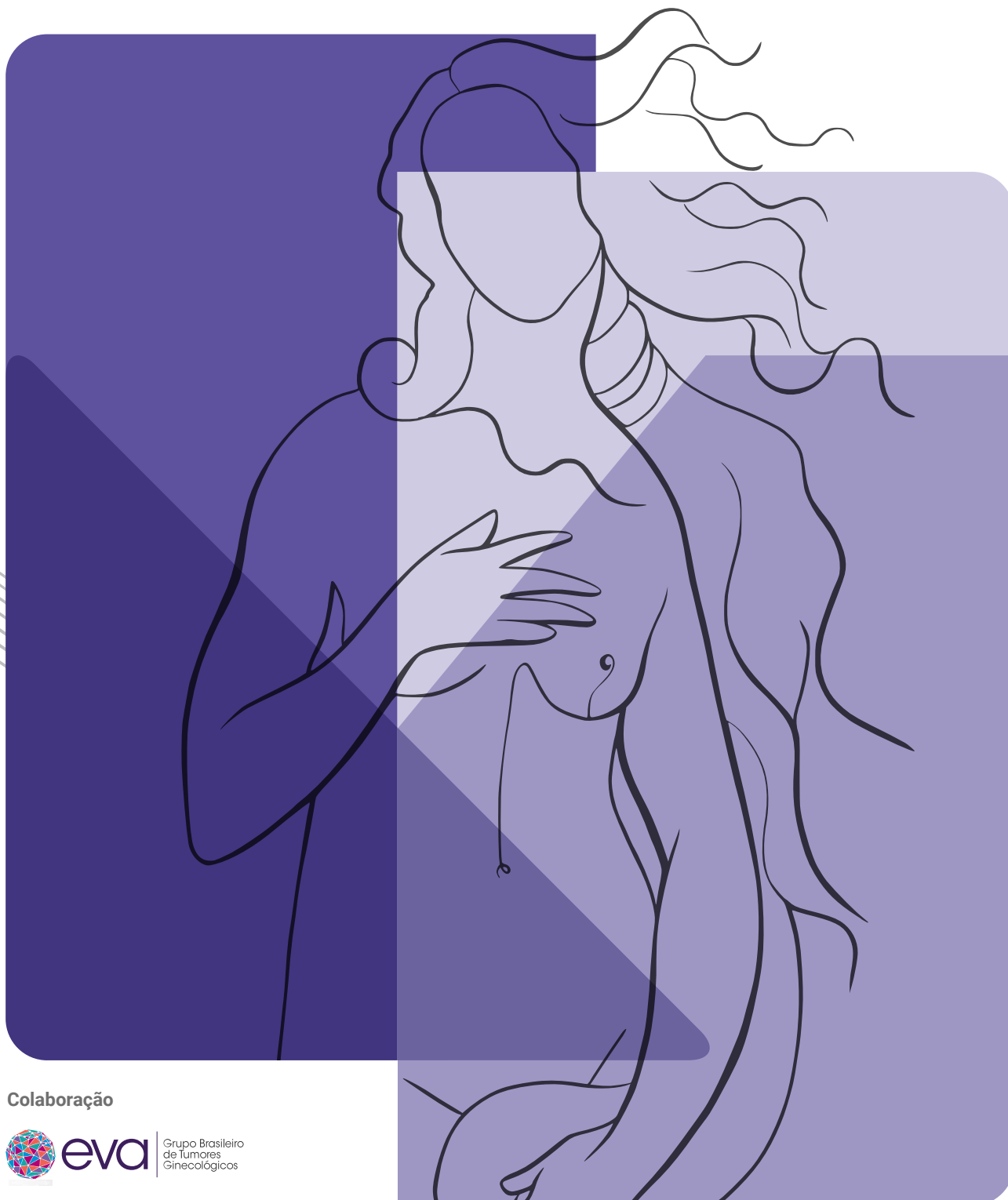


Diretrizes de tratamentos oncológicos

Colo do útero



Colaboração



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento do câncer de colo do útero. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Ginecológicos SBOC

Dra. Andreia Cristina de Melo
Dr. Diocésio Alves Pinto Andrade
Dr. Eduardo Paulino
Dra. Graziela Zibetti Dal Molin
Dra. Mariana Carvalho Gouveia
Dra. Mariana Scaranti
Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Comitê de Prevenção e Rastreamento SBOC

Dr. Gilberto Amorim
Dra. Aline Chaves Andrade
Dr. Arn Migowski
Dra. Fernanda Cano Casarotto
Dr. Igor Alcântara Pereira
Dra. Jurema Telles de Oliveira Lima
Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (EVA)

Com contribuição pela consulta pública entre os associados
Dr. Gustavo de Oliveira Bretas

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Colo do útero".
DATA DE PUBLICAÇÃO 05/06/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "O Nascimento de Vênus" de Sandro Botticelli, 1483) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

5-FU	5-fluorouracil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	Área sob a curva
CCU	Câncer do colo do útero
CPS	<i>Combined positive score</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FR	Força de recomendação
GOG	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HPV	Papilomavírus humano
IC	Intervalo de confiança
IMRT	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i> (radioterapia de intensidade modulada)
LFN	Linfonodo
NE	Nível de evidência
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RR	Risco relativo
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TR	Taxa de resposta

Prevenção e Rastreamento

NOTA

Todas as pessoas que possuem colo de útero devem realizar rastreio nos momentos adequados. Para fins didáticos, essas pessoas aqui são referidas como "mulheres".

Introdução

Racional científico para prevenção e rastreio

O câncer do colo do útero (CCU) é um dos tumores mais evitáveis na atualidade devido a três fatores fundamentais:

- **Conhecimento do fator causal:** em cerca de 99% dos casos, o CCU está associado à infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco;
- **História natural da doença:** o tempo médio entre a infecção e o desenvolvimento do câncer varia entre 10 e 15 anos, possibilitando a identificação de grupos de risco e a intervenção precoce por meio de rastreamento populacional
- **Disponibilidade de métodos eficazes de prevenção:**^{1,2}
 - Prevenção primária: vacinação contra o HPV;
 - Prevenção secundária: rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerígenas;
 - Prevenção terciária: cuidado oportuno.

Apesar dessas possibilidades, o CCU ainda representa um grave problema de saúde pública. Em 2022, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma mulher morria a cada dois minutos devido à doença. Globalmente, o CCU continua sendo o quarto câncer mais comum entre as mulheres, com impacto desproporcional em países de baixa e média renda, onde ocorrem cerca de 85% das mortes. No Brasil, o CCU também é o quarto tumor mais incidente e causa cerca de 20 mortes por dia, com taxas de incidência (12,5 por 100.000 mulheres/ano) e mortalidade (6,5 por 100.000 mulheres/ano) duas vezes superiores às daquelas de países desenvolvidos.³⁻⁵

Estratégia global de eliminação do CCU (OMS)

Diante desses desafios, a OMS lançou em 2020 a Estratégia Global de Eliminação do CCU como Problema de Saúde Pública, com o objetivo de reduzir a taxa de incidência para menos de 4 casos por 100.000 mulheres/ano. Para atingir essa meta, é necessário agir sobre três pilares simultaneamente:

- **Vacinação:** 90% das meninas totalmente vacinadas contra o HPV até os 15 anos;
- **Rastreamento:** 70% das mulheres rastreadas com um teste de alto desempenho aos 35 anos e novamente aos 45 anos;
- **Cuidado:** 90% das mulheres com lesões pré-cancerígenas tratadas e 90% das mulheres com câncer invasivo recebendo cuidado adequado.

Projeções matemáticas indicam que, se esses objetivos forem atingidos nos países de baixa e média renda, os impactos seriam significativos:

- Redução de 42% na incidência do CCU até 2045 e 97% até 2120;
- Prevenção de mais de 74 milhões de novos casos de CCU
- Redução cumulativa de mortes: 300.000 até 2030, mais de 14 milhões até 2070 e mais de 62 milhões até 2120.

Atingir essas metas requer compromisso político dos governos e toda sociedade, investimento em infraestrutura de saúde e exigirá abordagens combinadas de prevenção primária e secundária, terciária bem como um foco na redução das desigualdades de saúde dentro e entre os países.⁶⁻⁹

Fatores de Risco para o CCU

- Maior exposição ao HPV;
- Início precoce da vida sexual, situações violência sexual;
- Multiplicidade de parceiros ou parceiro com múltiplos parceiros;
- Dificuldade de acesso ao rastreamento e vacinação;
- Tabagismo;
- Contraceptivos orais.

Possíveis estratégias para a eliminação do CCU

- Fortalecimento de políticas públicas;
- Apoio as políticas de cessação de tabagismo
- Uso de preservativos;
- Acesso mais fácil a sistema de saúde mais integrado e resiliente;
- Sistema de informação que permita identificar/convidar o público-alvo para ações preventivas disponíveis;
- Oferta da vacinação em escolas;
- Informação de qualidade sobre o tema para população

Todas essas estratégias podem reduzir o risco e aumentar o acesso/cobertura das medidas de prevenção [NE ALTO/FR FORTE](#).^{1,2,6,8}

Ressalta-se que o HPV é um vírus muito prevalente na população geral, mesmo na ausência de fatores de risco.

Prevenção primária

Vacinação contra o HPV

A infecção persistente pelo HPV de alto risco é o fator necessário para o desenvolvimento do CCU. A vacinação contra o HPV representa a principal estratégia de prevenção primária, com forte impacto individual e coletivo [NE ALTO/FR FORTE](#).^{2,6}

Tipos oncogênicos do HPV e a vacinação

Dentre os 12 genótipos oncogênicos* descritos pela OMS (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), os tipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de CCU e por mais da metade dos cânceres relacionados ao HPV. Já os tipos 6 e 11 são responsáveis por cerca de 90% das verrugas genitais.^{7,10,11}

A vacinação contra o HPV tem sido aplicada globalmente há mais de 21 anos, e no Brasil há 11 anos, sendo considerada segura e eficaz [NE ALTO/FR FORTE](#). A eficácia da vacina é maior quando administrada antes do início da atividade sexual, tornando essencial a vacinação precoce [NE ALTO/FR FORTE](#).^{12,13}

Vacinas disponíveis no Brasil

- Quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18): disponível no Sistema Único de Saúde (SUS);
- Nonavalente: (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58): disponível na rede privada.

Recomendações do Programa Nacional de Imunização (PNI)/Ministério da Saúde¹³

Quadrivalente	Meninos e meninas entre 9-14 anos: dose única NE ALTO/FR FORTE
	Pacientes ambos os sexos de 15 a 19 anos nunca vacinados*: dose única (oportunidade temporária de resgate) NE ALTO/FR FORTE . ¹⁴
	Pessoas que vivem com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pacientes oncológicos na faixa etária de 9 a 45 anos: esquema de 3 doses independentemente da idade, aplicadas aos 0 – 2 – 6 meses (segunda dose dois meses após a primeira e terceira 6 meses após a primeira dose) NE ALTO/FR FORTE
	Vítimas de abuso sexual, imunocompetentes, de 15 a 45 anos que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto, com esquema de 2 doses para as pessoas de 9 a 14 anos e 3 doses para as pessoas de 15 a 45 anos NE ALTO/FR FORTE
	Usuários de profilaxia pré-Exposição (PrEP) de HIV, com idade de 15 a 45 anos, que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto (de acordo com esquema preconizado para idade ou situação especial): esquema de 3 doses NE ALTO/FR FORTE
	Pacientes portadores de papilomatose respiratória recorrente (PRR) a partir de 2 anos de idade: esquema de 3 doses NE BAIXO/FR FRACA
Nonavalente	Meninas e meninos de 9 a 19 anos: esquema de 2 doses, com seis meses de intervalo (0-6 meses)
	A partir de 20 anos: esquema de três doses (0-2-6 meses)
	Imunodeprimidos de 9 a 45 anos, independentemente da idade: esquema de 3 doses (0-2-6 meses)
	Papilomatose recorrente, em qualquer idade: esquema de 3 doses (0-2-6 meses)
	Vítimas de violência sexual: esquema recomendado para a idade

Prevenção secundária (rastreamento)

A prevenção secundária do CCU é baseada em processo que envolve o rastreamento de um público-alvo identificado onde será, inicialmente, de teste primário um grupo de maior risco (com infecção por HPV oncogênico) de desenvolver lesões precursoras e/ou CCU ou na identificação destas lesões diretamente (exame citopatológico). E a partir destes achados iniciais garantir e gerenciar o acesso e realização das demais etapas de confirmação (colposcopia, biopsia) e tratamento destas lesões de forma oportuna ^{NE ALTO/FR FORTE} ^{9,15,16}.

Métodos de Rastreamento

A acurácia dos métodos de rastreamento do câncer do colo do útero varia significativamente entre a citologia convencional (Papanicolau) e o teste molecular para HPV oncogênico de alto risco. Desta forma o teste molecular de HPV é mais eficaz para o rastreamento inicial, pois reduz o risco de perder lesões precursoras. Já a citologia continua útil como exame complementar. ^{17,18}

Comparação geral entre os métodos de testagem primária no rastreamento do câncer do colo do útero¹⁹

	Exame citopatológico - citologia (Papanicolau)	Teste molecular de HPV oncogênico DNA PCR
Sensibilidade	50-60%	90-95%
Especificidade	85-95%	85-90%
Principal limitação	Alta taxa de falsos negativos	Maior número de falsos positivos
Implicações	Alta taxa de falsos negativos devido a erros na coleta e leitura, variabilidade de interpretação. Necessidade de repetição frequentes.	Maior custo-efetividade em programas organizados, reduzindo a necessidade de exames frequentes.
Vantagens	Tradicional, eficaz com alto padrões de controle qualidade.	Possibilidade de auto-coleta, facilitando o acesso.
Para ambos	Necessidade após teste primário garantir o gerenciamento das demais etapas, exames e oferta de cuidado oportuno, sistema de informação para garantir desde a convocatória para o rastreamento, realização de cada etapa necessária, busca ativa, integração entre níveis de atenção de modo a não deixar ninguém para trás. Educação dos profissionais para todas as etapas. inclusive na comunicação, educação comunitária e informação, gestão, política pública, diretrizes com monitoramento da qualidade e do impacto das ações.	

Teste HPV-DNA NE ALTO/FR FORTE

Teste primário mais indicado para rastreamento de CCU;

Tipo de teste: Detecção por PCR com genotipagem parcial (16 e 18) ou estendida (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 e 59);

Não é recomendada a realização da citologia simultaneamente ao teste de DNA-HPV oncogênico (coteste) NE ALTO/FR FORTE;

É recomendado que o profissional de saúde, ao realizar a coleta da amostra para testes de DNA-HPV oncogênico, utilize os mesmos sítios anatômicos indicados para coleta de exame citopatológico (ecto e endocérvice) NE MODERADO/FR FORTE;

Faixa etária-alvo: Entre 25-60 anos (principalmente após os 30 anos)

Não rastrear antes dos 25 anos NE ALTO/FR FORTE;

Mulheres com mais de 60 anos e teste negativo HPV oncogênico podem encerrar rastreamento;

Mulheres com teste positivo e/ou lesões precursoras manter o seguimento enquanto for aceitável;

Se teste negativo para todos HPV oncogênicos → repetição do rastreamento a cada 5 anos;

Se um teste HPV positivo 16 ou 18 → Colposcopia com biópsia (e tratamento de lesões, se identificadas) e seguimento com novo rastreamento anual NE ALTO/FR FORTE;

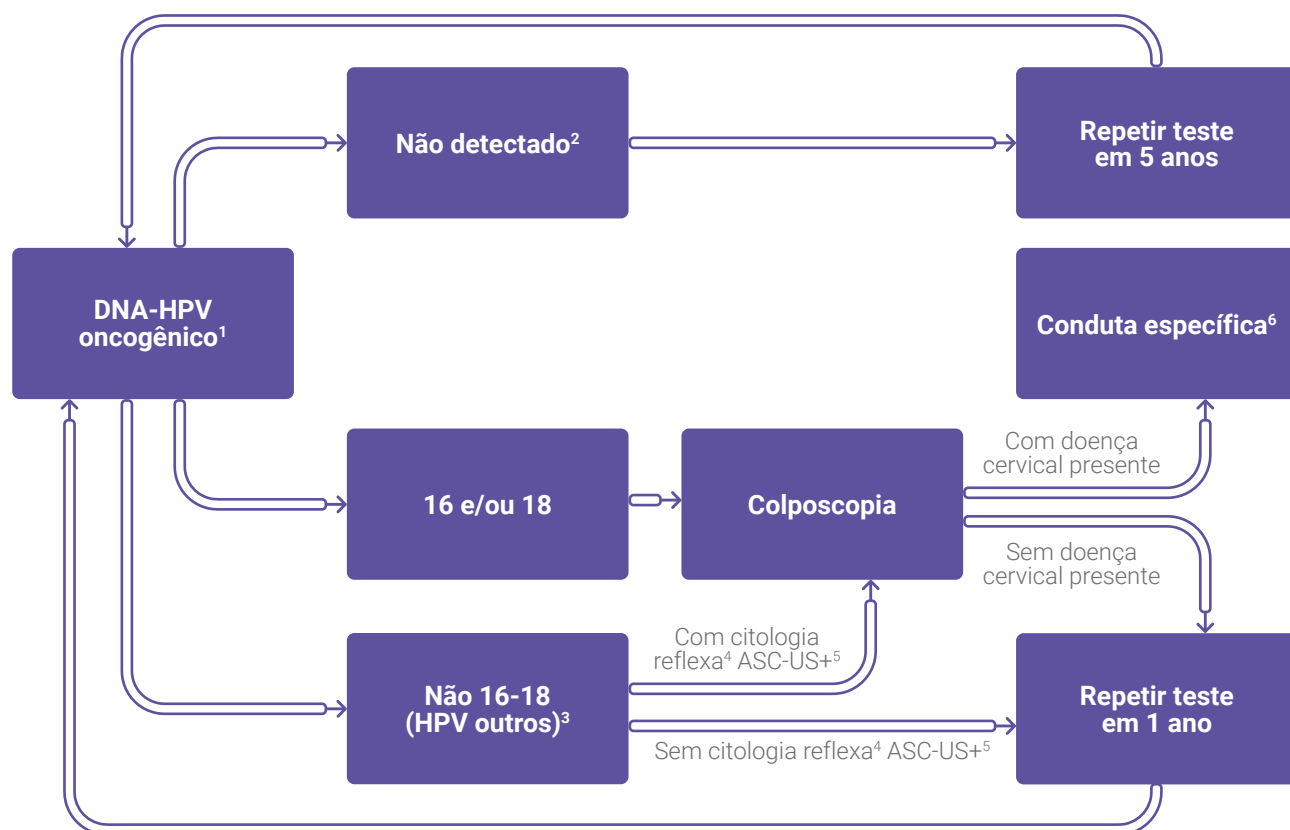
Se teste HPV oncogênico outros (não 16 e 18) positivo → citologia reflexa → se alterada → Colposcopia com biópsia (e tratamento de lesões, se identificadas) e seguimento com novo rastreamento anual NE ALTO/FR FORTE;

O rastreamento não é condicional ao *status* vacinal;

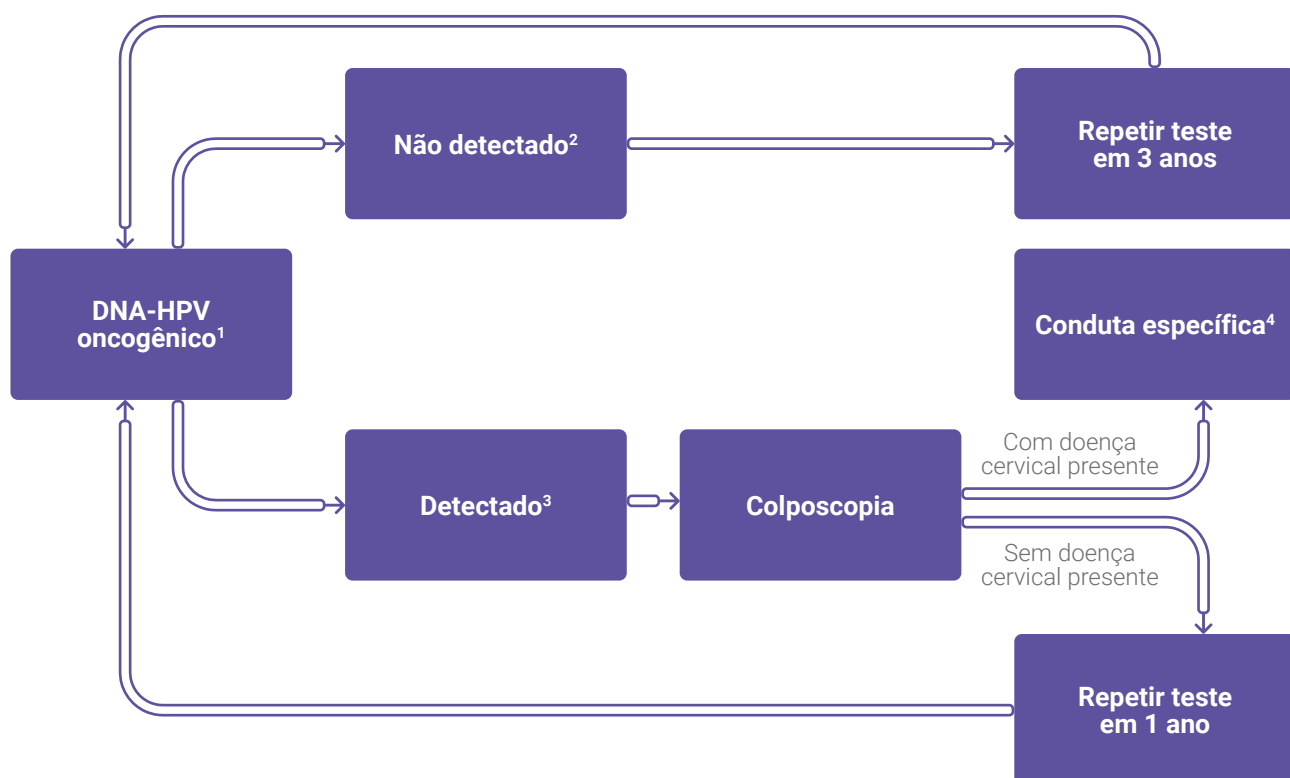
Mulheres com HIV ou imunossupressão (p. ex. transplantadas, em tratamento oncológico) devem repetir o teste a cada 3 anos, se negativo. O rastreamento deve iniciar após o início da atividade sexual e não há idade para seu término.

Fluxogramas para rastreamento com teste HPV-DNA

Mulheres imunocompetentes (risco habitual)



Mulheres com HIV/imunossupressão



Fonte: Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: Parte I -Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico. Relatório Preliminar. Ministério da Saúde, 2024.²⁰

Citologia Convencional NE ALTO/FR FORTE

No contexto do rastreamento com os testes de HPV, a citologia deve ter seu papel redirecionado para método de triagem após rastreamento de acordo com as recomendações descritas acima;

Deve ser ainda utilizada como método de rastreamento primário, apenas quando o teste de HPV-DNA não está disponível. Nesses contextos, o rastreamento com citologia deve ser realizado entre 25-64 anos, uma vez a cada 3 anos, após 2 exames anuais consecutivos negativos NE ALTO/FR FORTE.

O início da coleta deve ser aos 25 anos para as mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. O rastreamento antes dos 25 anos deve ser evitado NE ALTO/FR FORTE;

Os exames citopatológicos devem seguir até os 64 anos e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos NE ALTO/FR FORTE;

Para mulheres com mais de 64 anos e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, devem-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais NE ALTO/FR FORTE;

Pessoas vivendo com HIV e com imunossupressão deve iniciar a realização do exame citopatológico no primeiro ano após início da atividade sexual, realizando com periodicidade anual enquanto permanecer o *status* de imunodeficiência NE ALTO/FR FORTE.

Estadiamento FIGO/TNM^{21,22}

As medidas do tumor primário e LFN se referem sempre às maiores dimensões dos mesmos.

Tumor primário

T	FIGO	Definição
Tx		Não avaliável
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis		Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Carcinoma invasivo limitado ao colo
T1a	IA	Invasão estromal < 5 mm, medida da base do epitélio; invasão espaço vascular, venoso ou linfático não afeta a classificação
T1a1	IA1	Invasão estromal < 3 mm em profundidade
T1a2	IA2	Invasão estromal ≥ 3 mm e < 5 mm
T1b	IB	Invasão estromal ≥ 5 mm (maior que IA), lesão limitada ao colo
T1b1	IB1	Invasão ≥ 5 mm (profundidade) e < 2 cm (maior dimensão)
T1b2	IB2	Invasão ≥ 2 cm (profundidade) e tumor < 4 cm (maior dimensão)
T1b3	IB3	Tumor ≥ 4 cm (maior dimensão)
T2	II	Carcinoma invasivo que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou 1/3 inferior da vagina
T2a	IIA	Evolvimento limitado aos 2/3 superiores da vagina, sem invasão parametrial
T2a1	IIA1	Tumor < 4 cm (maior dimensão)
T2a2	IIA2	Tumor ≥ 4 cm (maior dimensão)
T2b	IIB	Tumor com invasão parametrial, mas não até a parede pélvica
T3	III	Carcinoma invasivo que envolve o 1/3 inferior da vagina e/ou se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose e/ou envolve LFN pélvicos e/ou para-aórticos
T3a	IIIA	Envolve o 1/3 inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
T3b	IIIB	Estende-se à parede pélvica e/ou causa hidronefrose

T	FIGO	Definição
T3c	IIIC	Envolve os LFN pélvicos e/ou para-aórticos (incluindo micrometástases), independentemente do tamanho e extensão do tumor
T3c1	IIIC1	Metástases em LFN pélvicos
T3c2	IIIC2	Metástases em LFN para-aórtico
T4	IV	Extensão além da pelve verdadeira ou envolvimento de mucosa da bexiga ou do intestino (comprovado por biópsia)
T4	IVA	Extensão a órgãos pélvicos adjacentes
Qualquer	IVB	Extensão a órgãos à distância

Linfonodos

N	FIGO	Definição
Nx		Linfonodos não avaliados
N0		Sem comprometimento linfonodal
N0(i+)		Células tumorais isoladas em LFN ($\leq 0,2$ mm) ou células agrupadas (≤ 200 células)
N1	IIIC1	Comprometimento de LFN pélvicos apenas
N1mi	IIIC1	Comprometimento de LFN pélvicos $> 0,2$ mm e $\leq 2,0$ mm na maior dimensão.
N1a	IIIC1	Comprometimento de LFN pélvicos $> 2,0$ mm
N2	IIIC2	Comprometimento de LFN para-aórticos, com ou sem LFN pélvico acometido
N2mi	IIIC2	Comprometimento de LFN paraaórticos $>0,2$ mm e ≤ 2.0 mm na maior dimensão.
N2a	IIIC2	Comprometimento de LFN paraaórticos >2.0 mm

Nota: o sufixo mi deve ser adicionado se a metástase linfonodal for maior que 0,2 mm e menor que 2 mm.

Metástases

M	FIGO	Definição
M0		Sem metástases a distância
cM1	IVB	Metástase a distância (inclui LFN inguinal, doença peritoneal, pulmão, osso e fígado; exclui vagina)
pM1	IVB	Metástase a distância confirmada microscopicamente (inclui LFN inguinal, doença peritoneal, pulmão, osso e fígado; exclui vagina)

Agrupamento TNM/FIGO

Estádio FIGO	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T1-3	N0-1	M0
IIIC1	T1-3	N1 pélvico	M0
IIIC2	T1-3	N1 para-aórtico	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	T1-3	N0-1	M1

Exames para estadiamento

História e exame físico detalhados

Exame pélvico (ginecológico e retal), importante palpação e inspeção do tumor primário, útero, vagina, paramétrio, LFN inguinais e supraclaviculares.

Exames de imagem

RM da pelve para avaliar o tamanho do tumor e sua relação com estruturas adjacentes bem como acometimento de LFN ou outras estruturas.

RM ou TC de abdome para avaliar ureteres, LFN pélvicos e retroperitoneais (a partir do estágio IB).²³

RX ou TC de tórax.

PET/CT^{24,25}

- Se disponível, indicado para lesões $\geq$ Ib1.
- O PET/CT é o exame de escolha para a detecção de metástases linfonodais.²⁴

Cistoscopia se suspeita de invasão de bexiga.

Retossigmoidoscopia se suspeita de invasão de reto.

Exames laboratoriais

Hemograma;
Função hepática;
Função renal;
Sorologia HIV.

Tratamento

Estádio IA1 NE MODERADO/FR FORTE

Desejo de preservação de fertilidade

Conização NE MODERADO/FR FORTE

- Margens positivas: repetir conização ou traquelectomia NE MODERADO/FR FORTE ;
- Se invasão vascular, associar linfadenectomia (considerar LFN sentinela).

Prole constituída

A histerectomia simples é o procedimento de escolha na ausência de invasão vascular e margens negativas no material da conização.

A traquelectomia pode ser considerada em pacientes com margens negativas, sem invasão vascular, histologia escamosa (qualquer grau) ou adenocarcinoma G1 ou G2, T ≤ 2 cm e invasão profunda ≤ 10 mm.²⁶

Caso haja margens positivas, repetir a conização ou prosseguir com histerectomia simples ou radical modificada e linfadenectomia pélvica bilateral. Considerar avaliação de LFN sentinela.

Na presença de invasão vascular, a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral é o procedimento de escolha.

Considerar pesquisa de LFN sentinela.

Estádio IA2

Desejo de preservação de fertilidade

Traquelectomia + linfadenectomia pélvica NE MODERADO/FR FORTE .

Considerar pesquisa de LFN sentinela.

Prole constituída

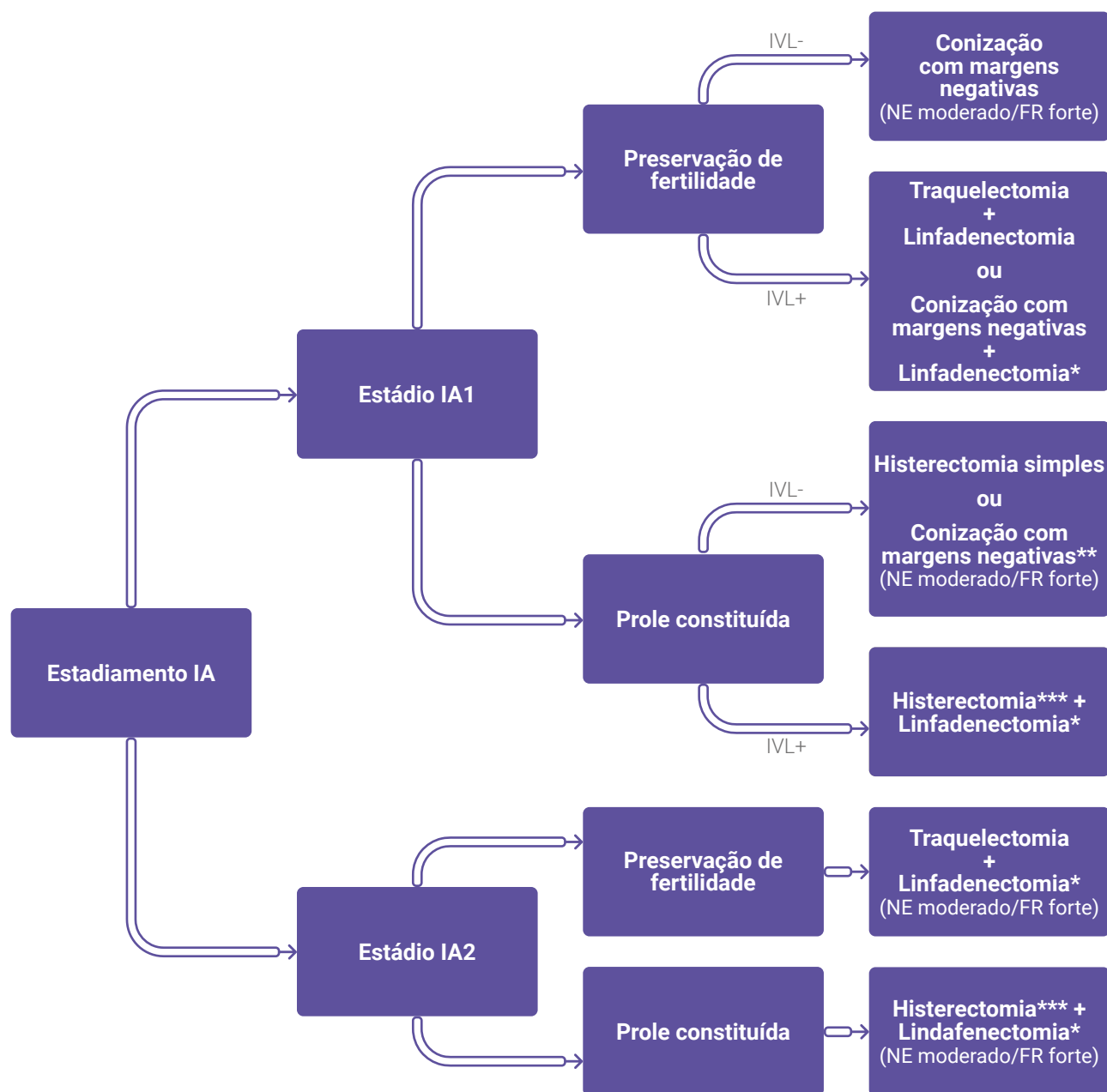
Se invasão vascular, histerectomia radical modificada + linfadenectomia pélvica bilateral NE MODERADO/FR FORTE .

Na ausência de invasão de vascular, a histerectomia simples pode ser considerada em pacientes com margens negativas, histologia escamosa (qualquer grau) ou adenocarcinoma G1 ou G2, T ≤ 2 cm e invasão profunda ≤ 10 mm.²⁷

Considerar pesquisa de LFN sentinela.

A linfadenectomia para-aórtica deve ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada NE MODERADO/FR FORTE .

Fluxograma para tratamento do estágio IA



IVL, invasão vascular

* Considerar pesquisa de linfonodo sentinela.

** Se conização com margens positivas, realizar nova conização ou prosseguir com histerectomia simples ou radical modificada + linfadenectomia pélvica. Considerar pesquisa de linonodo sentinela.

*** Considerar critérios de baixo risco para definir o tipo de histerectomia.

Estádio IB1

Histerectomia radical + linfadenectomia pélvica bilateral (considerar pesquisa de LFN sentinela) **NE ALTO/FR FORTE**.

Desejo de preservação de fertilidade (pacientes selecionadas com tumores ≤ 2 cm, sem metástases linfonodais).

Considerar traquelectomia radical + linfadenectomia pélvica

NE MUITO BAIXO/FR FORTE.

A linfadenectomia para-aórtica pode ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada **NE ALTO/FR FORTE**.

RT pélvica + braquiterapia é uma opção em pacientes não candidatas a cirurgia devido a comorbidades ou PS ruim.

Até estágio IB1 é possível propor histerectomia simples + linfadenectomia pélvica **NE ALTO/FR FORTE**.²⁸

Tratamento adjuvante

Não há indicação de tratamento adjuvante, exceto em pacientes com fatores patológicos de risco intermediário ou alto.

CrITÉRIOS de Sedlis²⁹

Invasão linfovascular	Invasão estromal	Tamanho do tumor (cm)
+	1/3 profundo	Qualquer
+	1/3 médio	≥ 2
+	1/3 superficial	≥ 5
-	1/3 médio ou profundo	≥ 4

Risco intermediário (sem critérios de alto risco e uma das quatro possibilidades da tabela acima).

- Considerar RT adjuvante $\pm$ braquiterapia (IMRT, se disponível) **NE MODERADO/FR FORTE**;
- Considerar RT $\pm$ braquiterapia + QT com cisplatina em pacientes com sub-tipo adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso **NE MODERADO/FR FORTE**.

Risco alto (1+ dos seguintes fatores: LFN pélvico positivo, margem positiva e invasão de paramétrio).

- RT + QT com cisplatina **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Cerca de 30% das pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero têm menos de 40 anos e cerca de 40% têm doença inicial.³⁰ Cirurgia com preservação de fertilidade é segura para mulheres jovens com câncer do útero estágio IA1. Em 1.409 pacientes com menos de 40 anos de idade com câncer do colo útero estágio IA1, não houve diferença em SG em 5 anos entre pacientes que submetidas à conização comparadas com pacientes tratadas com histerectomia.³¹

Traquelectomia é uma opção em pacientes com tumores IA2 e IB1 < 2,0 cm com a finalidade de preservação de fertilidade baseado em estudo de caso controle que não demonstrou diferença em sobrevida quando comparada a histerectomia radical.³² Invasão linfovascular intratumoral é um fator de risco para recaída linfonodal, mas não é uma contraindicação à traquelectomia.³³

Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral é o tratamento de escolha para pacientes com tumores estágio IA2 a IIA. Estudo retrospectivo do SEER com 4.885 pacientes estágio IB1 a IIA demonstrou que a cirurgia sobre a RT apresenta redução de risco de mortalidade de 59%, apesar de conter viés de seleção e de ter incluído pacientes tratadas com RT pós-operatória no braço da cirurgia.³⁴ Estudo de não-inferioridade apresentado na Asco 2024 demonstrou que a histerectomia simples associado a avaliação linfonodal é uma alternativa à histerectomia radical associado a avaliação linfonodal em pacientes com tumores ≤ 2,0 cm com invasão estromal limitada.²⁸

O envolvimento linfonodal para-aórtico está relacionado à presença de acometimento pélvico linfonodal, tumores maiores de 2 cm e metástases dos LFN ilíacos. No entanto, a abordagem linfonodal para-aórtica, na ausência de LFN clinicamente suspeito, é controversa.³⁵

A RT isolada pode ser considerada para pacientes não candidatas à cirurgia. Em estudo com 151 pacientes com tumor estágio I, as taxas de sobrevida em 5 anos para pacientes estágio IA foram de 100% e IB de 96%.³⁶

Em relação ao uso da técnica de LFN sentinela em câncer do colo do útero, os resultados dos estudos Senticol I e II demonstraram sobrevida semelhante das pacientes submetidas à pesquisa do LFN sentinela bilateral *versus* linfadenectomia pélvica bilateral.³⁷ No entanto, ainda não há estudo de fase III concluído, sendo que o estudo Senticol III, aberto no Brasil, está recrutando pacientes.

Em pacientes com câncer do colo do útero inicial, o tratamento adjuvante com RT ou QT + RT deve ser indicado nos casos em que achados patológicos sugeriram fatores prognósticos de risco para recaída da doença. Importante considerar que a histologia é um fator determinante ao considerar os fatores de risco. Para adenocarcinomas, o tamanho do tumor é a característica de pior prognóstico, enquanto que para os tumores escamosos, a profundidade de invasão agrega um maior risco de recorrência.³⁸ Pacientes com pelo menos 2 fatores prognósticos de risco intermediário (invasão estroma > 1/3, invasão linfovascular, tumor > 4 cm) têm risco de recaída de pelo menos 30% e se beneficiam de RT adjuvante.²⁹ Pacientes com fatores prognósticos de alto risco (invasão microscópica de paramétrio, margens comprometidas ou envolvimento linfonodal) apresentam aumento na SLP (80% *versus* 63%) e na SG (81% *versus* 71%) em 4 anos com a adição da QT à RT *versus* RT isoladamente, sendo indicado tratamento de QT + RT adjuvante com cisplatina combinado ou não a fluorouracil.³⁹

Estádios IB2-IIA

Tratamento primário

- Histerectomia total + linfadenectomia pélvica **NE ALTO/FR FORTE** ou
- RT + Cisplatina 40 mg/m² EV semanalmente durante a RT, seguido de braquiterapia (dose total no ponto A: 80-85 Gy) **NE MODERADO/FR FORTE**.
- Considerar QT de indução com Carboplatina AUC 2 + Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.

Tratamento adjuvante

Risco intermediário (de acordo com critérios de Sedlis)

- RT externa **NE ALTO/FR FORTE**.

Risco alto (1+ dos seguintes fatores: LFN pélvico positivo (incluindo N1(mi))²⁶, margem positiva e invasão de paramétrio)

- RT + Cisplatina 40 mg/m² EV semanalmente durante a RT **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo randomizado (GOG 92), em mulheres com tumores estágio IB, risco intermediário, submetidas à histerectomia total e à linfadenectomia pélvica comparou RT externa adjuvante com observação.²⁹ Na atualização do estudo com seguimento de 12 anos, houve uma redução do risco relativo de progressão ou morte da ordem de 42%.⁴⁰ Em metanálise de 397 pacientes em estágio IB a IIA operadas, a RT adjuvante foi associada à redução no risco de progressão de 42% às custas de maior toxicidade hematológica e gastrointestinal.⁴¹

Em doença de alto risco o benefício da QT + RT foi demonstrado no estudo de fase III GOG 109 com 268 pacientes submetidas a histerectomia com achados de alto risco na patologia randomizadas para RT pélvica com ou sem QT (cisplatina 70 mg/m² D1 com 5-FU 1.000 mg/m² em infusão contínua por 4 dias, ambos a cada 3 semanas, por 4 ciclos, os 2 primeiros juntos com a RT). O tratamento combinado foi associado em 4 anos a maior SLP (80% *versus* 63%; p=0,003) e SG (81% *versus* 71%; p=0,007).³⁹ O uso de cisplatina 40 mg/m² semanal durante a RT demonstrou benefício similar com menor toxicidade comparado a cisplatina com 5-FU no tratamento primário da doença localmente avançada.⁴²

Em um estudo de fase III, 633 mulheres com câncer cervical estádios IB2, IIA ou IIB com histologia epidermoide, foram randomizadas para 3 ciclos de QT neoadjuvante (carboplatina + paclitaxel a cada três semanas) seguido de histerectomia radical ou QT + RT. Em comparação com o tratamento padrão, aquelas que receberam QT neoadjuvante seguida de cirurgia tiveram pior SLD em 5 anos (69,3% *versus* 76,7%), com SG semelhante entre os dois grupos (75,4% *versus* 74,7%; HR 1,025; IC 95% 0,75-1,40).⁴³

A importância da braquiterapia foi demonstrada em um estudo com mais de 7.000 mulheres com câncer cervical em estágio IB2 a IVA, que mostrou que a braquiterapia resultou em maior taxa de sobrevida específica do câncer (64% *versus* 52%) e SG (58% *versus* 46%) em 4 anos.⁴⁴

O estudo de fase III Interlace, apresentado na Esmo de 2023, incluiu 500 pacientes estágio [FIGO 2008] IB2 a IVa para serem randomizadas para receberem carboplatina e paclitaxel semanal de indução ou não. O estudo demonstrou melhor SLP (HR 0,65; IC 95% 0,46-0,91; $p=0,013$) e melhor SG (HR 0,60; IC 95% 0,40-0,91; $p=0,015$) após um seguimento de 67 meses, as custas de maior toxicidade, especialmente hematológica.⁴⁵ Ainda no contexto da doença localmente avançada, dados do estudo Keynote-A18 também foram apresentados. A adição da imunoterapia a RT + QT seguido de imunoterapia adjuvante foi associada a maior SLP (HR 0,70; IC 95% 0,55–0,89; $p=0,0020$) com perfil de toxicidade considerada manejável pelos autores. Dados de SG estão ainda imaturos.⁴⁶

Estádios IIB-IVA

Tratamento primário

RT + Cisplatina 40 mg/m² EV semanalmente durante a RT, seguido de braquiterapia **NE ALTO/FR FORTE**.

- Estender o campo da RT em caso de comprovação de envolvimento de LFN para-aórticos **NE MODERADO/FR FORTE**.

- Considerar a RT profilática para-aórtica em caso de grande probabilidade de acometimento para-aórtico, como por exemplo nos casos de comprometimento linfonodal de cadeia ilíaca comum **NE MODERADO/FR FORTE**.

- O estadiamento cirúrgico para-aórtico pode ser considerado no caso de doença localmente avançada, especialmente em pacientes com LFN pélvicos comprometidos.

- Considerar QT de indução com Carboplatina AUC 2 + Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.

- Considerar associação de Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 5 ciclos seguido por Pembrolizumabe 400 mg EV a cada 6 semanas por 15 ciclos (Preferencial para estádios FIGO III e IV) **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

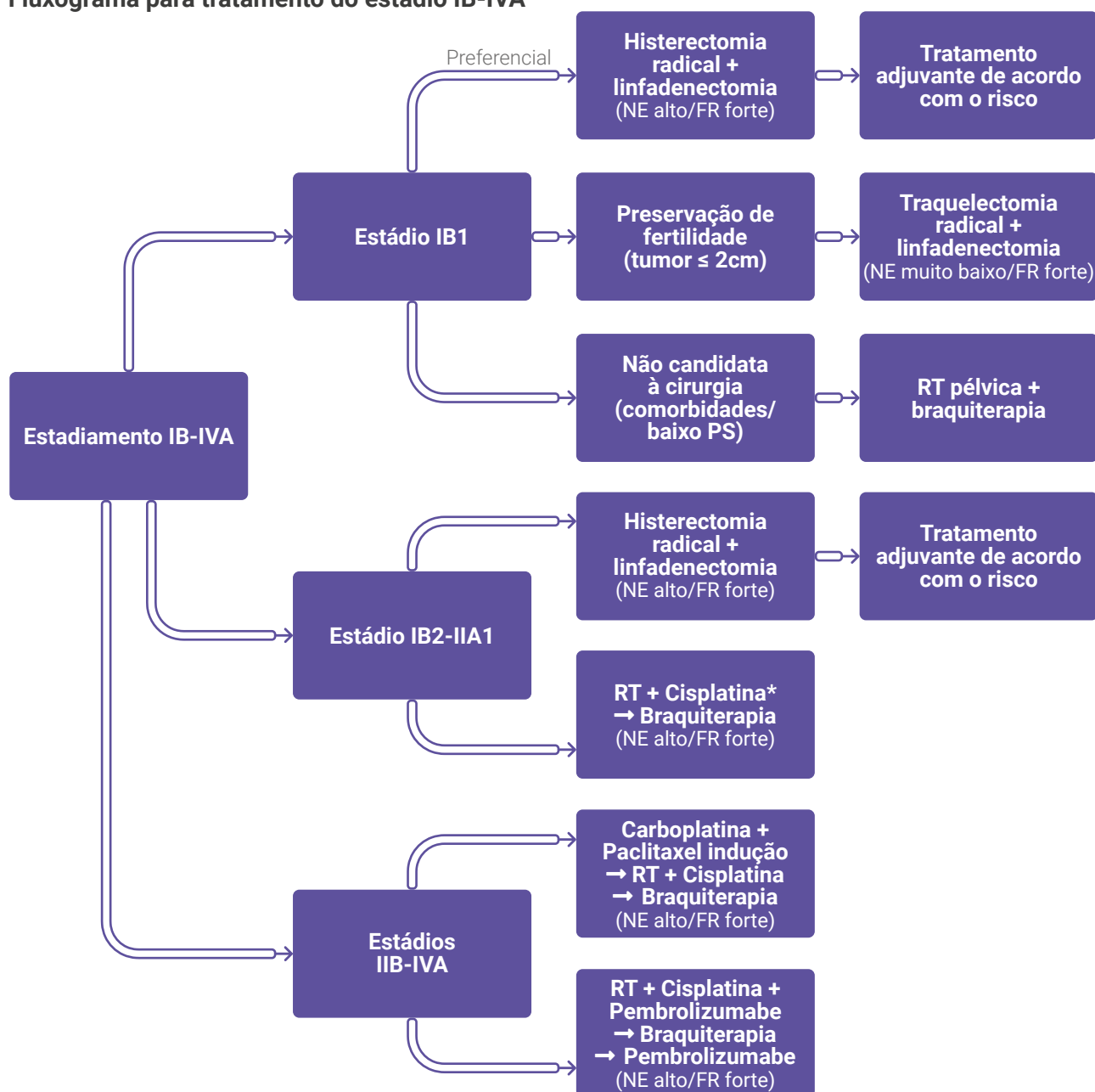
Metanálise de 13 estudos demonstrou que QT + RT *versus* RT em pacientes com doença localmente avançada está associada a um aumento absoluto de 10% na SG, além de redução no risco de recorrência de local e sistêmica.⁴⁷ O benefício de estender o campo da RT para região para-aórtica em pacientes com envolvimento linfonodal comprovado foi demonstrado em estudo prospectivo.⁴⁸

Em situações em que há grande possibilidade de comprometimento linfonodal para-aórtico, como comprometimento linfonodal de cadeia ilíaca comum e/ou no caso de 3 ou mais LFN pélvicos comprometidos, tanto

a NCCN⁴⁹ quanto diretriz europeia⁵⁰ consideram irradiação para-aórtica. O estudo Uterus-11⁵¹ avaliou o papel do estadiamento cirúrgico para-aórtico. Apesar de não aumentar a SLD, o estadiamento laparoscópico foi seguro, não atrasou o tratamento combinado de QT+RT primária e levou a um *upstaging* de 33% em pacientes com câncer cervical localmente avançado.⁵¹

Apresentado na Asco 2021, o estudo Outback não demonstrou ganho em SG para QT adjuvante após o tratamento combinado, portanto não recomendamos tratamento sistêmico após QT+RT curativa.⁵²

Fluxograma para tratamento do estágio IB-IVA



* Considerar QT de indução em pacientes IB3 ou mais.

Doença metastática (estádio IVB), persistente ou recorrente

Recorrência local

Considerar QT + RT em pacientes sem tratamento prévio com RT
NE BAIXO/FR FORTE.

Considerar cirurgia (histerectomia ou exenteração pélvica) em pacientes com RT prévia **NE BAIXO/FR FORTE**. Neste caso a recorrência deve ser confirmada por biópsia e doença sistêmica adequadamente excluída por exames de imagem.

Em pacientes com RT prévia e que não sejam candidatas à cirurgia, considerar QT paliativa combinada ou não à imunoterapia **NE ALTO/FR FORTE**.

Recorrência para-aórtica isolada não previamente irradiada

RT para-aórtica + Cisplatina semanal.

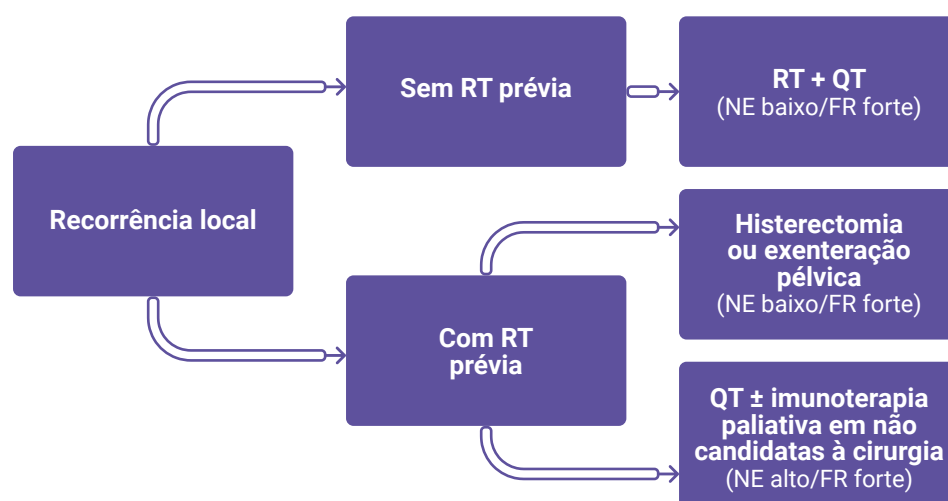
Recorrência oligometastática ou indolente

Avaliar estratégias de controle local:

- Considerar RT localizada ($\pm$ Cisplatina semanal) em pacientes com oligometástases especialmente nas recorrências linfonodais (para-aórtica, mediastinal ou supra clavicular);
- Considerar ressecção cirúrgica em casos selecionados.

Nestas situações a discussão em reuniões multidisciplinares é muito importante.

Fluxograma para tratamento da recorrência local



Tratamento paliativo 1ª linha

CPS ≥ 1

- Keynote-826 (preferencial): Cisplatina 50 mg/m² (ou Carboplatina AUC 5) + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 por 6 ciclos + Pembolizumabe 200 mg a cada 3 semanas por até 35 ciclos com ou sem Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas até progressão **NE ALTO/FR FORTE**.
- Cisplatina 50 mg/m² + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas e, se disponível, Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.
- Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas e, se disponível, Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas **NE MODERADO/FR FORTE**.

CPS < 1

- Cisplatina 50 mg/m² (ou Carboplatina AUC 5) + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas e, se disponível, Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.

Outras opções (de acordo com toxicidades e comorbidades):

- Cisplatina 50 mg/m² D1 + Vinorelbine 30 mg/m² nos D1 e D8 EV a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.
- Cisplatina 50 mg/m² D1 + Gemcitabina 1.000 mg/m² D1 e D8 EV a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.
- Cisplatina 50 mg/m² D1 + Topotecano 0,75 mg/m² D1 a D3 EV a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.
- Topotecano 0,75 mg/m² D1 a D3 + Paclitaxel 175 mg/m² D1 + Bevacizumabe 15 mg/kg D1 EV a cada 3 semanas (alternativamente, na impossibilidade de oferecer platina).



Considerações e bases científicas para recomendações

Uma metanálise de 2012, com 5 estudos e 1.114 pacientes, comparou cisplatina isolada à terapia combinada. Cisplatina isolada resultou em menor taxa de resposta (RR 0,60; IC 95% 0,44-0,81), mas foi associada a menor toxicidade.⁵³

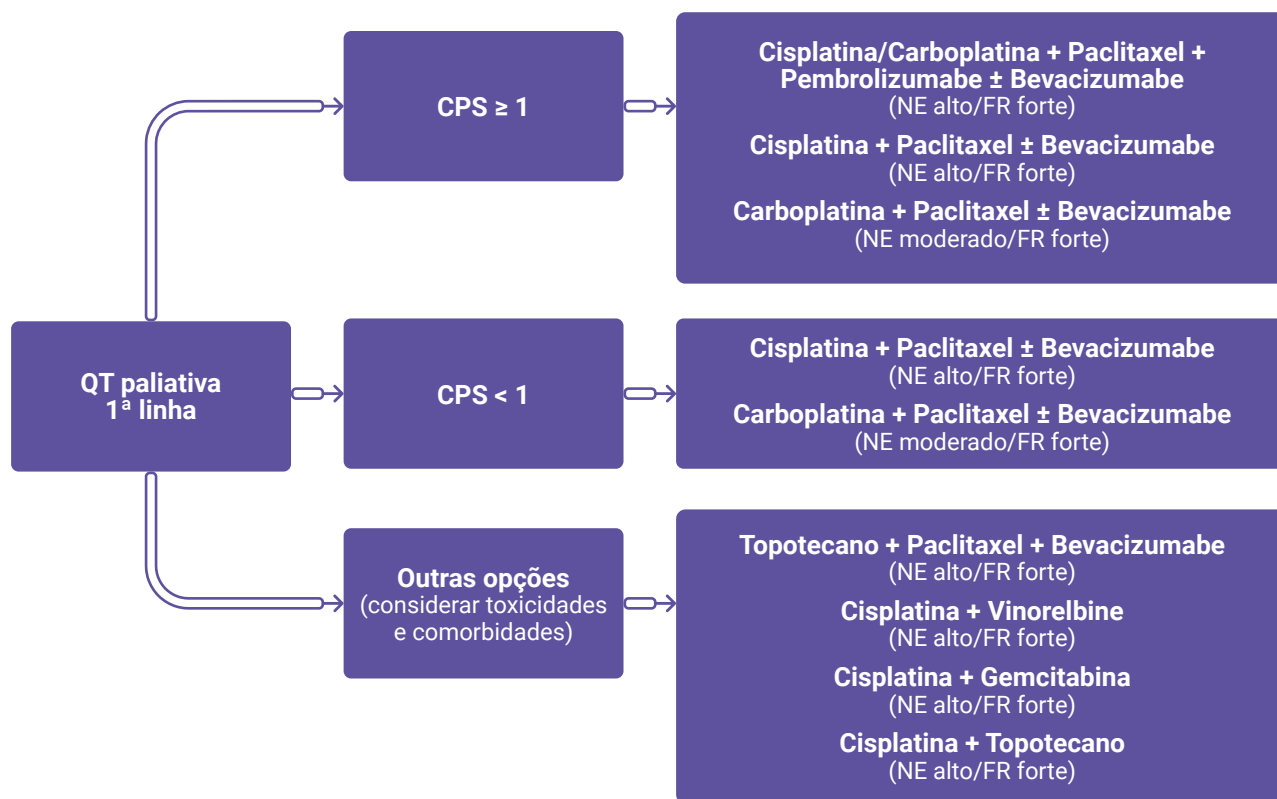
Recentemente, o estudo randomizado Keynote-826 avaliou a incorporação de pembrolizumabe ao tratamento de primeira linha do câncer de colo uterino persistente, recorrente ou metastático. A adição de pembrolizumabe ao esquema de carboplatina/cisplatina + paclitaxel com ou sem bevacizumabe demonstrou ganho em taxa de resposta, SLP e SG. Apesar de não ter poder estatístico para análise de subgrupo, o estudo sugeriu que o benefício ocorreu predominantemente nas pacientes com PD-L1 positivo, levando à aprovação pelo FDA apenas neste subgrupo.⁵⁴

Estudo randomizado de fase III com 457 pacientes com câncer de colo do útero recorrente, persistente ou metastático demonstrou que adição do bevacizumabe à QT resultou em aumento da SG (17 *versus* 13,3 meses; $p=0,0035$), SLP (8,2 *versus* 5,9 meses; $p=0,0002$) e taxa de resposta (48% *versus* 36%; $p=0,008$) comparado à QT isolada.⁵⁵ Os esquemas avaliados foram cisplatina 50 mg/m² com paclitaxel 135-175 mg/m², no D1, ou topotecano 0,75 mg/m², do D1 ao D3 com paclitaxel, 175 mg/m² no D1, a cada 3 semanas. Paclitaxel combinado ao topotecano (com ou sem bevacizumabe) foi inferior à combinação com cisplatina em termos de SLP (HR 1,39; IC 95% 1,09-1,77), porém sem diferença em SG, que foi o desfecho primário do estudo (HR 1,2; IC 95% 0,82-1,76).⁵⁵ Portanto, o uso de bevacizumabe deve ser fortemente considerado, se disponível, em pacientes que não apresentem contraindicação ao seu uso (como, por exemplo: fístulas, obstrução ou perfuração intestinal, cirurgia há menos de 4 semanas).

A combinação de carboplatina com paclitaxel é uma opção, principalmente em pacientes tratadas previamente com cisplatina, por não demonstrar inferioridade em estudo randomizado comparativo.⁵⁶ Já naquelas pacientes virgens de platina, cisplatina foi superior à carboplatina. O estudo GOG 204 – fase III randomizado – comparou quatro braços de tratamento contendo cisplatina combinado a paclitaxel ou vinorelbina ou gemcitabina ou topotecano. Não houve diferença na SG entre os braços, porém a combinação de paclitaxel com cisplatina apresentou tendência a maior tempo livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida.⁵⁷

Um recente estudo de fase II que incluiu 150 pacientes com câncer de colo do útero recorrente, persistente ou metastático avaliou a eficácia e segurança do tratamento com carboplatina AUC 5, paclitaxel 175 mg/m² e bevacizumabe 15 mg/kg, todos no D1, a cada 3 semanas. A incidência de fístula/perfuração gastrointestinal (11,3%) foi semelhante à do estudo GOG-240 (13,3%) e a eficácia do tratamento foi comparável, com SLP e SG medianas de 10,9 meses e 25 meses, respectivamente. Sendo assim, a substituição de cisplatina por carboplatina, especialmente em pacientes previamente expostos a cisplatina, pode ser considerado uma opção mesmo na vigência de bevacizumabe.⁵⁸

Tratamento da doença metastática (IVB) ou persistente/recorrente à distância (1ª linha)



Tratamento paliativo 2ª linha NE BAIXO/FR FORTE

Sem exposição prévia à imunoterapia:

- Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por até 96 semanas NE ALTO/FR FORTE.
- Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas (CPS $\geq$ 1) (sem aprovação da Anvisa nesta indicação) NE MODERADO/FR FRACA.
- Trastuzumabe deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas (HER2 IHQ 3+ metodologia padrão gástrico) NE MODERADO/FR FORTE.

Com exposição prévia à imunoterapia:

- Trastuzumabe deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas (HER2 IHQ 3+ metodologia padrão gástrico) NE MODERADO/FR FORTE.
- Pemetrexede 900 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas NE BAIXO/FR FRACA.
- Vinorelbine 30 mg/m² EV D1 e D8 a cada 3 semanas NE BAIXO/FR FRACA.
- Ifosfamida 1,2 g/m² EV D1 a D5 a cada 4 semanas NE BAIXO/FR FRACA.
- Topotecano 1,5 mg/m² EV D1 a D5 a cada 3 semanas NE BAIXO/FR FRACA.
- Irinotecano 125 mg/m² EV D1, D8, D15 e D22 a cada 6 semanas NE BAIXO/FR FRACA.
- Docetaxel 100 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas NE BAIXO/FR FRACA.



Considerações e bases científicas para recomendações

Na segunda linha, devido à eficácia limitada dos agentes quimioterápicos atualmente disponíveis, a escolha deve ser individualizada considerando o estado geral e terapias prévias, preferencialmente a pacientes com ECOG 0 ou 1.

Os agentes mais ativos e suas respectivas taxas de resposta (TR) em estudos de fase II de braço único são:

- Paclitaxel⁵⁹ 175 mg/m² a cada 21 dias: TR 25%;
- Carboplatina⁶⁰ 400 mg/m² a cada 28 dias: TR 26%;
- Pemetrexede⁶¹ TR 15%;
- Vinorelbine⁶² TR 15%;
- Ifosfamida⁶³ TR 22%;
- Topotecano⁶³ TR 19%;
- Irinotecano⁶⁴ TR 21%;
- Docetaxel⁶⁵ TR 8,7%.

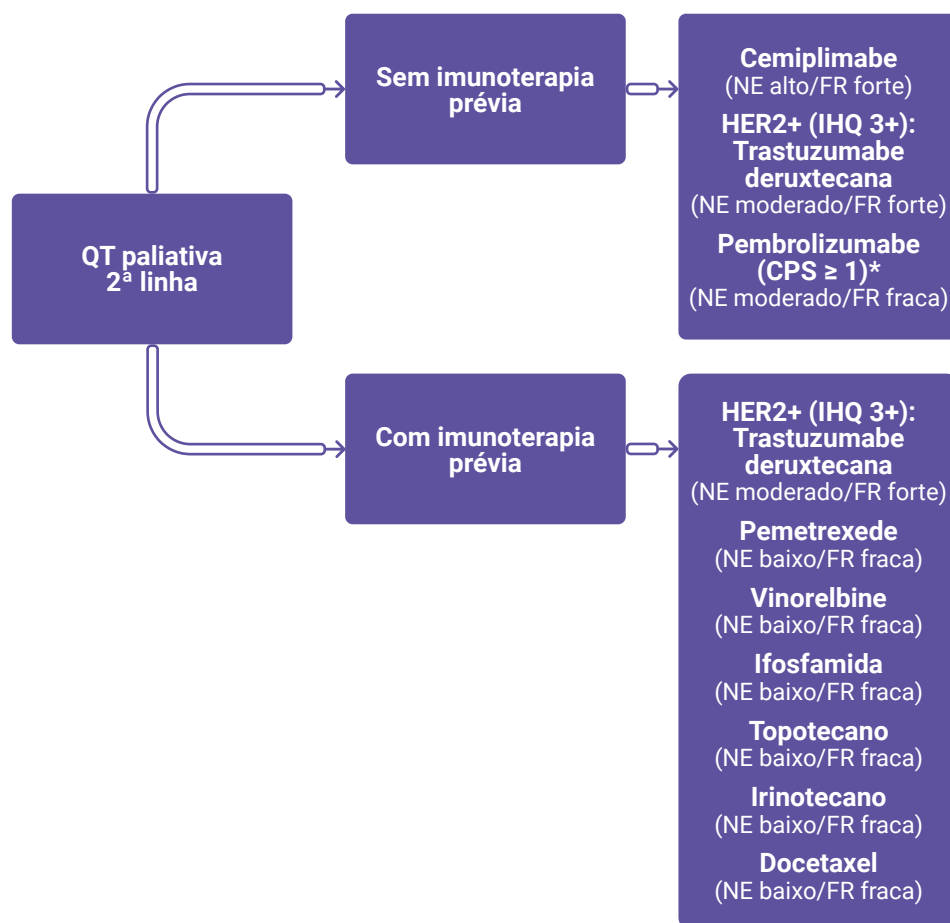
Recentemente, um estudo de fase III randomizado comparou cemiplimabe (anti-PD-1) com a terapia de escolha do investigador e demonstrou pela primeira vez um ganho de SG em segunda linha, com aumento da taxa de resposta e melhor qualidade de vida.⁶⁶

Pembrolizumabe está aprovado em alguns países no contexto de doença avançada, seguindo os critérios: pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas, para pacientes cujos tumores expressam PD-L1 CPS $\geq$ 1).

No congresso da Asco 2023, foram apresentados os dados do estudo Destiny-panTumor02. Nessa análise, 40 pacientes com câncer de colo de útero que expressavam HER2 3+ ou 2+ por IHQ e pelo menos 2 linhas prévias de tratamento foram incluídas. As pacientes foram tratadas com trastuzumabe-deruxtecana, sendo observada taxa de resposta de 50% entre essas pacientes em geral, 75% naquelas HER2 3+ e 40% naquelas HER2 2+. A duração mediana de resposta foi de 9,8 meses. A SG mediana de 13,6 meses e a SLP mediana foi de 7 meses, não atingida no grupo HER2 3+. HER2 aparece como um novo biomarcador em pacientes com câncer de colo do útero e pode selecionar pacientes que se beneficiem com a terapia direcionada.⁶⁷

Um estudo de fase III avaliou o anticorpo conjugado a droga Tisotumabe vedotina (2,0 mg/Kg EV D1 a cada 3 semanas) *versus* terapia de escolha do investigador para pacientes com câncer de colo de útero com até 2 linhas de tratamento prévio. Houve benefício de SG (11,5 *versus* 9,5 meses; HR 0,70; p=0,0038), SLP (4,2 *versus* 2,9 meses; HR 0,67; p<0,0001) e taxa de resposta global (17,8% *versus* 5,2%; p<0,0001) favorável ao Tisotumabe vedotina.⁶⁸ Esta medicação ainda não está aprovada no Brasil pela Anvisa.

Tratamento da doença metastática (IVB) ou persistente/recorrente à distância (2ª linha)



*Terapia não aprovada pela Anvisa nesta indicação.



Seguimento

NE BAIXO/FR FORTE

Estádios IA1 a IB1

Exame clínico a cada 3-6 meses por 2 anos, a cada 6-12 meses até 5 anos e depois anualmente.

Citologia cervical/vaginal anual (NCCN e Esgo 2017: considerado para detectar displasia do trato genital inferior e para imunocomprometido. A probabilidade de se detectar recorrência assintomática por citologia isolada é baixa).^{49,69}

Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

Estádios IB3, IIA-IVA

Exame clínico a cada 3-6 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos e depois anualmente.

Citologia cervical/vaginal anual (não suportado pela Esgo).⁷⁰

RM de pelve e PET/CT entre 3 a 6 meses após o término do tratamento (NCCN e Esgo 2019).^{49,71}

Exames laboratoriais e de imagem devem ser guiados por sintomas.

Estádio IVB

Exames físico e laboratoriais a cada consulta durante o período de QT.

TC de tórax, abdome e pelve a cada 2-3 meses.

Referências

1. Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Jul;21(7):522–38.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
4. INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 12]. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
5. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As a Public Health Problem. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 1 p.
6. WHO Cervical Cancer Elimination Initiative: from call to action to global movement [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-cervical-cancer-elimination-initiative--from-call-to-action-to-global-movement>
7. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023 Feb;11(2):e197–206.
8. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV*. 2021 Sep;8(9):e531–43.
9. World Health Organization, Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction (World Health Organization). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 p.
10. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):575–90.
11. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. HPV. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv/hpv>

- 12.** Recomendações para o resgate dos não vacinados com a vacina HPV — Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv/publicacoes/recomendacoes-para-o-resgate-dos-nao-vacinados-com-a-vacina-hpv.pdf/view>
- 13.** Vacina HPV9 - Família SBIm [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-hpv9>
- 14.** The International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, The Department of Health and the Health Service Executive of Ireland, Dublin, Ireland. Best practices in cervical screening programmes: Audit of cancers, legal and ethical frameworks, communication, and workforce competencies [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2025 Apr 29]. (IARC Working Group Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597778/>
- 15.** Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1908–18.
- 16.** A short guide to cancer screening: increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057561>
- 17.** IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, editor. Cervical cancer screening. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022. 1 p. (IARC handbooks of cancer prevention).
- 18.** Silva IN de CJAG da. Diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo do útero. Inca; 2016.
- 19.** World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of dual-stain cytology to triage women after a positive test for human papillomavirus (HPV). Second edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024. 1 p.
- 20.** Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/testagem-molecular-para-deteccao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero/view>
- 21.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
- 22.** Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):287–98.

- 23.** Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, Gui B, Gigli S, Vinci V, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol.* 2021 Oct;31(10):7802–16.
- 24.** Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Mar 25;178(7):855–62.
- 25.** Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Marques H, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol.* 2016 Sep;142(3):413–9.
- 26.** Ramirez PT. ESGO/ESTRO/ESP updated guidelines in cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Apr 25];33(5). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/33/5/667>
- 27.** Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:1317-1325.
- 28.** Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):819–29.
- 29.** Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach 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 May;73(2):177–83.
- 30.** Rob L, Pluta M, Skapa P, Robova H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Jul;10(7):1101–14.
- 31.** Wright JD, Nathavitharana R, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar;115(3):585–90.
- 32.** Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecol Oncol.* 2008 Aug;110(2):168–71.
- 33.** Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2):255–60.
- 34.** 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 Nov;201(5):485.e1-9.

- 35.** Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1999 Apr 1;85(7):1547–54.
- 36.** Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer*. 1978 Mar;41(3):980–5.
- 37.** Balaya V, Guani B, Magaud L, Hélène BK, Ngo C, Mathevet P, et al. Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):6006–6006.
- 38.** Levinson K, Beavis AL, Purdy C, Rositch AF, Viswanathan A, Wolfson AH, et al. Beyond Sedlis—A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol*. 2021 Sep;162(3):532–8.
- 39.** Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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 Apr;18(8):1606–13.
- 40.** Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65(1):169–76.
- 41.** Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD007583.
- 42.** 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 Jan;108(1):195–200.
- 43.** Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1548–55.
- 44.** Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Sep 1;87(1):111–9.

- 45.** McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2024;404(10462):1525-1535.
- 46.** Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Galves MHL, Elias PR, et al. LBA38 Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. *Ann Oncol.* 2023 Oct 1;34:S1279–80.
- 47.** Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5802–12.
- 48.** Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 20;31(24):3026–33.
- 49.** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. [Internet]. [cited 2022 Dec 5]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- 50.** Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 May;28(4):641–55.
- 51.** Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB–IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec;30(12):1855–61.
- 52.** Mileschkin LR, Moore KN, Barnes E, Gebiski V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III Outback Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(18_suppl):LBA3–LBA3.
- 53.** Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006469.

- 54.** Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1856–67.
- 55.** Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734–43.
- 56.** Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2129–35.
- 57.** 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 Oct 1;27(28):4649–55.
- 58.** Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):142–9.
- 59.** Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, Rose PG, Mayer AR, Fowler WC, et al. Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1275–8.
- 60.** Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990 Dec;39(3):332–6.
- 61.** Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol*. 2010 Jan;21(1):61–6.
- 62.** Muggia FM, Blessing JA, Method M, Miller DS, Johnson GA, Lee RB, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):639–43.
- 63.** Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 2003 Oct;9(5):425–32.
- 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*. fevereiro de 1997;15(2):625–31.

- 65.** Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD, Gynecologic Oncology Group Study. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol*. agosto de 2007;30(4):428–31.
- 66.** Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):544–55.
- 67.** Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):47–58.
- 68.** Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Jul 4;391(1):44–55.
- 69.** Zalewski K, Piovano E, Razumova Z, Selcuk I, Nikolova T. Report From the 20th Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2017). *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun;28(5):1050–3.
- 70.** ESGO State of the Art Conference, Turin, Italy: Follow up in Gynaecological Malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(Suppl 2):1–91.
- 71.** Angeles MA, Baissas P, Leblanc E, Lusque A, Ferron G, Ducassou A, et al. Magnetic resonance imaging after external beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for locally advanced cervical cancer helps to identify patients at risk of recurrence. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar;29(3):480–6.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

