

Capítulo 13

NEOPLASIA MALIGNA DE COLO DE ÚTERO

DEIVIDY ALBERTON¹
GIULIA ZAMARCHI LANFERDINI²
LUÍZA OLIVEIRA PICCININI²
RENAN SANTOS DE SOUZA²

1. *Discente - Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo*
2. *Discente - Medicina da Universidade de Passo Fundo*

Palavras Chave: *Neoplasias do Colo do Útero; Papillomavirus Humano; Displasia do Colo do Útero.*

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a quarta neoplasia mais comum em mulheres no mundo. No Brasil, é o terceiro câncer que mais atinge e o quarto como causa de mortalidade. Ele está mais concentrado em países em desenvolvimento, por conta do pouco rastreamento, menor mobilização da sociedade contra a doença e baixa adesão a métodos de prevenção, como a vacina do HPV (PASSOS *et. al.*, 2023).

A neoplasia possui dois tipos histológicos principais, sendo eles, o carcinoma epidermoide ou escamoso, correspondendo a 75% entre os cânceres de colo uterino e afeta a ectocérvice, e o adenocarcinoma, que abrange entre 20 a 25% e surge nas glândulas produtoras de muco da endocérvice. Entre ambas, a taxa de sobrevida é maior entre as mulheres com carcinoma epidermoide do que as com adenocarcinoma, sendo o último de alto risco (HOFFMAN *et al.*, 2014).

O quadro clínico dessa doença é normalmente assintomático, porém em casos de estágio inicial pode haver sangramento e corrimento vaginal, e há piora nos sintomas com o avanço do estadiamento do câncer, chegando a ter dor pélvica, anemia, dor lombar, insuficiência renal e fistulas vesicovaginais e/ou reto vaginais, em suma, já está disseminado. A neoplasia cervical uterina possui como principal causa o Papiloma Vírus humano, principalmente os tipos 16 e 18. Para evitá-la, é importante realizar tanto a prevenção primária, sendo ela o uso de preservativo em relações sexuais e a realização da vacina do HPV, quanto a prevenção secundária, isto é, o rastreamento com o Papanicolau entre os 25 até 64 anos e o tratamento (PASSOS *et. al.*, 2023).

Quanto ao diagnóstico, deve-se atentar às condições clínicas do paciente e relacionar a

anamnese e exame físico com exames complementares, sendo eles, a biópsia de colo, conização e a curetagem endocervical. O tratamento da doença depende do estadiamento identificado de acordo com as normas do Comitê de Câncer da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), e poderá variar de cirurgia e quimioterapia (WIPPERMAN *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo foi compilar dados e informações mais atualizadas, com base em uma revisão bibliográfica sobre a neoplasia do câncer de colo de útero, procurando saber sobre os fatores de risco, epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, estadiamento e tratamento. Assim, atingindo os profissionais de saúde e acadêmicos sobre a importância do conhecimento atualizado da doença, a fim de diagnosticar e tratar corretamente, visto que a neoplasia de colo uterino é muito comum no Brasil e no mundo.

Fatores de risco

O principal fator de risco da neoplasia de colo de útero é a infecção prolongada pelo Papilomavírus humano (HPV), transmitido sexualmente, e a menor capacidade de eliminar o vírus do organismo, de maioria, os tipos 16 (57% dos casos) e 18 (16%). Além dele, o vírus herpes simples tipo 2 pode ser um dos fatores.

Fatores socioeconômicos também implicam diretamente no aumento do risco, entre eles estão: obesidade, baixa escolaridade, idade avançada e residência em bairros carentes, pois possuem menos acessibilidade ao rastreamento. O tabagismo ativo e passivo, também está entre eles e causa mais o carcinoma epidermoide (HOFFMAN *et al.*, 2014).

O uso de contraceptivos orais por cinco a nove anos também é uma das causas (WIPPERMAN *et al.*, 2018), além da multiparidade, múl-

tiplos parceiros sexuais, parceiros de risco, início precoce (abaixo dos 20 anos) da vida sexual e sexo sem proteção (HOFFMAN *et al*, 2014).

Patogênese

Neoplasias malignas no colo do útero são o terceiro tipo mais frequente no ano de 2023 no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de mama e do cólon-retal, segundo o Instituto Nacional de Câncer. (INCA, 2023) Hoje, já se compreende que o câncer cervical se comporta como uma infecção sexualmente transmissível (IST), principalmente devido a sua grande associação com infecções por tipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), principalmente os subtipos 16 e 18, causadores de aproximadamente 70% dos casos. (CASTELLSAGUÉ, 2008) A infecção pelo HPV é dita como muito prevalente na sociedade, porém apenas uma pequena parcela de casos progride para o câncer, não são todos os subtipos oncogênicos. As infecções genitais pelo HPV são muito comuns, estima-se que 80% da população sexualmente ativa vai ser infectada pelo vírus em algum momento de sua vida (INSTITUTO BUTANTAN, [s.d.]).

O colo uterino é a parte mais inferior e relativamente estreita do útero, dividido, principalmente, em ectocérvice, região vaginal, e endocérvice, um canal que faz a conexão da vagina com a parte interna do útero. O ectocérvice é a região visível durante um exame vaginal e é recoberto por um epitélio escamoso contínuo, igual ao encontrado na parede da vagina. Já o endocérvice é coberto por um epitélio colunar secretor de muco. O ponto onde os epitélios, escamoso e colunar, encontram-se é denominado junção escamocolunar. Nessa região, é muito comum ocorrer um processo de metaplasia escamosa, quando ocorre a substituição do epitélio glandular pelo epitélio escamoso, o que a transforma em uma zona de transformação.

Nota-se que o epitélio cervical uterino é extremamente singular, o que o torna altamente suscetível à infecção pelo HPV, principalmente as células epiteliais metaplásicas escamosas imaturas (KUMAR *et al.*, 2016) O HPV é considerado um vírus de DNA epiteliotrópico, ou seja, dependente da infecção de uma célula para realizar a sua replicação, promovendo uma proliferação do epitélio lesado (FILHO, 2021) Os vírus considerados de alto risco (oncogênicos) são considerados os maiores fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias. O vírus infecta células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas que ocorrem lesões epiteliais ou células escamosas metaplásicas imaturas, jamais infecta células superficiais escamosas maduras. É essencial que ocorra uma ruptura local do epitélio que permita o acesso do vírus às células metaplásicas imaturas, algo que o colo uterino é rico. (KUMAR *et al.*, 2016) Nesse tipo de infecção, ocorre integração do DNA viral ao DNA celular em uma região que permite a expressão de proteínas virais E6 e E7, que agem na atividade de proteínas supressoras de tumores, regulando o crescimento e sobrevivência das células (FILHO, 2021)

Antigamente, classificava-se as lesões precursoras como neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), que considerava a displasia leve como NIC I, a displasia moderada como NIC II e a displasia grave como NIC III. Porém, atualmente, criou-se uma classificação de dois níveis, considerando o NIC I como lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e NIC II e NIC III como lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL). A LSIL não é tratada como uma lesão pré-maligna, porque não progride diretamente para um carcinoma invasivo e muitas vezes regride espontaneamente. Já na HSIL, ocorre uma desregulação do ciclo celular por conta do HPV que pode se tornar irreversível e resultar em danos malignos, o que as fazem ser

consideradas como lesões com alto risco de progressão para um carcinoma (KUMAR *et al.*, 2016)

A neoplasia maligna cervical ocorre geralmente em pacientes com, aproximadamente, 45 anos. Pode-se dizer que existem quatro subtipos histológicos: carcinoma de células escamosas (CCE) (80%), adenocarcinoma (15%), carcinomas adenoescamosos e neuroendócrinos (5%). Todos esses subtipos são causados por HPVs de alto risco oncogênico (KUMAR *et al.*, 2016) O CCE está muito relacionado com questões socioeconômicas, principalmente ao acesso a exames de rastreamento e ao tratamento, e é mais prevalente no Norte e no Nordeste do Brasil (FILHO, 2021) Em 2006 foi lançada mundialmente a vacina do HPV, mas chegou no território brasileiro em 2014, com uma ação quadrivalente, protegendo contra o HPV 6 e HPV 11, de baixo risco e causadores de verrugas genitais, e o HPV 16 e HPV 18, altamente oncogênicos. Desde 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) trabalha para eliminar o câncer cervical, considerado um problema de saúde pública mundial, e espera que, até 2030, 90% das mulheres com 15 anos de idade estejam vacinadas (INSTITUTO BUTANTAN, [s.d.]

Diagnóstico

O diagnóstico de câncer de colo uterino é feito através da histologia da biópsia direta da lesão no colo;

Nos primeiros estádios, pode passar despercebido por ser assintomático, porém deve-se atentar aos sintomas mais comuns, os quais são sangramento vaginal (contínuo ou descontínuo), dispareunia (dor durante a relação sexual), corrimento vaginal (geralmente com odor fétido);

O exame físico da pelve é o primeiro passo e deve ser feito em qualquer paciente com sintomas associados ao câncer de colo de útero.

Por meio do exame especular, o colo deve apresentar uma superfície aparentemente normal ou uma lesão visível. As lesões podem ser como ulceração, tumor exofítico na ectocérvice ou infiltração na endocérvice (este resulta muitas vezes adquire a forma de barril, por estar aumentado e endurecido pela infiltração). Qualquer lesão visível deve ser biopsiada.

Além do exame especular, o toque vaginal e o toque retal devem ser feitos também - estes à procura de alterações na textura da mucosa, acompanhados da palpação inguinal, abdominal e supraclavicular - em busca de linfonodomegalia.

Quando a citologia do colo uterino for anormal e sintomática, sem lesão visível, a conduta deve ser a colposcopia com biópsia direcionada.

A conização é recomendada caso haja suspeita de malignidade, necessária quando o câncer é microscópico para fim de tratamento adequado (FRUMOVITZ, 2023).

Estadiamento

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) determinou por meio de diretrizes, que possibilitam a classificação da neoplasia, os procedimentos de estadiamento padrão, os quais não são obrigatórios a realização de todos os exames em todos os pacientes (PECORELLI *et al.*, 2009), o que fica a critério do profissional analisar e adequar à própria realidade.

A rota para o estadiamento começa com o estadiamento clínico, que leva em consideração o exame físico pélvico, que consiste no exame especular com palpação e inspeção, e exame para metástases à distância, com palpação da virilha e linfonodos supraclaviculares e outros.

Em seguida, segue-se para a biópsia do colo, com a colposcopia com biópsia direcio-

nada ou biópsia sem necessidade de colposcopia (quando a lesão for visível), curetagem endocervical e a conização. Assim, dá-se seguimento ao estadiamento com a endoscopia (histeroscopia, cistoscopia e/ou proctoscopia) e por fim, estudos de imagem (FRUMOVITZ, 2022).

Enquanto o carcinoma microinvasor é estadiado cirurgicamente pela conização, o carcinoma invasor é estadiado pelo exame físico e, se disponível, através de exames de imagem como a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons. Dentre os citados, para descobrir o tamanho do tumor, o nível de invasão dos tecidos, as metástases linfonodais e outras características importantes para o estadiamento, a ressonância magnética é o melhor método de imagem para alterações anatômicas, enquanto a tomografia por emissão de pósitrons é mais eficiente para avaliar envolvimento dos linfonodos pélvicos e para-aórticos por meio de alterações metabólicas (PASSOS *et al.*, 2023).

A partir de 2018, o Comitê de Câncer da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) adicionou ao estadiamento de câncer de colo de útero os exames de imagem e histopatológicos. Em 2019 o sistema de estadiamento sofreu uma retificação e o resultou na seguinte classificação (**Tabela 13.1**):

Tabela 13.1 Tabela da descrição do estadiamento FIGO do câncer de colo de útero

Estadiamento	Descrição
I	Carcinoma confinado ao colo (a extensão do corpo é desconsiderada)
IA	Carcinoma invasor diagnosticado apenas por microscopia e invasão ≤ 5mm
IA1	Invasão estromal ≤ 3mm de profundidade
IA2	Invasão estromal > 3 mm e ≤ 5 mm de profundidade

IB	Carcinoma invasor > 5 mm de profundidade, limitado ao colo
IB1	Carcinoma invasor > 5 mm de profundidade e ≤ 2 cm de diâmetro
IB2	Carcinoma invasor > 2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasor > 4 cm na maior dimensão
II	Carcinoma além do colo, mas não estendido ao terço inferior da vagina ou à parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	≤ 4 cm na maior dimensão
IIA2	> 4 cm na maior dimensão
IIIB	Envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	Envolve o terço inferior da vagina e/ou estende-se até a parede da pelve e/ou causa hidronefrose ou insuficiência renal e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	Envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede da pelve
IIIB	Estende-se para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcional (a menos que se saiba de que seja causado por outro fator)
IIIC	Envolve linfonodos pélvicos/para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Apenas metástase em linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástase em linfonodo para-aórtico
IV	Estende-se para além da pelve ou envolve a mucosa da bexiga ou reto
IVA	Propagação para órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes

Fonte: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 2018.

Tratamento

O tratamento do câncer de colo de útero depende do estágio clínico da doença, tendo opções que envolvem tanto cirurgias locais quanto tratamento quimioterápico. O tratamento do câncer de colo uterino é baseado no estágio do tumor primário, nas comorbidades da paciente e no possível desejo de ter filhos (WIPPER-

MAN *et al.*, 2018). O tratamento se dá sobretudo a partir do estadiamento dado pelo sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Neste capítulo não iremos aprofundar as condutas em todos os estágios de forma específica, mas forneceremos uma visão global dos tratamentos preconizados de forma simplificada (**Tabela 13.2**).

Tabela 13.2 Opções de tratamento para câncer cervical (adaptada do resumo de informações sobre o câncer de colo uterino PDQ do NIH)

Estádio (FIGO)	Opções de tratamento
Carcinoma in situ do colo do útero (este estágio não é reconhecido pela FIGO)	<ul style="list-style-type: none"> - Conização - Histerectomia para pacientes pós-reprodutivos - Radioterapia interna para pacientes clinicamente inoperáveis
Estádio IA	<ul style="list-style-type: none"> - Conização - Histerectomia total - Histerectomia radical com linfadenectomia - Traquelectomia radical - Radioterapia intracavitária
Estádio IB, IIA	<ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia com quimioterapia concomitante - Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral com ou sem radioterapia pélvica total mais quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> - Traquelectomia radical - Radioterapia - Quimioterapia neoadjuvante - Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)
Estádio IIB, III e IVA	<ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia com quimioterapia concomitante <ul style="list-style-type: none"> - Braquiterapia intersticial - Quimioterapia neoadjuvante
Estádio IVB	<ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia paliativa - Quimioterapia paliativa e outras terapias sistêmicas
Câncer recorrente	<ul style="list-style-type: none"> - Imunoterapia - Radioterapia e quimioterapia - Quimioterapia paliativa e outras terapias sistêmicas <ul style="list-style-type: none"> - Exenteração pélvica

Fonte: Adaptado de National Cancer Institute (NCI), 2023

As condutas frente aos estádios da doença podem ser diferentes de acordo com a literatura utilizada. No entanto, deve-se lembrar que o tratamento escolhido também deve envolver questões clínicas da paciente, bem como o acesso ao tratamento e perspectiva de boa adesão. As abordagens a seguir mostram opções de tratamento mais utilizadas na prática atual.

Estádio IA1

O estágio IA compreende o tipo câncer micro invasivo de colo, que não é visível a olho nu. Os tumores IA são ainda subdivididos em IA1 e IA2, indicando largura e profundidade crescentes. A opção para pacientes IA1 é a co-nização do colo uterino, se desejo reprodutivo, ou histerectomia simples.

Estádio IA2, IB1 e IIA

Os cânceres em estágio II são aqueles que as margens extrapolam o colo uterino. O tratamento de escolha para essas pacientes é a histerectomia radical, associada à linfadenectomia pélvica.

Estádio IB2

São tumores maiores que 4 cm, sendo que a maioria das pacientes necessitam de terapia ad-juvante (PASSOS *et al*, 2017).

Estádios IIB a IVA

A conduta de escolha para essas pacientes se baseia na radioterapia associada à quimio-terapia e com exenteração pélvica em casos espe-cíficos.

Estádio IVB

Trata-se da doença metastática, com preco-nização de conduta paliativa. O tratamento

pode ser realizado com quimioterapia e/ou ra-dioterapia ou apenas cuidados de suporte (HO-FFMAN *et al*, 2014).

Seguimento

O seguimento das pacientes é de suma im-portância e tem como objetivo detectar preco-mente uma possível recorrência da doença, sendo que a maioria das recorrências ocorrem nos primeiros 2 anos após o tratamento primá-rio. Orienta-se que nas consultas médicas de acompanhamento seja feito um exame físico completo, com palpação de linfonodos, coleta de citopatológico e toque retovaginal (PASSOS *et. al*, 2017).

Prognóstico

O prognóstico da doença é especialmente dependente do estágio inicial do tumor e envol-vimento ou não de linfonodos. Em pacientes com linfonodos negativos para a neoplasia, a taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximada-mente 100% no estágio 1A, mas cai para 5 a 15% no estágio 4 (GIEN & COVENS, 2009). De modo geral, a presença de metástases linfo-nodais em estágio 1A reduz a taxa de sobrevida em 5 anos para 50% (WAGGONER, 2003).

Esses dados evidenciam a importância do diagnóstico precoce da doença, de modo a re-duzir os impactos da doença. Além disso, re-força-se a grande relevância da vacinação como prevenção primária da doença, com evidência para o importante papel da vacinação para HPV entre crianças de 9 a 14 anos na redução de mor-bidade e mortalidade por câncer de colo de útero (SANKARANARAYANAN, *et al*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045. PMID: 18760711. Acesso em: 30 de set de 2023.

FILHO, G.B.B. - Patologia. Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788527738378. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738378/>. Acesso em: 01 out. 2023.

FRUMOVITZ, M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2023. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>>. Acesso em 30 set. 2023.

FRUMOVITZ, M. Invasive cervical cancer: Staging and evaluation of lymph nodes. UpToDate. 2022. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-staging-and-evaluation-of-lymph-nodes>>. Acesso em 30 set. 2023.

GIEN LT, C.A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *Journal of Surgical Oncology*. 2009; 99: 242-247. doi:10.1002/jso.21199

HOFFMAN, B.L. *et al*. Ginecologia de WILLIAMS. Artmed Editora, 2014.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estáticas de Câncer 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 30 de set de 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. Vacina HPV. Governo de São Paulo. Disponível em: <https://butantan.gov.br/hpv#:~:text=Por%20que%20se%20vacinar%20contra,podem%20evoluir%20para%20doen%C3%A7as%20graves>. Acesso em: 30 de set de 2023.

KUMAR, V. *et al*. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. São Paulo, Grupo GEN, 2016. *E-book*. ISBN 9788595150966. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150966/>. Acesso em: 01 out. 2023.

PASSOS, E.P. *et al*. Rotinas em ginecologia. Artmed Editora, 2023.

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cervical Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>. Acesso em<01/10/2023>. [PMID: 26389493]

PECORELLI, S. *et al*. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, [S. l.], v. 105, n. 2, p. 107–108, 2009. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.02.009.

SANKARANARAYANAN, R. *et al*. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*, v. 36, n. 32, p. 4783-4791, 2018.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY. Cervical Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Cervical Cancer Be Found Early Signs and Symptoms of Cervical Cancer. 2017. doi: 10.1097/LGT.0000000000000529.

WAGGONER, S.E. Cervical cancer. *The Lancet* 2003; 361: 2217-2225. doi:10.1016/s0140-6736(03)13778-6

WIPPERMAN, J. *et al*. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2018; 97: 449-454