Management of adenocarcinoma *in situ* of the cervix
Adenocarcinoma *in situ* do colo do útero: experiência de um centro de referência

Mariana Vide Tavares*, Alfredo Gouveia**
Serviço de Ginecologia – Instituto Português de Oncologia do Porto de Francisco Gentil – Porto, Portugal

Abstract

Overview and aims: The incidence of adenocarcinoma *in situ* (AIS) of the cervix is increasing, particularly in reproductive-age. Conservative treatment with cervical conization is an alternative to hysterectomy. However, concern persists regarding the risk of residual and recurrence of AIS. The purpose of this study was to determine the residual disease and outcome of patients treated for AIS.
Study design: Retrospective and descriptive analysis.
Population and methods: The medical records of 10 women with cervical AIS followed at the Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil do Porto between 1999 and 2012 were reviewed. Demographic characteristics, treatment, pathologic findings and outcomes were analyzed.
Results: The mean age at diagnosis was 41.1 years (range 31-63). All patients had conization performed as the initial treatment. Negative margins after conization were noted in 30% (3/10) and one (1/3) of these had residual disease in the surgical specimen following hysterectomy. In those with positive margins, 43% (3/7) had no residual disease in the surgical specimen after histerectomy. Considering conservative treatment (2/10), a second conization was performed in one patient and showed no residual disease and the other one had no subsequent treatment. None of the patients with conservative or definitive treatment had developed recurrence or invasive disease at 33 months (range 12 to 60) of follow-up.
Conclusion: Our study reinforced the evidence that conservative treatment can be performed in patients with clear margins after conization given the low persistence of disease found in surgical specimen after hysterectomy. In global, these patients had favorable outcomes without recurrence or invasive disease.

Keywords: Adenocarcinoma *in situ*; Uterine cervix; Residual disease; Recurrence disease.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo do útero foi descrito inicialmente, em 1952, por Hepler *et al*[1]. Está estabelecido que se trata de uma lesão percursora do adenocarcinoma invasivo do colo do útero[2]. A sua incidência tem vindo a aumentar nos países desenvolvidos (de 5 a 25%)[3], sendo várias as hipóteses explicativas: a mais consensual é a de que existe uma maior taxa de deteção destas lesões devido aos programas de rastreio citológico e à consequente deteção precoce das lesões intraepiteliais percursoras de carcinoma espinhocelular permitindo, da mesma forma, detetar as lesões glandulares[4,5]. Apesar do exposto, persiste alguma dificuldade no diagnóstico deste tipo de lesões, quer pela baixa sensibilidade da colpocitologia para a patologia glandular, quer pela localização deste epitélio no canal cervical, menos acessível ao esfregaço cervico-vaginal, colposcopia ou até mesmo à curetagem cervical[6,7]. Subsiste, assim, uma elevada percentagem de falsos negativos da colpocitologia para este tipo de lesões[3,7].

Está, hoje, bem estabelecido que as lesões glandulares coexistem, frequentemente, com lesões das células escamosas e neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN) e que o *Papilomavirus* humano (HPV) é o agente etiológico comum destas patologias[3,8].

A dificuldade no diagnóstico do AIS está acoplada

**Interna de Ginecologia e Obstetrícia do serviço de Ginecologia A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do serviço de Ginecologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto

à controvérsia no seu tratamento. A maioria das pacientes tem, ao diagnóstico, uma idade média de 30-40 anos, pelo que, grande parte, não terá completado a sua intenção procriativa[2,3]. Impõe-se, por isso, uma abordagem mais conservadora em termos de tratamento neste grupo de pacientes. O tratamento ideal permanece controverso. A histerectomia continua a ser o tratamento *standard* e definitivo; no entanto, a conização cervical é aceitável como tratamento alternativo nas mulheres que desejem preservar a fertilidade. Vários e discrepantes são os estudos acerca da taxa de recorrência e de doença residual aquando de um procedimento conservador[9-12].

Neste estudo pretendemos avaliar as pacientes com diagnóstico de AIS. Os objetivos foram avaliar a existência de doença residual nas pacientes submetidas a histerectomia assim como o desfecho no que diz respeito a recorrência e/ou progressão de doença naquelas que foram submetidas a tratamento conservador.

MÉTODOS

Efetuou-se uma análise descritiva, autorizada pela direção do Centro de Investigação, no Serviço de Ginecologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, do Porto (IPOP). Foram avaliadas todas as pacientes com diagnóstico de AIS entre 1999 e 2012. A base de dados do Departamento de Anatomia Patológica foi revista com o objetivo de identificar pacientes com diagnóstico de AIS em amostra de citologia cervico-vaginal, biopsia cervical e/ou peça de conização. Foram excluídas as pacientes com adenocarcinoma micro-invasivo e/ou invasivo do colo do útero em peça de conização e/ou histerectomia.

Identificaram-se 12 pacientes, sendo que duas foram excluídas por processo clínico sem informação detalhada. Avaliaram-se os dados demográficos e clínicos, os achados citológicos e anatomopatológicos, o tratamento efectuado e o desfecho.

Todas as pacientes foram submetidas a conização com ansa ou agulha diatérmica, após a realização de colpocitologia e colposcopia, com intuito diagnóstico e/ou terapêutico. O tratamento complementar com histerectomia total após conização estava indicado independentemente do estado das margens. Nas doentes que desejavam preservar a fertilidade, a decisão clínica quanto ao tratamento foi baseada no envolvimento das margens da peça de conização, persistência de doença e na possibilidade de vigilância adequada. Quando as margens eram livres não foi efetuado nenhum tratamento complementar. No caso de serem positivas foi efetuada re-conização. A margem positiva foi definida como presença de AIS a menos de 1 mm da margem cirúrgica e a doença residual como achado de AIS em procedimento subsequente efetuado num intervalo não superior a 3 meses.

O *follow-up* foi efetuado durante um período de 5 anos com citologia cervical e/ou vaginal cada 6 meses nos dois primeiros anos e anual nos três anos subsequentes. Efetuou-se colposcopia quando havia alguma suspeita clínica ou citológica. Definiu-se, ainda, tempo de *follow-up* como o decorrido desde o terminus do tratamento até à data da alta ou da última consulta.

RESULTADOS

A idade média das doentes foi de 41,1 anos (31-63 anos). As características demográficas e clínicas das pacientes são descritas no Quadro I. A maioria das doentes era assintomática; no entanto, duas apresentavam queixas de infeções vaginais de repetição e coitorragias. Esta última já tinha efetuado diatermocoagulação cervical por coitorragias cerca de cinco anos antes do diagnóstico. A totalidade das citologias apresentava lesões de alto grau ou, nas quais, não se podia excluir o alto grau (ASC-H). Em todas as situações em que foi efetuada (n=8), a colposcopia foi sugestiva de alterações *major*. Na maioria das biopsias encontraram-se lesões de alto grau e carcinomas *in situ*. Das sete doentes a quem foi efetuada a pesquisa de HPV, seis apresentavam HPV de alto risco.

Em peça de conização, detetaram-se seis casos com lesões mistas, AIS e lesão espinhocelular com diferentes graus de severidade e quatro casos de AIS exclusivo. O Quadro II mostra a concordância histológica entre a peça de biopsia e de conização. As margens estavam livres de lesão em três doentes. Das sete com atingimento das margens, a totalidade tinha envolvimento da margem endocervical. A profundidade média das peças de conização foi de 2,15 cm (1,4-3 cm), sendo que naqueles com margem endocervical livre a profundidade média do cone foi de 2,32 cm (1,5-3 cm) e naqueles com margem endocervical atingida a profundidade foi de 2,02 cm (1,4-3 cm).

Duas doentes foram submetidas a tratamento conservador dada a sua pretensão de completar a fertilidade. Num caso, não foi efetuado qualquer tratamento complementar após a conização e, em um outro, foi efe-

QUADRO I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DAS PACIENTES

Características	N
Idade (média) (min-máx) (anos)	41,1 (31-63)
Contraceção	
COC	6
LT	2
Sem contraceção	2
Tabaco	
Sim	1
Não	9
Antecedentes obstétricos	
Para 0	2
Para 1	4
Para 2 e/ou superior	4
Citologia de referência	
ASC-H	1
HSIL	1
AGC	1
HSIL + AIS	1
AIS	6
Colposcopia	
Epitélio aceto-branco grosseiro	1
Epitélio aceto-branco grosseiro + vasos atípicos	2
Vasos atípicos	4
Erosão do lábio anterior	1
Não aplicável	2
Zona de transformaçao (ZT)	
ZT tipo 1	4
ZT tipo 2	1
ZT tipo 3	3
Não aplicável	2
Biopsia	
CIN3	1
CIS	1
AIS	2
AIS + adenocarcinoma microinvasor	1
AIS + CIS	1
Inconclusiva	2
Não efetuada	2
Peça de conização	
AIS	4
AIS + CIN2/3	2
AIS + CIS	4
Margens da peça de conização	
Sem lesão	3
Margem endocervical atingida	6
Margem endo e exocervical atingidas	1

Continua na coluna seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Características	N
Tramento após conização	
Histerectomia	8
Re-conização	1
Nenhum	1

Legenda: COC: Contraceção oral combinada; LT: laqueação tubária; ASC-H: células pavimentosas atípicas não se podendo excluir lesão de alto grau; HSIL: lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau; AGC: células glandulares atípicas de significado indeterminado; AIS: adenocarcinoma *in situ;*
CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*

tuada re-conização e curetagem do canal endocervical por margem endocervical atingida. Em todas as outras situações foi efetuada histerectomia total.

A relação entre a existência de lesão nas margens da peça de conização e os achados na peça de histerectomia é apresentada no Quadro III. Nos casos de peça de conização com margem livre, encontrou-se, na peça de histerectomia, um caso com foco de AIS no exocolo. Nos casos com margem atingida na peça de conização, apenas três (3/7) tinham margem livre na cirurgia complementar (em dois casos foi efetuada histerectomia e, no outro, re-conização).

O tempo médio de *follow-up* foi de 33 meses (12--60 meses). Em todos os casos a citologia cervical ou da cúpula vaginal não mostrou lesão e não houve recidivas de doença.

DISCUSSÃO

O AIS do colo do útero é, na atualidade, uma entidade bem conhecida e caracterizada. Dada a sua incidência nas mulheres jovens em idade fértil, o tratamento conservador tem sido cada vez mais encarado como um opção terapêutica. No entanto, a dúvida e a controvérsia persistem quanto à exequibilidade e segurança do tratamento conservador nas mulheres com esta patologia. A histerectomia total tem sido o tratamento recomendado, dado que o AIS vem sendo descrito, ao longo dos anos, como uma doença multifocal, com elevado risco de carcinomas ocultos e em que a existência de margens negativas tem um papel limitado na predição de lesões residuais.

O AIS têm sido associado a lesões glandulares multifocais, chamadas "skip lesions", que se estendem para

QUADRO II. CONCORDÂNCIA HISTOLÓGICA ENTRE A BIOPSIA E A PEÇA DE CONIZAÇÃO

Biopsia	Peça de conização
CIN 3	AIS + CIN 2
CIS	AIS + CIS
AIS	AIS AIS + CIN 3
AIS + adenocarcinoma microinvasor	AIS
AIS + CIS	AIS + CIS
Inconclusiva	AIS AIS + CIS
Não efetuada	AIS AIS+CIS

Legenda: AIS: adenocarcinoma *in situ;* CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*

além da margem de resseção. No entanto, as lesões multifocais foram identificadas em somente 13-17% dos casos. Assim, as lesões de AIS serão habitualmente unicêntricas, contíguas à junção escamocolunar e estender-se-ão no canal cervical numa distância variável[17-19].De qualquer forma, a possibilidade de doença multifocal não é totalmente negligenciável[20].

Relativamente às lesões residuais, são inúmeros os estudos publicados; alguns advogam que as margens livres na peça de conização não são bons preditores de ausência de neoplasia glandular[2,10,13] e outros concluem o contrário[2,11,12]. No estudo de que aqui se dá conta, 33% (1/3) das doentes com margem livre apresentaram AIS residual. Ao contrário, cerca de 57% (4/7) das doentes com margem envolvida apresentaram lesão em peça de cirurgia complementar. Os resultados descritos são ligeiramente superiores aos encontrados na literatura; no entanto, há que ter em conta o número limitado de casos. Costales *et al*[2], numa amostra de 180 doentes, concluiu que somente 13,5% das doentes com margens livres na peça de conização apresentou doença residual na peça de histerectomia. Este autor vai ainda mais longe ao afirmar que não foram identificadas diferenças significativas entre os pacientes com margens livres ou envolvidas, no que concerne a existência de doença residual na peça de histerectomia, nem mesmo a recorrência de doença naquelas tratadas de forma conservadora. Um estudo mais recente de Tierney *et al*[14], que teve como objectivo avaliar os factores que determinam a presença de doença residual concluíu que o risco de doença residual era reduzido (cerca de 14%) quando ao resultado negativo das margens da peça de conização fosse associado à ausência de patologia na curetagem endocervical (CEE) efetuada após conização. Apesar dos autores preconizarem a realização da CEE após conização no tratamento do AIS, ressalvam que a evidência na literatura é ainda escassa de forma a recomendar a sua prática sistemática. Numa revisão da literatura publicada recentemente, Baalbergen *et al* mostram que existe, após margens negativas, uma percentagem de 16,5% de lesões residuais, com cerca de 0,6% de carcinomas.

No estudo apresentado, a altura do cone parece ter sido um fator relevante para a obtenção de margens livres de lesão. Apesar de não se poder efetuar um estudo estatístico devido ao pequeno número de casos, em termos absolutos, obteve-se um altura de cone cerca de 3 mm superior nas doentes em que existia uma peça com margens livres. Em todas as situações, a conização foi efetuada com ansa diatérmica. Os primeiros estudos reportados na literatura apontavam para que a conização "a frio" fosse o método excisional preferencial dada a maior obtenção, com esta técnica, de margens negativas[9,10]. Por outro lado, estudos recentes mostram que os resultados, em termos de obtenção de margens negativas, diagnóstico de carcinoma invasivo e taxas de recorrência, são independentes da técnica de conização ("a frio" ou ansa diatérmica)[13,15,16].

Não foi possível, todavia, descrever qualquer fator prognóstico para a predição de lesões residuais ou recorrência de doença após tratamento conservador além das margens da peça de conização.

No estudo efetuado são, ainda, de notar as dificuldades em identificar patologia glandular cervical, quer com citologia, quer com biopsia orientada por colposcopia. A concordância citologia – biopsia – peça de conização não é ótima pelo que a conização com intuito diagnóstico e terapêutico deve ser sempre efetuada neste tipo de patologia.

Uma outra questão fulcral aquando do tratamento conservador do AIS é a preocupação com o *follow-up*. A citologia cervico-vaginal não tem a mesma acuidade na deteção de lesões glandulares como tem para lesões escamosas de alto grau apesar de, ao longo dos anos, ser o exame complementar de eleição no diagnóstico e na vigilância da recorrência de doença após conização[3,6,7]. Estudos recentes parecem mostrar a importância do teste de HPV na predição da recorrência de doença. Costa *et al*[7], num estudo com 166 doentes com AIS, tratadas de forma conservadora, mostra que a presença de HPV de alto risco durante o *follow-up* é

QUADRO III. RELAÇÃO ENTRE AS MARGENS DA PEÇA DE CONIZAÇÃO E OS ACHADOS NA PEÇA DE CIRURGIA COMPLEMENTAR

Cone com margens livres

Lesão no cone	AIS	AIS + CIS	AIS+CIN 3
Lesão na peça de HT	Sem lesão	*	Foco AIS no exocolo

Cone com margens atingidas

	Margem endocervical atingida						**Margem endo e exocervical atingidas**
Lesão no cone	AIS	AIS	AIS+CIN2		AIS + CIS		AIS + CIS
Lesão na peça de HT/reconizaçao	Sem lesão†	Foco AIS	Sem lesão	Foco AIS + CIN2	Foco AIS	Sem lesão	Foco AIS

Legenda: *sem cirurgia complementar; †peça de reconizaçao; AIS: adenocarcinoma endocervical *in situ;* CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*

o fator preditivo independente mais importante para a recorrência e progressão para adenocarcinoma invasivo.

Apesar de os estudos mais recentes defenderem a relativa segurança do tratamento conservador, a maioria preconiza que a histerectomia continua a ser o tratamento preferencial nas mulheres que já completaram os seus intuitos reprodutivos[2,12,15,21].

As limitações deste trabalho, assim como da maioria dos estudos publicados sobre AIS, estão relacionadas com o facto de ser descritivo, do tempo de análise ser longo e do número de casos ser pequeno e limitado a uma única instituição. No entanto, dada a raridade desta patologia, um estudo prospetivo com um grande número de casos será muito difícil de efetuar.

Em conclusão, reforçamos a evidência de que o tratamento conservador pode ser efetuado e será seguro nas doentes com margens livres após conização dada a baixa persistência de doença. O prognóstico é favorável e o *follow-up* destas doentes deverá ser regular e apertado com colpocitologia e /ou colposcopia. Estudos recentes parecem apontar para a importância do teste de HPV como fator preditivo independente na recorrência da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hepler T, Dockerty MB, Randall LM. Primary adenocarcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1952;63:800-808.

2. Costales AP, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, Frumovitz M, Ramondetta LM, Schmeler K. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 2013;129:513-516.

3. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, Falasca A, Barberi D, Zerbini M, SAntini D, Sandri MT, Chiringhello B, Venturini NC, Syrjanen S, Syrjanen K. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol Oncol 2012;124:490-495.

4. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. In J Cancer. 2009;125:525-529.

5. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2191-2199.

6. Smith HO, Tiffany MF, Quails CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States. A 24-year population-based study. Gynecol Oncol 200;78:97-105.

7. Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, Pelusi C, Syrjanen S, Syrjanen K, Pelusi G. Human papillomavirus test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2007;106:170-176.

8. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and irs cofactors implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006;98:303-315.

9. Dedecker F, graesslin O, Bonneuau S, Quérex C. Persistance et récidive des adénocarcinomes in situ après traitment: à propôs d´ une série rétrospective multicentrique de 121 cas. Gynecol Obstet Fertil 2008;36:616-622.

10. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical Curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situo f the cervix. Obstet Gynecol 1997;90:1-6.

11. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol On-

col 2000;79:6-10.

12. Bryson P, Stulberg R, Sheperd L, McLelland K, Jeffrey J. Is electrosurgical loop excision with negative margins suficiente for treatment for cervical AIS. Gynecol Oncol 2004;93:465-468.

13. Hiramatsu K, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Morii E, Enomoto T, Kimura T. Conization using the Shimodarira.Taniguchi procedure for adenocarcinoma in situ of the uterine cérvix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;168:218-221.

14. Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC, Roman LD. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol 2014;210:366.e1-5.

15. Van Hanegem N, Barroilhet LM, Nucci MR, Bernstein M, Feldman S. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 2012; 124:72--77.

16. Latif NA, Neubauer NL, Helenowski IB, Lurain JR. Management of adenocarcinoma in situo f the uterine cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. J Lower Gen Tract Dis 2014;19 (Epub ahead of print).

17. Teshima S, Shisosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histophatologic analysis with consideration of histogenesis. Cancer 1985;56:167-172.

18. Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinico-pathologic study of 36 cases. Gynecol Oncol 1989;35:1-7.

19. Ostor AG, Pagano R, Davoren RA, Fortune DW, Chanen W, Tome R. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1984;3:179-190.

20. Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:100-103.

21. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17(5 Suppl 1):S1-S27.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Mariana Vide Tavares
E-mail: m.vide@hotmail.com

RECEBIDO EM: 23-02-2015
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 27-08-2015