

# Adenocarcinoma cervical *in situ* – Abordagem na atenção primária e secundária à saúde

## Cervical adenocarcinoma *in situ* – Approach in primary and secondary health care

Roberto de Oliveira Galvão<sup>1</sup>

### Descritores

Adenocarcinoma cervical *in situ*; Adenocarcinoma cervical; Células glandulares atípicas; Cirurgia de alta frequência (CAF); Conização com bisturi a frio

### Keywords

Cervical adenocarcinoma *in situ*; Cervical adenocarcinoma; Atypical glandular cells; Loop electrosurgical excision procedure (LEEP); Cold knife conization (CKC)

### Submetido:

13/12/2019

### Aceito:

09/03/2020

1. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

### Conflito de interesses:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Roberto de Oliveira Galvão  
Avenida dos Jardins, 250, Nova Uberlândia, 38412-639, Uberlândia, MG, Brasil.  
galvao.roberto@yahoo.com.br

### RESUMO

O adenocarcinoma cervical *in situ* é uma doença rara, totalmente curável, diagnosticada predominantemente por meio de rastreamento cervicouterino seguido de biópsia guiada por colposcopia e/ou conização. O tratamento em pacientes que desejam preservar a fertilidade pode ser realizado num contexto ambulatorial; aquelas com paridade definida deverão ser abordadas em nível terciário.

### ABSTRACT

*Cervical adenocarcinoma in situ is a rare, fully curable disease diagnosed predominantly through cervical-uterine screening followed by colposcopy-guided biopsy and/or conization. Treatment in patients wishing to preserve fertility may be performed in an outpatient setting; those with defined parity should be approached at the tertiary level.*

## INTRODUÇÃO

A abordagem do adenocarcinoma *in situ* (AIS) cervical, na atenção primária à saúde, não é uma atividade usual em virtude da baixa frequência dessa patologia e pela pequena experiência de alguns médicos com células glandulares atípicas (AGCs) na colpocitologia e outros especialistas com a colposcopia nas lesões glandulares. A proposta do texto, destinado, entre outros, aos profissionais do serviço público, é evidenciar aspectos de rastreamento, diagnóstico oportuno e tratamento ambulatorial de lesões intraepiteliais, naquele ambiente modesto de nível primário e secundário à saúde, perfeitamente adequado às condições econômicas do nosso país, mas muitas vezes desconhecidos dos gestores da saúde pública.

## ADENOCARCINOMA *IN SITU*<sup>(1-6)</sup>

Foi descrito inicialmente por Hepler *et al.* (1952)<sup>(1)</sup> e Friedell e McKay (1953).<sup>(2)</sup> Trata-se de uma neoplasia intraepitelial que reproduz atipicamente o epitélio colunar do canal endocervical. Unifocal, na maioria das vezes, se inicia na junção escamocolunar (JEC), ascende no canal, obedecendo a uma progressão contígua à JEC, podendo atingir porções altas (até 2,5 a 3,0 cm do canal) e, às vezes, com envolvimento profundo das criptas endocervicais. Em apenas 13% a 17%, as lesões são multifocais (lesões saltadas), com focos de AIS separadas por até 2 mm de mucosa normal.<sup>(1,3,4-24)</sup> Muitas dessas lesões

de AIS são observadas ao lado de lesões glandulares invasivas e, em 50% das vezes, se associam a lesões escamosas intraepiteliais, podendo, às vezes, se estender a múltiplos quadrantes do colo uterino.<sup>(5)</sup> É consensual que o papilomavírus humano (HPV) é indispensável na carcinogênese do adenocarcinoma, especificamente os subtipos 16 e 18; o AIS, como já citado, é uma doença rara, com incidência de 1,25/100.000 mulheres entre 30 e 40 anos de idade, mas esse diagnóstico tem aumentado nas jovens, em relação a décadas passadas, possivelmente pelo aumento das infecções HPV-induzidas, principalmente, nas formas persistentes, pelo aumento do uso de anovulatórios orais e, com toda certeza, pela melhora do rastreamento, tendo em vista as atualizações do sistema Bethesda que normatizaram as alterações em células glandulares.<sup>(1,4,6,7)</sup> Com relação aos fatores de risco do AIS, basicamente se sobrepõem aos da doença escamosa, merecendo apenas um reparo quanto às infecções por HPV, pois nem todos os tipos de adenocarcinoma cervical são HPV-induzidos e parece que o tabagismo não tem influência na doença glandular. Por último, é importante considerar que decorre um intervalo de, no mínimo, cinco anos entre o AIS detectado e a invasão precoce, período no qual medidas de prevenção secundária, sabidamente ambulatoriais, devem ser implementadas.<sup>(1,4,8-34)</sup>

## DIAGNÓSTICO

As pacientes geralmente procuram a atenção primária e, principalmente, a secundária nos seguintes contextos: 1) sintomáticas ou assintomáticas que se apresentam para exame ginecológico preventivo, oportunidade em que a colpocitologia não deve ser preterida, a partir de 25 anos de idade; 2) sintomáticas ou assintomáticas com colpocitologia alterada em atendimento na atenção primária e, quando necessário, referenciadas à atenção secundária; 3) sintomáticas ou assintomáticas portadoras de laudo de anatomia patológica de biópsia incisional do colo, estudo histológico de conização ou de peça de histerectomia, que poderão ser abordadas na atenção secundária quando se tratar de doença intraepitelial. O exame físico, indispensável na maioria das avaliações ginecológicas, não fornece elementos que permitam um diagnóstico, por si só, de AIS. A propedêutica inicia-se com a interpretação criteriosa da colpocitologia normatizada pelas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.<sup>(9)</sup> O AIS é predominantemente uma doença detectada por rastreamento que mostra anormalidades glandulares (células glandulares atípicas, AIS ou adenocarcinoma invasor) em 50% a 69% das pacientes, anormalidades escamosas (lesões intraepiteliais de alto grau) em 26% a 31%, anormalidades glandulares e escamosas em 15% e nenhuma anormalidade em 4% das pacientes.<sup>(4,10,11)</sup> As AGCs, que prenunciam em 50% a 69% a possibilidade de anormalidades glandulares, podem se originar do epitélio glandular do ca-

nal endocervical, do endométrio e, raramente, do tecido ovariano; são células cujas alterações nucleares ultrapassam as alterações reativas ou regenerativas óbvias, mas que não apresentam as características inequívocas de AIS ou invasor.<sup>(4,10-12)</sup> O sistema Bethesda (1988/2001) normatizou a terminologia para classificar as atipias de células glandulares em:<sup>(9,12,13)</sup>

1. **AGCs** – Quando as atipias são identificadas em células endocervicais, endometriais ou sem outras especificações (SOE).<sup>(12,13)</sup> O termo “AGUS (atipias glandulares de significado indeterminado)” foi excluído, sendo estabelecido o termo “atipias em células glandulares” para evitar condutas aquém das requeridas para a categoria e aumentar a sensibilidade para as neoplasias glandulares;<sup>(9,12)</sup>
2. **AGCs favorecendo neoplasia** – Endocervical, endometrial ou SOE.<sup>(12)</sup> A classificação em “possivelmente não neoplásicas” ou em “não se pode excluir lesão de intraepitelial de alto grau” foi estabelecida na elaboração da nomenclatura brasileira para laudos cervicais, em 2006, e deve ser utilizada por extenso;<sup>(9,12)</sup>
3. **Adenocarcinoma *in situ***;<sup>(9,12,13)</sup>
4. **Adenocarcinoma invasor inicial ou invasor franco**.<sup>(9,12,13)</sup>

As AGCs, no rastreamento, podem identificar 3% a 4% de AIS, 20% a 28% de neoplasia intraepitelial escamosa, 0,3% a 1% de carcinoma cervical invasivo, 1% a 2% de adenocarcinoma cervical e 2% a 3% de adenocarcinoma endometrial; entretanto, um dos aspectos importantes em uma das revisões foi o encontro, em 64% a 71% das mulheres, de achados benignos.<sup>(13,15,16)</sup> A possibilidade de tais achados, como hiperplasia microglandular, pólipos endometriais e endocervicais, processos inflamatórios, endometriose, uso prolongado de progesterona, efeitos radiogênicos, artefatos da própria escovação, metaplasia tubária, uso de dispositivo intrauterino (DIU) e, por fim, alterações reativas pós-conização, pós-electrocauterização e pós-biópsias, deve alertar o médico com relação a condutas por demais intervencionistas diante do achado de AGC, principalmente em pacientes jovens.<sup>(9,13,15,16)</sup> Apesar de toda essa relevância que as AGCs exercem no rastreamento e no diagnóstico das lesões glandulares, tais lesões (em duas revisões com 4.300 mulheres com AGCs) corresponderam a 5% (3% a 4% de AIS e 1% a 2% de adenocarcinoma invasor) e próximo de 30% de lesões escamosas, o que significa uma menor sensibilidade (em torno de 55% a 70% para o AIS e 45% a 76% para o invasor) da citologia cervical para detectar lesões glandulares, possivelmente por deficiência de amostragem do canal endocervical e/ou alguma dificuldade técnica na identificação ou interpretação de tais células (AGCs),<sup>(12,13)</sup> aspectos que justificam a baixa prevalência (0,1% a 2,1%) dessas AGCs na citologia cervical, mesmo na faixa etária de 40 anos ou mais, em que, sabidamente, são mais frequentes.<sup>(13,17)</sup>

## COLPOSCOPIA

A contribuição desse recurso propedêutico, geralmente na atenção secundária à saúde, é indispensável, tendo em vista que todas as pacientes com citologia AGC, AIS, adenocarcinoma invasor e lesões escamosas de alto grau (metade das pacientes com AGC tem anormalidades citológicas escamosas concomitantes) são referenciadas para colposcopia concomitante com adequada escovação de canal e/ou submetidas à biópsia, quando se tratar de achados colposcópicos anormais ou lesões grosseiras, possivelmente invasivas. A despeito dessas considerações, a sensibilidade da colposcopia, no AIS, não é tão significativa, porque muitas dessas lesões se situam nas porções altas do canal endocervical, outras estão profundamente inseridas no fundo das criptas glandulares e algumas estão sob o epitélio metaplásico ou lesão escamosa, situações pouco ou nada acessíveis ao colposcópio;<sup>(18)</sup> além do mais, um número significativo dessas lesões glandulares não é usual no dia a dia, mesmo de especialistas em colposcopia, daí que, segundo Wright,<sup>(19)</sup> “Características colposcópicas do AIS e invasor existem e colposcopistas podem aprender a reconhecê-las”. O exame colposcópico requer experiência, praticidade e descrição objetiva das características colposcópicas [visualização da JEC; posição e extensão da zona de transformação atípica (ZTA) e descrição das respectivas imagens (acetobranqueamento, imagens matrizes, características das papilas, tipos de vasos sanguíneos etc.)]. Por fim, vale a pena salientar que o diagnóstico colposcópico é sempre sugestivo; não existe um achado colposcópico específico, patognomônico de AIS; no máximo, as características citadas são sugestivas e devem ser acrescidas de suas dimensões, localização ideal para biópsia e posicionamento da JEC/ZTA, que são aspectos indispensáveis para a geometria da ressecção.<sup>(14)</sup>

## CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE AIS<sup>(18-22)</sup>

- Lesões acetobranças em relevo, irregulares, distantes da JEC, sobre o epitélio glandular;
- Papilas acetorreatoras individualizadas ou em fusão na zona de transformação e adjacências que lembram infecção ou metaplasia imatura;
- Desorganização de implantação, variabilidade de tamanho e forma das papilas;
- Irregularidade do ápice das papilas;
- Brotamento (proliferação) epitelial formando papilas inchadas, arredondadas, que fazem diagnóstico diferencial com metaplasia escamosa imatura;
- Aspecto de ectopia suspeita, hipervascularizada com papilas acidófilas e irregulares;
- Pólipo com papilas irregulares, acetofílica intensa, vasos anormais e sinais de necrose;

- Grandes aberturas de criptas glandulares com muco excessivo;
- Orifícios glandulares deformados, alargados, entreabertos, hipersecretantes, às vezes, com halo branco;
- Epitélio friável, grandes aberturas glandulares, lesões brancas e vermelhas que também lembram epitélio metaplásico imaturo;
- ZTA que sugere lesão escamosa com alterações papilares do relevo da ZTA com orifícios glandulares deformados, alargados, desiguais, às vezes hipersecretantes;
- Duas ou mais lesões escamosas separadas por epitélio com aparência glandular são altamente sugestivas de lesão glandular;
- Atipias vasculares em fio de cabelo, cacho, fiapos, vasos radiculares;
- Pontilhado, mosaico, vasos em saca-rolhas não são vistos na doença glandular;
- Fusão ou coalescência de vilos não ocorre em doença escamosa.

## ASPECTOS HISTOLÓGICOS DO AIS<sup>(6)</sup>

Ao médico da assistência primária e secundária à saúde, algumas considerações histopatológicas básicas são indispensáveis na abordagem daquela paciente com achado citológico já prenunciando um estado pré ou neoplásico; a propósito, existem quatro tipos principais de AIS, sendo o endocervical o mais frequente. Segundo Andrade,<sup>(6)</sup> do ponto de vista histológico, existe um espectro de alterações morfológicas glandulares menores que o AIS; pela classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores do trato genital feminino, as lesões precursoras do adenocarcinoma são: 1) displasia glandular endocervical; 2) AIS. Entretanto, não há consenso para definir essas lesões menos acentuadas que o AIS; daí que, para evitar termos confusos como displasia glandular, lesão intraepitelial glandular de baixo grau ou hiperplasia glandular atípica, alguns autores recomendam que lesões menores que o AIS sejam interpretadas como tal (AIS), tendo em vista que, em alguns casos, nem todos os critérios morfológicos estão presentes.<sup>(5,6)</sup>

## ABORDAGEM

Na tentativa de identificar pacientes que são portadoras de AIS histológico, o rastreamento na atenção primária poderá identificar atipias em células glandulares, escamosas, glandulares e escamosas e, às vezes, nenhuma atipia, algo em torno de até 4% dessas mulheres.<sup>(4,10,11)</sup> Tais pacientes, com atipias identificadas, serão referenciadas para a atenção secundária e, juntamente com as pacientes aí identificadas, por meio de estudo histológico e/ou escovação de canal endocervical, concomitante com colposcopia, serão abordadas obedecendo à seguinte propedêutica:

**1. Todas as pacientes com citologia AIS, adenocarcinoma invasor, AGC (exceto endometrial) e atípicas escamosas de alto grau serão referenciadas para colposcopia.**

**2. Colposcopia na atenção secundária –**

**Avaliar:** visibilidade da JEC; tipo, localização e extensão da ZTA; achados colposcópicos anormais (graus 1 e 2; suspeita de invasão); características colposcópicas sugestivas de AIS, não se esquecendo da subjetividade e inespecificidade de tais características.

**2a. Colposcopia com achados anormais e/ou sugestivos de invasão:** Biópsia guiada por colposcopia, na atenção secundária, com alças de cirurgia de alta frequência (CAF), que fornece material de melhor qualidade.

**2b. Colposcopia sem achados anormais e/ou JEC não visível → Avaliação endocervical:**

→ Escovação de canal concomitante à colposcopia é a abordagem rotineira em nosso país, tendo em vista ter maior praticidade e baixíssimo custo, ser indolor, não ter morbidade, ter melhor adequação de material e fornecer resultados idênticos aos da curetagem endocervical (CEC); requer apenas a introdução de todas as cerdas da escova no canal endocervical, seguida de movimentos de rotação e vaivém; em seguida, fixação convencional.<sup>(7,9,17)</sup>

→ CEC deve ser a opção dos serviços que têm conseguido material adequado, a despeito da maior dificuldade que o método exige, principalmente quando essa propedêutica se impõe no pós-cone imediato, ocasião em que quadros hemorrágicos, lesão de coto residual e material inadequado devem ser cogitados e correlacionados com evidências de que tal procedimento teve, realmente, boa indicação.<sup>(4,9)</sup>

**2c. Achados anormais na escovação de canal (AGC favorecendo neoplasia, AIS, adenocarcinoma invasor, neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau, AGC endocervical ou SOE persistentes), ainda sem diagnóstico histológico, a despeito de propedêutica bem instituída –** Serão abordados na assistência secundária por:

→ **Procedimento diagnóstico excisional –** Em número considerável de situações, esse procedimento será também terapêutico; em que pesem algumas considerações em contrário, parece não haver diferenças significativas que impactam resultados pelo método escolhido;<sup>(4,7)</sup> possivelmente, a experiência do médico tem maior relevância que uma ou outra técnica. A CAF se apresenta como uma opção em “ambulatório-hora”, na assistência secundária à saúde, realizada com anestesia local, curva de aprendizado curtíssima, equipamento nacional de boa qualidade, com manutenção muito acessível à realidade brasileira;<sup>(14)</sup> o AIS pode ser per-

feitamente abordado por essa técnica, desde que a lesão, se possível, seja excisada em monobloco, excisão da zona de transformação - EZT 3, com margens interpretáveis;<sup>(9)</sup> muito embora, vez ou outra, haja necessidade de ampliação de margens, o que significa mais de um fragmento, aspecto que melhora com a experiência do médico e com maior número de casos vistos pelo patologista, que não critica esse fragmento a mais, desde que isento de efeitos térmicos significativos (que diminuem com o aumento da curva de aprendizado). Pacientes abordadas pela CAF nesse ambiente modesto da atenção secundária terão alta, no máximo, em 1 hora, em “ambulatório-hora”, e a continuidade da abordagem dependerá da anatomia patológica do cone e/ou do estudo citológico da escovação do coto de canal residual, aspectos indispensáveis para prognóstico e seguimento dessas pacientes.

A **conização com bisturi frio** é um clássico da cirurgia ginecológica realizada em um contexto de “hospital-dia”, anestesia de condução e no mínimo um auxiliar, fornecendo peça única, possivelmente de maiores dimensões, com margens mais facilmente interpretáveis. Trata-se de uma conduta irreparável, amparada por farta literatura e até há pouco tempo a única ou a principal abordagem permitida no AIS, a despeito de discutível maior morbidade obstétrica, quando comparada com a CAF.

→ **Estudo citológico do coto de colo/CEC pós-conização –** A citologia da escovação de coto de colo pós-conização ou CEC não é uma prática consensual, mas é perfeitamente factível em mulheres que desejam preservar a fertilidade.<sup>(7,23)</sup> Para outros autores, o estudo histológico da CEC, pós-conização, é parte integrante do *status* das margens.<sup>(4,23)</sup> As duas abordagens, ainda que com objetivos e resultados equivalentes, diferem com relação à execução e, principalmente, à morbidade, que poderá ser mais significativa na CEC e totalmente ausente na escovação de coto cervical pós-CAF. O significado do estudo citológico do coto de colo e a avaliação de margens na anatomia patológica do cone são aspectos importantes no tratamento do AIS. A literatura, ainda que com alguns aspectos controversos, mostra que margens de conização livres e/ou citologia de coto cervical negativa não garantem ausência de lesão residual.<sup>(7,24,25)</sup> O valor preditivo positivo para lesão residual, pós-abordagem conservadora mais utilizado é o comprometimento de margens;<sup>(7)</sup> entretanto, o estudo citológico de coto cervical vem se apresentando como um complemento importante nessa avaliação, com resultados de 78% e 100% de valor preditivo positivo.<sup>(7,26)</sup> Por outro lado, na presença de margens negativas e citologia de coto cervical também negativa, o risco de AIS residual foi de 20% e o de adenocarcinoma invasor, de 1%.<sup>(7,26,27)</sup> Na presença



de comprometimento de margens, em metanálise de 1.278 pacientes com AIS, o valor preditivo positivo foi de 19,4% para doença residual, 52,8% para recorrência e 5,2% para concomitância e/ou subsequente adenocarcinoma invasor.<sup>(4,27)</sup> No estudo de Santos *et al.*,<sup>(7)</sup> o valor preditivo positivo do estudo citológico de coto cervical para AIS residual foi de 85,7% e para o comprometimento de margens, de 52,6%. Quanto aos valores preditivos negativos, eles foram semelhantes (87,5% e 91,3%) para o estudo citológico do coto cervical e comprometimento de margens na conização, respectivamente.<sup>(7)</sup>

**3. Avaliação endometrial** – A abordagem endometrial, inicialmente com ultrassonografia, se impõe em três grupos de mulheres AGC positivas: aquelas acima de 35 anos (A); outras com sangramento uterino anormal (SUA) (B) e, em primeira abordagem, pacientes com AGC endometrial (A); em todas elas, quando o eco endometrial for anormal, o estudo anatomopatológico do endométrio será indispensável (A).<sup>(9,14)</sup>

## TRATAMENTO

Serão submetidas ao tratamento propriamente dito pacientes portadoras de AIS histológico pós-biópsia incisional guiada por colposcopia ou com alterações citológicas (AIS, AGC favorecendo neoplasia, adenocarcinoma invasor, doença escamosa de alto grau e AGC endocervical ou SOE persistentes), muitas delas também portadoras de diagnóstico histológico (AIS) pós-EZT/conização; aliás, esse grupo com alterações citológicas é o contingente principal, tendo em vista que a maioria dos AIS é diagnosticada em pacientes com tais alterações citológicas e, na oportunidade da propedêutica com colposcopia sem achados anormais e escovação de canal com tais anormalidades, podem ser adequadamente tratadas, desde que o médico tenha experiência.

**A → Pacientes jovens com desejo de preservação de fertilidade** e que fazem opção por tratamento conservador poderão ser tratadas com CAF-EZT 3, ambulatorialmente, na atenção secundária, com anestesia local, associada a estudo citológico de coto de canal; essa é a realidade da maioria das pacientes com diagnóstico citológico (AIS, células glandulares atípicas possivelmente neoplásicas, adenocarcinoma invasor, lesão escamosa intraepitelial de alto grau – HSIL) de lesão glandular ou escamosa de alto grau. Por isso, a experiência é fundamental para que as dimensões do cone (>2,5 cm) e a geometria adequada da ressecção (mesmo durante a propedêutica!) sejam conseguidas. Desse material, resultarão a histopatologia do tumor, a avaliação de margens e o estudo citológico de coto de canal, que são aspectos indispensáveis, com já dito, para a avaliação de prognóstico e seguimento dessas pacientes, levando-se em consideração os valores preditivos positivos e

negativos desses achados. Dessa forma, mulheres com AIS com comprometimento de margens e/ou estudo citológico de coto cervical positivo poderão ser submetidas a nova CAF-EZT, após seis semanas, com o objetivo de se avaliar a extensão do AIS, obter margens livres e afastar doença invasiva.<sup>(4,7,29,30)</sup> Ao contrário, se na EZT inicial ou na repetição as margens e/ou o estudo citológico do coto forem negativos, as pacientes deverão ser abordadas com seguimento citocolposcópico semestral, não se esquecendo de que margens negativas não afastam, definitivamente, o risco de doença residual e/ou invasiva.<sup>(4,7,31)</sup> Tais pacientes deverão ser informadas do maior risco de doença residual, recorrente e invasiva, que estarão expostas com a referida conduta e que deverão receber tratamento definitivo quando a paridade estiver definida. Estudos retrospectivos evidenciam que CAF-EZT com margens negativas é uma abordagem segura e eficaz para pacientes com AIS que desejam preservar a fertilidade,<sup>(35-38)</sup> sendo, na maioria das vezes, um procedimento de fácil execução, com baixa morbidade, sangramento de fácil contenção, pós-operatório pouco ou nada doloroso e baixa frequência de sequelas (estenose cervical, hematometra, lesão de órgãos vizinhos). Em relação à fertilidade e aos resultados obstétricos decorrentes dos respectivos tratamentos, o AIS e a doença escamosa intraepitelial podem ser considerados semelhantes.<sup>(4)</sup> Nos trabalhos de Arbyn [estudo prospectivo com 12.000 partos em mulheres com tratamento prévio para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) comparadas com mulheres sem tratamento], a conização com bisturi frio foi associada a um aumento de risco de mortalidade perinatal e parto prematuro, ao contrário da CAF, que não teve esse aumento de risco.<sup>(4,39-41)</sup> Aqui não se pode preterir algum juízo crítico, tendo em vista que outros trabalhos mostram resultados diferentes e que uma série de fatores (profundidade do cone, intensidade da hemostasia, número de procedimentos, intervalo entre tratamento e gestação) pode, perfeitamente, influenciar resultados obstétricos. Por fim, vale considerar um último grupo de pacientes, já submetidas a duas ressecções conservadoras, mas que ainda apresentam comprometimento de margens e/ou citologia de coto positiva. Para esse grupo, a histerectomia deve ser considerada, tendo em vista, com já dito, os riscos intraoperatórios e resultados obstétricos de uma terceira abordagem conservadora, muitas vezes exequível.<sup>(4,40)</sup>

**B → Pacientes que não desejam preservação de fertilidade** com diagnóstico de AIS pós-CAF-EZT 3 com margens e/ou estudo citológico/CEC negativas serão referenciadas para oncoginecologia, em um contexto terciário, onde serão submetidas a histerectomia total, extrafascial, com conservação de ovários em pacientes na pré-menopausa, por quaisquer vias (abdominal, vaginal ou laparoscópica sem morcelamento da peça).<sup>(4,7,30)</sup> Aquelas com margens positivas receberão nova conização (para afastar doença invasiva) antes do tratamento definitivo.

**C → A conização com bisturi frio** associada à CEC é uma opção segura na abordagem do AIS em muitos serviços no mundo inteiro, como já citado: clássica, hospitalar, que fornece cone de maiores dimensões, margens mais bem avaliadas, entretanto, não factível ambulatorialmente e com – discutível – maior chance de morbidade obstétrica futura, principalmente quando mais de uma abordagem se faz necessária. A escolha de uma ou outra abordagem (que sabidamente não impacta resultados) dependerá da experiência do médico e dos recursos disponíveis em seu ambiente de trabalho; a propósito, a CAF-EZT com citologia de coto de canal em um contexto de “ambulatorio-hora” é adequadíssima para países em desenvolvimento.

## SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

**Pacientes tratadas com CAF-EZT3/conização e citologia de coto de colo** – Serão abordadas semestralmente com adequada escovação de canal e colposcopia. Os testes de DNA-HPV acrescentam maior sensibilidade que a citologia e apresentam altíssimo valor preditivo negativo (quando negativos, pode-se excluir a possibilidade de lesões);<sup>(32)</sup> além desse aspecto, os referidos testes, em pacientes com citologia AGC concomitante com colposcopia sem achados anormais, pode identificar pacientes com risco de lesão cervical significativa em porções altas do canal, além de reduzir o número de colposcopias desnecessárias e CECs em pacientes com lesões benignas e assintomáticas no canal endocervical.<sup>(42)</sup> Entretanto, esses testes não estão disponíveis no serviço público; como alternativa a essa situação (imposta por gestores, possivelmente, não médicos), agendamos essas pacientes semestralmente para coleta citológica de ectocérvix e adequada escovação de canal em outra lâmina, seguida de colposcopia de excelência. Quando uma dessas duas abordagens apresentar alterações significativas (citologia: NIC2+, AGC endocervical FN, AIS, adenocarcinoma; colposcopia grau II, suspeita de invasão e/ou características colposcópicas sugestivas de AIS), a paciente poderá ser submetida a uma nova EZT/conização, não se devendo esquecer dos riscos intraoperatórios e da morbidade obstétrica que cercam uma terceira conização; daí que uma abordagem particularizada, não intempestiva, deve, sim, ser cogitada. Ao contrário, se não se detectarem quaisquer alterações citocolposcópicas, essas pacientes seguirão com essas abordagens por tempo prolongado.

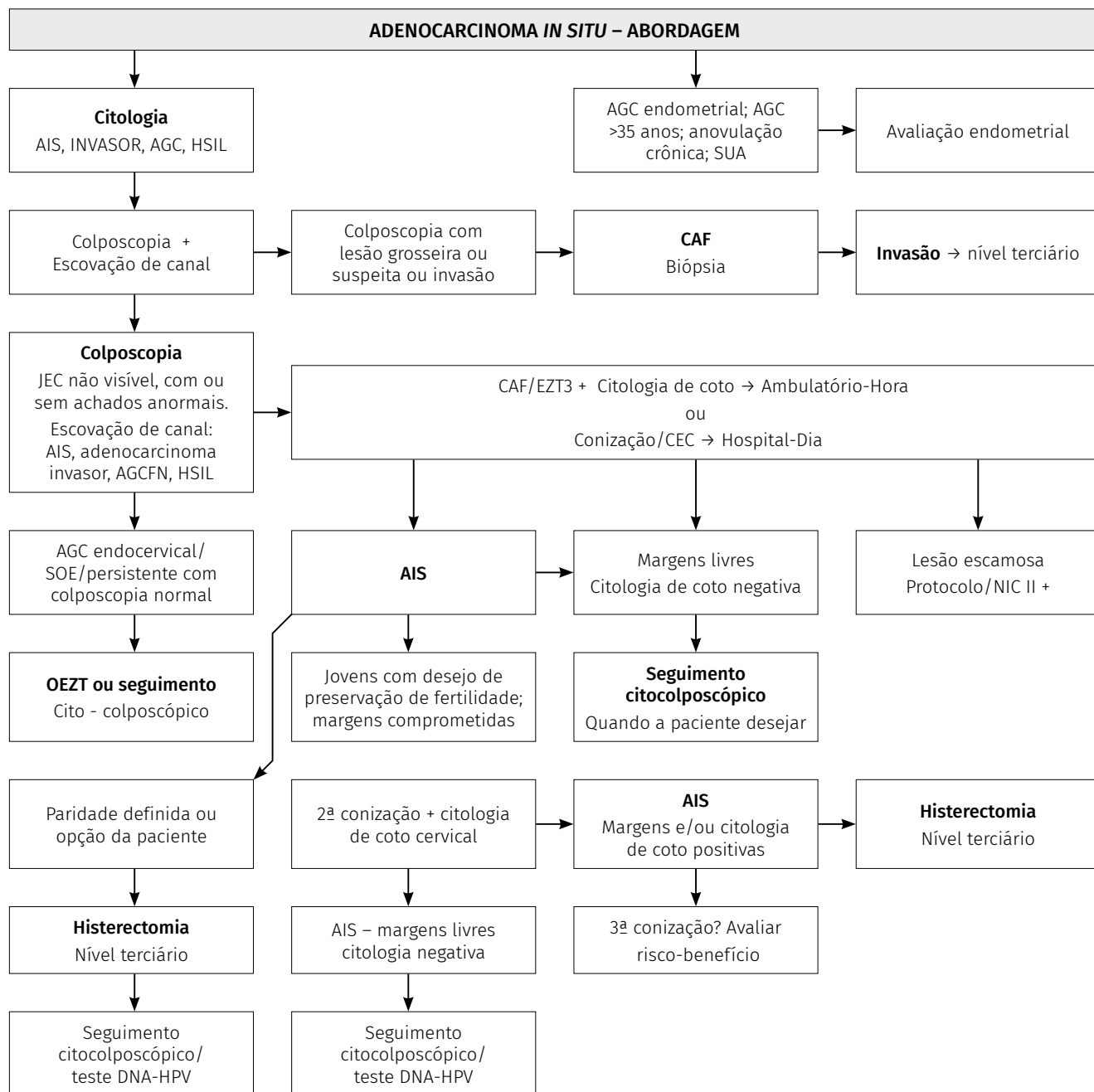
**Pacientes pós-histerectomia** – São aquelas que realmente receberam o tratamento definitivo, mas, ainda assim, devem ser seguidas com adequada escovação de cúpula vaginal e colposcopia, lembrando que os testes de HPV citados em quase todos os *guidelines*, nesse contexto, não estão disponíveis para essas pacientes no serviço público. Na eventualidade de colposcopia e citologia normais, esses testes serão repetidos anual e indefinidamente. Quando a citologia for anormal e a

colposcopia evidenciar achados relevantes, uma biópsia se impõe para uma eventual nova abordagem (métodos excisionais ou ablativos).

**Situações especiais** – Grávidas deverão ser avaliadas com escovação delicada de canal endocervical e submetidas à biópsia quando houver suspeita clínica, citológica e sinais colposcópicos sugestivos de invasão, podendo ser submetidas a procedimento excisional apenas a partir do 90º dia de puerpério. Mulheres menopausadas e imussuprimidas receberão abordagem idêntica à das demais mulheres. As pacientes jovens, como já exaustivamente discutido, receberão uma abordagem, sabidamente, conservadora.<sup>(9;14,17)</sup>

**Considerações finais – uma proposta** – Levando-se em consideração a incidência de câncer de colo uterino, algo em torno de 38/100.000 mulheres-anos, e sendo a terceira neoplasia mais frequente em mulheres brasileiras, nas quais o rastreamento ainda é oportunístico ao invés de base populacional, é de esperar um número assustador de neoplasias intraepiteliais de colo e, conseqüentemente, um número de grande expressividade em se tratando de doença invasiva, com suas conseqüências e custos. Ações já implementadas podem receber alguns ajustes, em grande parte deste país de dimensões continentais, para que esse contingente de 50 milhões de mulheres (nossa população-alvo) tenha um rastreamento eficaz, uma abordagem ambulatorial, com agendamento facilitado, sem perda de continuidade nas formas intraepiteliais e a continuidade da excelência, dos níveis terciários, para as formas invasivas. Por outro lado, há necessidade urgente de desmistificação dessas lesões intraepiteliais, afastando o clima apocalíptico que envolve essas mulheres (frequentemente passado a elas pelos seus médicos), mas sem jamais preterir ações bem protocoladas quando se tratar de doença glandular e/ou escamosa de alto grau (Figura 1). As ações propostas, totalmente conhecidas e divulgadas, mas que merecem algumas considerações, são:

- Vacinação anti-HPV em todas as classes sociais, obedecendo ao protocolo de gestores de saúde;
- Implementação de medidas de rastreamento de base populacional com a clássica citologia e introdução de testes de DNA-HPV, judiciosamente usados, como preconizam pesquisadores brasileiros.<sup>(43)</sup> Resumindo: nossa população-alvo pode ser dividida em três grandes grupos:
  - Pacientes jovens, sabidamente saudáveis, que receberão vacina anti-HPV, continuarão sendo rastreadas e terão, na imensa maioria das vezes, um resultado favorável;
  - Pacientes com neoplasia invasiva, que serão, em nível terciário, abordadas com cirurgia e/ou quimiorradiação e terão um desfecho que dependerá do estadiamento do tumor quando do diagnóstico;



AIS: adenocarcinoma *in situ*; AGC: células glandulares atípicas; HSIL: lesão escamosa de alto grau; CEC: curetagem endocervical.

Fonte: Galvão RO. Adenocarcinoma cervical: diagnóstico na atenção primária e secundária à saúde. *Femina*. 2019;47(4):245-52.<sup>(14)</sup>

Figura 1. Ambulatório-Hora-CAF ambulatorial

– Pacientes com neoplasia intraepitelial, que constituem o grupo especial no qual, com ações de fácil implementação com custos acessíveis ao nosso país, a doença terá os níveis mais expressivos de cura, num contexto ambulatorial, bastando, para isso, um maior número e melhor distribuição das unidades de colposcopia-CAF, que deverão ter equipamentos (colposcópios e bisturis de CAF de boa qualidade com reposição facilitada de insumos-alças) e, principalmente,

médicos adequadamente treinados. A partir dessas considerações, se impõe uma logística envolvendo calendário médico tipo “meses coloridos”, mutirões, ações em bairros distantes, abordagem de pacientes de zona rural, enfim, iniciativas para motivação de pacientes, muitas vezes arredias às abordagens pelo ginecologista, com a participação efetiva de médicos e outros profissionais da saúde da família; por último, conscientização de médicos e pacientes de

que o tratamento ambulatorial de formas intraepiteliais, no momento oportuno, além de eficaz e seguro, é a abordagem que realmente diminui as formas invasivas do câncer de colo uterino. Por fim, sensibilizar gestores de saúde para que tecnologias consagradas no mundo inteiro, como testes de DNA-HPV, estejam disponíveis, tanto no rastreamento quanto no seguimento pós-tratamento, em todos os níveis de assistência.

## REFERÊNCIAS

- Hepler T, Dockerty MB, Randall LM. Primary adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1952;63:800-8.
- Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer*. 1953;6(5):887-97. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<887::AID-CNCR2820060507>3.0.CO;2-A
- Ostor AG, Pagano R, Davoren RA, Fortune DW, Chanen W, Tome R. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 1984;3(2):179-90. doi: 10.1097/00004347-198402000-00006
- Del Carmen MG, Schorge JO. Cervical adenocarcinoma in situ [Internet]. 2019 [citado 16 set. 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-adenocarcinoma-in-situ>
- Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(4):314-26. doi: 10.1097/00004347-200210000-00002
- Andrade LALA. Diagnóstico histológico das lesões glandulares intraepiteliais e invasivas. In: Coelho FRG, Soares FA, Fochi J, Fregnani JHTG, Zeferino LC, Villa LL, et al., editores. *Câncer do colo do útero*. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 374-90.
- Santos JA, Sousa R, Coelho MC, Sá JL. Adenocarcinoma cervical in situ: fatores relacionados com a presença de lesão residual após conização. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2017;11(1):22-7.
- Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papilloma virus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-15. doi: 10.1093/jnci/djj067
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
- Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Cytologic and biopsy findings leading to conization in adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*. 2002;100(2):271-6. doi: 10.1016/S0029-7844(02)02044-6
- 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. doi: 10.1159/000326428
- Moreira MAR. Diagnóstico citológico das neoplasias glandulares intraepiteliais e invasivas. In: Coelho FRG, Soares FA, Fochi J, Fregnani JHTG, Zeferino LC, Villa LL, et al., editores. *Câncer do colo do útero*. São Paulo: Tecmedd; 2008. p. 360-73.
- Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of atypical and malignant glandular cells [Internet]. 2019 [citado 16 set. 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-atypical-and-malignant-glandular-cells>
- Galvão RO. Adenocarcinoma cervical: diagnóstico na atenção primária e secundária à saúde. *Femina*. 2019;47(4):245-52.
- Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):64-9. doi: 10.1067/mob.2001.108995
- Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Soroski JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):701-8. doi: 10.1097/01.AOG0000202401.29145.68
- Martins CMR, Robial R. Neoplasia intraepitelial glandular: diagnóstico, tratamento e seguimento. In: Cardial MFT, Campaner AB, Santos ALF, Speck NMG, Barbosa MTA, Martins CMR, editores. *Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 185-90.
- Parellada CI, Pereyra EAG. Adenocarcinoma cervical. In: Martins NV, Pereyra EAG, editores. *Conhecendo o HPV: patologia do trato genital inferior, colposcopia e CAF*. São Paulo: Frontis; 2000. p. 85-98.
- Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from other cervical lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 1999;3(2):83-97. doi: 10.1046/j.1526-0976.1999.08092.x
- Guillemotonia A. Colposcopia e patologia glandular. In: Marchetta J, Descamps P, editores. *Colposcopia: técnica, indicações, diagnóstico*. Rio de Janeiro: Revinter; 2007. p. 113-20.
- Singer A, Monaghan JM. Colposcopia: patologia e tratamento do trato genital inferior. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
- Hon LW. Glandular lesions: pitfalls in management [Internet]. In: HKSCCP: The 15th Anniversary Symposium; 2016 [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.hkscpp.org.hk/Meetings/Lecture%20Notes/BGM%202016,%20lecture%203.pdf>
- Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):129-32. doi: 10.1006/gyno.2002.6791
- Ostör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):207-10. doi: 10.1006/gyno.2000.5957
- 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):513-6. doi: 10.1016/j.jgyno.2013.03.015
- Tierney KE, Lin PS, 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. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.030
- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.012
- 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 Gynaecol Obstet*. 2012;119(3):266-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.06.013
- 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 Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329
- Polterauer S, Reinthaller A, Horvat R, Joura E, Grimm C. Cervical adenocarcinoma in situ: update and management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013;2:86-93. doi: 10.1007/s13669-013-0039-6
- 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. doi: 10.3802/jgo.2011.22.1.25
- Santos ALF, Martins CMR. Biologia molecular em patologia genital inferior. In: Cardial MFT, Campaner AB, Santos ALF, Speck NMG, Barbosa MTA, Martins CMR, editores. *Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 143-8.
- Lee KR, Flynn CE. Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Cancer*. 2000;89(5):1048-55.



34. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggest that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol*. 1999;75(1):55-61. doi: 10.1006/gyno.1999.5524
35. Latif NA, Neubauer NL, Helenowski IB, Lurain JR. Management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):97-102. doi: 10.1097/LGT.0000000000000055
36. Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart CJR, Semmens J, Codde L, et al. Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in management of cervical adenocarcinoma in situ: what is the gold standard? *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):258-63. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.024
37. Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170587. doi: 10.1371/journal.pone.0170587
38. Bai H, Liu J, Wang Q, Feng Y, Lou T, Wang S, et al. Oncological and reproductive outcomes of adenocarcinoma in situ of the cervix managed with the loop electrosurgical excision procedure. *BMC Cancer*. 2018;18(1):461. doi: 10.1186/s12885-018-4386-6
39. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intra epithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284
40. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6
41. Jakobsson M, Norwitz ER. Cervical intraepithelial neoplasia: reproductive effects of treatment [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-reproductive-effects-of-treatment/print?search=>.
42. Zeferino LC, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, Westin MCA, et al. Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of Atypical Glandular Cells (AGC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):160-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.023
43. Speck NMG, Carvalho JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. *Femina*. 2018;46(3):156-66.