Cervical adenocarcinoma *in situ:* factors associated with residual lesion after cone biopsy

Adenocarcinoma cervical *in situ:* fatores relacionados com a presença de lesão residual após conização

Joana Almeida Santos*, Rita Sousa**, Maria Clara Coelho***, José Luís Sá****
Instituto Português de Oncologia de Coimbra

Abstract

Overview and Aims: The currently accepted treatment for cervical adenocarcinoma in situ is total hysterectomy. However, considering this is a condition that frequently affects young women, the safety of a conservative treatment in selected cases is under investigation. This study aimed to evaluate the factors possibly associated with the presence of residual lesion in patients undergoing conization for adenocarcinoma in situ of the cervix.
Study Design: Retrospective observational study.
Population and Methods: Analysis of factors possibly associated with the presence of residual tumor in 72 patients submitted to conization for adenocarcinoma in situ of the cervix from January 1993 to December 2012.
Results: Forty-six of the 72 patients were included in the analysis. In 19 cases (41%) involvement of conization margins was confirmed; the endocervical study was conducted on 37 cases (80.4%) and revealed adenocarcinoma in situ in 7 cases (18.9%). When analyzed separately, the positive predictive value of the endocervical study was higher than the involvement of conization margins (85.7% vs 52.6%). When both factors were combined, it was found that when both were negative, no residual tumor was identified; positivity of both corresponded, in all cases, to the presence of residual lesion. Statistically significant difference was found between the two groups (with and without residual AIS) regarding margin involvement and the endocervical study ($p < 0,05$).
Conclusion: This study confirms and reinforces the idea that a conservative approach can be considered in selected cases of patients wishing to preserve fertility, considering the margins of cone biopsy and the endocervical study are both negative. However, these patients should be maintained in surveillance and a definitive treatment should be recommended after completion of the reproductive project.

Keywords: Cervix; Adenocarcinoma *in situ*; Conization.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo uterino, descrito pela primeira vez em 1952 por Hepler *et al.*[1], é um diagnóstico histológico caraterizado pela presença de células epiteliais colunares atípicas nas glândulas endocervicais, sem evidência de presença de invasão do estroma. Este é um reconhecido percursor do adenocarcinoma cervical invasivo. O intervalo de tempo que geralmente dista entre o aparecimento desta lesão pré-maligna e a doença invasiva parece ser de pelo menos cinco anos, permitindo assim que o seu diagnóstico possa conduzir a uma intervenção em fases precoces[2].

A incidência de AIS é de 1,25 por 100.0000[3], sendo, portanto, reduzida quando comparada com a das neoplasias intraepiteliais cervicais (2% do total das lesões cervicais)[4]. No entanto, e contrastando com estas últimas, a incidência de AIS e adenocarcinoma invasivo tem vindo a aumentar durante as últimas décadas, particularmente em mulheres jovens (idade média de

* Interna de Formação Específica de Ginecologia/Obstetrícia, Centro Hospitalar Tondela, Viseu
**Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra
***Assistente Graduada de Ginecologia/Obstetrícia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra
****Diretor do Serviço de Ginecologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

diagnóstico de 36,9 anos)[3,5].

Tem sido sugerido que o crescente uso de contraceptivos orais possa contribuir para este aumento, ao potenciar a exposição das células endocervicais ao HPV, causando ectopia cervical e/ou promovendo diretamente a carcinogénese[6]. Alguns estudos sugerem também que os subtipos não endocervicais de adenocarcinoma podem estar a aumentar[7,8].

Tal como no carcinoma de células escamosas, o HPV desempenha um papel central na carcinogénese do adenocarcinoma, particularmente os subtipos 16 e 18[6,9].

Sendo esta uma doença subclínica, o seu diagnóstico é geralmente despoletado por um achado citológico anormal. Uma minoria das doentes pode ainda referir coitorragias. Os resultados citológicos que precedem o diagnóstico de AIS incluem tanto alterações glandulares como epiteliais, sendo geralmente as primeiras as mais frequentes[10]. Resultados citológicos anormais devem sempre ser avaliados por colposcopia. Apesar de cerca de 95% das lesões serem acessíveis ao exame colposcópico, as alterações colposcópicas associadas ao AIS são muitas vezes subtis e mal definidas, com baixa acuidade e valor preditivo, mesmo para colposcopistas experientes[11,12].

O diagnóstico do AIS é histológico, quer em peça de biópsia cervical guiada por colposcopia, quer em peça de conização. A excisão da zona de transformação deve ser de tipo 3, com efeitos flogísticos mínimos, em peça única e incluindo a totalidade da lesão podendo ser realizada a frio, com ansa diatérmica ou com laser, não parecendo existir evidência de que a técnica utilizada tenha impacto no prognóstico[13,14].

O estudo do endocolo (através de citologia ou curetagem), realizado aquando da conização não é consensual, embora alguns autores preconizem a sua realização, particularmente em mulheres com desejo de preservação de fertilidade[15].

O tratamento *gold standard* para o AIS consiste na realização de histerectomia total e extrafascial, sendo possíveis todas as vias: abdominal, vaginal ou laparoscópica (devendo, contudo, evitar-se morcelar a peça operatória)[16]. A realização de ooforectomia não é preconizada em mulheres pré-menopausa[13,14]. Caso seja identificado adenocarcinoma invasivo, a cirurgia deve ser completada de acordo com os protocolos em vigor.

Considerando a elevada incidência de AIS em mulheres jovens, com desejo de preservação de fertilidade, pode ser equacionada uma atitude conservadora em casos selecionados, mantendo vigilância clínica, citológica e colposcópica após a conização[17].

O presente estudo teve como objetivo a avaliação de fatores associados à presença de lesão residual em doentes submetidas a conização por adenocarcinoma *in situ* do colo do útero.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional retrospetivo de 72 casos de doentes submetidas a conização por adenocarcinoma *in situ* do colo do útero entre Janeiro de 1993 e Dezembro de 2012 (período total de 240 meses).

Destes, foram selecionados os casos em que foi posteriormente realizada histerectomia total. Foram excluídas as doentes que apresentaram adenocarcinoma invasivo em peça de conização.

Foram consultados e analisados os processos clínicos de consulta e internamento, assim como todos os relatórios de Anatomia Patológica relativos à peça de conização e peça de histerectomia total.

A caraterização das doentes baseou-se nos parâmetros seguidamente enunciados: idade, coitarca, antecedentes obstétricos, uso de contraceção oral combinada e presença de hábitos tabágicos.

Para cada doente incluída na análise foram analisadas as seguintes variáveis: resultado de citologia prévia, achados colposcópicos, presença de lesões intra-epiteliais associadas, avaliação das margens de conização, avaliação citológica do endocolo restante e presença de lesão residual e adenocarcinoma invasivo na peça operatória de histerectomia.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa *SPSS Statistics*® versão 20.0, sendo utilizado o teste exacto de Fisher para comparação entre variáveis categóricas. Foi calculado o valor preditivo positivo e negativo e considerou-se um nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

De entre as 72 doentes identificadas durante o período estudado, foram inicialmente excluídas 7 doentes, que apresentaram adenocarcinoma invasivo em peça de conização. Foram também excluídas 19 doentes, que foram sujeitas a abordagem conservadora.

Um total de 46 doentes foram incluídas no estudo. A idade das doentes variou entre 31 e 70 anos (mediana de 40 anos). Aproximadamente 1/5 das doentes ti-

nham idade inferior ou igual a 35 anos aquando do diagnóstico (10 casos). A idade da coitarca foi inferior a 16 anos em dois casos (4,3%). Relativamente aos antecedentes obstétricos, 4 mulheres eram nulíparas (8,7%), 13 eram primíparas (28,3%) e as restantes eram multíparas (63%). Das 46 doentes incluídas, 33 referiram uso atual ou prévio de contraceção hormonal combinada (71,7%) e 9 confirmaram hábitos tabágicos atuais (19,6%), sendo 16 ex-fumadoras (34,8%).

As anomalias citológicas que precederam o diagnóstico e que motivaram a referenciação das doentes foram, com maior frequência, a lesão de alto grau (22 casos – 47,8%), seguindo-se a atipia glandular endocervical (10 casos – 21,7 %) e a suspeita citológica de adenocarcinoma *in situ* do endocolo (9 casos – 19,6%). Com menor frequência registaram-se: células pavimentosas atípicas sem exclusão de lesão intraepitelial de alto grau (3 casos – 6,5%), lesão pavimentosa de baixo grau (1 caso – 2,2%) e suspeita de carcinoma epitelial (1 caso – 2,2%).

Em 27 casos (58,7%) os achados colposcópicos foram de grau 2, sendo normais ou de grau 1 em 9 casos (19,6%). Em 10 casos (21,7%) não foi possível avaliar a zona da transformação (zona de transformação tipo 3). Em nenhum caso foram observados sinais sugestivos de invasão.

Em 13 doentes (28,3%), o diagnóstico foi inicialmente feito em biópsia cervical com pinça e confirmado em peça de conização e em 33 doentes (71,7%) o diagnóstico foi primariamente realizado em peça de conização.

A conização foi realizada com ansa diatérmica em 35 dos casos (76,1%), a laser em 6 casos (13%) e a frio em 5 casos (10,9%). Verificou-se que o atingimento das margens foi superior quando utilizada a técnica de conização com ansa (45,7%), sendo de 40% nas conizações a frio e de 16,7% nas conizações a laser.

Foi diagnosticada neoplasia intraepitelial cervical associada num total de 34 casos (73,9%) – 16 casos de CIN I (34,8%), 3 casos de CIN II (6,5%), 7 casos de CIN III (15,2%) e 8 casos de carcinoma *in situ* (17,4%).

Em 23 dos 46 casos obtiveram-se margens livres na peça de conização, correspondendo a 50% dos casos, sendo as mesmas positivas em 19 casos (41,3%) e não avaliáveis em 4 casos (8,7%). Foi detetado atingimento das margens exocervicais em 5 casos (10,8%), endocervicais em 13 casos (28,3%) e de ambas em 1 caso (2,2%) – (Quadro I).

A citologia endocervical pós-conização foi realizada em 37 casos (80,4%) e revelou adenocarcinoma *in situ* em 7 casos (18,9%) e foi insuficiente para avaliação em 6 casos (16,2%).

O intervalo de tempo entre a realização de conização e histerectomia total oscilou entre 1 e 5 meses (média 2,5 meses). Esta última, realizada por via abdominal em todos os casos, confirmou a presença de adenocarcinoma *in situ* residual em 14 casos (30,4%) e de adenocarcinoma invasivo em 3 casos (6,5%).

Quer a presença de AIS na margem de conização, quer a positividade da citologia endocervical após a conização se correlacionaram com a presença de lesão glandular residual ($p<0,05$) – (Quadro II).

A presença de margem de conização positiva para AIS associou-se a lesão residual em 10 casos (52,6%) e a presença de uma citologia endocervical positiva associou-se à presença de lesão residual em 85,7% (6 casos). No entanto, em 8,7% das doentes com margens de conização negativas e em 12,5% das doentes com citologia endocervical negativa constatou-se presença de lesão residual aquando da realização de histerectomia total.

Os valores preditivos positivo e negativo do estudo endocervical foram, respetivamente, 85,7% e 87,5%.

QUADRO I. ASSOCIAÇÃO ENTRE MARGENS DE CONIZAÇÃO E CITOLOGIA ENDOCERVICAL

Margens de conização	Citologia endocervical negativa (n=24)	Citologia endocervical positiva (n=7)	Citologia endocervical não satisfatória (n=6)	Citologia endocervical não realizada (n=9)
Negativas (n=23)	15 (65,2%)	1 (4,4%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)
Margem endocervical atingida (n=13)	5 (38,5%)	3 (23,0%)	0	5 (38,5%)
Margem exocervical atingida (n=5)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)
Ambas as margens atingidas (n=1)	0	1 (100%)	0	0
Não avaliáveis (n=4)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0

QUADRO II. ASSOCIAÇÃO ENTRE MARGENS DE CONIZAÇÃO/RESULTADO DE CITOLOGIA ENDOCERVICAL E PRESENÇA DE LESAO RESIDUAL DE AIS

	Resultado de histerectomia total		
	Sem lesão residual	AIS residual	Valor p
Margens (avaliáveis): n=42			< 0,05
Negativas	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
Positivas	9 (47,4%)	10 (52,6%)	
Citologia endocervical (satisfatória): n=31			0,01
Negativa	21 (87,5%)	3 (12,5%)	
Positiva	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
Margens/Citologia endocervical			< 0,001
Ambas negativas	15 (100%)	0	
Margens negativas/CEC positiva	1 (100%)	0	
Margens positivas/CEC negativa	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Ambas positivas	0	5 (100%)	
Presença de displasia epitelial em peça de conização			0,73
Sim	23 (67,6%)	11 (32,4%)	
Não	9 (75%)	3 (25%)	

Quanto ao atingimento das margens de conização, o seu valor preditivo positivo foi de 52,6%, enquanto que o valor preditivo negativo foi de 91,3%. Quando avaliados os dois fatores conjuntamente, ambos os valores preditivos (positivo e negativo) foram, no presente estudo, de 100% – (Quadro III).

Quando analisados ambos os parâmetos em conjunto (margens de conização e estudo endocervical), verificou-se que todas as 6 doentes com margens de conização atingidas e citologia endocervical positiva foi identificada presença de lesão residual na peça de histerectomia total. Por outro lado, entre as 15 doentes com margens de conização livres e citologia endocervical negativa que realizaram histerectomia total, em nenhuma se registou presença com lesão residual na peça operatória.

Aquando da realização de histerectomia total foram diagnosticados um total de 2 adenocarcinomas microinvasivos e 1 adenocarcinoma invasivo. Em ambos os casos de adenocarcinoma microinvasivo, as margens de conização haviam sido positivas, sendo a citologia endocervical negativa num dos casos e com alteração de células glandulares no outro caso. No caso do adenocarcinoma invasivo, tanto as margens de conização como a citologia endocervical foram positivas para AIS. Neste último caso, a cirurgia foi completada com parametrectomia e linfadenectomia pelvica e lomboaórtica, que revelaram ausência de metástases.

QUADRO III. VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DO RESULTADO DAS MARGENS DE CONIZAÇÃO E CITOLOGIA ENDOCERVICAL

	VPP	VPN
Margens de conização	10/19 (52,6%)	21/23 (91,3%)
Citologia endocervical	6/7 (85,7%)	21/24 (87,5%)
Margens + Citologia endocervical	5/5 (100%)	15/15 (100%)

DISCUSSÃO

O adenocarcinoma *in situ* do colo do útero é uma patologia que atinge maioritariamente mulheres jovens. Assim, tem vindo a ser investigada a segurança de uma abordagem terapêutica conservadora em casos selecionados, que permita a preservação da fertilidade, quando esta é desejada.

Vários estudos têm sido publicados neste âmbito, sendo os resultados controversos; alguns deles concluíram que a presença de margens de conização negativas para lesão não permitem a predição com segurança de ausência de lesão residual, enquanto outros

afirmam o contrário[5,17-21].

Os defensores da realização de terapêutica definitiva afirmam que as lesões de AIS, geralmente com origem na junção escamocolunar da zona de transformação, podem com frequência estender-se pelo canal endocervical. Cerca de 10-15% das doentes tem lesões multifocais, podendo os focos de AIS distar uns dos outros mais de 2 mm[18]. As lesões de AIS podem também estar localizadas profundamente no canal endocervical, dificultando a sua completa excisão. Deste modo, atendendo à frequente multicentricidade destas lesões e extensão pelo canal endocervical, é defendido por alguns autores que a negatividade das margens em peça de conização, assim como uma citologia/curetagem endocervical negativa não asseguram por completo que a lesão tenha sido excisada na totalidade[19].

No entanto, outros autores defendem que, atendendo a determinados fatores e em casos selecionados, uma abordagem conservadora pode ser considerada, caso seja desejada pela doente. O fator preditivo de lesão residual após abordagem conservadora que tem sido mais estudado até à data é o atingimento das margens de conização. O estudo do endocolo após conização tem também revelado ser uma importante ferramenta na predição de lesão residual, com relatos de valores preditivos positivos entre os 78% e 100%[22]. Na presença de margens de conização e estudo endocervical negativos, o risco de AIS residual e adenocarcinoma invasivo pode atingir cerca de 20% e 1%, respetivamente[5]. Na presença de margens de conização positivas, estima-se que o risco de lesão residual possa atingir os 65%[20].

Quando, no presente estudo, foram analisados isoladamente os valores preditivos positivos do resultado do estudo endocervical e atingimento das margens de conização, constatou-se que o mesmo é relativamente mais baixo no caso do atingimento das margens (52,6% *vs* 85,7% para o estudo endocervical). Quanto aos valores preditivos negativos, estes foram semelhantes para o resultado do estudo do endocolo e para o atingimento das margens de conização (87,5% e 91,3%, respetivamente). Quando conjugados os dados relativos às margens de conização e resultado de citologia endocervical, constatou-se no presente estudo que, quando ambos foram negativos, não foi identificada lesão residual em nenhum caso; também a positividade de ambos correspondeu, em todos os casos, à presença de lesão de AIS residual. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (com e sem lesão de AIS residual) no que se refere ao atingimento das margens de conização e resultado de estudo endocervical ($p<0,05$).

Estes resultados vão de encontro aos obtidos em estudos anteriores, que concluem a favor da importância da avaliação das margens de conização e da realização de estudo do endocolo em situações em que seja ponderada atitude conservadora por desejo de preservação de fertilidade. Caso as margens de conização ou o estudo do endocolo restante sejam positivos há um risco significativo de AIS persistente, estando recomendada a repetição de conização, independentemente do desejo de preservação de fertilidade (quer para avaliar mais corretamente a extensão da lesão de AIS e obter margens negativas, quer para excluir invasão)[11,14]. A maioria dos autores recomenda ainda a realização de histerectomia total após duas ou mais conizações com margens positivas[13].

Para além dos fatores analisados no presente estudo, outros devem ainda ser considerados aquando da decisão terapêutica, visto serem revestidos de valor prognóstico. São considerados fatores de risco acrescido de recidiva: lesão com atingimento de mais de um quadrante, dificuldade ou impossibilidade de visualizar a zona de junção escamocolunar após conização, lesão de tipo histológico não endocervical, positividade para HPV de alto risco após a conização e presença concomitante de lesão escamosa de alto grau[14,23].

Também a idade da doente e a presença de hábitos nocivos (tal como o tabagismo) são fatores a ter em conta na decisão de protelar ou não a terapêutica definitiva.

As limitações do presente estudo incluem o facto de este ter sido realizado restrospetivamente, num único centro e ao longo de um período de tempo alargado (20 anos).

Apesar destas limitações, este estudo incluiu um número considerável de doentes (72 casos).

Assim, a orientação terapêutica de doentes com AIS que pretendam preservar a fertilidade deve ser individualizada, tendo em conta todos os fatores mencionados anteriormente.

É importante salientar que sempre que a doente manifeste interesse em adotar uma atitude conservadora, esta deve ser esclarecida acerca do risco não negligenciável de lesão residual. Deve também ser discutido com a doente o risco acrescido de AIS recorrente (cerca de 2,6%) e adenocarcinoma invasivo (cerca de 0,1%)[5].

A doente deve também ser informada que a vigilância após tratamento conservador é fundamental e

pressupõe a realização de citologia com estudo do endocolo, pesquisa de HPV de alto risco e colposcopia a seis e doze meses e, posteriormente, com periodicidade anual[11]. A realização de histerectomia total deve ainda assim ser recomendada a estas doentes após conclusão do projeto reprodutivo[13].

CONCLUSÕES

O presente estudo confirma e reforça a ideia de que pode ser considerada uma atitude conservadora em doentes com AIS que pretendam preservação de fertilidade, desde que as margens de conização e o estudo do endocolo sejam negativos. No entanto, a decisão terapêutica deve ser individualizada e as doentes devem sempre ser esclarecidas acerca do risco de lesão residual e de recorrência de AIS quando é adotada uma atitude conservadora. Apesar de no presente estudo não ter sido identificado nenhum caso com lesão residual e margens e citologia negativas, estas doentes devem ser mantidas em vigilância e deve sempre ser aconselhada a realização de terapêutica definitiva com histerectomia após conclusão do projeto reprodutivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hepler TK, Dockerty MB, Randall LM. Primary adenocarcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1952;63(4):800-8.
2. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. Gynecol Oncol. 1999;75(1):55-61.
3. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. Cancer. 2004;100:1035-1044.
4. Boon, ME, Baak JP, Kurver PJ, Overdiep SH, Verdonk GW. Adenocarcinoma in Situ of the Cervix: An Underdiagnosed Lesion. Cancer. 1981;48:768-773.
5. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol 2009;200(2):182.e1-5.
6. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10:171-177.
7. Alfsen G, Thoresen S, Kristensen G, Skovlund E, Abeler V. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups. Cancer. 2000;89(6):1291-1299.
8. McCluggage W. Recent Developments in Non–HPV-related Adenocarcinomas of the Lower Female Genital Tract and Their Precursors. Adv Anat Pathol. 2016;23(1):58-69.
9. Castellsagué, X, et al. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. J Nat Cancer Inst. 2006;98:303-315.
10. Mitchell H, Hocking J, Saville M. Cervical cytology screening history of women diagnosed with adenocarcinoma in situ of the cervix: a case-control study. Acta Cytol. 2004;48(5):595-600.
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Lower Gen Tract Dis. 2013;17(5):S1-S27.
12. Wright VC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: Identification and current management approaches. Salud Publica Mex. 2003;45(3):S417-S429.
13. Carmen MG, Schorge J. Cervical Adenocarcinoma in situ. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA [consultado em 18 de Junho de 2015]. Disponível em: http://www.uptodate.com/pt/
14. Polterauer S, Reinthaller A, Horvat R, Joura E, Grimm C. Cervical Adenocarcinoma in Situ: Update and Management. Current Obstetrics and Gynecology Reports 2013;2:86-93.
15. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenoarcinoma in situ. Gynecol Oncol. 2002;87(1):129-132.
16. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon, D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol.3 2007;197(4):340-245.
17. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. J Gynecol Oncol. 2011;22(1):25-31.
18. Ostör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. Gynecol Oncol. 2000;79:207-10.
19. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 2013;129(3):513-516.
20. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Kasunan A, Sribanditmongkol N, Siriaungkul S. Predictive value of negative cone margin status for risk of residual disease among women with cervical adenocarcinoma in situ. Int J Gynecol Obstet 2012;119(3):266-269.
21. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? BJOG. 2001;108(11):1184-1189.
22. Tierney K, Lin P, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix J, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(4):366-e1-5.
23. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol Oncol. 2012;124(3):490-495.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Joana Almeida Santos
Centro Hospitalar Tondela Viseu – Hospital de São Teotónio
Avenida Rei Dom Duarte
3504-509 Viseu

RECEBIDO EM: 16/03/2016
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 20/07/2016