

A publicação das Rotinas Internas do Instituto Nacional de Câncer/MS tem como finalidades atender à Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005; promover a sua utilização como fator integrador do ensino e da assistência médico-hospitalar no INCA; e servir de referência para avaliação de resultados e para a melhoria contínua das condutas terapêuticas na atenção oncológica.



Ministério  
da Saúde



# Serviço de Ginecologia

ROTINAS INTERNAS DO INCA

616.99465  
I59s  
MEMOTEC



**Autor: Brasil. Ministério da Saúde-INCA.** —  
**Título: Rotinas internas do INCA:** —  
**serviço de ginecologia** —

BIBLIOTECA / INCA

AUTOR

**Autor: Brasil. Ministério da Saúde-INCA.**  
**Título: Rotinas internas do INCA:**  
**serviço de ginecologia**

TÍTULO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 616.99465 \_\_\_\_\_  
Nº CHAMADA \_\_\_\_\_ 159r \_\_\_\_\_  
MEMOTEC \_\_\_\_\_  
Nº REGISTRO \_\_\_\_\_ Reg.07/12 \_\_\_\_\_



## SERVIÇO DE GINECOLOGIA

Rotinas Internas do INCA

616.99465  
I 59 2  
MEMOTEC

© 2008 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 1.000 exemplares

### **Criação, Redação e Distribuição**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Praça Cruz Vermelha, 23 – Centro – 20230-130 – Rio de Janeiro – RJ

www.inca.gov.br

### **Realização**

#### **Coordenação de Assistência (COAS)**

Hospital do Câncer II (HCII)

Serviço de Ginecologia

Rua Equador, 831 - Santo Cristo

20220-410 - Rio de Janeiro - RJ - Tel.: (21) 2276-4800

### **Edição**

#### **Coordenação de Ensino e Divulgação Científica (CEDC)**

Divisão de Divulgação Científica (DDC)

Rua do Resende, 128 – Centro

20230-092 – Rio de Janeiro – RJ – Tel.: (21) 3970-7818 Fax: (21) 3970-7964

### **Impressão**

ESDEVA

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

---

B823r BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

Rotina interna do INCA: serviço de ginecologia./ Ministério da Saúde.

Instituto Nacional de Câncer. - Rio de Janeiro: INCA, 2008.

84p. : il. tab.; 10,5 X 15,0cm. - (Rotinas Internas do INCA).

Inclui bibliografia.

1. Neoplasias do colo do útero
  2. Neoplasias do endométrio
  3. Neoplasias dos genitais femininos
- I. Instituto Nacional de Câncer  
II. Serviço de Ginecologia III. Título IV. Série

---

CDD 616.99465

Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer - INCA



## **SERVIÇO DE GINECOLOGIA**

Rotinas Internas do INCA

Rio de Janeiro, RJ  
2008

**Equipe de Elaboração****Capítulo "Câncer do colo do útero"**

Luiz Mathias

Olímpio de Almeida Neto

Virgílio Augusto Parreira

**Capítulo "Câncer de endométrio"**

Érico Lustosa

Luiz Mathias

Olímpio de Almeida Neto

**Capítulo "Câncer de ovário"**

José Marinaldo Lima

Solange Maria Diniz Bizzo

**Capítulo "Câncer de vulva"**

Érico Lustosa

Luiz Mathias

Olímpio de Almeida Neto

**Supervisão Editorial**

Silvia M. M. Costa

DDC/CEDC

**Edição**

Maria Helena Rossi Oliveira

Área de Edição/DDC/CEDC

Taís Facina

Área de Edição/DDC/CEDC

**Revisão Editorial**

Maria Helena Rossi Oliveira

Área de Edição/DDC/CEDC

**Diagramação**

Cecilia Pachá

Seção de Multimeios/DDC/CEDC

**Normalização Bibliográfica**

Íris Braga

Seção de Bibliotecas/DDC/CEDC

**Capa e Projeto Gráfico**

Ana Soares (Cardume Design)

## SUMÁRIO

I - CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....	11
II - CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	27
III - CÂNCER DE OVÁRIO .....	45
IV - CÂNCER DE VULVA .....	71

c-6136



## **ILUSTRAÇÕES**

### **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Estadiamento, segundo a FIGO .....	15
Quadro 2 - Tipos de histerectomia, segundo Rutledge e Piver .....	19
Quadro 3 - Terapia de acordo com o grupo de risco .....	36
Quadro 4 - Relação entre as amostras CA 125 e respostas à quimioterapia .....	58
Quadro 5 - Resposta da doença e esquema indicado .....	59
Quadro 6 - Definição de progressão da doença por avaliação do CA 125 .....	61
Quadro 7 - Marcadores tumorais em tumores malignos de células germinativas de ovário .....	63

### **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Diagnóstico histopatológico de câncer de endométrio .....	34
Figura 2 - Câncer de vulva inicial .....	76
Figura 3 - Conduta de linfonodos suspeitos .....	78
Figura 4 - Tratamento para tumor localmente avançado .....	80



# I - CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	11
PATOLOGIA .....	11
EXAMES DE AVALIAÇÃO .....	12
DIAGNÓSTICO .....	12
EXAMES BÁSICOS .....	13
OUTROS EXAMES .....	14
ESTADIAMENTO CLÍNICO (FIGO 1994) .....	14
TRATAMENTO POR ESTÁDIOS .....	15
ESTÁDIO IA1 .....	15
ESTÁDIO IA2 .....	16
ESTÁDIO IB E IIA .....	17
ESTÁDIOS IIB, IIIA, IIIB E IVA .....	18
ESTÁDIO IVB .....	18
HISTERECTOMIA .....	19
SITUAÇÕES ESPECIAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....	20
GESTAÇÃO .....	20
ESTÁDIO IA1 .....	20
ESTÁDIOS IA2 E IB1 .....	20
ESTÁDIOS IB2, II, III E IVA .....	20

ESTÁDIO IVB .....	21
CARCINOMA INVASOR ACHADO INCIDENTALMENTE EM PEÇA DE HISTERECTOMIA SIMPLES .....	21
CARCINOMA DO COLO APÓS HISTERECTOMIA SUBTOTAL .....	21
SEGUIMENTO .....	22
EXAMES DE SEGUIMENTO .....	22
RECIDIVAS .....	22
REFERÊNCIAS .....	24

# I - CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, no Brasil, é a segunda neoplasia ginecológica mais prevalente nas mulheres, ultrapassado apenas pelo câncer de mama.

São considerados como fatores de risco: imunossupressão (portadoras do HIV têm melhor resposta ao tratamento, quando em uso das drogas anti-retrovirais), infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), promiscuidade sexual e tabagismo, entre outros.

## PATOLOGIA

O câncer do colo do útero tem sua origem principal na junção escamo colunar, tanto do epitélio escamoso como do epitélio colunar. São reconhecidas duas principais categorias de carcinomas invasores da cérvix:

- Carcinoma de células escamosas - representa cerca de 80% dos casos.
- Adenocarcinoma - representa cerca de 10% dos casos, demonstrando um aumento crescente da incidência em mulheres mais jovens, talvez pelo uso indiscriminado do contraceptivo hormonal.

Tendo em vista que o câncer do colo uterino é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade feminina em nosso país, um dos grandes desafios dos países em desenvolvimento é a ampliação dos programas de prevenção e detecção precoce.

A detecção e o tratamento das lesões precursoras (neoplasias intra-epiteliais cervicais - NIC) devem ser considerados como metas prioritárias para a redução da incidência do câncer do colo uterino.

Nos estádios iniciais do câncer, os tratamentos conservadores, como

a conização ou traquelectomia radical com linfadenectomia por via laparoscópica, devem ser considerados.

Para lesões invasoras pequenas menores do que 2cm, devem ser consideradas as cirurgias menos radicais, evitando assim as complicações e morbidades provocadas por cirurgias mais radicais.

Para os estádios IB2 e IIA volumosos (lesões maiores do que 4cm), IIB, IIIA, IIIB e IVA, os informes científicos, no momento, orientam para tratamento quimioterápico combinado com a radioterapia (RXT).

## EXAMES DE AVALIAÇÃO

### Diagnóstico

- Anamnese.
- Exame físico.
- Exame especular.
- Citologia oncótica.
- Colposcopia e biópsia dirigida.

A anamnese deve ser dirigida principalmente aos fatores de risco e aos sinais e sintomas relacionados ao câncer.

O exame físico deve incluir palpação do fígado, regiões supraclaviculares e inguinais para excluir metástases quando se estiver diante de doença localmente avançada.

O exame especular pode mostrar lesão exofítica, endofítica, ulcerativa ou polipóide, porém, se o tumor se origina do epitélio glandular no canal cervical, a ectocérvice pode parecer macroscopicamente normal. O tamanho da cérvice é melhor determinado pelo toque retal, o qual também é necessário para detecção da extensão da doença ao paramétrio.

A citologia oncótica é o principal método de rastreamento do câncer cervical, embora o tecido necrótico, sangramento e células inflamatórias possam prejudicar a visualização de células neoplásicas. A taxa de falso negativo

da citologia pode ultrapassar 50%. Assim, um esfregaço negativo em uma paciente sintomática nunca deve ser considerado como resultado definitivo.

A colposcopia e a biópsia dirigida são etapas fundamentais na propedêutica do carcinoma invasor inicial do colo uterino, tendo a primeira a finalidade de delimitar a extensão da doença no colo e na vagina e a segunda, a confirmação do diagnóstico.

A biópsia torna-se relevante quando o histopatológico confirma lesões francamente invasivas, porém, necessitará complementação toda vez que a profundidade de invasão for menor do que 5mm e a extensão inferior a 7mm (microinvasão). Nesses casos, estará indicada a biópsia alargada, a conização ou a exérese da zona de transformação (EZT), na dependência do aspecto macroscópico e/ou colposcópico.

O médico deve preencher o prontuário com a representação gráfica da lesão, tamanho, localização e extensão da mesma, e com indicação dos locais em que foram realizadas as biópsias.

### **Exames básicos**

- Hemograma completo.
- Coagulograma.
- Glicose.
- Uréia.
- Creatinina sérica.
- Eletrólitos.
- Urinálise.
- Raios X de tórax.
- Eletrocardiograma (ECG).
- Anti-HIV com consentimento da paciente.
- Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (opcional).
- Marcadores virais de hepatites B e C (opcional).

## Outros exames

A extensão da doença é primordial para planejamento do tratamento. Por isso, os exames de imagem são preconizados para definição mais acurada da avaliação da extensão da doença ou estadiamento, principalmente nos estádios mais avançados.

Quando, na avaliação inicial, suspeita-se de doença avançada, possibilidade de hidronefrose, comprometimento linfonodal paraaórtico ou se há dúvida quanto ao comprometimento parametrial, pode-se complementar a propedêutica de acordo com cada caso.

- Ultra-sonografia abdominopélvica: não permite avaliação linfonodal, portanto, está indicada somente nos estádios iniciais até IB1 ou quando não houver possibilidade de outro exame de imagem.
- Tomografia computadorizada abdominopélvica: é um exame opcional que permite avaliação hepática, do trato urinário, de estruturas ósseas, bem como avaliação de linfadenomegalias. Se disponível, deve ser solicitada a partir do estágio IB2.
- Ressonância magnética: é capaz de determinar o tamanho tumoral, *status* linfonodal, extensão parametrial e profundidade de invasão estromal. É um exame opcional, nem sempre disponível nas unidades de saúde.
- Uretrocistoscopia e retossigmoidoscopia: são exames opcionais, estando indicados quando houver suspeita de envolvimento, respectivamente, da bexiga ou do reto.

## ESTADIAMENTO CLÍNICO (FIGO 1994)

O estadiamento clínico tem baixa acurácia, principalmente nos estádios mais avançados, entretanto, o recomendado é o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO (Quadro 1).

## Quadro 1 - Estadiamento, segundo a FIGO

Estádio	Descrição
0	Carcinoma <i>in situ</i>
I	Carcinoma restrito à cérvix
IA1	Invasão do estroma menor do que 3mm com extensão superficial até 7mm
IA2	Invasão do estroma de 3 a 5mm com extensão superficial até 7 mm
IB1	Lesão clinicamente visível, com até 4cm
IB2	Lesão maior do que 4cm
II	Infiltração da vagina, exceto terço inferior ou envolvimento parametrial sem extensão a plano ósseo
IIA	Invasão do terço superior e médio da vagina sem infiltração parametrial
IIB	Infiltração parcial do paramétrio
III	Invasão do terço inferior da vagina ou extensão a plano ósseo. Qualquer hidronefrose ou rim excluído são incluídos nesse estágio, salvo exista outra causa
IIIA	Invasão do terço inferior da vagina
IIIB	Invasão do paramétrio até plano ósseo
IV	Extensão além do trato reprodutor
IVA	Infiltração da mucosa da bexiga ou reto
IVB	Metástase a distância ou fora da pélvis verdadeira

## TRATAMENTO POR ESTÁDIOS

### Estádio IA1

No estágio IA1, a profundidade de invasão estromal é menor do que 3mm e a extensão superficial é de até 7mm.

Com relação à histerectomia total (abdominal, vaginal ou via laparoscópica), dá-se preferência a via vaginal, se prole definida, por ser de menor custo, menor morbidade e menor tempo de internação.

A conização do colo uterino está indicada para pacientes sem prole definida. A ooforectomia é opcional na dependência da idade da mulher. A braquiterapia está indicada em caso de contra-indicação absoluta de tratamento cirúrgico.

### **Atenção!**

Caso o estudo histopatológico da peça de conização mostre margens comprometidas por neoplasia intra-epitelial, é indicada a histerectomia, uma vez que a lesão mais grave, na maioria dos casos, origina-se na zona de transformação. Se há comprometimento de margens por carcinoma com invasão, deverá ser indicada a reconização, a fim de afastar a possibilidade de doença invasora mais extensa (IA1 e IA2).

A linfadenectomia pélvica não se justifica para tumores em estágio IA1, visto que o comprometimento linfonodal nesses casos está em torno de 1,2%. O diagnóstico de microinvasão só pode ser definido pelo exame da peça de conização/ EZT do colo uterino.

### **Estádio IA2**

No estágio IA2, a profundidade de invasão estromal é de 3 a 5mm e a extensão superficial é de até 7mm.

### **Tratamento**

Histerectomia radical modificada (tipo II de Rutledge e Piver), que envolve colpectomia do terço superior de vagina, ressecção de metade dos ligamentos útero-sacros e paramétrios, associando-se à linfadenectomia pélvica.

Traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica pode ser indicada em pacientes que manifestam o desejo de gestar.

Radioterapia exclusiva está indicada em casos de pacientes não-elegíveis para cirurgia.

A maior radicalidade do procedimento cirúrgico, nesses casos, se



deve ao fato de que a incidência de comprometimento linfonodal pode chegar a até 13,8%, assim como a invasão parametrial proximal microscópica pode chegar a 5%.

### **Estádios IB e IIA**

O tamanho do tumor é fator relevante na escolha do tratamento inicial.

#### **Lesões menores do que 4cm nos estádios IB1 ou IIA**

- Histerectomia abdominal radical tipo III. Atualmente, vem sendo indicada a histerectomia radical tipo II para lesões menores do que 2cm.
- Traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica: para pacientes sem prole definida e com tumor até 2cm.
- Histerectomia radical vaginal com linfadenectomia pélvica: para casos selecionados.
- Radioterapia externa e braquiterapia: para pacientes com contra-indicação clínica para cirurgia. Nos casos de obesidade mórbida, em que a eficiência da radioterapia isolada pode ser comprometida, pode-se considerar o tratamento quimiorradioterápico concomitante.

#### **Indicações da radioterapia associada ou não à quimioterapia (pós-operatória)**

- Margens cirúrgicas da vagina comprometidas por carcinoma: braquiterapia de cúpula vaginal.
- Metástase ovariana.
- Metástase para linfonodos pélvicos.
- Invasão do tecido parametrial.
- Tumor maior do que 4cm, achado na peça operatória.
- Adenocarcinoma, principalmente G III, invasão do estroma cervical no terço externo e invasão do espaço linfovascular são considerados critérios de alto risco e a complementação radioterápica pode ser indicada.

Se houver comprometimento das margens da vagina por neoplasia intra-epitelial, é indicada a realização de propedêutica adequada para colpectomia.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

### Gestação

O tratamento do câncer do colo do útero na gestante depende do estadiamento e idade gestacional.

### Estádio IA1

Se o estágio IA1 foi definido pela conização com margens livres, seguir a gravidez até seu termo. A histerectomia (abdominal ou vaginal), dois meses após o parto, ficará condicionada ao desejo da paciente à nova gestação.

Se a invasão em profundidade na peça de conização for menor do que 3mm com margem comprometida, é razoável o seguimento com colposcopia e colpocitologia da gestante até a viabilidade fetal, indicando reconização para definir conduta.

### Estádios IA2 e IB1

Até a 24ª semana de gestação: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica com feto *in situ*. Recentemente, tem sido utilizada a traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica por via abdominal na tentativa de salvar o conceito ou após a 24ª semana de gestação: aguardar a viabilidade fetal, cesariana e, posteriormente, histerectomia radical mais linfadenectomia pélvica.

### Estádios IB, II, III e IVA

Radioquimioterapia: conforme a idade gestacional e a viabilidade fetal. Se o tratamento inicial proposto for a radioquimioterapia com o conceito *in loco*, a braquiterapia só pode ser iniciada após o esvaziamento do conteúdo uterino.

Gestação até a 24ª semana: decisão, pela mulher ou pelo casal, de interrupção ou continuidade da gestação até a viabilidade fetal.

Gestação com feto viável: cesariana antes da radioquimioterapia.

## **Estádio IVB**

Tratamento paliativo, com condutas individualizadas, tanto do ponto de vista do câncer como da gestação.

**Nota:** Todos os procedimentos devem ser rigorosamente esclarecidos à mulher, ao casal ou ao responsável pela doente, devendo ser submetidos à sua anuência formal. Todos os aspectos legais devem ser considerados.

### **Carcinoma invasor achado incidentalmente em peça de histerectomia simples**

Complementação cirúrgica: parametrectomia com linfadenectomia pélvica e colpectomia do terço superior de vagina. Na dependência do resultado do exame histopatológico da peça cirúrgica, pode-se indicar RXT pélvica adjuvante.

Complementação com radioterapia externa e braquiterapia: se o tempo decorrido da primeira cirurgia excede três meses, com doença residual macroscópica ou em pacientes com risco cirúrgico elevado.

Complementação com quimiorradioterapia: em fase de avaliação.

### **Carcinoma do colo após histerectomia subtotal**

O carcinoma do colo após histerectomia subtotal ocorre em pacientes com câncer diagnosticado no colo remanescente e o tratamento é feito conforme já descrito para os respectivos estádios tumorais.

#### **Atenção!**

No intuito de preservar a vida fetal, o tratamento, em gestantes, através da quimioterapia neo-adjuvante, e a posterior complementação terapêutica após o nascimento da prole estão em fase de implementação no INCA.

## SEGUIMENTO

O tempo de seguimento varia de acordo com o tratamento efetuado:

- Pacientes submetidas à histerectomia total abdominal dos tipos I e II: revisão a cada seis meses, durante dois anos, seguida de controle anual, até completar cinco anos da alta.
- Pacientes submetidas à histerectomia total abdominal do tipo III, com ou sem RXT complementar: revisão a cada seis meses, durante dois anos e, depois, anual até cinco anos da alta.
- Pacientes submetidas à radioterapia: primeira revisão em quatro meses, e, semestralmente, durante os dois primeiros anos. Posteriormente, revisão anual até completar cinco anos da alta.
- Pacientes tratados cirurgicamente: primeira consulta em 30 dias e coleta de material para exame citopatológico em seis meses. Controle semestral, durante os dois primeiros anos, e, anualmente, até cinco anos da alta.
- Pacientes tratados com radioterapia: primeira consulta com seis meses. Controle semestral, durante os dois primeiros anos, e, anualmente, até cinco anos da alta.

## EXAMES DE SEGUIMENTO

- Exame físico geral.
- Exame ginecológico, incluindo a colpocitologia.
- Exames laboratoriais e de imagens (RX de tórax, ultra-sonografia abdominopélvica, tomografia computadorizada abdominal e pélvica, de acordo com a indicação clínica e disponibilidade).

## RECIDIVAS

A conduta depende do tratamento prévio, tamanho da lesão e local da recidiva.

### **Recidiva central (cúpula vaginal)**

Se o tratamento inicial foi cirúrgico, deve-se indicar radioterapia.

Se o tratamento inicial for a radioterapia, pode ser realizada exenteração pélvica ou histerectomia simples ou radical, dependendo da extensão da doença e localização.

### **Recidiva pélvica não-central ou linfonodal**

Se a cirurgia radical foi o tratamento primário, indica-se quimiorradioterapia combinada ou radioterapia, caso haja contra-indicação para quimioterapia.

Se a radioterapia foi tratamento primário, é necessário realizar avaliação individualizada de ressecabilidade e quimioterapia paliativa, caso tenha sido esgotada a dose de radioterapia.

### **Recidiva a distância**

Na recidiva a distância, o tratamento é paliativo com abordagem idêntica ao estágio IVB.

Considerar a possibilidade de paciente Fora de Possibilidade Terapêutica Atual (FPTA).

## REFERÊNCIAS

1. Berek JS, Hacker NF. Cervical cancer. In: Neville F, Hacker N. Practical gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.337-96.
2. Del Priore G, Unger L, Smith JR. Gynecologic oncology. Poster presented for the 37th Annual Meeting of Society of Gynecologic Oncologists. 2006 Mar.: 101( 1, Suppl. S): 195.
3. Disaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: \_\_\_\_\_. Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. St Louis: Mosby; 2002. p. 53 - 113.
4. Eifel PJ, Curtin JP. Early-stage cervical cancer. In: Gershenson D M, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic cancer - controversies in management. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 161-74.
5. Hopkins MP, Smith HO. Adenocarcinoma of the cervix. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic Cancer - controversies in management 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 149-60.
6. Rome R, Brown R. Management of superficially invasive carcinoma of the cervix In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic cancer - controversies in management. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 133-48
7. Rose PG, Koh W. Locally advanced cervical cancer. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic cancer - controversies in management. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.175-86.
8. Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine cervix. In: Hoskins,WJ., Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology. 2th ed. Philadelphia: Lippincott -Raven; 1997. p 785 - 857.

## II - CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

### SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	27
PATOLOGIA .....	27
EXAMES DE AVALIAÇÃO .....	27
CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA (EXAME HISTOPATOLÓGICO) .....	28
EXTENSÃO DA DOENÇA .....	28
CONDIÇÕES CLÍNICAS DAS PACIENTES .....	29
CLASSIFICAÇÃO .....	29
ESTADIAMENTO .....	29
ESTÁDIO I .....	29
ESTÁDIO II .....	30
ESTÁDIO III .....	30
ESTÁDIO IV .....	30
FATORES PROGNÓSTICOS .....	30
FATORES PROGNÓSTICOS PARA OCORRÊNCIA DE METÁSTASES E RECORRÊNCIA .....	31
FATOR DE ALTO RISCO .....	31
FATOR DE BAIXO RISCO .....	31
TRATAMENTO .....	31
ESTÁDIO I .....	31
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	33
CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS .....	35

DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL	
PÓS-HISTERECTOMIA .....	35
DIAGNÓSTICO NA MULHER JOVEM .....	35
DIAGNÓSTICO NOS TUMORES SINCRÔNICOS .....	35
CITOLOGIA PERITONIAL POSITIVA .....	36
ESTÁDIO II .....	36
ESTÁDIO IIA .....	36
ESTÁDIO IIB .....	37
ESTÁDIO III .....	37
ESTÁDIO IV .....	37
ESQUEMA TERAPÊUTICO .....	38
HORMONIOTERAPIA .....	38
QUIMIOTERAPIA .....	38
TRATAMENTO DA RECIDIVA .....	38
SEGUIMENTO .....	38
ROTINAS DO LABORATÓRIO DE ENDOMÉTRIO .....	39
CRITÉRIOS PARA ADMISSÃO .....	39
EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS .....	39
SEGUIMENTO .....	40
REFERÊNCIAS .....	41



## II - CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

### INTRODUÇÃO

O câncer do corpo uterino é o tumor maligno pélvico mais freqüente em mulheres nos países desenvolvidos e é a quarta causa de câncer nas mulheres nos EUA. Acomete mulheres na pós-menopausa, em geral com baixa paridade, obesas, diabéticas e hipertensas. Qualquer fator que aumente a exposição sem oposição dos estrogênios aumenta o risco da doença, tais como: reposição hormonal, obesidade, ciclos anovulatórios e tumores de ovário secretores de estrogênio.

### PATOLOGIA

O grau de invasão do tumor está relacionado ao grau de diferenciação. Os tumores pouco diferenciados invadem mais freqüentemente o miométrio, podendo ocorrer metástases linfonodais e a distância, mais comumente para o pulmão. Outros fatores são também prognósticos: invasão linfovascular, número de mitoses, ausência de receptores de progesterona; índice de aneuploidia, citologia peritoneal e metástase para anexos. As hiperplasias típicas apresentam risco baixo de evoluírem para câncer, algo em torno 1% , enquanto as atípicas podem evoluir para câncer em 23% a 50% dos casos.

O sangramento vaginal ocorre em 90% das mulheres. O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma do tipo endometrióide (70% - 80%).

### EXAMES DE AVALIAÇÃO

- Anamnese.
- Exame físico.
- Exame ginecológico (citologia e colposcopia).
- Exame de imagem (ultra-sonografias pélvica, transvaginal e abdominal).
- Exames laboratoriais.

- Marcadores tumorais CA 125 e CEA (quando associados à massa pélvica).

## CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA (EXAME HISTOPATOLÓGICO)

- Histeroscopia com biópsia dirigida.
- Curetagem uterina fracionada.
- Biópsia de endométrio com cureta de Novak ou aspiração com seringa de Karmam ou Amiu.
- Cistoscopia e retossigmoidoscopia (caso haja suspeita de invasão de bexiga ou reto).
- Tomografia abdominal e pélvica (para avaliar metástases para linfonodo pélvico e paraaórtico) - opcional.
- Raios X de tórax (para afastar metástases).
- Urografia excretora (se houver hidronefrose na ultra-sonografia).
- Ressonância magnética (para identificar invasão do miométrio e do estroma cervical) - opcional.

## EXTENSÃO DA DOENÇA

O estadiamento é cirúrgico, com base nos achados intra-operatórios e histopatológico da peça. A extensão direta para miométrio e para serosa do útero é a rota mais comum de disseminação. Cérvix, trompas, vagina e paramétrio podem ser invadidos.

A extensão da doença pode ser classificada em:

- **Transtubal:** células seriam esfoliadas do tumor primário e transportadas para a cavidade peritoneal por via retrógrada transtubal (lavados peritonais).
- **Linfática:** tumores de fundo de útero atingiriam os linfonodos paraaórticos através do fundíbulo pélvico, enquanto que os tumores de localização mais baixa atingiram os linfonodos do paramétrio, obturadores e ilíacos. As metástases vaginais sem acometimento do colo uterino resultam da disseminação linfovascular.
- **Hematogênica:** metástase para pulmão, cérebro, osso.

## CONDIÇÕES CLÍNICAS DAS PACIENTES

Risco para cirurgia (laparotomia):

- Obesidade mórbida.
- Risco cirúrgico (Asas III / IV).
- Co-morbidade (AVC, diabete descompensada).

Em caso de alto risco, avaliar possibilidade da cirurgia por via vaginal.

## CLASSIFICAÇÃO

1. Endometrióide (75 a 80%):
  - Adenocarcinoma ciliado.
  - Adenocarcinoma secretório.
  - Papilar ou viloglandular.
  - Adenocarcinoma com diferenciação escamosa:
    - Adenoacantoma.
    - Adenoescamoso.
2. Adenocarcinoma seroso (<10%).
3. Mucinoso (1%).
4. Células claras (4%).
5. Escamoso (1%).
6. Misto (10%).
7. Indiferenciado.

## ESTADIAMENTO

### Estádio I

Carcinoma confinado de útero.

IA G1 G2 G3 - Tumor limitado ao endométrio.

IB G1 G2 G3 - Invade até 50% da espessura do miométrio.

IC G1 G2 G3 - Invasão de mais de 50% da espessura do miométrio.

## **Estádio II**

Envolvimento do corpo e colo uterino.

IIA G1 G2 G3 - Invasão apenas das glândulas endocervicais.

IIB G1 G2 G3 - Invasão do estroma cervical.

## **Estádio III**

Extensão além do útero, porém restrito à pelve verdadeira.

IIIA G1 G2 G3 - Tumor invade seroso e/ou anexos e/ou citologia peritoneal positiva.

IIIB G1 G2 G3 - Metástases vaginais.

IIIC G1 G2 G3 - Metástase para linfonodos pélvicos e paraaórticos.

## **Estádio IV**

Extensão além da pelve verdadeira ou envolvimento da mucosa da bexiga ou reto. O edema bolhoso não permite classificar como estágio IV.

IVA G1 G2 G3 - Tumor invade mucosa da bexiga e/ou reto.

IVB G1 G2 G3 - Metástase a distância, incluindo metástase intra-abdominal e/ ou para linfonodos inguinais.

## **FATORES PROGNÓSTICOS**

- Idade.
- Localização (segmento inferior do útero tem prognóstico pior).
- Infiltração do colo uterino.
- Invasão do miométrio.
- Tipo histológico (células claras e seroso têm prognóstico pior).
- Grau histológico.
- Invasão do espaço vascular.
- Citologia peritoneal.
- Receptores hormonais.
- Linfonodos.
- Grau nuclear.
- Índice de aneuploidia.

## FATORES PROGNÓSTICOS PARA OCORRÊNCIA DE METÁSTASES E RECORRÊNCIA

### Fator de alto risco

- G3.
- Invasão profunda do miométrio (1C).
- Envolvimento linfovascular.
- Tumor seroso papilífero.
- Tumor de células claras.
- Envolvimento cervical.
- Tumor maior do que 2cm.

### Fator de baixo risco

- Estádio IA IB G1 G2.
- Tumor igual ou menor do que 2cm.

## TRATAMENTO

Desde 1988, o estadiamento é cirúrgico. A histerectomia é necessária para determinar o grau de invasão miometrial.

### Estádio I

O tratamento cirúrgico *standard* corresponde à histerectomia total abdominal extrafacial com anexectomia bilateral. O peritôneo (principalmente fundos sacos anterior e posterior, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda, cúpulas diafragmáticas direita e esquerda) e órgãos abdominais e pélvicos devem ser cuidadosamente examinados à procura de qualquer envolvimento tumoral. Assim como linfonodos paraaórticos e pélvicos aumentados também devem ser procurados e o resultado de toda avaliação deve constar no relatório cirúrgico. A remoção dos anexos é recomendada mesmo que se apresentem com aspectos normais, devido à possibilidade de micrometástases.

A laparotomia estadiadora do câncer de endométrio se completará com lavado peritoneal e amostragem de linfonodos pélvicos e paraaórticos quando necessária e possível. A abertura do abdômen deve ser com incisão ampla vertical na linha média.

Ao ser removido, o útero deve ser avaliado. Se houver envolvimento estromal cervical na avaliação peroperatória, a cirurgia deverá ser complementada através da parametrectomia.

A linfadectomia ou amostragem de linfonodos pélvico e paraaórtico está indicada, quando possível, em todas as pacientes que apresentam fatores de alto risco.

Não há consenso na literatura em relação à definição e às vantagens da amostragem *versus* linfadenectomia dos linfonodos pélvicos e paraaórticos.

A linfadenectomia completa está reservada para casos com alto risco.

A indicação de amostragem linfonodal paraaórtica inclui:

- Anexos grosseiramente comprometidos.
- Linfonodos aórticos e ilíacos comuns suspeitos.
- Linfonodos pélvicos positivos.
- G3 com invasão profunda do miométrio.
- Células claras, seroso papilífero e carcinossarcoma.

A histerectomia vaginal pode ser indicada em caso de pacientes com baixo risco para doença linfonodal, ou recorrência, e com alto risco para cirurgia (obesidade mórbida, risco cirúrgico alto).

A abordagem laparoscópica tem indicação em pacientes estágio I.

A laparoscopia permite ao cirurgião uma completa avaliação da serosa abdominal, como também do espaço retroperitoneal, possibilitando o preparo para o tempo vaginal da histerectomia ou a total realização do procedimento por laparoscopia.

A laparoscopia está indicada para:

- Amostragem de linfonodos pélvicos.
- Amostragem de linfonodos paraaórticos.
- Histerectomia vaginal vídeo assistida.
- Casos de estadiamento incompletos, associados a fatores de alto risco.

## **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

O diagnóstico histopatológico de câncer de endométrio deve ser considerado de acordo com a Figura 1.

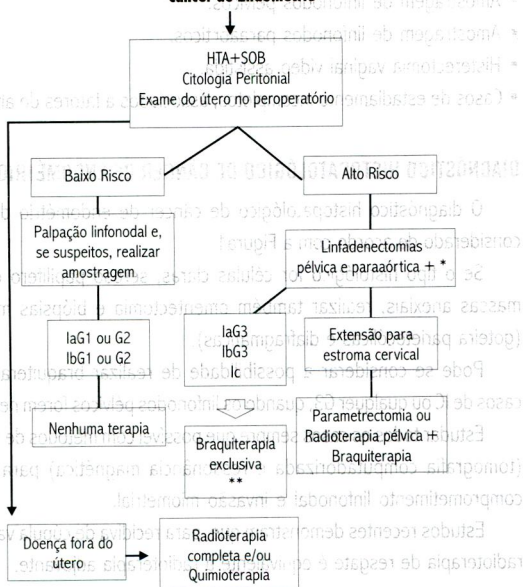
Se o tipo histológico for células claras, seroso papilífero ou tiver massas anexiais, realizar também omentectomia e biópsias múltiplas (goteira parietocólicas e diafragmáticas).

Pode se considerar a possibilidade de realizar braquiterapia nos casos de IC ou qualquer G3, quando os linfonodos pélvicos forem negativos.

Estudar todos os casos sempre que possível com métodos de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para avaliar comprometimento linfonodal e invasão miometrial.

Estudos recentes demonstram que, para recidiva de cúpula vaginal, a radioterapia de resgate é equivalente à radioterapia adjuvante.

## Diagnóstico Histopatológico de Câncer de Endométrio



**Figura 1 - Diagnóstico Histopatológico de Câncer de Endométrio**

\* Caso o tipo histológico seja células claras, seroso ou tiver massas anexiais, realizar também omentectomia e biópsias múltiplas. Trabalhos recentes indicam quimioterapia adjuvante nos tumores serosos e de células claras, exceto Estádio Ia. Alguns autores, incluindo Creasman, defendem a realização das linfadenectomias pélvica e paraaórtica sempre que haja condições clínicas e cirúrgicas, com o argumento de que existe pelo menos 30% de mudanças entre o diagnóstico da biópsia de endométrio e o do útero (parafina).

\*\* Pode-se considerar a possibilidade de realizar braquiterapia exclusiva nos casos de IC ou qualquer G3 quando os linfonodos pélvicos forem negativos. Estudar todos os casos sempre que possível com métodos de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) para avaliar comprometimento linfonodal e invasão miometrial. Estudos recentes demonstram que, para recidiva de cúpula vaginal, a radioterapia de resgate é equivalente à radioterapia adjuvante.



## CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

### Diagnóstico de carcinoma endometrial pós-histerectomia

Pode haver alguma dificuldade no tratamento se os anexos não forem removidos, isso geralmente ocorre após histerectomia vaginal por prolapso genital.

A indicação de nova laparotomia dependerá dos fatores de risco para doença extra-uterina.

Quando existirem lesões grau histológico 3, invasão miometrial maior do que 50% ou invasão linfovascular, deverá ser completado o estadiamento cirúrgico.

Lesões graus 2 e 1, invasão miometrial superficial e sem invasão linfovascular, não necessitam de nova laparotomia.

### Diagnóstico na mulher jovem

Por ser incomum, o laudo deverá sempre ser revisto, pois pode ser confundido com hiperplasia atípica. As hiperplasias podem ser tratadas com sucesso com progestágenos se a preservação da fertilidade for desejada. Se confirmado carcinoma, a histerectomia total com anexectomia bilateral permanece o tratamento de escolha.

O tratamento conservador com progestágenos por 60 dias seguidos de curetagem uterina nos tumores bem diferenciados pode ser realizado com cautela. Caso a doença persista, realiza-se a histerectomia.

### Diagnóstico nos tumores sincrônicos

A coexistência de tumor de ovário ocorre em 5% dos tumores de endométrio.

A terapia adjuvante recomendada está apresentada no Quadro 3.

**Observação:** Alto risco para câncer de ovário - FIGO, estágio IC ou maior, ou tumor G3, a quimioterapia é feita com platina + paclitaxol.

### Quadro 3 - Terapia de acordo com o grupo de risco

GRUPO	CÂNCER ENDOMETRIAL	CÂNCER DE OVÁRIO	TERAPIA
Grupo 1	Baixo risco	Baixo risco	Nenhuma
Grupo 2	Alto risco	Baixo risco	Radioterapia
Grupo 3	Baixo risco	Alto risco	Quimioterapia
Grupo 4	Alto risco	Alto risco	Quimioterapia + Radioterapia

### CITOLOGIA PERITONEAL POSITIVA

A presença de citologia peritoneal positiva é de diagnóstico difícil, pois pode ser confundida com células mesoteliais ativadas. Deverá sempre ser revista pelo citopatologista.

A conduta é controversa se não tiver doença extra-uterina nas laparotomias estadiadoras. Os dados da literatura confirmam que, se não tiver doença extra-uterina, a conduta expectante não piora a sobrevida ou aumenta o risco da recorrência.

Para as pacientes muito obesas e de alto risco para cirurgias abdominais, deve-se considerar a histerectomia vaginal, seguida ou não de radioterapia (RXT).

Em ambas as situações, realizar RXT pélvica na dose de 5.000cGy/ 25 frações, com inclusão de toda a vagina, desde o seu intróito, seguida de braquiterapia em cúpula vaginal. Baixa taxa de dose, de 40Gy ou alta taxa de dose, com quatro inserções de 700cGy.

### Estádio II

O estágio II se divide em estágio IIA e IIB

### Estádio IIA

Trata-se como estágio I.

## **Estádio IIB**

Histerectomia radical tipo II com salpingooforectomia bilateral (SOB) em casos selecionados.

Radioterapia seguida de histerectomia tipo I + SOB.

Radioterapia pélvica, 5.000cGy em 25 frações, com inclusão de toda a vagina, seguida de braquiterapia em cúpula vaginal. Baixa taxa de dose: 40Gy prescritos a 0,5cm ou braquiterapia de alta taxa de dose: quatro inserções de 700cGy.

## **Estádio III**

O tratamento deve ser individualizado devendo, se possível, incluir histerectomia total com anexectomia bilateral. A ressecção de todo tumor macroscópico é da maior importância (citorredução) quando houver comprometimento anexial.

No acometimento dos paramétrios e/ou vagina, deve-se proceder com tele e braquiterapia pré-operatórias seguidas pela histerectomia extrafascial tipo I com anexectomia bilateral.

Atualmente, a associação de quimioterapia + radioterapia vem apresentando melhor resultado, quando comparado com quimioterapia ou radioterapia isoladas a partir do estágio IIIC.

Estão indicados os agentes progestágenos nas pacientes que não são candidatas à cirurgia ou radioterapia. É usado o acetato de megestrol (mesgestat), 160 mg/dia.

## **Estádio IV**

O tratamento individualizado geralmente é dirigido para aliviar os sintomas locais, incluindo radioterapia exclusiva ou associada à cirurgia e progestágenos (descrito para estágio III).

As respostas à hormonioterapia correlacionam-se positivamente à presença e ao nível de receptores hormonais. Existem evidências de respostas em torno de 20% com o uso de tamoxifeno (40mg/dia) nas pacientes que não responderam aos progestágenos.

A quimioterapia com base na doxorubicina poderá ser empregada em casos selecionados, conforme o *Performance Status* (PS), volume da doença e condições associadas.

## ESQUEMA TERAPÊUTICO

- Doxorubicina, 50mg/m<sup>2</sup> D1 + cisplatina 50 a 60mg/m<sup>2</sup> D1 de três em três semanas.
- Doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> D1 de três em três semanas.

Atualmente, se usa em estudo do GOG doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> de três em três semanas, em oito doses.

## Hormonioterapia

A hormonioterapia é usada se a dosagem de receptor de progesterona for positiva.

## Quimioterapia

A quimioterapia é utilizada em casos com receptores negativos.

## TRATAMENTO DA RECIDIVA

A maioria das pacientes com doença recorrente não tem indicação de cirurgia, por isso os procedimentos utilizados são estes:

- Recidiva pós-cirúrgica na cúpula vaginal: radioterapia (desde que as pacientes não tenham sido previamente irradiadas).
- Recidiva pélvica central em pacientes previamente irradiadas sem metástases: exenteração. Quando realizada, chega a ter sobrevida de 45% em cinco anos.
- Doença metastática: os progestágenos são a principal opção. Radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia: são os tratamentos mais apropriados, embora a sobrevida em cinco anos seja menor do que 10%.

## SEGUIMENTO

- Exame ginecológico com coleta de colpocitologia oncótica.
- Ultra-sonografias pélvica e abdominal (anual).
- Mamografia.

- Exames laboratoriais.
- Raios X de tórax (anual).
- CA 125.

O controle ambulatorial é trimestral até um ano após a cirurgia, semestral até dois anos e, posteriormente, anual até cinco anos, quando, então, a paciente recebe alta hospitalar orientada.

## **ROTINAS DO AMBULATÓRIO DE ENDOMÉTRIO**

- Critérios para admissão.
- Exames pré-operatórios.
- Seguimento.

### **Critérios para admissão**

Admitir só pacientes com sangramento uterino anormal na pós-menopausa ou com suspeita de neoplasia de corpo uterino mesmo sem histopatológico. Não aceitar pacientes tratadas com cirurgia completa fora do INCA e que venham para tratamento complementar (enviar para Secretaria Estadual de Saúde, conforme orientação da direção).

### **Exames pré-operatórios**

- Hemograma completo.
- Coagulograma.
- Glicose.
- Uréia.
- Creatinina sérica.
- Eletrólitos.
- Urinálise.
- ECG.
- RX de tórax PA e perfil.

## **Seguimento**

- Com três semanas, a paciente receberá laudo histopatológico.
- Dar alta para todos os casos em que na curetagem ou na histeroscopia o laudo histopatológico for benigno.
- Seguimento de três em três meses no primeiro ano, seis em seis meses até dois anos e seguir anualmente até cinco anos, quando a paciente terá alta.
- Controle de três meses após término de radioterapia.
- Colher citologia nas doentes que não realizaram radioterapia.

## **Exames realizados no seguimento**

- Ultra-sonografias abdominal, pélvica e transvaginal.
- Raios X de tórax PA e perfil.
- CA 125.
- Mastografia anualmente.

Realizar controle conjunto com oncologia clínica nas pacientes com doença avançada que necessitaram de tratamentos quimioterápico e/ou hormonioterápico. As pacientes deverão ficar em seguimento por cinco anos.

## REFERÊNCIAS

1. ACOG Practice Bulletin number 65: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Apr;107(4):952.
2. Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p 352.
3. Disaia PJ, Creasman WT. Endometrial câncer. In: \_\_\_\_\_. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St Louis: Mosby; 2002. p 137-72.
4. Hacker N. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 397-442.
5. Eifel PJ, Curtin JP. Early-stage cervical cancer. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. *Gynecologic cancer - controversies in management*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 161-74
6. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan;56 (1):29-33.
7. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *AmJ Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182 (6):1506-19.
8. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. FIGO, 2000.

• PACIENTES COM TRATAMENTO CIRÚRGICO INCOMPLETO ....	53
• CIRURGIA PARA CÂNCER DE OVÁRIO AVANÇADO .....	54
• O PAPEL DA VIDEOLAPAROSCOPIA NO CÂNCER DE OVÁRIO .....	55
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA .....	57
• QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE .....	57
DOENÇA RECIDIVADA .....	58
• DEFINIÇÃO DE PROGRESSÃO DE DOENÇA POR AVALIAÇÃO DO CA 125 .....	61
TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS DE OVÁRIO .....	61
PATOLOGIA .....	62
QUADRO CLÍNICO .....	62
MARCADORES TUMORAIS .....	62
TRATAMENTO CIRÚRGICO .....	63
TRATAMENTO ADJUVANTE .....	64
• ESTÁDIO I .....	64
• ESTÁDIO II A IV .....	64
• A DOENÇA PERSISTENTE OU RECIDIVADA .....	64
TUMOR DE ESTROMA OVARIANO .....	65
TUMORES DAS CÉLULAS DA GRANULOSA .....	65
SEGUIMENTO .....	66
• PRIMEIRO, SEGUNDO E TERCEIRO ANOS .....	66
• A PARTIR DO QUARTO ANO .....	66
REFERÊNCIAS .....	67



### **III - CÂNCER DE OVÁRIO**

#### **INTRODUÇÃO**

O câncer de ovário é uma enfermidade rara e geralmente é diagnosticado em estágios avançados. O tratamento envolve abordagem multidisciplinar e intervenções cirúrgicas complexas que exigem treinamento e conhecimento da história natural da doença e seus aspectos histopatológicos peculiares.

Classicamente, o câncer de ovário é dividido quanto ao tecido que ele reproduz. Assim sendo, estas neoplasias são divididas em câncer epitelial, tumor de células germinativas, tumor do estroma ovariano e tumor das células da granulosa. A seguir, será abordada separadamente cada linhagem tumoral.

#### **CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO**

O câncer epitelial de ovário apresenta uma baixa incidência entre as neoplasias ginecológicas em países em desenvolvimento. Porém, em países desenvolvidos ocidentais, a incidência é maior e o câncer epitelial de ovário, quando diagnosticado, em 60% a 75% dos casos já se encontra em estágio avançado, o que leva a uma mortalidade alta de cerca de 60%. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, nos últimos 20 anos o índice de mortalidade permanece o mesmo.

No Instituto Nacional de Câncer (INCA), é a terceira neoplasia maligna ginecológica mais freqüente, segundo dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer II.

O câncer epitelial de ovário, em geral, apresenta-se como uma massa anexial a esclarecer ou como uma massa pélvica. Portanto, é importante o diagnóstico diferencial para excluir os tumores de origem benigna e neoplasias malignas de origem extra-ovariana.

Outro aspecto importante é o momento da utilização da quimioterapia, normalmente utilizada como tratamento adjuvante do câncer de ovário. Na última década, vários autores vêm estudando o papel da quimioterapia neo-adjuvante em tumores avançados como indutor químico de citorredução antes da cirurgia primária, melhorando não só o *performance status*, mas também o estado nutricional da paciente por diminuição da ascite e do volume tumoral, otimizando o grau de ressecabilidade.

## Patologia

O câncer epitelial de ovário parece iniciar-se a partir do epitélio superficial do ovário (ESO). Esse epitélio recobre todo o ovário e sua morfologia varia desde escamoso simples a pseudo-estratificado colunar. Não se sabe ao certo as inter-relações entre o ESO normal, metaplasia, tumores epiteliais benignos, tumores de baixo potencial de malignidade (*borderline*) e adenocarcinomas. O câncer epitelial de ovário apresenta uma das mais variáveis manifestações tumorais em relação a outros órgãos, pois pode expressar propriedades relacionadas ao epitélio da trompa de Falópio (tumor seroso), endocervix ou epitélio colônico (tumor mucinoso), endométrio (tumor endometrióide) ou do trato urogenital (tumor de células claras). Estes subtipos histopatológicos apresentam prognósticos diferentes, apesar de aparentemente derivarem da mesma estrutura epitelial.

## Fatores de risco

As lesões precursoras do câncer epitelial de ovário ainda não estão bem definidas. Os fatores de risco são tema controverso na etiologia destes tumores. São considerados como principais fatores de risco:

- História familiar de câncer ovariano.
- Síndromes genéticas:
  - a) mama-ovário: mutação dos genes BRCA1 (aumenta o risco em 16 a 40%). No BRCA2, o risco é bem menor.

b) Lynch II: aumenta o risco familiar para ovário, endométrio e cólon (não-polipóide).

- Hiperestimulação ovariana (indutores da ovulação).
- Endometriose.
- Condições socioeconômicas: mulheres ocidentais de países desenvolvidos têm risco aumentado de câncer de ovário.

### Fatores prognósticos

Devido à diversidade das linhagens, o estabelecimento de fatores prognósticos nesta enfermidade é muito discutido. Em geral, são fatores prognósticos:

- Idade.
- *Performance status* (Organização Mundial da Saúde - OMS).
- Estádio da doença.
- Grau de diferenciação.
- Tipo histopatológico.
- Volume tumoral inicial (pré-tratamento).
- Volume tumoral final (pós-citorredução cirúrgica).

### Exames de avaliação

Nem toda massa abdominal tem origem pélvica, nem toda massa pélvica tem origem anexial. Dessa forma, em massas de provável origem anexial, é importante que sua análise seja feita através da anamnese e do exame físico, conforme descrição a seguir:

- Na história da doença atual da paciente com massa anexial, é importante inquirir sobre sintomatologias digestórias alta e baixa, além de pesquisar sinais sugestivos de envolvimento do aparelho digestório. Perda ponderal quantificada deve ser assinalada. Histórias ginecológica e obstétrica são inquiridas, assim como terapia hormonal. Histórias patológica pregressa e familiar de câncer devem ser apontadas. No exame físico deve constar o *performance status*, segundo os critérios da OMS.

- Exame rigoroso das mamas deve ser realizado. Linfadenomegalias notadamente supraclavicular, cervical e inguinal devem ser pesquisadas e, se presentes, a punção por agulha fina para análise citológica deve ser avaliada. É importante estimar o volume ascítico, relatar visceromegalias e comprometimento umbilical secundário.
- A coleta de material para a colpocitologia é o primeiro procedimento. No exame especular, deve-se procurar por implantes de fundo de saco vaginal.
- Toques vaginal e retal, além do registro da massa, devem conter descrição de sua mobilidade, tamanho, consistência, descrição da extensão por contigüidade para estruturas pélvicas, implantes em fundo de saco posterior (prateleira pélvica), extensão para paramétrios.

### **Exames laboratoriais**

#### Marcadores tumorais em mulheres na menacme

- CA 125.
- $\alpha$ -feto proteína.
- $\beta$ -HCG.
- LDH (opcional, em caso de disgerminoma).
- Antígeno Carcinoembrionico (CEA) (obrigatório, quando há necessidade de diagnóstico diferencial com tumores do trato digestório).

#### Marcadores tumorais em mulheres climatéricas

- CA 125.
- CEA (obrigatório, quando há necessidade de diagnóstico diferencial com tumores do trato digestório).

### **Demais exames laboratoriais**

- Hemograma completo.
- Glicose.

- Uréia.
- Albumina.
- Creatinina.
- Proteína total e frações.
- Tempo de Protrombina Plasmático (TAP), Tempo Parcial de Tromboplastina (PTT).
- Urina - EAS.
- Parasitológico de fezes.

### Exames complementares

- Radiografia de tórax PA e Perfil.
- Endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou colonoscopia.
  - Os principais critérios de indicação para endoscopia são:
    1. Presença de sinais e sintomas digestórios.
    2. Em todas as pacientes com massa de origem pélvica além da pelve verdadeira e fixa a planos profundos.
    3. Hemoglobina abaixo de 10g/dl.

Nos casos em que a colonoscopia não se completa por dificuldades técnicas, o clister opaco deve ser realizado.

- Ultra-sonografias pélvica, suprapúbica e/ou transvaginal. O exame clínico não é suficiente para o diagnóstico diferencial de massas anexiais e, portanto, é necessário o estudo ultra-sonográfico por via suprapúbica e/ou transvaginal, que fornecerá critérios sugestivos de malignidade.

### Critérios ultra-sonográficos sugestivos de benignidade

- Cisto de diâmetro inferior a 5cm.
- Cisto unilocular, unilateral.
- Parede fina e regular.
- Ausência de vegetações intracísticas.
- Conteúdo anecóico do cisto.

## Critérios ultra-sonográficos sugestivos de malignidade

- Tamanho do cisto maior do que 10cm.
- Parede grossa e irregular.
- Vegetações intracísticas.
- Tumor heterogêneo (misto).
- Presença de líquido ascítico.

Em casos sugestivos de malignidade, o exame deve ser complementado por *doppler* colorido. Índice de resistência abaixo de 0,4 e fluxo central são indicativos de malignidade.

- Ultra-sonografia abdominal. A ultra-sonografia abdominal complementa o estudo, informando aspectos como presença de ascite, uronefrose, linfonomegalias paraaórticas grosseiras, metástases hepáticas.
- Tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica. Está indicada quando a massa anexial estiver restrita à pelve, porém muito fixa aos planos anatômicos ou com suspeita de comprometimento de estruturas pélvicas adjacentes.

A presença de grande volume ascítico indica forte suspeita de infiltração mesentérica, bolo omental e linfonomegalias pélvicas e paraaórticas. Por estas razões, a TC é utilizada para nortear um adequado planejamento diagnóstico ou terapêutico inicial.

### **Massa de origem pélvica que se estende ao abdômen**

A maioria dos tumores ovarianos se apresenta em estágio mais avançado e muitas vezes são encontradas volumosas massas pélvicas, de abordagem cirúrgica complexa. Ascite volumosa pode acompanhar estes casos. A paracentese ambulatorial só é indicada quando é necessário alívio respiratório da paciente. Neste caso, o material deve ser enviado para estudo citológico. Todo derrame pleural, quando possível, deve ser estudado citologicamente. Diante de uma massa pélvica, segue-se a seguinte propedêutica:

- Exames já indicados anteriormente.
- Tomografia computadorizada com uso de contraste (obrigatória, não só pelos valores indicativos já expostos no item anterior como também para excluir massas de origem extra-ovariana).

## **Estadiamento**

O estadiamento do câncer maligno de ovário é cirúrgico, qualquer que seja a sua linhagem tumoral, de acordo com os critérios estabelecidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

### **Estádio I**

Tumor limitado aos ovários.

IA: Comprometimento de somente um ovário, sem ascite citologicamente positiva para células tumorais, sem vegetações externas e cápsula intacta.

IB: Ambos os ovários comprometidos; sem ascite citologicamente positiva para células tumorais, sem vegetações externas e cápsula intacta.

IC: IA ou IB, mas com vegetações externas ou cápsula rota em um ou ambos os ovários, ou ascite com células malignas ou lavado peritoneal positivo para células tumorais.

### **Estádio II**

Tumor envolve um ou ambos os ovários e tem extensão para a pelve.

IIA: Extensão ou metástase para útero e/ou trompas.

IIB: Extensão a outras estruturas pélvicas.

IIC: IIA ou IIB com ascite com células malignas ou lavado peritoneal positivo para células tumorais; tumor na superfície em um ou ambos os ovários ou cápsula rota.

### **Estádio III**

Implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos. Tumor é limitado à pelve verdadeira, mas com extensão histologicamente comprovada para intestino delgado ou omento.

IIIA: Metástases microscópicas além da pelve ou extensão microscópica para intestino delgado ou mesentério histologicamente comprovadas. Linfonodos negativos.

IIIB: Metástases macroscópicas além da pelve, porém nenhuma maior do que 2cm de diâmetro; linfonodos negativos.

IIIC: Implantes abdominais maiores do que 2cm de diâmetro e/ou linfonodos positivos.

## **Estádio IV**

Metástases a distância.

Se há derrame pleural, deve ser pesquisada citologia positiva para malignidade como comprovação de estágio IV.

Implantes de cápsula hepática por si só não são consideradas estágio IV.

## **Tratamento**

### Abordagem cirúrgica do câncer epitelial de ovário

A abordagem cirúrgica inicial do câncer epitelial de ovário, mesmo que aparentemente restrito aos anexos, visa ao estadiamento da doença, de acordo com o preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), necessário para o planejamento terapêutico posterior. Em caso de câncer de ovário avançado, a abordagem cirúrgica tem por objetivo a citorredução máxima, ou seja, um esforço cirúrgico máximo, a fim de deixar o mínimo de doença para melhor efeito do tratamento adjuvante à base de quimioterápicos. Entretanto, nem sempre é possível uma abordagem cirúrgica primária, diante da impossibilidade de citorredução ótima (doença residual menor do que 2cm). Nestes casos, há que se avaliar a quimioterapia neo-adjuvante como abordagem inicial.

### Cirurgia para massas anexiais suspeitas

A laparotomia mediana transumbilical é a via de acesso indicada para massas anexiais suspeitas. Segue-se, então, com a coleta de líquido ascítico para citologia e mensuração do seu volume. Na sua ausência,



realiza-se lavado peritoneal com pelo menos 150ml de soro fisiológico. Além do inventário detalhado dos órgãos pélvicos e abdominais, incluem-se avaliação do fundo de saco de Douglas, fundo de saco vesico-uterino, goteiras parieto-cólicas, cúpulas diafragmáticas e linfonodos retroperitoneais (pélvicos e paraaórticos).

É de fundamental importância descrever a carga tumoral inicial (diâmetros da massa, órgãos comprometidos por contigüidade, locais e diâmetros dos implantes e se eles estão presentes além da pelve verdadeira).

Procede-se, então, à obtenção do espécime tumoral para o diagnóstico histopatológico por congelação (anexectomia ou biópsia, de acordo com a viabilidade de ressecção). Se confirmado diagnóstico de malignidade, deve-se prosseguir com a cirurgia padronizada para câncer de ovário:

- Histerectomia tipo I.
- Anexectomia bilateral.
- Omentectomia infracólica.

Se macroscopicamente a doença está restrita à pelve verdadeira, são realizadas biópsias de peritônio de goteiras parietocólicas, cúpulas diafragmáticas e fundo de saco de Douglas, e de peritônio sobre a bexiga (pelo menos duas amostras em cada região). Amostragem linfonodal pélvica bilateral e abordagem de linfonodos paraaórticos devem ser realizadas como rotina estadiadora (é considerada boa amostragem quando há pelo menos dez linfonodos no total).

O resultado da citorredução deve ser descrito no relatório cirúrgico (se ótima ou subótima).

#### Pacientes com tratamento cirúrgico incompleto

Se a cirurgia prévia, fora da instituição, for considerada incompleta, ou seja, não seguiu procedimentos mínimos para o correto estadiamento cirúrgico, a complementação propedêutica será realizada de acordo com o já previamente estabelecido. É indicada a laparotomia ou

videolaparoscopia para complementar o estadiamento. No entanto, ultrapassado esse intervalo, avalia-se o benefício da cirurgia sobre o esquema adjuvante complementar.

Considera-se cirurgia mínima de estadiamento aquela na qual, pela descrição cirúrgica e exame dos laudos histopatológicos, pode-se afirmar em qual estadiamento a paciente se encaixa. Se houver amostragem de linfonodos, a descrição deve no mínimo garantir doença maior do que 2cm no abdômen, no inventário da laparotomia.

#### Cirurgia para câncer de ovário avançado

Pacientes com câncer avançado de ovário que apresentam estado geral comprometido, PS maior do que 2, risco cirúrgico ASA III, hipoalbuminemia, exames de imagem suspeitos de carcinomatose grosseira e ascite maior do que 5 litros são inicialmente abordadas por videolaparoscopia para confirmação dos achados de imagem. No entanto, às vezes, a origem ovariana só pode ser confirmada quando a paciente é submetida à laparotomia.

A ressecabilidade ótima pode estar comprometida se nos achados peroperatórios, para indicar a quimioterapia neo-adjuvante com laparotomia de intervalo, estiverem presentes:

- Doença metastática extraperitoneal (exceto derrame pleural).
- Invasão do hilo-hepático.
- Incontáveis metástases peritoneais.
- Invasão maciça do mesentério ou dos vasos mesentéricos.
- Linfonodos muito aderidos aos grandes vasos.

Toda aderência ou lesão suspeita, quando possível, deve ser biopsiada ou ressecada.

As ressecções viscerais estão indicadas nos casos de iminência de obstrução ou quando esta situação conduzir à citorredução ótima. Porém, devem ser consideradas as co-morbidades e morbidades adicionais

relacionadas à realização desse procedimento. Neste caso, estomas descompressivos são opções terapêuticas. É evidente que o relato cirúrgico deve ser minucioso e a estratégia cirúrgica adotada bem justificada.

Com relação à abordagem linfonodal no câncer avançado de ovário, se a cirurgia for citorrredutora e mesmo com doença maior do que 2cm além da pelve verdadeira, é necessária apenas ressecção dos linfonodos macroscopicamente comprometidos, a fim de oferecer citorredução ótima. Se isto não for possível, aborta-se a linfadenectomia.

Quando a citorredução ótima não é atingida, é necessário ressecar o máximo de doença possível. Indica-se quimioterapia de indução de três ou quatro ciclos. Avalia-se a resposta objetiva através da dosagem do marcador e diminuição do volume da massa tumoral avaliada por meio de exames clínicos e de imagem comparativos aos exames de pré-quimioterapia. Havendo resposta objetiva, realizar laparotomia de intervalo com intenção de alcançar a citorredução secundária ótima.

#### O papel da videolaparoscopia no câncer de ovário

Realiza-se a videolaparoscopia na abordagem da tumoração pélvica nas seguintes situações:

- Avaliação diagnóstica e extensão de doença em pacientes com PS comprometido.
- Possibilidade de cirurgia ótima nas grandes massas pélvicas e doença avançada.
- Orientação de pacientes a protocolos de estudo.
- Complementação de estadiamento de cirurgia inicialmente considerada incompleta.

O estadiamento do câncer de ovário é eminentemente cirúrgico, de acordo com os critérios da FIGO, discriminados abaixo:

#### **Estádio I**

- Para pacientes em estádios IA e IB, G1 e G2, o tratamento cirúrgico padrão é suficiente.

- Em pacientes com estadiamento IA, as quais desejarem engravidar, a cirurgia conservadora (salpingooforectomia unilateral) com biópsias peritoniais, omentectomia e linfadenectomia seletiva pode ser realizada. Esta conduta terapêutica é contra-indicada em tumores G3, IC e de células claras, porém ela é controversa.
- Em pacientes estágio IC ou G3 ou células claras, é indicada quimioterapia adjuvante, com quatro a seis ciclos com esquemas baseados em platina.

### **Estádios II e III**

A abordagem cirúrgica visa a deixar o mínimo de doença residual.

Citorredução ótima (doença menor ou igual a 2cm): indica-se quimioterapia complementar baseada em platina e paclitaxel em seis ciclos.

Citorredução subótima (doença maior do que 2cm): indica-se a quimioterapia adjuvante em seis ciclos com platina e paclitaxel. Estas pacientes serão acompanhadas por tomografias computadorizadas e marcadores tumorais. Havendo possibilidade de citorredução secundária após três a quatro ciclos de quimioterapia, serão reencaminhadas à ginecologia para completar a cirurgia; caso contrário, continuarão até o sexto ciclo, quando nova reavaliação será realizada. Se for decidida nova cirurgia, a consolidação terapêutica por quimioterápicos dependerá dos achados operatórios.

### **Estádio IV**

Se a paciente é portadora de derrame pleural positivo para adenocarcinoma, porém é passível de citorredução cirúrgica, a videolaparoscopia pode ser realizada como procedimento determinante da exequibilidade do ato cirúrgico ou apenas para obtenção de um diagnóstico histopatológico através de biópsias do tumor. A quimioterapia neo-adjuvante é indicada em todas as outras situações. A abordagem cirúrgica primária é aceitável para palição. Há que se considerar o PS, idade e co-morbidades.

## **Quando abrir mão de laparotomia ou videolaparoscopia**

São condições que podem levar a dispensar a laparotomia ou videolaparoscopia no câncer de ovário avançado e PS 3:

- Solução de contigüidade da massa com a parede abdominal: nesses casos, pode-se optar por biópsia (guiada por imagem ou não); com diagnóstico, avalia-se a quimioterapia neo-adjuvante.
- Quando houver grande volume tumoral inicial, entretanto, linfonodos superficiais clinicamente aumentados, indica-se biópsia ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF); estas pacientes são direcionadas para quimioterapia neo-adjuvante.
- Suspeita de metástase hepática intraparenquimatosa, na qual a biópsia tumoral guiada por TC confirma adenocarcinoma metastático.
- Em pacientes com co-morbidades moderadas e graves: podem ser indicadas para abordagem quimioterápica neo-adjuvante, baseada apenas em CA 125 elevado e ascite positiva para adenocarcinoma.

## **Esquema de quimioterapia**

O tratamento se baseia no estadiamento e no resultado final da cirurgia. Em pacientes com citorredução subótima, será solicitada tomografia computadorizada abdominopélvica e pré-tratamento com quimioterápicos para melhor controle de resposta.

### **Quimioterapia neo-adjuvante**

Nos casos de doença irresecável, a indução quimioterápica com platina e paclitaxel por três ciclos é uma opção terapêutica. Havendo resposta parcial ou completa, deve-se planejar citorredução, caso contrário, prosseguir com o esquema quimioterápico e fazer a cirurgia completa após completar os seis ciclos.

Definição de resposta à quimioterapia por avaliação do CA125: obtenção de amostras com 21 dias de intervalo. Geralmente, a resposta se torna mais evidente a partir do terceiro ciclo.

#### **Quadro 4 - Relação entre amostras do CA 125 e respostas à quimioterapia**

Queda de 50% do CA 125 (em duas amostras consecutivas)	Considera-se resposta de 50%
Queda de 75% do CA 125 (em três amostras consecutivas)	Considera-se resposta de 75%

Se a doença não responde ao tratamento quimioterápico após o terceiro ou quarto ciclo, deve-se considerar a segunda linha de quimioterapia.

#### **Doença recidivada**

A escolha do tipo de resgate a ser realizado depende principalmente do intervalo livre de doença (ILD). Foram detalhados os tipos de recaída, de acordo com o tempo de ILD, ver quadro 5.

Se no seguimento ambulatorial apenas o CA 125 estiver elevado em paciente assintomática e sem evidência de doença macroscópica, a conduta será expectante. Evidentemente que o exame ginecológico deve ser complementado nestes casos.

Em caso de aumento do CA 125 associado a sintomas (emagrecimento e piora do PS), entretanto, sem evidência de doença ao exame físico ou método de imagem, deve-se tratar como doença em atividade de acordo com o ILD, desde que as linfadenectomias pélvica e paraaórtica tenham sido completas (os linfonodos são considerados santuários de metástases resistentes à quimioterapia).

**Quadro 5 - Resposta da doença e esquema indicado**

<b>Comportamento da doença</b>	<b>Tipo da resposta</b>	<b>Esquema indicado</b>
Progressão de doença com uso de platina	Doença refratária	Doença refratária a esquema com platina e com uso prévio de paclitaxel: pode-se oferecer os seguintes esquemas: doxorubicina lipossomal, etoposide, topotecan ou gencitabina Se a paciente tratou inicialmente com esquema que não incluía taxane, o resgate com paclitaxel é oferecido na dose usual
Recidiva nos 6 primeiros meses após quimioterapia	Doença platino-resistente	Segue a mesma orientação do quadro anterior
ILD maior do que 6 meses	Doença potencialmente responsiva à platina (doença recidivada)	Doença potencialmente responsiva à platina: utiliza-se o resgate cirúrgico como primeira abordagem se houver possibilidade de citorredução ótima e também se na primeira cirurgia houver apenas amostragem de linfonodos

Comportamento da doença	Tipo da resposta	Esquema indicado
		<p>Complementa-se, então, com linfadenectomia paraaórtica e pélvica completa e intenta-se a citorredução ótima. Se a paciente fez linfadenectomia prévia e tem recidiva de doença por diagnóstico de imagem, sem, no entanto, apresentar cirurgicamente carcinomatose peritoneal maior do que 2cm, também é realizada citorredução ótima. Se a paciente for responsiva à platina, mas se a doença tiver indícios de irresssecabilidade, prefere-se o resgate inicial por quimioterapia, deixando a cirurgia como segunda abordagem, tão logo o tumor manifeste indícios de ressecabilidade e possibilidade de citorredução ótima. Em todos os casos, após a cirurgia, encaminha-se a paciente à complementação quimioterápica à base de platina</p>



Definição de progressão de doença por avaliação do CA125

O aumento sérico do CA 125 não deve ser considerado isoladamente como indicador de falha terapêutica, mas em combinação com exames de imagem e exame físico. O quadro 6 estabelece os critérios de progressão de doença baseados nas dosagens seriadas de CA 125.

#### **Quadro 6 - Definição de progressão da doença por avaliação do CA 125**

Seguimento após primeiro tratamento (cirurgia + quimioterapia)	Mais de dois exames consecutivos de CA 125 com concentração plasmática maior do que duas vezes o normal
Idem, porém CA 125 não normaliza pós-quimioterapia	Mais de dois exames consecutivos com CA 125 maior do que duas vezes o nadir do marcador
CA 125 pré-tratamento normal	Mais de dois exames consecutivos com CA 125 maior do que duas vezes o normal

A radioterapia é uma alternativa paliativa em pacientes quimiorresistentes e, neste caso, tem intenção antiálgica ou anti-hemorrágica. A radioterapia total abdominal como recurso curativo na recaída é matéria controversa, devido aos riscos de pouca tolerância dos tecidos normais do abdômen à irradiação total abdominal.

#### **TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS DE OVÁRIO**

Os tumores germinativos de ovário constituem cerca de 20% de todas as neoplasias ovarianas e a incidência maior é em mulheres de faixa etária jovem. Muitas vezes as decisões terapêuticas envolvem a preservação de fertilidade. Ao contrário dos carcinomas epiteliais, a citorredução com grandes

ressecções viscerais não é recomendada, pois os avanços nos recursos quimioterápicos permitem cirurgia mais conservadora.

As formas benignas (teratomas císticos maduros) correspondem a 95% dos tumores germinativos.

O disgerminoma é o tipo mais comum de tumores malignos de células germinativas. É o equivalente feminino do seminoma. Aproximadamente 3/4 são diagnosticados em estágio I; a bilateralidade ocorre em 10 a 15 % dos casos.

O grau tumoral é um importante fator prognóstico. O prognóstico do teratoma imaturo depende do grau de diferenciação e dos componentes neurais.

O tumor do seio endodérmico tem comportamento mais agressivo.

### **Patologia**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide esta classe de tumores basicamente em três categorias:

- Teratoma maduro: sólido ou cístico (cistos dermóides ou teratoma cístico maduro, este último geralmente com conteúdo cístico e apêndices cutâneos).
- Tumores malignos originados de teratomas maduros císticos.
- Tumores germinativos malignos primitivos.

### **Quadro clínico**

Estes tumores costumam afetar faixa etária mais jovem. Geralmente há dor abdominal associada à massa pélvica. Dor abdominal aguda pode estar associada à torção, ruptura ou hemorragia. Pode haver sangramento vaginal ou puberdade precoce, quando existir atividade de secreção hormonal nestes tumores.

### **Marcadores tumorais**

A maioria dos tumores germinativos produz marcadores biológicos detectáveis no soro, o que contribui para um melhor seguimento para controle destes tumores. O Quadro 7 esquematiza os principais achados nas dosagens plasmáticas destas pacientes.

## Quadro 7 - Marcadores tumorais em tumores malignos de células germinativas de ovário

HISTOLOGIA	AFP	BHCG
Disgerminoma	-	+/-
Tumor do seio endodérmico	+	-
Teratoma imaturo	+/-	-
Tumor misto de células germinativas	+/-	+/-
Coriocarcinoma	-	+
Carcinoma embrionário	+/-	+
Poliembrioma	+/-	+

### Tratamento cirúrgico

A cirurgia é semelhante à preconizada para tumores ovarianos epiteliais, buscando citorredução. O estadiamento segue os critérios da FIGO para câncer epitelial de ovário. Nas pacientes jovens, sem prole constituída, a cirurgia conservadora (ooforectomia unilateral) deve ser indicada como alternativa, qualquer que seja o estadiamento. Nesses casos, abre-se mão da cirurgia padrão, apenas no que diz respeito à histerectomia e ooforectomia contralateral, contudo, realizam-se as biópsias peritoneais, amostragens linfonodais e omentectomia. Não se realiza biópsia no ovário remanescente. Evitam-se ressecções viscerais nesta linhagem de tumores, a qual apresenta boa sensibilidade à quimioterapia. A complementação da cirurgia conservadora após constituição da prole é decisão da paciente, após a mesma ser informada dos riscos da preservação do útero e anexo remanescente.

Pacientes que sofreram estadiamento incompleto podem ter essa complementação por videolaparoscopia. Caso não haja essa possibilidade, quer por videolaparoscopia, quer por laparotomia, são indicados avaliação e seguimento por tomografia computadorizada.

## Tratamento adjuvante

A quimioterapia adjuvante segue esquema baseado em platina, associado à etoposide e bleomicina (BEP). A fertilidade, geralmente, retorna mais facilmente em mulheres jovens, após o término da quimioterapia.

### Estádio I

O tratamento cirúrgico exclusivo é considerado suficiente, desde que o estadiamento cirúrgico tenha sido realizado e se mantenha seguimento ambulatorial com exame físico, marcadores tumorais e exames de imagem, preferencialmente tomografia computadorizada.

As pacientes com tumores não-disgerminomas, mesmo estádios iniciais, devem ser avaliadas, caso a caso, quanto ao tratamento adjuvante com esquema baseado em platina por três ciclos.

### Estádio II a IV

BEP - três a quatro ciclos.

Se após tratamento o seguimento mostrar persistência de doença, planeja-se nova citorredução cirúrgica.

A neo-adjuvância é considerada em casos cuja apresentação inicial é de grande massa de ressecabilidade comprometida.

### A doença persistente ou recidivada

Apesar da maioria das pacientes apresentar reposta ao tratamento combinado de cirurgia e quimioterapia, uma pequena porcentagem falha, com persistência de doença ou recidiva. Os critérios são os mesmos adotados para câncer epitelial de ovário.

Pacientes com recidiva após seis meses de término de tratamento primário têm repetido o esquema de BEP. Nos casos em que ocorre progressão ou falha precoce (detectada antes de seis meses do término do tratamento primário), utiliza-se o VIP (etoposide, ifosfamida e cisplatina), VeIP (vimblastina, ifosfamida, platina) ou TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina).

A radioterapia é um recurso de exceção para controle destes casos.

## **TUMOR DO ESTROMA OVARIANO**

São tumores raros do ovário e freqüentemente são secretores de hormônios. O tipo histopatológico mais comum é o tumor de células da granulosa.

A abordagem cirúrgica é semelhante ao tumor epitelial de ovário.

O tratamento adjuvante se baseia no tipo histológico e doença residual.

## **TUMORES DAS CÉLULAS DA GRANULOSA**

Constituem 90% dos tumores estromais e são classificados como tipos adulto e juvenil. No Serviço de Ginecologia, aborda-se apenas o tipo adulto. Muitas vezes, comprometem mulheres na fase climatérica e sangramento uterino anormal pode ocorrer. O risco de alterações endometriais nestas pacientes é maior, podendo ocorrer alterações desde a hiperplasia simples até câncer de endométrio. Nestes casos é necessário avaliação diagnóstica endometrial.

O aumento hormonal e de inibina A podem ocorrer, porém não são fatores prognósticos.

Este tipo de tumor tem um comportamento pouco agressivo e o tratamento cirúrgico padrão para câncer de ovário é a indicação terapêutica. No entanto, se há desejo de constituir prole, aconselha-se cirurgia com preservação da fertilidade e acompanhamento rigoroso. Indica-se a cirurgia completa tão logo a paciente complete sua prole.

A recidiva quase sempre permite o resgate cirúrgico exclusivo. Para a enfermidade que progride ou é irressecável cirurgicamente, indica-se a quimioterapia baseada em platina. De acordo com a resposta, pode-se planejar novo resgate cirúrgico.

O marcador preconizado para o seguimento destas pacientes é a inibina A, porém esse marcador não está facilmente disponível.

Nos casos que apresentam fatores de mau prognóstico, como alto índice mitótico, idade acima de 40 anos e tumores iniciais maiores do

12. National Cancer Institute .Ovarian Epithelial Cancer(PDQ):Treatment. Disponível em <<http://www.cancer.gov>>.Acesso em 15/08/2002.
13. National Cancer Institute. Ovarian Low Malignant Potential Tumor(PDQ):Treatment. [acesso 2002 ago. 19 ] Disponível em: URL: <<http://www.cancer.gov>>
14. National Cancer Institute.Ovarian Germ Cell (PDQ):Treatment . [acesso 2002 ago. 19 ] Disponível em: URL: <http://www.cancer.gov>

## IV -CÂNCER DE VULVA

### SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	71
PATOLOGIA .....	72
• OUTROS TIPOS HISTOLÓGICOS .....	72
EXAMES DE AVALIAÇÃO .....	72
EXAME DA VULVA .....	72
EXAME CLÍNICO .....	73
EXAMES LABORATORIAIS .....	73
EXAMES DE IMAGEM .....	73
EM CASOS INDIVIDUALIZADOS .....	73
ESTADIAMENTO .....	73
CLASSIFICAÇÃO DA FIGO, 1988 (COM SUBDIVISÃO DO ESTÁDIO I, EM 1994) .....	73
TRATAMENTO .....	75
CÂNCER INICIAL .....	75
• MANEJO DOS LINFONODOS INGUINAIS .....	77
• MANEJO DOS PACIENTES COM LINFONODOS POSITIVOS ...	77
CÂNCER DE VULVA AVANÇADO .....	79
• MANEJO DOS GÂNGLIOS INGUINAIS .....	79
• MANEJO DO TUMOR PRIMÁRIO .....	79
RADIOTERAPIA .....	80
OUTROS TUMORES .....	80

MELANOMA VULVAR .....	80
CÂNCER DA GLÂNDULA DE BARTHOLIN .....	81
DOENÇA DE PAGET DA VULVA .....	81
RECORRÊNCIA DO CÂNCER DA VULVA .....	82
SEGUIMENTO .....	82
REFERÊNCIAS .....	84



## IV - CÂNCER DE VULVA

### INTRODUÇÃO

O câncer de vulva é raro e corresponde a 3% a 5% dos tumores genitais femininos. Ocorre geralmente na sétima década, mas pode acometer pacientes jovens.

Em muitos casos, o desenvolvimento do câncer de vulva é precedido por condiloma ou neoplasia intra-epitelial da vulva. Tem sido investigado o papel de alguns subtipos de HPV (16, 18, 31) na etiologia da neoplasia escamosa da vulva.

O câncer de vulva é provavelmente multifatorial, porém, atualmente existe a correlação com o acometimento de populações mais pobres e idosas na maior parte do mundo, levando a hipóteses de inadequada higiene pessoal e cuidados médicos precários como fatores que contribuiriam para o desenvolvimento dessa doença.

Outros fatores associados ao câncer de vulva seriam o tabagismo, imunodeficiência e HPV, condiloma acuminado, presença de distrofia vulvar (líquen escleroso) e a existência de neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN).

A localização mais freqüente da lesão vulvar se dá nos grandes lábios, ocorrendo em cerca de 50% das vezes. Os pequenos lábios são acometidos em 15% a 20%. O clitóris e períneo também podem ser acometidos.

Só é considerado tumor de vulva quando a lesão primária ocorrer na vulva. Metástase de tumores genitais e extragenitais não são consideradas como tumor de vulva.

O melanoma deve ser relatado separadamente e estadiado de acordo com classificação para melanomas cutâneos.

## PATOLOGIA

O carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais comum, sendo responsável por aproximadamente 90% das neoplasias de vulva.

Outros tipos histológicos

- Melanoma (aproximadamente 5% dos casos).
- Sarcoma.
- Carcinoma basocelular.
- Tumores da glândula de Bartholin:
  - Escamoso.
  - Adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma indiferenciado.
- Carcinoma verrucoso.
- Histiocitose X.

Lesões precursoras do câncer de vulva, conhecidas como neoplasias intra-epiteliais vulvares (VIN):

- VIN I - Displasia leve.
- VIN II - Displasia moderada.
- VIN III - Displasia severa, carcinoma *in situ*.

## EXAMES DE AVALIAÇÃO

### Exame da vulva

Após ectoscopia e palpação da lesão e região inguinais, informam-se:

- Localização.
- Tamanho.
- Número de lesões.

Se houver linfonodos suspeitos, verificar se estão ulcerados, fusionados ou fixos.

### **Exame clínico**

- Exame ginecológico, incluindo colpocitologia, colposcopia, vulvoscopia e anoscopia.
- Vulvoscopia com biópsia dirigida de todas lesões suspeitas com anestesia local.
- Toques retal e vaginal.

### **Exames laboratoriais**

- Hemograma completo, bioquímica.
- Coagulograma.
- Sorologia para HIV, hepatite B e C e sífilis.

### **Exames de imagem**

- Raios X de tórax PA e perfil.
- Tomografia computadorizada pélvica e abdominal.

### **Em casos individualizados**

- Urografia excretora.
- Cistoscopia.
- Retossigmoidoscopia.

## **ESTADIAMENTO**

### **Classificação da FIGO, 1988 (com subdivisão do estágio I, em 1994)**

#### **Estádio 0 (Tis):**

Carcinoma *in situ*, carcinoma intra-epitelial.

#### **Estádio I (T1 N0 M0):**

Câncer de vulva é definido como lesão de 2cm ou menos restrita à vulva ou períneo. Sem metástase linfonodal.

**Estádio IA:**

É definido como lesão de 2cm ou menor, restrita à vulva ou períneo, com invasão estromal que não é maior do que 1mm.

**Estádio IB:**

É definido como lesão de 2cm ou menor, restrita à vulva ou períneo, com invasão estromal maior do que 1mm.

**Estádio II (T2 N0 M0):**

É definido como lesão restrita à vulva e/ou períneo, maior do que 2cm em sua maior dimensão (sem metástase linfonodal).

**Estádio III (T3 N0 M0) (T3 N1 M0) (T1 N1 M0) (T2 N1 M0):**

Tumor de qualquer tamanho na vulva e/ou períneo com invasão adjacente na uretra inferior e/ou vagina ou ânus, e/ou metástase inguinal unilateral.

**Estádio IVA (T1 N2 M0) (T2 N2 M0) (T3 N2 M0) (T4 qualquer N M0):**

Tumor que invade: uretra superior, bexiga, reto, osso pélvico e/ou metástase inguinal bilateral.

**Estádio IVB (Qualquer T; Qualquer N M1):**

Metástase a distância, incluindo linfonodos pélvicos.

## TRATAMENTO

O tratamento deverá sempre ser individualizado. Não há uma operação *standard* e deve-se realizar uma cirurgia o mais conservadora possível com a cura da doença.

É necessário considerar independentemente:

- A lesão primária.
- Linfonodos.

### Câncer inicial

- Tratamento da lesão primária.

São considerados tumores iniciais quando confinados à vulva sem linfonodos suspeitos.

Visando à diminuição da morbimortalidade, estas lesões são tratadas com excisão local radical, pois são tão efetivas quanto a vulvectomia radical na prevenção da recorrência local.

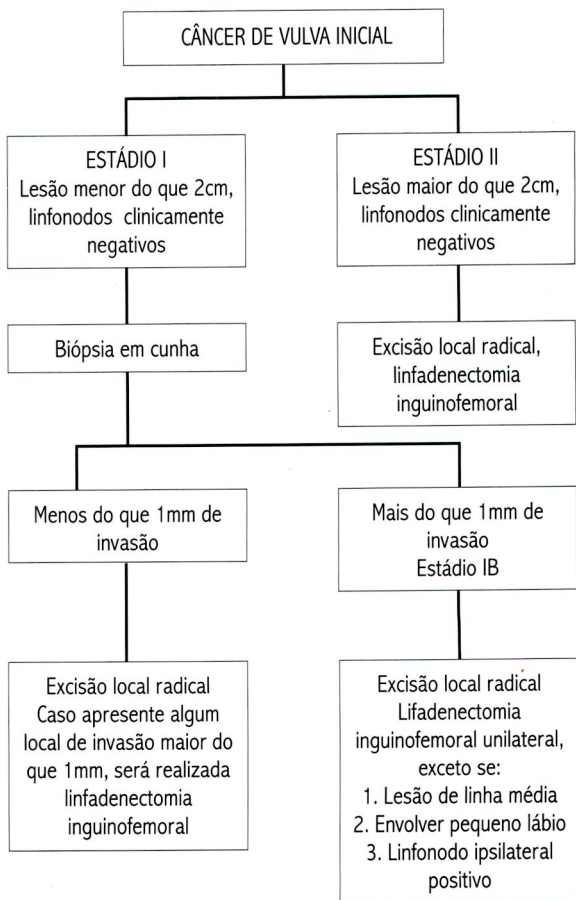
Quando associadas com VIN ou líquen escleroso, estas áreas devem ser superficialmente excisadas para controle dos sintomas e excluir outras áreas de invasão.

No carcinoma *in situ* VIN III Estádio 0, a escolha do tratamento depende da extensão da doença:

- Excisão local ampliada ou laserterapia ou combinação de ambos.
- *Skining vulvectomy* com ou sem enxerto.
- Aplicação tópica de 5-fluoracil (resposta de 50% a 60%).

No câncer inicial, a margem lateral deverá ser de no mínimo 1 cm e a margem profunda deverá ser a fásia inferior do diafragma urogenital.

Se a lesão se estende até 1 cm da uretra distal, ela pode ser ressecada sem haver comprometimento da continência urinária.



**Figura 2 - Câncer de vulva inicial**

## Manejo dos linfonodos inguinais

A recidiva na região inguinal tem alta mortalidade. Todas as pacientes T2 ou T3 com invasão do estroma maior do que 1mm deverão submeter-se à linfadenectomia ipsilateral. A incidência de linfonodo positivo contralateral é menor do que 1% e a dissecação linfonodal bilateral deverá ser realizada quando houver:

- Tumor de linha média.
- Envolver pequeno lábio.
- Linfonodo ipsilateral positivo.

Deverá ser realizada tanto a dissecação inguinal quanto a femoral, pois quando é feita apenas a inguinal superficial ocorre frequentemente recorrência inguinal.

Os linfonodos femorais estão localizados medialmente à veia femoral. Não é necessário dissecar a fáscia lata para retirar linfonodos femorais.

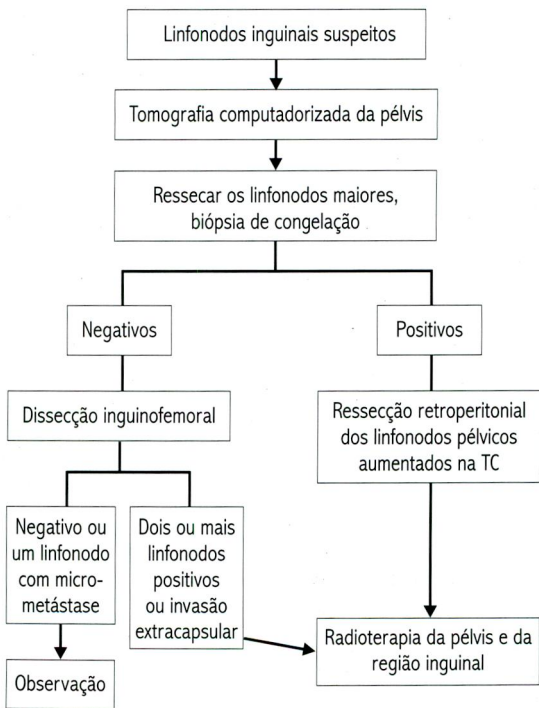
## Manejo dos pacientes com linfonodos positivos

O Gynecologic Oncology Group (GOG) demonstrou resultados superiores com a radioterapia em linfonodos pélvicos e inguinais quando comparados à dissecação linfonodal, sempre que houver nódulos grosseiramente positivos.

Novos estudos enfatizam que o prognóstico depende do tamanho da metástase e se tiver invasão extracapsular.

Pacientes com micrometástases menores do que 5mm não requerem radioterapia e pacientes com macrometástase, invasão extracapsular, duas ou mais micrometástases deverão submeter-se à irradiação pélvica e inguinal.

Caso os linfonodos inguinais sejam suspeitos, realizar-se-á tomografia computadorizada da pélvis para ajudar no diagnóstico de extensão para linfonodos pélvicos. Os linfonodos suspeitos devem ser ressecados e serão feitas biópsias de congelação. Se negativos, a linfadenectomia inguinfemoral completa será feita. Se positivos, a linfadenectomia completa deve ser evitada, pois, junto à radioterapia, ela resulta em linfedema. Só os linfonodos de maior tamanho da pélvis e da região inguinal devem ser retirados. Ver a conduta do esquema a seguir:



**Figura 3 - Conduta de linfonodos suspeitos**



## **Câncer de vulva avançado**

O câncer de vulva avançado é diagnosticado em pacientes com T3, T4 ou com linfonodos positivos volumosos.

### **Manejo dos gânglios inguinais**

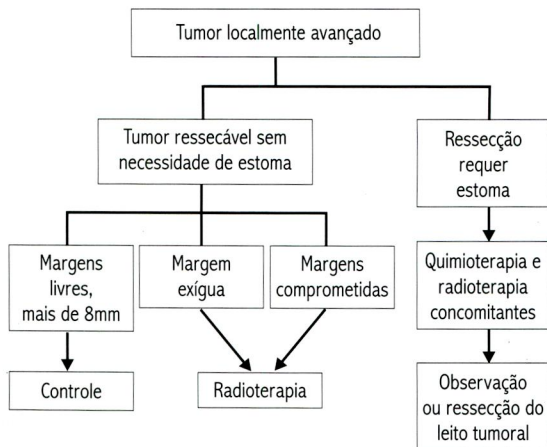
Deve-se estabelecer o *status* dos gânglios inguinais antes de se planejar o tratamento. Se não são suspeitos, realiza-se linfadenectomia inguinofemoral bilateral; e se evidenciar positividade para células malignas, far-se-á radioterapia adjuvante, como no câncer de vulva inicial.

Caso esteja ulcerado ou fixo, deve-se proceder à biópsia incisional e encaminhar a paciente para quimioterapia e radioterapia concomitantes.

### **Manejo do tumor primário**

Se for possível a ressecção da lesão primária sem necessitar de estomas (urinário ou intestinal), a ressecção é desejável. Caso haja necessidade de estomas, quimioterapia e radioterapia são indicadas. Após quimioterapia e radioterapia, alguns autores recomendam a ressecção do leito tumoral. Quando não houver resposta à radioterapia e à quimioterapia, só restam as exenterações anterior e/ou posterior.

Em tumores localmente avançados, deve-se seguir o esquema a seguir:



**Figura 4 - Tratamento para tumor localmente avançado**

## RADIOTERAPIA

A dose é prescrita de acordo com o estadiamento:

- Micrometástases: 50gy em frações de 1,8 a 2,0gy.
- Múltiplos nódulos positivos ou se houver invasão extracapsular: 60gy.
- Doença residual grosseira: pode requerer 60 a 70gy.

## OUTROS TUMORES

### Melanoma vulvar

Este tumor é classificado segundo Clark e Breslow.

A paciente deverá ser submetida à ressecção local radical com no mínimo 1cm de margem.

## **Câncer da Glândula de Bartholin**

É diagnosticado principalmente a partir de cistos persistentes da glândula de Bartholin.

A vulvectomia radical com esvaziamento inguinal bilateral tem sido o tratamento *standard*, entretanto, linfadenectomia ipsilateral com ressecção radical da lesão tem o mesmo prognóstico quando a lesão for inicial.

Devido ao fato das lesões estenderem-se profundamente na vulva, uma dissecação extensa é necessária na fossa isquiorretal para que as margens não sejam exúguas.

Se a lesão for adenóide cística, é indicada a ressecção local radical; e radioterapia se as margens forem positivas ou haja invasão perineural.

## **Doença de Paget da vulva**

Tem como característica histológica a presença de células grandes com citoplasma claro, presentes na epiderme e grande infiltração de linfócitos na derme.

Lesões epiteliais não-neoplásicas da pele/mucosa:

- Líquen escleroso.
- Hiperplasia de células escamosas (distrofia hiperplásica).
- Outras dermatoses.

Trata-se de uma lesão predominantemente intra-epitelial, mas pode estar associada à adenocarcinoma invasivo. Ocorre principalmente na pós-menopausa, com a paciente relatando um desconforto vulvar e quando no exame físico for encontrada lesão eczematóide úmida.

A partir da confirmação do diagnóstico, se estabelece se é doença intra-epitelial ou invasiva. É importante mapear a vulva com múltiplas biópsias para determinar a extensão da doença a fim de evitar recorrência local.

A doença de Paget intra-epitelial requer incisão local superficial, respeitando os limites indicados pelo prévio mapeamento vulvar.

Quando houver adenocarcinoma invasivo, é indicada ressecção radical

local com linfadenectomia ipsilateral, com a mesma adjuvância dos carcinomas escamosos.

## **RECORRÊNCIA DO CÂNCER DA VULVA**

A recorrência pode ser local ou a distância, sendo que 80% dos casos ocorrem nos dois primeiros anos após a terapêutica. Mais da metade dos casos de recorrência são no local ou próximo ao local da lesão primária.

A recorrência do câncer vulvar está correlacionada ao número de linfonodos inguinais positivos, margens não-satisfatórias e comportamento biológico do tumor. Para estádios iniciais, a recorrência local é semelhante após excisão local ampla e vulvectomia radical, e não significa necessariamente falha do tratamento cirúrgico.

A recorrência local do câncer de vulva pode ser tratada com radioterapia com bons resultados no controle da doença, embora se associe a altos índices de radionecrose vulvar.

As recorrências regional e a distância são de difícil abordagem. A radioterapia pode ser usada em conjunto com a cirurgia para tratamento da recidiva em região inguinal. A quimioterapia é utilizada no tratamento da recidiva a distância, mas com baixa taxa de resposta. A sobrevida é curta.

A cirurgia de exenteração pélvica pode ser uma opção terapêutica em casos selecionados de recidiva local quando a radioterapia e quimioterapia não controlam a doença.

## **SEGUIMENTO**

O acompanhamento ambulatorial é realizado semestralmente até o terceiro ano após a cirurgia e anualmente até o quinto ano. O principal exame de seguimento é o exame local. Outros exames que fazem parte do seguimento são:

- Exame físico geral e exame ginecológico com colpocitologia oncótica.
- RX de tórax PA e perfil.
- Ultra-sonografias abdominal e pélvica.
- Exames laboratoriais (casos individualizados).

Pacientes que permanecem sem evidência de doença após o quinto ano de seguimento devem obter alta da Instituição, devendo fazer controle em outras Unidades de Saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. FIGO, 2000.
2. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology. 6th ed. St Louis: Mosby; 2002.
3. Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. Practical Gynecologic Oncology 4ª edição (2005).
4. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: Changes in FIGO definitions of staging. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1996.
5. Franklin EW, Rutledge FN. Prognostic factors in epidermoid carcinoma of the vulva. Obstetrics and Gynecology 1971 Jun; 37(6) 892-901
6. Hoffmann MS, Roberts WS, La Polla JP et al. Recent modifications in the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Obstetrical and Gynecological survey 1989; 44(4):227-33.
7. Thomas GM et al. Review : changing concepts in the management of vulvar cancer. Gynecologic Oncology 1991; 42(1):9-21.
8. Wat S. The modern treatment of carcinoma of the vulva. Med Press 1952 Apr 2; 227(14):318-21.
9. Creasman WT, Gallager HS, Rutledge: Paget's disease of the vulva. Gynecologic Oncology. 1975 Jun;3 (2):133-48.

