

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Carcinoma adenoescamoso versus adenocarcinoma de colo uterino estágio inicial em pacientes submetidas à histerectomia radical: uma análise prognóstica**

**Ricardo dos Reis**

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, julho de 2007

## **DEDICATÓRIA**

*Durante o restante da minha vida não terei forma e nem tempo de agradecer aos dois amores da minha vida por todo este apoio durante esta difícil jornada nos Estados Unidos. Minha Tese de Doutorado é dedicada inteiramente a minha esposa Rosita e filha Isadora.*

*Jesus gostava de desafiar a maneira  
como as pessoas pensam.*

*Para sermos grandes, precisamos ser  
pequenos.*

*Para sermos líderes, precisamos servir  
aos outros.*

*Para sermos profundos pensadores,  
temos que ser capazes de sentir.*

Mark W. Baker, 2005.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu amigo e grande orientador Professor Edison Capp, que além de acreditar no meu potencial, foi um excelente orientador, incansável e um grande amigo nos momentos mais difíceis, tanto no Brasil como nos Estados Unidos. Serei eternamente grato a sua ajuda e paciência.

Ao meu eterno mestre e um dos meus melhores amigos, Professor Waldemar Augusto Rivoire, que aposta em mim desde 1995 e sempre está ao meu lado, me apoiando e fornecendo conselhos que são ímpares hoje em dia. Se Deus permitir, terei a minha maior alegria de poder ser Professor ao seu lado e aprender cada vez mais com este grande homem e mestre.

Ao meu querido amigo e orientador americano Professor Pedro Ramirez, que além de ser meu amigo e me ajudar a se adaptar nos Estados Unidos, foi um exemplo para mim de professor e cirurgião. Sem a sua ajuda e apoio, não conseguiria chegar aonde cheguei.

Às minhas amigas, que considero como verdadeiras irmãs, Dra. Heleusa Ione Monego e Dra. Márcia Appel Binda, que seguraram a equipe de Oncologia Genital Feminina enquanto eu estava nos Estados Unidos fazendo meu Doutorado. Não tenho palavras para agradecer a elas este apoio. Pelo resto da minha vida vou tentar expressar meu agradecimento e carinho para com estas grandes amigas e colegas.

Ao Professor Fernando Freitas, chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA que sempre me apoiou e chefiou com grande competência este Serviço.

Aos Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FAMED, Médicos Contratados e Residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Médico Valentino Magno, pelo apoio e amizade.

Ao Departamento de Ginecologia Oncológica da Universidade do Texas – Hospital *M. D. Anderson Cancer Center*, na pessoa do Dr. David M. Gershenson, por ter me aceitado para realizar pesquisa nesta instituição mundialmente reconhecida e principalmente por ter confiado no meu nome e na minha capacidade.

Aos meus amigos queridos Luciano Serpa Hammes e Rafael Marques de Souza que me ajudaram na parte de computação. Sempre serei grato por este apoio fornecido a mim.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para o meu sucesso neste desafio.

## SUMARIO

RESUMO.....	8
INTRODUÇÃO .....	10
1 REVISÃO DA LITERATURA .....	14
1.1 Anatomia do colo uterino .....	14
1.2 Carcinoma de colo uterino .....	16
1.2.1 <i>Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento</i> .....	16
1.2.1.1 <i>Rotas de disseminação</i> .....	17
1.2.1.2 <i>Estadiamento</i> .....	23
1.2.2 <i>Fatores de risco cirúrgico-patológicos</i> .....	25
1.2.3 <i>Tratamento</i> .....	28
1.2.3.1 <i>Tratamento Adjuvante</i> .....	40
1.2.4 <i>Recorrência do câncer de colo uterino</i> .....	44
1.3 <i>Adenocarcinoma e Carcinoma Adenoescamoso</i> .....	44
1.3.1 <i>Diagnóstico e rastreamento de tumores glandulares do colo uterino</i> .....	48
1.3.2 <i>Fatores de risco relacionados a lesões glandulares</i> .....	49
1.3.2.1 <i>Fatores de risco cirúrgico-patológicos, em lesões glandulares do colo uterino</i> .....	50
1.3.3 <i>Tratamento do adenocarcinoma e do carcinoma adenoescamoso</i> .....	55
1.3.3.1 <i>Tratamento das lesões glandulares In-Situ</i> .....	55
1.3.3.2 <i>Tratamento das lesões glandulares microinvasoras</i> .....	56
1.3.3.3 <i>Tratamento do adenocarcinoma invasor</i> .....	56
1.3.3.4 <i>Tratamento do carcinoma adenoescamoso</i> .....	58
1.3.4 <i>Prognóstico de neoplasias glandulares do colo uterino</i> .....	59
1.3.4.1 <i>Prognóstico de carcinoma adenoescamoso comparado a adenocarcinoma</i> .....	61

JUSTIFICATIVA .....	66
OBJETIVO.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
ARTIGO EM INGLÊS ACEITO PARA PUBLICAÇÃO - Adenosquamous Carcinoma versus Adenocarcinoma in Early-Stage Cervical Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: An Outcomes Analysis .....	78

## RESUMO

Objetivo: com o intuito de avaliar se a histologia (adenocarcinoma vs carcinoma adenoescamoso) é um indicador prognóstico independente em pacientes com câncer de colo uterino estágio IB1 após histerectomia radical. Método: todas as pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso que foram submetidas à histerectomia radical entre outubro de 1990 e dezembro de 2006, na Universidade do Texas *M.D. Anderson Cancer Center*, foram avaliadas. Dados clínico-patológicos coletados incluíram idade, estágio da doença, grau histológico, status dos linfonodos pélvicos, envolvimento parametrial, profundidade de invasão estromal, evidência de invasão dos espaços linfo-vasculares (IELV) e terapia adjuvante. As pacientes foram categorizadas como doença de “baixo risco” ou “alto risco” dependendo dos achados patológicos finais. Resultados: nós identificamos 126 pacientes com câncer de colo uterino estágio IB1 de carcinoma adenoescamoso (n = 29) ou adenocarcinoma (n = 97). O seguimento (mediana) das pacientes foi de 79 meses (variação 1,7-184,6). A idade (mediana) foi 40,3 anos para pacientes com adenocarcinoma e 35,2 anos para pacientes com carcinoma adenoescamoso ( $P = 0,88$ ). Grau histológico III e IELV foram mais comuns em pacientes com tumores adenoescamosos, do que em pacientes com adenocarcinoma (85 % vs 16 %;  $P < 0,01$  e 56,5 % vs 32,8 %;  $P = 0,04$  respectivamente). Histologia não foi associada com envolvimento de linfonodos pélvicos ou envolvimento parametrial. Não havia diferença nos índices de recorrência entre os dois grupos histológicos, porém o tempo até a recorrência foi menor para pacientes com carcinoma adenoescamoso (7,9 meses vs 15 meses;  $P = 0,01$ ). Não havia diferença entre os tipos celulares com relação aos índices de

recorrência e sobrevida livre de recorrência nos grupos de baixo e alto risco. Conclusão: não evidenciamos que subtipo histológico afeta o prognóstico; entretanto, o tempo até a recorrência foi menor em pacientes com carcinoma adenoescamoso. Nosso estudo sugere que em paciente com carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma estágio IB1, a presença de fatores de alto risco é mais importante do que o subtipo histológico.

Palavras-chave: adenoescamoso, adenocarcinoma, câncer de colo uterino.

## INTRODUÇÃO

O colo uterino é órgão de destaque em Ginecologia e Obstetrícia: para o oncologista ginecológico representa freqüentemente um foco de desenvolvimento de malignidade, e para o obstetra tem um papel importante no processo de parturição. Nenhum outro órgão é tão acessível ao médico, em termos de diagnóstico e terapêutica. Em estádios iniciais, apresenta-se altamente curável, quando as pacientes são bem estadiadas e recebem tratamento apropriado [1]. Nos Estados Unidos, o câncer de colo uterino ocupa o terceiro lugar em freqüência, entre os tumores malignos ginecológicos. Em 2007, é estimado que 11.150 mulheres serão diagnosticadas com câncer de colo uterino e aproximadamente 3.670 morrerão desta doença [2]. Nos países em desenvolvimento é a causa mais comum de morte por câncer, em mulheres, e o maior número de anos de vida perdidos devido ao câncer. Esta neoplasia é mais comumente diagnosticada em torno da quinta década de vida, ou seja, vários anos mais precocemente que a média de idade para câncer de mama, pulmão e ovário [3].

O carcinoma de colo uterino está relacionado a baixo nível sócio-econômico, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e principalmente ao papiloma vírus humano (*Human Papiloma Vírus* - HPV) [4]. A causa primária de desenvolvimento do câncer de colo uterino é atribuída ao papiloma vírus humano. Mais de 90 % dos cânceres escamosos de colo uterino contém HPV DNA. Embora muitos tipos de HPV têm sido associados a neoplasias anogenitais, os tipos 16 e 18 são os vírus mais importantes [3].

Em junho de 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*) licenciou a primeira vacina desenvolvida para prevenir câncer de colo uterino e outras doenças

causadas por certos tipos de HPV. A vacina quadrivalente, Gardasil<sup>®</sup>, protege contra os tipos virais 16, 18 que são responsáveis por 70 % dos cânceres invasores do colo uterino e os tipos 6 e 11 que são responsáveis por 90 % das verrugas genitais. A administração da vacina quadrivalente pode reduzir de forma importante a infecção por estes tipos virais e a neoplasia intra-epitelial cervical HPV relacionada. Imunizando as mulheres HPV negativas dos 9 aos 26 anos, poderemos reduzir a incidência do câncer de colo uterino [5, 6].

O carcinoma de colo uterino se caracteriza, na maioria das vezes, por uma lesão de crescimento lento, que passa por estádios de lesões intra-epiteliais e microinvasoras que serão curadas praticamente em 100 % dos casos, sendo o único câncer genital feminino que pode ser realmente prevenido por uma técnica de rastreamento efetiva e barata, que permite a detecção e o tratamento na fase pré-cancerosa, ainda na forma de lesão intra-epitelial. A necessidade de diagnóstico precoce se deve ao fato de que a cura definitiva é realmente alcançada quando o câncer é inicial. Contudo, a cura é quase impossível quando o tumor tem tempo para crescer e se disseminar para as paredes pélvicas, estruturas adjacentes como reto e bexiga ou para os linfonodos retroperitoneais pélvicos e para-aórticos [4]. Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica ou radioterapia são as principais opções de tratamento, em estádios iniciais. Comparada à histerectomia radical ou radioterapia exclusiva, a combinação de cirurgia e radioterapia adjuvante acarreta pior morbidade, especialmente complicações a longo prazo [7]. O estudo GOG-109 (*Gynecologic Oncology Group*) demonstrou que radioterapia e quimioterapia concomitantes, como tratamento adjuvante, em pacientes de alto risco para recidiva após histerectomia radical, apresentou uma melhora estatisticamente significativa

da sobrevida livre de progressão e sobrevida geral [8]. Fatores considerados de mau prognóstico, em estádios iniciais incluem: metástases em linfonodos pélvicos, comprometimento parametrial, margens cirúrgicas positivas, diâmetro tumoral aumentado, invasão profunda do estroma cervical e presença de tumor nos espaços linfo-vasculares [9]. A indicação de tratamento adjuvante após histerectomia radical está baseada na presença dos fatores de mau prognóstico, listados acima [4]. Envolvimento dos linfonodos retroperitoneais tem sido considerado como o fator prognóstico mais importante [9, 10].

A invasão dos espaços linfo-vasculares é um fator de risco cirúrgico-patológico que é potencialmente detectado antes do início da terapia [11, 12]. Invasão dos espaços linfo-vasculares na peça de histerectomia radical, tem sido associada a metástases linfonodais e pobre prognóstico, incluindo maior índice de recorrência e menor sobrevida [9, 13-15]. Um estudo recente realizado por Balega *et al* [16], em adenocarcinomas de colo uterino, estádios iniciais, demonstrou que a profundidade de invasão estromal, na peça de histerectomia radical ou na conização de colo uterino, está associada a metástases linfonodais e pode também estar associada a invasão dos espaços linfo-vasculares. Neste estudo evidenciou-se que a invasão dos espaços linfo-vasculares não foi diagnosticada em tumores com invasão estromal < 3mm.

O tipo histológico, isoladamente, não é considerado uma indicação de tratamento adjuvante. A incidência de adenocarcinoma está aumentando e, atualmente, ocorre em torno de 24 % de todos cânceres de colo uterino, diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos [17]. Atualmente não está claro se subtipos histológicos influenciam o prognóstico, no estágio I. Vários estudos têm

sugerido que o adenocarcinoma, em estádios iniciais, tem um pior prognóstico, comparado ao carcinoma escamoso [18, 19], entretanto outros estudos não têm demonstrado essa diferença, em termos de prognóstico [20, 21]. Eifel *et al.* [18] evidenciaram que pacientes com adenocarcinoma estágio IB apresentaram pior prognóstico que pacientes com carcinoma escamoso. Este foi o primeiro estudo que demonstrou uma evidente influência do tipo histológico no prognóstico de pacientes tratadas com radioterapia em neoplasias estágio IB. Outro subtipo histológico associado com pobre prognóstico é o carcinoma adenoescamoso. Este tumor é formado por uma mistura de elementos malignos do tipo escamoso e glandular. Look *et al.* [11] avaliaram a influência dos tipos histológicos (escamoso, adenocarcinoma e adenoescamoso), no intervalo livre de recorrência e sobrevida geral, após histerectomia radical. Pacientes com carcinoma adenoescamoso apresentaram pior prognóstico comparado a pacientes com carcinoma escamoso e adenocarcinoma. Lea *et al.* [22] evidenciaram que o carcinoma adenoescamoso foi a única variável cirúrgico-patológica relacionada a recorrência de doença, entre pacientes consideradas de baixo risco. Contudo, outros autores não demonstraram diferença, em termos de prognóstico [21, 23].

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Anatomia do colo uterino

Anatomicamente, o colo uterino é definido como a região do útero que se estende do istmo até sua parte final, no interior da vagina. Dependendo da idade da mulher e dos fatores uterinos e cervicais, seu tamanho varia em relação ao tamanho do corpo uterino [24]. Em geral, o colo uterino varia de 2 a 4 cm em comprimento, na mulher nulípara (figura 1). Está conectado à vagina através de pontes fibrosas oblíquas, onde aproximadamente um terço da parede anterior e aproximadamente metade da parede posterior estão visíveis na vagina (porção intra-vaginal) [25]. A porção intra-vaginal ou ectocérvice é convexa. Centralmente localizado na ectocérvice está o orifício cervical externo. O tamanho desta abertura varia, dependendo da idade da mulher e paridade. A partir do orifício cervical externo se estende o canal cervical, elíptico, que termina no orifício cervical interno. Neste ponto o colo se liga ao istmo uterino. O colo uterino supra-vaginal, em sua face anterior e posterior, é recoberto por peritônio parietal [26].

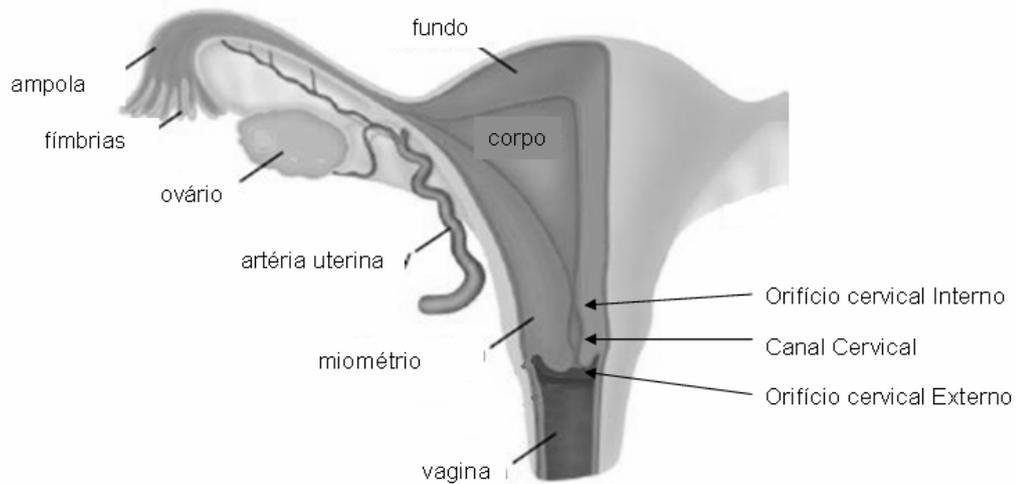


Figura 1: Anatomia uterina (adaptado de Eifel e Levenback, 2001).

O colo uterino é composto de estroma de tecido fibroso e músculo liso. É mais fibroso que o corpo, sendo que músculo liso compõe somente 15 % de sua estrutura. A endocérvice é revestida por uma única camada de epitélio colunar, produtor de mucina. Em sua extensão distal esta mucosa se junta ao epitélio escamoso estratificado não-queratinizado, na ectocérvice. A localização desta transição é variável e muda continuamente, durante os anos reprodutivos, respondendo ao pH vaginal mais baixo, após a puberdade [27]. Neste processo, o epitélio colunar sofre um processo biológico, transformando-se em epitélio escamoso metaplásico. É nessa zona de transformação (denominação colposcópica) contínua que a maioria das lesões cervicais pré-invasivas se origina. Distalmente, o tecido ectocervical está em continuidade com o epitélio vaginal [26].

Os pares de ligamentos cardinais e útero-sacos primariamente suportam o colo uterino e o útero. Os ligamentos útero-sacos se ligam à base do útero, no

retroperitônio, fixando-se ao sacro. Os ligamentos cardinais são bandas espessadas de tecido fibroso, em continuidade com a fáscia endopélvica que se estende para a parede pélvica lateral. Através destas bandas correm os nervos e vasos para o colo uterino e vísceras pélvicas [26].

## **1.2 Carcinoma de colo uterino**

### *1.2.1 Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento*

O carcinoma de células escamosas pode-se originar na junção escamo-colunar ou na endocérvice. É precedido por lesão intra-epitelial (LIE) de alto grau que, se não tratada adequadamente, pode evoluir para carcinoma invasor em 30 a 40 % dos casos. O modelo de “contínuo biológico” no qual toda LIE de alto grau seria uma evolução de uma LIE de baixo grau, só excepcionalmente ocorre. A teoria mais aceita, atualmente, é a que as considera duas lesões distintas [28].

Do ponto de vista clínico as lesões podem ser de três tipos. A mais comum é a lesão exofítica que se origina, usualmente, na ectocérvice e cresce para formar uma massa polipóide grande, friável, vegetante e que pode sangrar profusamente. Algumas vezes se origina no canal endocervical e o distende, criando a chamada lesão *barrel-shape* (forma de barril), igualando os diâmetros do colo e do corpo uterino. Seu diâmetro pode atingir 6 cm ou mais. O segundo tipo se caracteriza por um tumor infiltrante que tende a mostrar pouca ulceração visível ou massa exofítica. Neste tipo o colo uterino fica com uma consistência pétreia. A terceira categoria de lesão é representada pelo tumor ulcerado, podendo estender-se para os fôrnices vaginais. Pode estar associado à infecção local e secreção sero-purulenta [28].

Microscopicamente o carcinoma do colo uterino é do tipo epidermóide (escamoso) em 75 a 90 % dos casos, e pode apresentar-se como:

- carcinoma de grandes células não-queratinizado (mais comum);
- carcinoma de grandes células queratinizado;
- carcinoma de pequenas células não-queratinizado;

O adenocarcinoma é responsável por 10 a 25 % dos casos e se origina das células colunares endocervicais. À medida que se torna menos diferenciado, pode perder sua aparência glandular e se tornar mais sólido. O adenocarcinoma também tem sido associado à maior recorrência e maior número de linfonodos (LN) comprometidos e diminuição da sobrevida, ou seja, de pior prognóstico. Uma variante é constituída pelo carcinoma adenoescamoso, quando apresenta focos com células escamosas [28, 29].

Outros tipos histológicos, menos comuns, são: carcinoma verrucoso, mucinoso, papilar, endometrióide, de células claras, *glassy cell* (células vítreas), sarcoma, melanoma, linfoma e tumor metastático [28, 29].

#### 1.2.1.1 Rotas de disseminação

As principais rotas de disseminação são (figura 2 e 3):

- 1) em direção à mucosa vaginal, estendendo-se microscopicamente, sem possibilidade de visualização ou palpação;
- 2) em direção ao miométrio e segmento uterino baixo e corpo, particularmente em lesões endocervicais;
- 3) em direção aos vasos linfáticos paracervicais e para os linfonodos pélvicos: obturadores, hipogástricos e ilíacos externos;
- 4) extensão direta para as estruturas adjacentes e paramétrios, chegando a fáscia do obturador e parede pélvica [28].

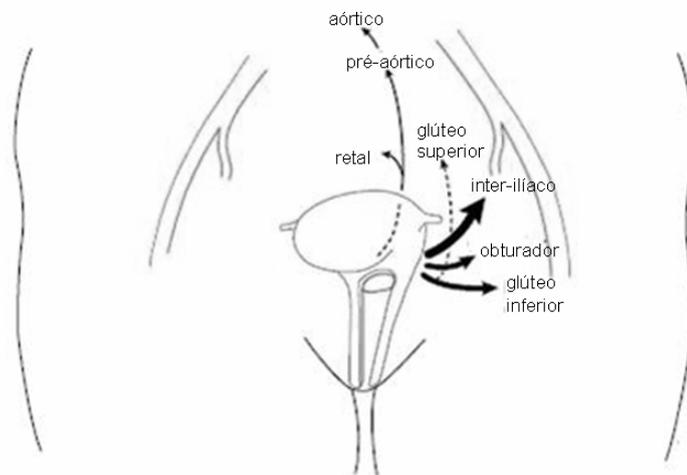


Figura 2. Drenagem linfática cervical. (adaptado de Eifel e Levenback, 2001).

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona com o estágio da doença, segundo diversos estudos. Nas pacientes com estágio I e II, a

percentagem de metástases em linfonodos varia de 0 a 16 % e 24 a 31 % respectivamente. Nestes grupos, a percentagem de pacientes com envolvimento de linfonodos para-aórticos varia de 0 a 22 % e 11 a 19 % respectivamente [30, 31]. Henriksen, estudando o envolvimento de linfonodos, descreveu os seguintes grupos [32]:

#### Grupo Primário:

- Linfonodos parametriaes, que são linfonodos pequenos junto ao paramétrio.
- Linfonodos paracervicais ou ureterais, localizados acima da artéria uterina onde cruza o ureter.
- Linfonodos obturadores ou hipogástricos que circundam os vasos e nervos obturadores.
- Linfonodos hipogástricos, ao longo da veia hipogástrica até a junção da veia ilíaca externa.
- Linfonodos ilíacos externos: são um grupo de 6 a 8 que tendem a ser uniformemente maiores que os linfonodos dos outros grupos ilíacos.
- Linfonodos sacrais.

#### Grupo Secundário

- Linfonodos da artéria e veia ilíaca comum.

- Linfonodos inguinais, que consistem de linfonodos femurais superficiais e profundos.
- Linfonodos para-aórticos.

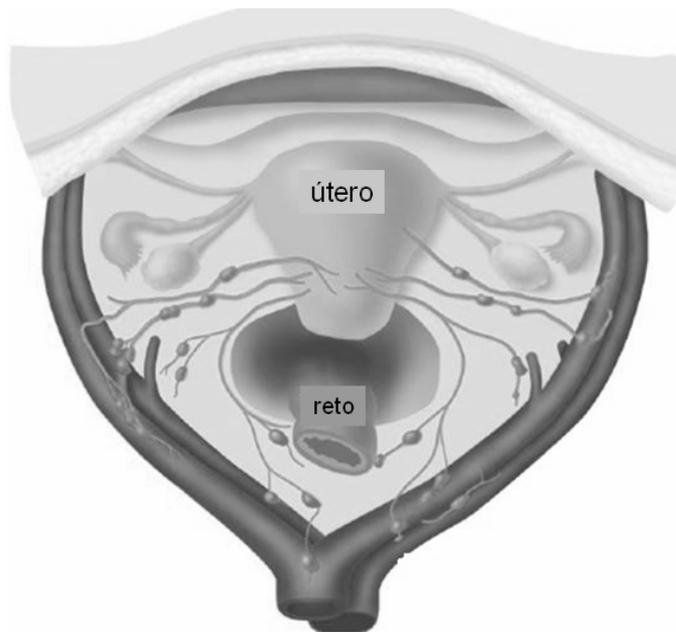


Figura 3: Drenagem linfática pélvica demonstrando as rotas lateral e posterior, (adaptado de Eifel e Levenback, 2001).

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona bem com o estadiamento da doença (tabela 1).

Tabela 1. Incidência de metástases em linfonodos pélvicos e para-aórticos segundo estadiamento (545 pacientes) [28].

Estadiamento	Linfonodos Pélvicos (+)	Linfonodos Para-aórticos (+)
I	15,5 %	6,3 %
II	28,6 %	16,5 %
III	47,0 %	8,6 %

Os tumores de colo uterino se apresentam, nas suas fases iniciais, de uma forma assintomática ou pouco sintomática, fazendo com que muitas pacientes não procurem ajuda. Provavelmente, o primeiro sintoma seja uma secreção vaginal espessa ou aquosa e levemente sanguinolenta (rosada) que freqüentemente passa despercebida. Outras vezes, a paciente pode referir secreção vaginal amarelada, com raias de sangue, fétida, com ciclos menstruais irregulares, escape intermenstrual, sangramento pós-coital e dor de pequena intensidade no baixo ventre. Nos estádios mais avançados, pode referir dor mais intensa no baixo ventre, anemia (pelo sangramento), dor lombar (pela compressão ureteral), hematúria, alterações miccionais (pela invasão da bexiga) e alterações do hábito intestinal (pela invasão do reto). Dores na coluna lombar, nos membros inferiores e na bacia pélvica ocorrem pelo comprometimento da parede pélvica. Uremia importante pode ocorrer pela obstrução bilateral dos ureteres [28].

O diagnóstico da neoplasia, em estádios mais avançados, não é difícil, bastando inspecionar o colo uterino.

O exame citopatológico sempre deve ser colhido da endocérvice (*cytobrush*) e da ectocérvice (espátula de Ayre). Essas duas coletas podem ser espalhadas sobre uma mesma lâmina (lado a lado), mesmo em pacientes sem doença cervical e com JEC (junção escamo-colunar) bem visível. Segundo estudo de Luzatto e Boon [33], em 53 casos de carcinoma epidermóide invasor, 49 foram diagnosticados no citopatológico endo e ectocervical, 4 na coleta endocervical somente e nenhum caso foi detectado somente na coleta ectocervical. Nos casos de adenocarcinoma invasor (21), 16 foram detectados na coleta dupla, 5 na coleta endocervical e nenhum na coleta ectocervical. O tumor invasor franco é melhor detectado pela inspeção do colo do que pela citologia, que muitas vezes é negativa. A colposcopia é menos necessária para o diagnóstico do tumor invasor do que nas lesões intra-epiteliais. Imagens sugestivas de invasão tumoral são: vasos atípicos, necrose, erosões e aspecto vegetante. O padrão ouro de diagnóstico é dado pela histologia, por meio de biópsia. Em casos de lesão endocervical, a curetagem endocervical só pode ser valorizada com resultado positivo, pois apresenta um índice de 50 % de falso-negativo. A conização a frio é o método de escolha para detectar e quantificar lesões na endocérvice. O toque vaginal poderá mostrar um colo uterino de aspecto irregular, tumoral, vegetante e de consistência mais endurecida que o habitual (sinal de Schroback) [28]. Behtash et al. [34] avaliaram um grupo de 62 pacientes com câncer invasor, no qual o tratamento inicial foi histerectomia simples. Eles evidenciaram que o principal sintoma foi sangramento uterino anormal (74 %), como também a principal indicação da cirurgia (45 %). Apesar disto, 61 % das pacientes não haviam realizado uma curetagem semiótica pré-operatória.

### 1.2.1.2 Estadiamento

O estadiamento é determinado clinicamente, baseado principalmente no tamanho do tumor ou sua extensão para a pelve. Atualmente, o câncer de colo uterino, vulva e vagina são os únicos tumores ginecológicos em que o estadiamento não é cirúrgico [3, 35].

O estadiamento é realizado pelo exame especular, toque vaginal e retal (quadro 1) [35, 36]. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem auxiliar, nos casos de dúvida (comprometimento inicial dos paramétrios). Wagenaar *et al.* [37] propuseram que uma medida precisa do diâmetro e volume tumoral pré-tratamento e uma avaliação da extensão loco-regional da lesão cervical permitiria uma escolha mais racional e acurada da terapia. Em pacientes com estádios iniciais, a ressonância nuclear magnética tem uma acurácia de 82 % para linfonodos pélvicos e 89 % para envolvimento parametrial [38]. Metástases fora da pelve são raras. Sua busca não é feita rotineiramente, mas somente quando sinais ou sintomas forem suspeitos ou em casos avançados. Para a detecção de metástases linfonodais (critério = tamanho linfonodal > 1cm), tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética não têm a capacidade de diferenciar metástase tumoral de hiperplasia linfonodal [37]. O uso da laparoscopia, para estadiamento de tumores avançados, é um método acurado, de baixa morbidade e pode ajudar no ajuste do tratamento, de acordo com a extensão da doença [31].

Quadro 1. Classificação Internacional de Câncer de Colo Uterino (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO, 1994) [35].

Estádio 0	Carcinoma in situ / NIC III / Carcinoma Intra-epitelial
Estádio I	O carcinoma é confinado ao colo uterino
Estádio IA	Invasão estromal de no máximo 5mm de profundidade e 7mm de extensão
Estádio IA1	Invasão estromal $\leq$ 3mm, com, no máximo, 7 mm de extensão
Estádio IA2	Invasão estromal $>$ 3mm - $\leq$ 5mm, com, no máximo 7mm de extensão
Estádio IB	Lesão clínica confinada ao colo uterino
Estádio IB1	Lesão clínica $\leq$ 4 cm
Estádio IB2	Lesão clínica $>$ 4 cm
Estádio II	Envolvimento do terço superior e médio da vagina ou infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica
Estádio IIA	Envolvimento da vagina, sem evidência de envolvimento parametrial
Estádio IIB	Infiltração do paramétrio, não chegando à parede pélvica
Estádio III	Envolvimento do terço inferior da vagina ou infiltração do paramétrio, até parede pélvica; todos os casos com hidronefrose ou rim não funcionando devem ser incluídos, a menos que haja outra causa para tal comprometimento
Estádio IIIA	Envolvimento do terço inferior da vagina; se o paramétrio está infiltrado, não chega à parede pélvica
Estádio IIIB	Extensão parametrial até parede pélvica, ou hidronefrose, ou rim não funcionando
Estádio IV	Extensão além do trato genital
Estádio IVA	Envolvimento da mucosa da bexiga ou reto
Estádio IVB	Metástases à distância ou doença fora da pelve

No carcinoma microinvasor (IA1 e IA2) a profundidade não deve ultrapassar 5 mm, a partir da base do epitélio escamoso ou glandular. O envolvimento dos espaços linfo-vasculares não altera o estadiamento, embora altere o tratamento.

### 1.2.2 Fatores de risco cirúrgico-patológicos

Delgado *et al.* [9] avaliando carcinomas escamosos estádios IA2 e IB, evidenciaram que grau de diferenciação, profundidade de invasão estromal, envolvimento parametrial e invasão dos espaços linfo-vasculares foram todos significativamente correlacionados com linfonodos positivos. Eles demonstraram que 3.4 % das pacientes, com 5mm ou menos de invasão estromal, tinham metástases em linfonodos pélvicos; além disso, evidenciaram que pacientes com tumores exofíticos têm o mesmo risco de metástases linfonodais do que pacientes com lesões endofíticas ou ulceradas. Invasão dos espaços linfo-vasculares foi correlacionada fortemente com risco de metástases em linfonodos retroperitoneais (25 % vs. 8 %). Eles concluíram que 62.2 % das pacientes com carcinoma escamoso estágio I tinham tumores de grandes células não-queratinizantes. Estádios IA2 e IB, 15.5 % dos pacientes tinham metástases em linfonodos pélvicos. Pacientes com carcinoma escamoso estágio I, 11.5 % tinham extensão uterina do tumor, 6.8 % tinham invasão parametrial, 43 % tinham invasão dos espaços linfo-vasculares e 0.3 % apresentaram citologia peritoneal positiva. Este estudo provavelmente é considerado o mais importante entre os estudos que definiram fatores de risco em estádios iniciais. Michalas *et al.* [15] demonstraram que metástases linfonodais, histologia tumoral, tamanho da lesão e envolvimento dos

espaços linfo-vasculares estão diretamente relacionados com sobrevida, em pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais.

#### 1.2.2.1 Invasão dos espaços linfo-vasculares

Invasão dos espaços linfo-vasculares é considerada como presente, em uma amostra tecidual, unicamente se células tumorais viáveis estão presentes dentro de um espaço totalmente circundado por células endoteliais, dentro do estroma cervical (Figura 4). Áreas intratumorais com neovasculatura pobremente formada, como também espaços não circundados por células endoteliais claramente identificadas no exame Hematoxilina-Eosina (H&E), não são classificados como invasão dos espaços linfo-vasculares. Em torno de 40 % a 70 % das pacientes com câncer de colo uterino estágio I apresentam invasão dos espaços linfo-vasculares [9, 14]. Há estudos evidenciando que a invasão dos espaços linfo-vasculares é um fator de prognóstico independente [9], enquanto que outros não concordam com esta afirmação [39, 40]. Invasão dos espaços linfo-vasculares provou ser um fator prognóstico significativo em um estudo cirúrgico-patológico de 542 pacientes completado pelo *Gynecologic Oncology Group* dos Estados Unidos [41]. A sobrevida livre de doença foi de 77 % e 89 %, respectivamente, em pacientes com e sem este achado histopatológico. Invasão dos espaços linfo-vasculares, na peça de histerectomia radical, tem sido associado, com metástases linfonodais e pobre prognóstico, incluindo maior índice de recorrência e menor sobrevida [9, 13-15]. Existe uma relação direta entre invasão dos espaços linfo-vasculares ao nível dos paramétrios, e chance de comprometimento linfonodal pélvico e para-aórtico [40]. Atualmente, alguns estudos sugerem que não é meramente a presença de invasão

dos espaços linfo-vasculares que é relevante, e sim a quantificação deste achado é que determina prognóstico e recorrência. Roman *et al* [14] evidenciaram que, em pacientes em que a percentagem de todas as secções histopatológicas com invasão dos espaços linfo-vasculares foi maior que 45 %, o risco de metástases, em linfonodos pélvicos, foi de 54 %, comparado a 19 % no grupo com < 45 %. Não foi encontrada diferença significativa, avaliando número de focos com invasão dos espaços linfo-vasculares. Este estudo chama a atenção para o fato de que a distribuição deste achado histopatológico é mais importante do que simplesmente o número de espaços linfo-vasculares ocupados por tumor. Chernofsky *et al* [13] demonstraram que a simples presença de invasão dos espaços linfo-vasculares não foi associada com tempo de recorrência, em todas as análises. Contudo, quando eles avaliaram a relação entre a quantidade deste achado e tempo de recorrência, os resultados foram diferentes. Número total de focos com invasão dos espaços linfo-vasculares maior que 5 e percentagem de todas as secções (> 29 %) de colo uterino com este achado foram significativamente relacionadas a tempo de recorrência. Estes resultados foram significativos mesmo estratificando por invasão estromal, *status* linfonodal e envolvimento parametrial.

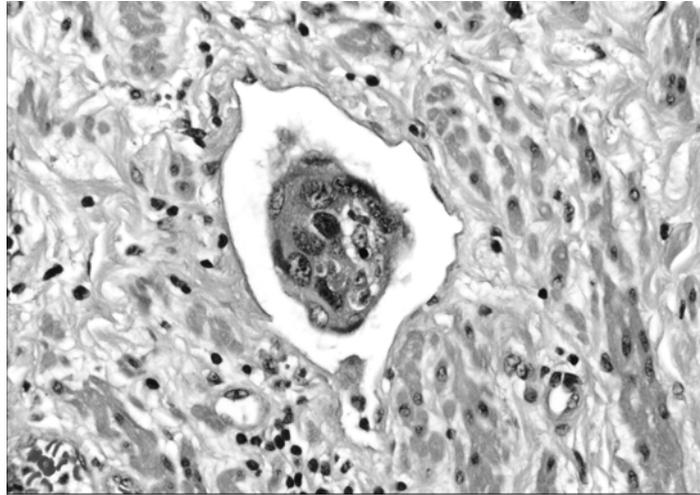


Figura 4 – Invasão dos espaços linfo-vasculares (400X) (Roman L D *et al. Gynecologic Oncology* 68, 1998 [14]).

### 1.2.3 Tratamento

Em 1938, Wertheim (Áustria, 1864-1920) idealizou a cirurgia (histerectomia radical) realizada até hoje. Em 1944, Meigs (Estados Unidos, 1892-1963) agregou a linfadenectomia pélvica bilateral. O procedimento passou a chamar-se de cirurgia de Wertheim-Meigs [42]. Este procedimento deve ser realizado por cirurgião ginecológico experiente, para manter a morbidade em níveis aceitáveis (1 a 5 %). A cirurgia de Wertheim-Meigs envolve remoção do útero, os 25 % superiores da vagina, ligamentos útero-sacros, ligamentos útero-vesicais e ambos os paramétrios [43]. Além disso, é realizada linfadenectomia pélvica bilateral, retirando os quatro maiores grupos de linfonodos: ureteral, obturador, hipogástrico e ilíaco [36]. A ordem na qual os passos cirúrgicos são realizados é importante. Os espaços

correspondentes às fossas para-retal, para-vesical e obturadora são abertos primeiro. O ureter é identificado e linfadenectomia pélvica bilateral é realizada. Existem escolas que preferem realizar a linfadenectomia pélvica após a histerectomia radical. Após, o reto é dissecado da vagina e os ligamentos útero-sacros são identificados e removidos. Neste momento, o espaço véstico-uterino é aberto. A bexiga é dissecada da vagina e o paramétrio anterior é clampeado e dividido. Neste momento o ligamento cardinal é completamente exposto. A bexiga, reto e ureter são mobilizados e afastados, para podermos ligar os paramétrios, junto à parede pélvica. O paracolpo é clampeado e dividido de acordo com o manguito vaginal a ser removido [44].

A evolução no manejo cirúrgico tem-se tornado mais diversificada. Atualmente, há quatro escolas principais de pensamento: 1- histerectomia radical modificada para a maioria das pacientes, com uso seletivo de tratamento adjuvante; 2- histerectomia radical, com ressecção parametrial completa, para a maioria das pacientes; 3- individualização da ressecção cirúrgica; 4- histerectomia radical, com preservação da inervação pélvica, mantendo a radicalidade do procedimento [45]. Há inúmeras variações de histerectomia usadas, no manejo desta moléstia. A descrição das cinco classes de histerectomia por Piver e associados [43] é a seguinte:

*Classe I ou Histerectomia Abdominal Total (extrafacial)*

Histerectomia abdominal total: consiste em remoção da cérvix, tecidos adjacentes e uma pequena quantidade de vagina do terço superior, em um plano

externo à fáscia pubocervical. Há mínimo distúrbio do trígono vesical e dos ureteres. Este procedimento é usado comumente para processos benignos.

### *Classe II ou Histerectomia Radical Modificada*

Histerectomia radical modificada: remove a cérvix, um terço superior da vagina, incluindo tecidos paracervicais. Os ureteres são dissecados do túnel paracervical até sua entrada na bexiga. Devido ao fato que os ureteres são dissecados e afastados lateralmente, os tecidos parametriaux e paracervicais podem ser removidos medialmente aos ureteres. Este procedimento pode ser realizado com ou sem linfadenectomia pélvica. Atualmente este procedimento é usado por várias instituições, para tratar lesões microinvasoras estágio IA2. Há também vários estudos, comparando histerectomia classe II com classe III em termos de eficácia terapêutica e morbidade associada.

### *Classe III ou Histerectomia Radical Abdominal com Linfadenectomia Pélvica Bilateral*

Histerectomia radical abdominal: consiste em ressecção dos tecidos parametriaux junto à parede pélvica, com dissecção completa dos ureteres, do seu leito, e mobilização da bexiga e do reto, para permitir uma remoção dos tecidos mais extensiva. Ressecção de pelo menos 2 a 3 cm de tecido vaginal (terço superior) é realizada, além de linfadenectomia pélvica bilateral. Esta operação é

referida como cirurgia de Wertheim-Meigs. É o procedimento cirúrgico mais utilizado atualmente, para tratar lesões estádios IB1 e IIA.

#### *Classe IV ou Histerectomia Radical Estendida*

Histerectomia radical estendida é raramente realizada. Esta operação difere da histerectomia radical classe III pelo fato de a artéria vesical superior ser sacrificada e mais quantidade de tecido vaginal é removido.

#### *Classe V*

Histerectomia radical classe V consiste em Piver IV, acrescida de remoção de parte do ureter e/ou bexiga, infiltrados por tumor.

Um ensaio clínico randomizado, comparando histerectomia radical classe II e classe III, em pacientes com estágio IB e IIA, foi realizado por Landoni F *et al.* [46]. Eles demonstraram que a morbidade urológica foi de 5 % na classe II e 30 % na classe III. Avaliando a eficácia do método de tratamento, não houve diferença, comparando as duas técnicas, em termos de índice de recorrência, envolvimento parametrial, margens de ressecção comprometidas, sobrevida livre de doença e sobrevida geral em 5 anos. Outro estudo, comparando histerectomia radical classe II versus III, evidenciou que o índice geral de complicações foi de 24 % na classe II e 71 % na classe III. A mortalidade operatória foi de 0.5 % na classe II. Este estudo

concluiu que, comparando com a histerectomia radical classe III, a histerectomia radical modificada (classe II) apresentou um menor índice de efeitos adversos, principalmente sobre o trato urinário [47]. Outros autores também demonstraram que a recuperação da função urinária é mais rápida na histerectomia radical classe II comparado ao procedimento classe III, como também a formação de fístulas urinárias é menor na classe II [15, 48, 49].

É aconselhável iniciar a cirurgia pela linfadenectomia pélvica e palpação dos linfonodos para-aórticos, pois, se encontrarmos algum linfonodo suspeito, este deve ser biopsiado e realizado anátomo-patológico de congelação. Se os linfonodos avaliados no trans-operatório são metastáticos, a cirurgia é suspensa e a paciente será submetida à radioterapia e quimioterapia. Lesões metastáticas nos ovários são raras e a preservação dessas estruturas é válida no carcinoma epidermóide. No entanto, no adenocarcinoma é aconselhada a ooforectomia bilateral, como também em pacientes na pós-menopausa. O objetivo da cirurgia é retirar os tecidos e órgãos listados acima, cuidando para não causar lesão na bexiga, reto e ureteres. Atualmente, há um interesse por parte de alguns grupos em combinar cirurgia radical vaginal com linfadenectomia retroperitoneal e os resultados mostram índices de sobrevida de 90 % em pacientes com linfonodos negativos [28, 36].

A cirurgia de Wertheim-Meigs evita todas as morbidades tardias da radiação [50], por isso, embora com resultados superponíveis à radioterapia e quimioterapia, é o tratamento de eleição, em pacientes com vida sexual ativa e tumores em estádios iniciais. Muitos avanços nos cuidados críticos, reposição de hemoderivados e terapia antimicrobiana têm aumentado a segurança da histerectomia radical, comparado ao século passado. Entretanto, os fundamentos

básicos da cirurgia não têm mudado desde as primeiras descrições. As vantagens da cirurgia radical incluem tempo mais curto de tratamento, menos dano aos tecidos normais, remoção da lesão primária e uma melhor definição da verdadeira extensão da doença (estadiamento cirúrgico). Outras vantagens incluem a preservação da função ovariana e melhor função sexual.

Se linfonodos positivos são encontrados, em uma paciente com câncer estágio IB1 ou IIA, no momento da histerectomia radical planejada, deve-se abandonar o procedimento em favor de quimioterapia e radioterapia. Há algumas razões para esta conduta. Primeiro, uma alta dose de irradiação poderá ser liberada para o tumor primário, se o colo uterino estiver intacto. Segundo, os índices de controle local, com quimioterapia e radioterapia, são melhores, nesta situação. Terceiro, após histerectomia radical e linfadenectomia pélvica há um risco aumentado de aderências pélvicas, em particular aderências de intestino delgado na cúpula vaginal ou paredes pélvicas, aumentando o risco de enterite, cistite e retite rádicas, se realizada radioterapia pélvica pós-operatória [50]. Comparada à cirurgia radical ou radioterapia exclusiva, a combinação de cirurgia e tratamento adjuvante deve ser evitada, pois carrega a pior morbidade, especialmente complicações a longo prazo, como citado acima [7, 15, 46]. A disfunção vesical ocorre devido a um dano da inervação do sistema autonômico parassimpático; devido a isso, com o intuito de preservar esta função, um dano mínimo ao ligamento vésico-uterino é recomendado [51]. Recentemente, vários estudos têm revelado procedimentos radicais com preservação da inervação pélvica (nervos autonômicos simpático e parassimpático), que atravessam a porção lateral do ligamento útero-sacro, cardinal e ligamentos vésico-vaginais [45].

Atualmente, diversos estudos têm avaliado a real necessidade da remoção dos paramétrios uterinos, durante este procedimento. Os paramétrios ou ligamentos cardinais são formados pelos ligamentos vésicouterinos e sacrouterinos. O envolvimento dos paramétrios pode ocorrer de diversas formas; metástases para linfonodos localizados no paramétrio (mais comum), envolvimento contínuo a partir do tumor primário (menos comum), envolvimento focal descontínuo, sem preenchimento dos espaços linfo-vasculares, e disseminação focal nesses espaços [38, 52, 53]. O índice de comprometimento parametrial, em pacientes com estágio I situa-se em torno de 10 % [54, 55]. Em tumores  $\leq 2$ cm, o índice de envolvimento parametrial ocorre em torno de 6 a 7 % [55]. O envolvimento parametrial influencia significativamente a sobrevida em 5 anos e recorrência, em pacientes com estágio inicial [52, 56]. A invasão dos espaços linfo-vasculares está diretamente relacionada com envolvimento parametrial [52]. Sabe-se que todas as complicações urinárias (disfunções vesicais e fístulas) e ureterais são devidas ao procedimento de parametrectomia [52, 57]. Covens *et al.* [58] demonstraram que, em pacientes com tumores  $\leq 2$ cm, linfonodos pélvicos negativos e profundidade de invasão estromal  $\leq 10$ mm, o índice de comprometimento parametrial foi de 0.6 %. Eles sugeriram que, em pacientes com tumores  $\leq 2$ cm, histerectomia simples ou conização de colo uterino com linfadenectomia pélvica seria um tratamento adequado. Puente *et al.* [59] propuseram que, em pacientes com linfonodos pélvicos negativos (baixo risco), um procedimento cirúrgico menos radical (classe II) poderia ser realizado, com o intuito de diminuir a morbidade operatória. Em pacientes com linfonodos negativos para metástases, o envolvimento parametrial não difere, comparando tipos histológicos escamoso e glandular [55]. Outro estudo demonstrou que 8.4 % das pacientes com lesões  $\geq 2$ cm tinham linfonodos parametrias positivos [54].

Benedetti-Panici, *et al.* [52] demonstraram, através da dissecação do tecido parametrial por secções *giant* (corte histológico especial para análise dos paramétrios), que em pacientes estádios IB1, IB2 e IIA, o envolvimento parametrial, não detectado clinicamente, foi de 31 %, 63 % e 58 % respectivamente, sendo que 93 % apresentavam linfonodos no tecido parametrial. Em torno de 20 % das pacientes submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs permanecem com sintomas pélvicos crônicos, interferindo em suas vidas [60]. Uma das principais complicações da histerectomia radical é a disfunção do trato urinário inferior e incluem: retenção urinária, volume residual aumentado e infecções urinárias de repetição. Existe uma relação direta entre a quantidade de tecido vaginal e para-vaginal ressecados e o grau de complicações urinárias. Acredita-se que durante a ressecção de grandes quantidades de tecido vaginal e para-vaginal, há uma destruição da inervação motora e sensorial do músculo detrussor, que está presente nos ligamentos véscio vaginais [61]. Além das complicações urinárias, as pacientes submetidas a histerectomia radical podem ter problemas evacuatórios, por lesão da inervação do reto. Esta alteração está diretamente relacionada à quantidade de tecido vaginal ressecado [62]. A parte profunda do tecido parametrial, e os ligamentos útero-sacros, contêm nervos autonômicos (simpático e parassimpático) da bexiga e reto [57, 60].

Alguns autores têm estudado a importância dos linfonodos localizados ao nível dos paramétrios. Linfonodos parametriaes são identificados na maioria das pacientes (80 %) e são distribuídos entre o colo uterino e a parede pélvica [38, 53, 57, 63]. Acredita-se na importância da remoção de todo o tecido parametrial, devido ao fato de que uma grande percentagem (20 a 40 %) desses linfonodos estarem

localizados na parte lateral do paramétrio, junto a parede pélvica [63-65]. Benedetti-Panici *et al.* [52] identificaram, em seu estudo, que a maioria das metástases parametriaes estavam localizadas na parte lateral do paramétrio. Na presença de linfonodos pélvicos metastáticos, alguns autores, ao invés de suspender a cirurgia de Wertheim-Meigs e indicar radioterapia (tratamento padrão), têm proposto a realização de cirurgia radical, com parametrectomia estendida lateralmente [66]. Outros, por sua vez, acreditam que a maioria dos linfonodos parametriaes localizados lateralmente seriam incluídos entre os linfonodos obturadores na linfadenectomia pélvica [57]. O índice de metástases em linfonodos parametriaes no estágio I é de 11 % [64]. Existe uma relação direta entre comprometimento metastático de linfonodos pélvicos e envolvimento parametrial [15, 38, 45, 52, 53, 57, 59].

Outros acreditam na não necessidade de remoção de todo o tecido parametrial, indicando procedimentos radicais de menor agressividade (Histerectomia Radical Classe II de Piver). A justificativa repousa no fato que a não remoção da parte lateral do paramétrio traria uma omissão de apenas 1 % de casos com linfonodos parametriaes laterais positivos e linfonodos pélvicos negativos [54]. Raimund W *et al.* [55] demonstraram que, em pacientes com linfonodos negativos, o envolvimento parametrial não influenciou a sobrevida livre de doença. Vários autores acreditam que pacientes com estágio IB1 de baixo risco (tumores  $\leq 2$ cm) podem ser manejadas com procedimentos menos radicais (histerectomia radical classe II) [67, 68]. Yuh-Cheng Yang *et al.* [48] sugeriram que a seleção de pacientes para tratamentos cirúrgicos menos radicais deve ser baseada na conização de colo uterino. Pacientes com tumores  $< 4$ cm e com invasão estromal  $\leq 10$  mm podem ser

manejadas com histerectomia radical modificada. Tumores menores que 4 cm têm menor chance de envolvimento de linfonodos parametriaux laterais e de metástases a distância; por isso, podem ser manejadas com procedimentos menos radicais [15]. O tamanho tumoral e o *status* dos linfonodos pélvicos poderiam ser considerados como critérios para indicar ou não a ressecção parametrial [56]. Alguns autores afirmam que uma redefinição do estágio IB de câncer de colo uterino é necessária, em termos de programação de tratamentos menos radicais [48, 59, 67-69].

Os fatores prognósticos, após histerectomia radical, incluem *status* linfonodal, comprometimento parametrial, margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas, tamanho do tumor, profundidade de invasão estromal e invasão dos espaços linfo-vasculares, sendo que linfonodos pélvicos positivos constituem o fator prognóstico mais importante [8, 70].

Diversos fatores têm sido avaliados com relação ao seu impacto no prognóstico, incluindo idade, raça, *status* socioeconômico, anemia, doença crônica, infecção por HIV, volume tumoral, extensão uterina local, grau e perfil molecular. O fator prognóstico mais importante é a disseminação linfática. O número de linfonodos envolvidos (1 vs  $\geq 2$ ) e localização dos linfonodos envolvidos (pelve X para-aórtico X ambos) parecem ser significantes para o prognóstico [10]. Clinicamente, as cadeias pélvicas são mais freqüentemente envolvidas do que os linfonodos para-aórticos. O envolvimento isolado dos linfonodos para-aórticos é incomum (< 3 %) [71]. O envolvimento isolado de linfonodos de ílica comum é muito raro (0.5 %) [72].

Nos últimos 15 anos houve uma importante evolução das técnicas e tipos de tratamentos. Tanto para lesões glandulares como para lesões escamosas, este progresso trouxe uma melhora significativa dos índices de sobrevida, para doença local e regional, porém não houve nenhuma diferença em termos de melhora de sobrevida para doença à distância. Estes achados sugerem que as mudanças e evoluções dos tratamentos melhoraram o controle da doença local e regional. Infelizmente, estes avanços não trouxeram impacto importante no mau prognóstico associado com doença à distância.

Com o objetivo de evitar a linfadenectomia pélvica de rotina e suas complicações associadas, o conceito de linfonodo sentinela, já bem estabelecido em pacientes com câncer de mama [73] e melanoma [74], tem sido aplicado em pacientes com câncer de colo uterino [75-77]. Os métodos de detecção envolvem uso de corantes azuis e linfocintilografia com radioisótopo Tecnécio 99. Os índices de detecção, na maioria dos estudos, variam de 60 a 100 % [75, 78, 79]. Entre as pacientes que apresentam metástases em linfonodos pélvicos, menos de 30 % são detectadas clinicamente durante a cirurgia [72]. O GOG está atualmente conduzindo um estudo prospectivo (GOG-206) avaliando a utilidade do mapeamento linfático em pacientes com câncer de colo uterino estádios iniciais. Todas as pacientes que são possíveis candidatas para este estudo são encorajadas a participar.

A seguir são resumidos os consensos a respeito dos tratamentos indicados por estágio, assinalando também as áreas de controvérsias.

- Estádio IB1

Ambos, histerectomia radical com linfadenectomia pélvica (Wertheim-Meigs) e radioterapia são usados como terapia primária para câncer de colo uterino estágio inicial. Cirurgia radical permite a manutenção da função gonadal, previne o encurtamento e fibrose da vagina, outra vantagem é o fato que recidivas pélvicas poderem ser curadas com sucesso pela radioterapia, enquanto que cirurgia (exenteração) após radioterapia primária, carrega um alto índice de falha e morbidade severa. Radioterapia é melhor indicada para pacientes que são obesas, idosas ou apresentam alguma doença clínica importante. Os índices de sobrevida geral em 5 anos são similares, e para pacientes com estádios IB, situam-se em torno de 80 a 90 % [7]. Entretanto, quase todas as comparações de cirurgia e radiação para este estágio têm sido retrospectivas, e estes resultados têm vieses (seleção de mulheres jovens, com tumores pequenos, com linfonodos negativos, para tratamento cirúrgico) [28]. Existe descrito um estudo que comparou prospectivamente cirurgia *versus* radioterapia. Neste estudo, os índices de sobrevida foram similares com os dois tratamentos. Entretanto, quase metade das pacientes tratadas com cirurgia foram submetidas à radioterapia pélvica adjuvante, contribuindo para um índice mais alto de complicações no braço de tratamento cirúrgico [7]. Atualmente, quando um câncer de colo uterino macroinvasor (> 5mm) é diagnosticado inadvertidamente após uma histerectomia abdominal simples, uma das opções terapêuticas para evitar a radioterapia pélvica é a parametrectomia radical com colpectomia, aberta ou laparoscópica [80].

### 1.2.3.1 Tratamento Adjuvante

A Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS) [81] recomenda adicionar quimioterapia e radioterapia pós-operatória para o subgrupo de pacientes que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios:

- 1) linfonodos pélvicos positivos;
- 2) margens cirúrgicas positivas;
- 3) envolvimento microscópico dos paramétrios.

Além disso, a ABS recomenda adicionar radioterapia pós-operatória para o subgrupo de pacientes que tem pelo menos dois dos seguintes fatores de risco para recorrência:

- 1) invasão estromal maior que 1/3 da sua espessura do colo;
- 2) invasão dos espaços linfo-vasculares;
- 3) tumor > 4 cm nos casos que foram operados. A tendência atual é contraindicar a cirurgia realizando radioterapia e quimioterapia primariamente.

A maioria dos investigadores concorda em que pacientes com estágio IB1, com mais de um linfonodo positivo, requerem radioterapia pós-operatória, a qual é atualmente combinada com quimioterapia [82]. O tratamento adjuvante, em termos de irradiação pélvica, não oferece benefício de sobrevida, apenas pode reduzir a incidência de recorrências pélvicas, em pacientes consideradas de alto risco [15].

Um ensaio clínico randomizado (GOG 92) foi realizado, para investigar os benefícios e riscos da radioterapia adjuvante, para pacientes com estágio IB tratadas por histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, e que apresentavam risco de recorrência, incluindo diâmetro tumoral aumentado, invasão profunda do estroma e presença de células tumorais nos espaços linfo-vasculares, porém excluindo pacientes com metástases em linfonodos pélvicos. O risco de recorrência foi significativamente reduzido em 44 % no grupo que recebeu radioterapia e a mortalidade foi 36 % menor [70]. O protocolo GOG 109 foi desenhado para avaliar se a adição da quimioterapia à radioterapia pélvica poderia demonstrar uma melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida geral, em pacientes com alto risco de recidiva (linfonodos pélvicos positivos, envolvimento parametrial e/ou margens cirúrgicas positivas) após histerectomia radical primária (estádios IA2, IB1 ou IIA). Pacientes que receberam radioquimioterapia tiveram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão [8]. Radioquimioterapia é considerada o maior avanço terapêutico para mulheres com câncer de colo uterino [83].

Os fatores de risco cirúrgico-patológicos descritos nos protocolos GOG 92 [70] e 109 [8] são atualmente reconhecidos como indicações de terapia adjuvante. Não há benefício provado para tratamento pós-operatório em outros grupos de pacientes. Este grupo considerado de baixo risco é usualmente tratado com histerectomia radical somente (tabela 2)

Tabela 2 Fatores de risco cirúrgico-patológicos em pacientes com carcinoma de colo uterino estágio IB1 (risco intermediário e alto risco).

<b>Fatores cirúrgico-patológicos</b>
Risco Intermediário <sup>a</sup>
IELV pos, invasão do terço externo do estroma, qualquer tamanho tumoral
IELV pos, invasão do terço médio do estroma, tumor $\geq$ 2 cm
IELV pos, invasão do terço interno do estroma, tumor $\geq$ 5cm
IELV neg, invasão do terço externo ou médio do estroma, tumor $\geq$ 4 cm
Risco Alto <sup>b</sup>
Metástases em linfonodos
Invasão parametrial
Margens cirúrgicas positivas

<sup>a</sup> Definido pelo protocolo GOG 92 [70]

<sup>b</sup> Definido pelo protocolo GOG 109 [8]

IELV = Invasão dos espaços linfo-vasculares; pos = positivo

- Estádio IB2, IIA, IIB

Nos últimos 5 a 10 anos, os investigadores têm recomendado várias combinações de radioterapia, quimioterapia e cirurgia para tratamento dos estádios IB2, IIA e IIB, estas combinações são as seguintes:

- 1) Radioterapia.
- 2) Radioterapia seguida por histerectomia simples adjuvante.
- 3) Histerectomia radical (com ou sem radioterapia pós-operatória).
- 4) Radioterapia com campo estendido (incluindo linfonodos para-aórticos).
- 5) Quimioterapia neoadjuvante seguida por histerectomia radical (com ou sem radioterapia). Alguns estudos demonstraram que a quimioterapia

neoadjuvante tem um papel terapêutico na doença linfática [38]. O uso da quimioterapia neoadjuvante não parece comprometer a acurácia diagnóstica do exame intra-operatório de congelação dos linfonodos pélvicos [84].

- 6) Quimioterapia e radioterapia concomitantes. Resultados de estudos que incluíram pacientes com estádios IB2 e IIA e pacientes com doença mais avançada têm feito muitos clínicos preferirem quimioterapia e radioterapia concomitantes em relação a outras formas de tratamento. Contudo, as outras formas de tratamento discutidas acima ainda estão sendo estudadas [8, 85-87].

- Estádio IIB a IVA

Pacientes com lesões avançadas (estádios IIB a IVA) são atualmente tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitantes. Entretanto, o consenso não está estabelecido e prosseguem estudos para encontrar o tratamento ideal [36]. O Ensaio clínico randomizado multicêntrico (GOG 179) comparou cisplatina versus cisplatina e topotecan em pacientes com estágio avançado e recorrente. Demonstrou-se, que o braço de tratamento combinado apresentou uma melhora de sobrevida geral e de sobrevida livre de progressão. Além disso, este estudo evidenciou que pacientes que não receberam cisplatina, previamente ao tratamento, como droga radiosensibilizante, apresentaram uma maior taxa de resposta [88].

#### 1.2.4 Recorrência do câncer de colo uterino

Burke *et al.* [89] avaliaram 31 pacientes com estágio IB, que apresentaram recorrência. Eles evidenciaram que a frequência geral de recorrência foi de 11.3 %. Ela foi mais comum em pacientes com adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso do que em pacientes com carcinoma escamoso. O diagnóstico foi suspeitado pelo exame físico em 84 % e 74 % das recorrências foram centrais na pelve e parede pélvica. O tempo médio entre a histerectomia radical e a recorrência foi de 8 meses e a sobrevida geral para todas as pacientes que apresentaram recorrência foi de 3.2 %. Oitenta e nove por cento das recorrências após histerectomia radical ocorrem nos primeiros dois anos [90].

### 1.3 Adenocarcinoma e Carcinoma Adenoescamoso

Acredita-se que a maioria dos tumores malignos se originam das células de reserva do epitélio da zona de transformação. Com isso, diferenciação escamosa, glandular ou padrão misto podem ocorrer. Adenocarcinoma tem aumentado sua incidência e atualmente ocorre em aproximadamente 24 % de todos os cânceres de colo uterino diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano [17]. Na maioria das populações, o aumento da incidência de adenocarcinoma está em paralelo com um declínio na incidência de carcinoma escamoso e de outros tipos histológicos [18, 91, 92]. Para todos os casos de câncer de colo uterino, a incidência/idade ajustada declinou 36.9 % de 1973 até 1996, enquanto que a incidência/idade ajustada de adenocarcinoma aumentou em 22.5 % no mesmo período. A percentagem de casos de adenocarcinoma relativo a carcinoma escamoso aumentou 95.2 % neste

período [17]. Hopkins *et al.* [19] demonstraram que o número médio de adenocarcinomas por ano permaneceu aproximadamente o mesmo, enquanto que o número de carcinomas escamosos diminuiu, conduzindo a um aumento na percentagem de pacientes tratadas por adenocarcinoma. Alguns estudos evidenciam um aumento na proporção de lesões glandulares em pacientes mais jovens [93]. Adenocarcinoma in-situ é a lesão precursora de adenocarcinoma invasor. Este é achado adjacente a muitos adenocarcinomas invasores, freqüentemente acompanhado por displasias escamosas. Ambos, adenocarcinoma in-situ e invasor do colo uterino, são associados com papiloma vírus humano (usualmente tipo 18, mas algumas vezes tipo 16). Tecnicamente, a definição de carcinoma microinvasor, de acordo com os critérios definidos pela FIGO [35], se aplica para todos os tipos de carcinoma. Aplicação deste termo para lesões glandulares não tem sido aceita de uma forma generalizada. Alguns patologistas ginecológicos acreditam que estas lesões deveriam ser classificadas como adenocarcinoma minimamente invasor, definindo a profundidade de invasão estromal [4].

Um dos primeiros estudos que detectou uma diferença em sobrevida, entre tipos histológicos, foi escrito por Wentz *et al.* em 1959 [94]. Eles compararam três tipos histológicos: não-queratinizante de grandes células, queratinizante de grandes células e não-queratinizante de pequenas células. Neste estudo os tumores de pequenas células foram associados com o mais baixo índice de sobrevida, enquanto que o carcinoma não-queratinizante de grandes células foi caracterizado pelo mais alto índice de sobrevida. Alguns estudos sugerem que adenocarcinoma de colo uterino em estádios iniciais tem um pior prognóstico, comparado a

carcinoma escamoso [18, 19], porém outros trabalhos não tem evidenciado esta diferença [20, 21]. Entretanto, a maioria dos estudos comparando tipos histológicos não separou adenocarcinomas de tumores adenoescamosos, incluindo estes dois tipos celulares no mesmo grupo chamado adenocarcinomas. Alguns estudos, nos quais o tipo histológico adenocarcinoma apresentou sobrevida inferior, não separaram tumores adenoescamosos de adenocarcinomas puros, em suas análises. Pode ser que o pior prognóstico demonstrado para adenocarcinoma reflita o comportamento do subtipo histológico adenoescamoso [11].

Como citado acima, outro subtipo histológico associado com pior prognóstico é o carcinoma adenoescamoso [11, 15, 22]. A existência de uma forma mista de carcinoma invasor tem sido reconhecida pelo menos desde 1933. O estudo mais importante que reconheceu a existência de vários subtipos histológicos destas lesões mistas foi conduzido por Glucksmann e Cherry em 1956, através da descrição de 195 casos. Estes autores especularam, através da histogênese destas lesões, que elas se originavam na endocérvice, a partir de células com o potencial para se diferenciar em lesões escamosas ou glandulares. Carcinoma adenoescamoso é considerado expressão de uma diferenciação bifásica, de uma única célula de reserva subcolunar pluripotencial. Carcinoma adenoescamoso é definido como um tumor composto por elementos escamosos e glandulares malignos invasores. Um grau de diferenciação similar dos dois componentes seria esperado, porém a maioria dos estudos [11] tem registrado uma variabilidade no grau de diferenciação dos dois componentes. Este termo não deveria ser usado para carcinomas escamosos pobremente diferenciados, nos quais a imunohistoquímica para mucicarmina mostra escassos vacúolos de mucina. Além

disso, não devemos confundir este subtipo histológico com tumores de colisão, nos quais encontramos adenocarcinoma e carcinoma escamoso adjacentes, lado a lado, porém não misturados [4]. Alguns estudos, comparando adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso, nos estádios iniciais, mostraram um pior prognóstico nos tumores adenoescamosos [11, 22] em outros não [21, 23]. Look *et al.* [11] avaliaram prospectivamente (GOG 49) a influência de três tipos histológicos, no intervalo livre de recorrência e sobrevida geral, no estágio IB. Pacientes com carcinoma adenoescamoso tiveram pior prognóstico do que aquelas com adenocarcinoma ou carcinoma escamoso, evidenciado pelo fato de que tumores adenoescamosos apresentaram uma frequência maior de recorrências extrapélvicas. Por outro lado, o primeiro estudo com base populacional, comparando tipos histológicos não-escamosos foi realizado por Alfsen *et al.* [95] em 2001. Eles avaliaram 417 tumores não-escamosos e evidenciaram que o único subtipo histológico associado com pior prognóstico foi o tumor de pequenas células. Nenhum subtipo histológico de adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso apresentou impacto na sobrevida geral.

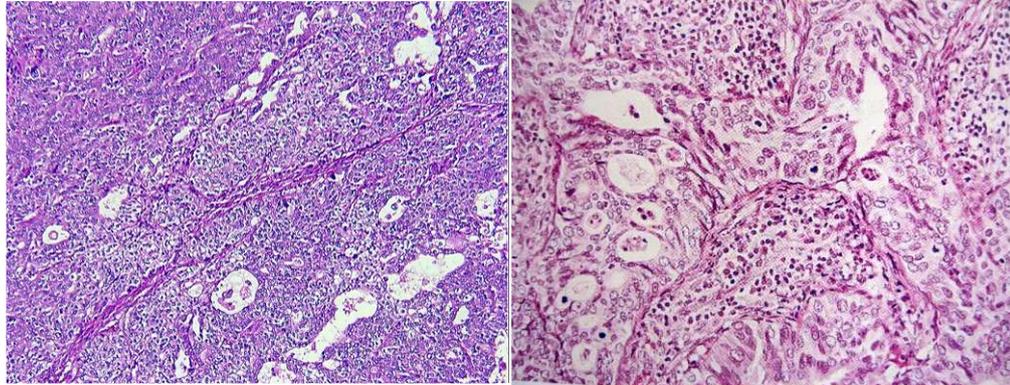


Figura 5. Histopatologia de Adenocarcinoma (esq) e Adenoescamoso (dir) (Kurman R J, *Atlas of Tumor Pathology/Tumors of the cervix, vagina and vulva*, 1992).

### 1.3.1 Diagnóstico e rastreamento de tumores glandulares do colo uterino

Os resultados sugerem que métodos de diagnóstico atualmente usados nos Estados Unidos e em outros países, para detectar doença de colo uterino pré-invasora e câncer invasor, efetivamente detectam lesões escamosas, reduzindo incidência e mortalidade; entretanto, eles são insuficientes para detectar um número significativo de lesões que são precursoras de lesões glandulares invasoras [17, 92]. Alguns estudos mostram que pacientes com carcinoma escamoso tem maior probabilidade de apresentar resultado citopatológico positivo, comparado a adenocarcinoma (adenocarcinoma 71 %, carcinoma escamoso 83 %) [19]. A falta de um antecedente morfológico identificado em carcinoma adenoescamoso e baixa detecção de adenocarcinoma in-situ, em associação com carcinoma adenoescamoso, pode explicar a pior performance do rastreamento citológico para

este tumor, comparado a carcinoma escamoso [91, 96]. Baalbergen *et al.* [97] estudaram um grupo de pacientes com adenocarcinoma tratadas cirurgicamente e detectaram que 40 % das pacientes não apresentaram anormalidades, ou apenas anormalidades graduadas como leves a moderadas, no citopatológico, antes do diagnóstico. Van Aspert-van Erp *et al.* [98] avaliaram a acurácia do exame citológico, em lesões glandulares. Eles evidenciaram que somente 51.9 % das lesões glandulares cervicais severas foram diagnosticadas pela citologia. Também, eles concluíram que conização de colo uterino foi o mais acurado método diagnóstico cirúrgico para pacientes com lesões glandulares severas.

### 1.3.2 Fatores de risco relacionados a lesões glandulares

Hopkins *et al.* [19] demonstraram que adenocarcinoma foi associado com nuliparidade, enquanto que obesidade e fumo foram significativamente associados com carcinoma escamoso. Contudo, outros autores sugerem que fatores de risco para ambos, carcinoma escamoso e adenocarcinoma, são similares [91]. Alguns acreditam que o uso de contraceptivos orais é um fator de risco para adenocarcinoma [96, 99]. Enquanto que outros não acreditam nesta associação [19]. Thomas D B, *et al.* [100] avaliaram através de um estudo caso-controle o risco de adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso em relação ao uso de acetato de medroxiprogesterona *depot* (AMPD). Eles concluíram que o uso de AMPD como contraceptivo por mais que 4 anos não era associado com um aumento no risco de neoplasias glandulares do colo uterino. Semelhante ao que ocorre com o carcinoma escamoso, o papiloma vírus humano (HPV 16 e, principalmente, HPV 18) ocupa um

papel significativo, na patogênese do adenocarcinoma (56 %) e do carcinoma adenoescamoso (91 %) [91, 101].

### 1.3.2.1 Fatores de risco cirúrgico-patológicos, em lesões glandulares do colo uterino

#### *Tamanho tumoral*

Alguns autores têm sugerido que o tamanho tumoral, em neoplasias glandulares, tem uma importante influência no tratamento. Eifel *et al.* [102] evidenciaram que pacientes com adenocarcinoma de 3-4 cm apresentaram, de forma significativa, um melhor índice de controle pélvico, quando tratadas com radioterapia ou radioterapia e histerectomia radical. Eles não documentaram diferença nos índices de sobrevida, comparando pacientes que receberam estes tratamentos com pacientes que foram tratadas com histerectomia radical apenas. A conclusão deste estudo foi que pacientes com adenocarcinoma de pequeno tamanho (diâmetro < 3cm) têm sobrevida excelente e são adequadamente tratadas com histerectomia radical ou radioterapia. Lesões maiores, particularmente aquelas que na avaliação inicial apresentam fatores histológicos não favoráveis, devem ser tratadas com radioterapia. Outros autores também detectaram uma tendência para aumento do risco de recorrência, com o aumento do diâmetro tumoral (> 3cm) [99]. Ishikawa *et al.* [103], estudando pacientes com adenocarcinoma que foram tratadas com histerectomia radical, demonstraram que diâmetros tumorais de 3 a 4 cm tiveram um pior prognóstico. Em um estudo prévio sobre adenocarcinoma invasor, nenhuma paciente, com volume tumoral menor que 600mm<sup>3</sup> teve linfonodos pélvicos positivos ou recorrência ( $P < 0.005$ ). Os autores concluíram que volume

tumoral parece ocupar um papel promissor, como fator prognóstico, para ser usado para definir uma entidade microinvasora no adenocarcinoma [104]. Grisar *et al.* [105] identificaram, em seu estudo, que tamanho tumoral ( $P < 0.004$ ) foi um fator preditivo independente para sobrevida livre de recorrência. Avaliando tumores não-escamosos, Alfsen *et al.* [95] detectaram que nenhum tumor  $\leq 7$  mm apresentava metástases em linfonodos.

Ao contrário, outros estudos evidenciaram que tamanho tumoral não é um importante fator de risco para recorrência, no adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso e carcinoma escamoso [106].

#### *Invasão estromal profunda*

A maioria dos estudos sugere que profundidade de invasão estromal tem uma importante influência no prognóstico de tumores glandulares. Invasão estromal maior que 3 mm foi associado com um maior risco de recorrência, comparado a invasão estromal igual a 3 mm ( $P = 0.01$ ) em pacientes com adenocarcinoma [99]. Alfsen *et al.* evidenciaram que nenhum tumor com espessura  $< 5$  mm apresentava metástase linfonodal. Eles também demonstraram que invasão estromal do terço externo do colo uterino foi associada com risco de metástases em linfonodos. Wang *et al.* [96] em seu estudo sobre caracterização histopatológica de 154 tumores glandulares evidenciaram que carcinoma adenoescamoso tinha uma tendência a apresentar invasão estromal maior que 5 mm, comparado a adenocarcinoma. Baalbergen *et al.* [97] estudaram um grupo de pacientes com adenocarcinoma tratadas cirurgicamente. A profundidade de invasão estromal influenciou a

sobrevida significativamente; quando a invasão estromal foi  $\leq 10\text{mm}$ , a sobrevida em 5 anos foi de 85 % comparado a 53 % quando a invasão foi  $> 10\text{mm}$  ( $P < 0.001$ ) [97]. Balega *et al.* [16] em seu estudo sobre adenocarcinomas estádios iniciais, concluíram que nenhuma das 48 pacientes, que apresentavam tumores com invasão estromal  $\leq 5\text{mm}$ , desenvolveram recorrências, tinham envolvimento parametrial ou linfonodos positivos. Acredita-se hoje que a infiltração do corpo uterino, em adenocarcinomas de colo uterino é um dos mais importantes fatores prognósticos.

#### *Invasão dos espaços linfo-vasculares*

Alguns autores têm evidenciado que invasão dos espaços linfo-vasculares está presente em 36.1 % a 67 % das pacientes com adenocarcinoma estágio I [102, 103]. Invasão dos espaços linfo-vasculares é um fator de risco cirúrgico-patológico que é potencialmente detectado antes do início da terapia [11, 12]. Um estudo prévio de adenocarcinoma de colo uterino em estádios iniciais demonstrou que invasão dos espaços linfo-vasculares não foi diagnosticada em tumores com invasão estromal  $< 3\text{mm}$  [16]. Wang *et al.* [96] em sua revisão sobre análise histopatológica de 154 tumores glandulares, evidenciaram que invasão dos espaços linfo-vasculares foi mais comum em carcinoma adenoescamoso (42 %) do que em adenocarcinoma. Envolvimento dos espaços linfo-vasculares é um fator de risco significativo para recorrência, em pacientes com adenocarcinoma [99]. Ishikawa *et al.* [103], estudando pacientes com adenocarcinoma que foram tratadas com histerectomia radical, demonstraram que na análise de doença estágio I, invasão dos espaços linfo-vasculares foi relacionada somente com sobrevida livre

de recorrência. Em contraste, este fator de risco foi uma variável prognóstica nos estádios II a IV. Baalbergen *et al.* [97] estudaram um grupo de pacientes com adenocarcinoma, tratadas cirurgicamente. Quando havia invasão dos espaços linfovasculares, a chance de haver linfonodos positivos foi de 32 %, enquanto que na ausência deste achado, a chance de haver metástases em linfonodos foi de 5 % apenas.

### *Grau de diferenciação*

Muitos estudos têm mostrado que a sobrevida em tumores glandulares é influenciada pelo grau de diferenciação celular. Matthews *et al.* [99] observaram sobrevida de 95 % para pacientes com tumores bem diferenciados (grau I), 90 % para aquelas com tumores moderadamente diferenciados (grau II) e 78 % para lesões com grau de diferenciação pobre (grau III). Baalbergen *et al.* [97] em seu estudo sobre adenocarcinoma estágio inicial, concluíram que somente estágio da doença e grau de diferenciação permaneceram significantes, como fatores de risco independentes para sobrevida. Eles demonstraram uma chance de 40 % de metástases em linfonodos, em pacientes com adenocarcinoma grau III. Wang *et al.* [96] em seu estudo sobre análise histopatológica de tumores glandulares, detectaram uma diferença estatisticamente significativa no grau de diferenciação, comparando carcinoma adenoescamoso e adenocarcinoma. Carcinoma adenoescamoso apresentou grau II / III em 79 % das análises, enquanto que 80 % dos adenocarcinomas foram grau I. Também Farley *et al.* [107] evidenciaram que a histologia de carcinoma adenoescamoso apresentou uma tendência de ter uma maior percentagem de tumores pobremente diferenciados, 66 % dos carcinomas

adenocarcinomas foram grau III, enquanto que somente 26 % dos adenocarcinomas foram pobremente diferenciados (grau III)( $P < 0.001$ ).

#### *Metástases em linfonodos retroperitoneais*

A incidência de metástases em linfonodos pélvicos e para-aórticos, em adenocarcinoma estágio IB1 é de 9-17 % e 6.2 % respectivamente [97, 103, 108]. Metástases em linfonodos retroperitoneais estão correlacionadas a risco de recorrência de doença, em pacientes com adenocarcinoma [99]. Ishikawa *et al.* [103] demonstraram, em pacientes com adenocarcinoma estágio I, que a presença de metástases em linfonodos ou o número de linfonodos envolvidos (três ou mais) constituiu-se em variáveis prognósticas. Outro estudo também identificou que metástases em linfonodos pélvicos foi um fator preditivo independente, para sobrevida livre de recorrência. Baalbergen *et al.* [97] estudaram um grupo de pacientes com adenocarcinoma tratadas cirurgicamente. As pacientes sem metástases em linfonodos tiveram uma sobrevida em 5 anos de 91 %, comparada a 34 % quando metástases em linfonodos foram detectadas. Um outro estudo também demonstrou que a sobrevida diminuiu dois anos quando os linfonodos foram metastáticos ( $P = 0.0001$ ) [108].

Alguns autores compararam o padrão de disseminação metastática para linfonodos entre tumores glandulares e escamosos. Drescher *et al.* [109] em seu estudo sobre câncer de colo uterino estágio III-IV identificou metástases em linfonodos pélvicos em 61.2 % das pacientes, com carcinoma escamoso, e em 75

% das pacientes com adenocarcinoma. Metástases em linfonodos para-aórticos foram mais freqüentes em pacientes com adenocarcinoma de colo uterino ( $P < 0.05$ ).

Ao contrario, Harrison *et al.* [23] compararam pacientes com carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma e carcinoma escamoso, que foram tratadas com histerectomia radical. Eles não identificaram diferença no índice de metástases em linfonodos, comparando os três tipos histológicos. Farley *et al.* [107] também não identificaram diferença entre as percentagens de metástases em linfonodos, comparando pacientes com adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso. ( $P = 0.008$ ) [105].

### 1.3.3 Tratamento do adenocarcinoma e do carcinoma adenoescamoso

#### 1.3.3.1 Tratamento das lesões glandulares In-Situ

Mulheres com um diagnóstico de adenocarcinoma in-situ, no citopatológico, devem ser avaliadas com colposcopia, biópsia e curetagem endocervical. Se as biópsias confirmarem adenocarcinoma in-situ, conização de colo uterino com profundidade de 2.5-3.0 cm deve ser feita, para tentar excluir adenocarcinoma invasor. O tratamento das lesões glandulares in-situ deve ser diferente do das lesões escamosas, devido ao fato de que doença multicêntrica é mais freqüente em lesões glandulares [110].

### 1.3.3.2 Tratamento das lesões glandulares microinvasoras

Poynor *et al.* [111] sugeriram que mulheres com diagnóstico de adenocarcinoma minimamente invasivo (até 5mm), na ausência de invasão dos espaços linfo-vasculares, podem ser tratadas conservadoramente, através de conização a frio, com margens negativas e cuidadosa revisão anátomo-patológica. Pacientes com margens positivas, na conização, requerem avaliação adicional. Eles demonstraram que, neste grupo de pacientes, não foi diagnosticado envolvimento parametrial ou metástases em linfonodos pélvicos. Smith *et al.* [112] estudaram 486 casos de adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso microinvasor. Linfonodos pélvicos metastáticos foram detectados em 1.45-1.57 % no estágio IA1 e 1.73 % no estágio IA2. Eles evidenciaram que 3.8 % dos carcinomas adenoescamosos, comparado a 1.05 % dos adenocarcinomas perderão suas vidas devido a câncer de colo uterino. Uma diferença que não encontrou significância (96.2 % vs 98.5 %,  $P = 0.057$ ), mas sugere uma tendência.

### 1.3.3.3 Tratamento do adenocarcinoma invasor

Alguns autores concluíram que cirurgia radical para pacientes com adenocarcinoma de colo uterino estágio clínico IB1 e radioterapia primária para neoplasias estádios IB2-IIA evitaria a possibilidade de terapia combinada, com cirurgia radical mais radioterapia, com isso, reduzindo os custos e toxicidade relacionadas ao tratamento [12]. Avaliando pacientes com adenocarcinoma estágio IB1, Eifel *et al.* [102] não demonstraram diferença, em termos de sobrevida, entre pacientes tratadas com radioterapia, histerectomia radical ou histerectomia radical

mais radioterapia adjuvante. Pacientes com lesões menores (diâmetro < 3cm) de adenocarcinoma têm excelente sobrevida e são igualmente bem tratadas com histerectomia radical ou radioterapia. Lesões maiores, particularmente aquelas com fatores histológicos desfavoráveis, na avaliação inicial, deveriam ser tratadas com radioterapia. Landoni *et al.* [7] demonstraram que em pacientes com adenocarcinoma de colo uterino havia uma significativa vantagem para pacientes que foram tratadas com cirurgia, tanto em sobrevida geral (70 % vs. 59 %,  $P = 0.05$ ) como em sobrevida livre de doença (66 % vs 47 %,  $P = 0.02$ ). Baalbergen *et al.* [97], em seu estudo sobre adenocarcinoma de colo uterino, evidenciaram uma melhor sobrevida, após tratamento primário, com cirurgia do que após radioterapia primária. Cirurgia radical exclusiva é um tratamento adequado para 75-80 % das pacientes com adenocarcinoma estágio IB1, que não apresentam fatores de risco histológicos, na avaliação inicial [22]. Nenhum benefício em sobrevida em 5 anos é obtido pela combinação de radioterapia e cirurgia, entre pacientes com adenocarcinoma estágio IB que apresentam linfonodos positivos [108]. Alguns estudos afirmam que adenocarcinoma de colo uterino é mais radiorresistente, comparado a outros tipos histológicos [21]. Ao contrario, Eifel *et al.* [102] observaram mais recidivas pélvicas em pacientes com adenocarcinoma estágio inicial, tratadas com cirurgia radical primária, comparado com aquelas tratadas com radioterapia somente (3-4 cm de tamanho). Ishikawa *et al.* [103], estudando pacientes com adenocarcinoma, que foram tratadas com histerectomia radical, sugeriram que tratamento adjuvante seria necessário para pacientes com os seguintes fatores de risco: metástases em linfonodos, número de linfonodos envolvidos, maior tamanho tumoral e invasão dos espaços linfo-vasculares. Em um estudo anterior, somente 16 % dos adenocarcinomas estágio IB1, tratadas

primariamente por histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, receberam tratamento adjuvante [12].

#### 1.3.3.4 Tratamento do carcinoma adenoescamoso

Alguns autores afirmam que o manejo pós-operatório de pacientes com adenocarcinoma, que apresentam fatores de alto risco, deveria ser diferente do de pacientes com carcinoma escamoso, com os mesmos fatores de alto risco [99]. Outros concluem que o subtipo histológico adenoescamoso deve ser considerado um fator de risco cirúrgico-patológico e que potencialmente pode ser detectado antes do início do tratamento. O tratamento primário deve ser individualizado, quando a biópsia pré-tratamento revela um destes dois fatores de risco cirúrgico-patológicos (carcinoma adenoescamoso e invasão dos espaços linfo-vasculares) [12]. Shingleton *et al.* [21] demonstraram que em pacientes com carcinoma adenoescamoso estágio I, a sobrevida em 5 anos foi somente de 69.2 % para tratamento cirúrgico exclusivo, comparado com 79 % para radioterapia somente e 87.1 % para o tratamento combinado de cirurgia mais radioterapia. Eles sugeriram que cirurgia exclusiva é um tratamento efetivo para pacientes com carcinoma escamoso e adenocarcinoma estágio I, porém não para pacientes com carcinoma adenoescamoso. O subtipo histológico adenoescamoso deve ser considerado em estudos futuros, quando deveríamos definir grupos de risco intermediários, que poderiam beneficiar-se de tratamento adjuvante [22]. Gallup *et al.* [113] sugeriram que terapia sistêmica adjuvante poderia ser considerada, em pacientes com carcinoma adenoescamoso.

Ao contrário do que foi citado acima, alguns estudos não suportam a recomendação de que terapia sistêmica adjuvante deva ser considerada para todas as pacientes com carcinoma adenoescamoso estágio I de colo uterino. Yazigi *et al.* [114] avaliaram 29 pacientes com carcinoma adenoescamoso estágio IB (<3cm). Não foi evidenciada diferença, em termos de sobrevida em 5 anos livre de doença, comparando pacientes tratadas por cirurgia ou radioterapia.

#### *1.3.4 Prognóstico de neoplasias glandulares do colo uterino*

Eifel *et al.* [18] demonstraram que pacientes com adenocarcinoma de colo uterino estágio IB têm pior prognóstico do que pacientes com carcinoma escamoso. Eles acreditam que este pior prognóstico seja devido ao aumento do índice de metástases à distância entre as pacientes com adenocarcinoma. Este foi o primeiro estudo que demonstrou uma clara influência da histologia no prognóstico de pacientes estágio IB tratadas com radioterapia. Estudos de sobrevida evidenciaram que pacientes com adenocarcinoma apresentaram sobrevida menor em todos os estágios de doença, quando comparado ao carcinoma escamoso [18, 19]. Outros autores também sugeriram que tumores escamosos e adenocarcinomas apresentam um comportamento diferente, em termos de padrão de disseminação e resposta ao tratamento. O adenocarcinoma tem a propensão de se disseminar por via hematogênica, possivelmente através dos vasos ovarianos [109]. Lee KB, *et al.* [20] também avaliaram a diferença entre estes dois tipos tumorais, em um estudo de caso-controle. Eles evidenciaram algumas diferenças no padrão de progressão de doença, com uma tendência de recorrência sistêmica, em pacientes com adenocarcinoma. Contudo, não havia uma diferença significativa na sobrevida livre

de recorrência e sobrevida geral entre os grupos comparados. Por outro lado, alguns estudos não evidenciaram diferença em termos de sobrevida, comparando carcinomas escamosos com adenocarcinomas [17, 103]. A frequência de metástases ovarianas em adenocarcinoma ocorre em torno de 6.2 % [103]. Ishikawa *et al.* [103] analisando pacientes com adenocarcinoma, que foram tratadas com histerectomia radical, demonstraram que, na análise de estágio I, a presença de metástases em linfonodos ou número de linfonodos envolvidos (três ou mais) foram variáveis prognósticas. Contudo, invasão dos espaços linfo-vasculares foi significativa apenas na análise de sobrevida livre de doença. Na análise multivariada, eles identificaram algumas variáveis prognósticas para pacientes com adenocarcinoma, como: estágio da doença, presença de metástases em linfonodos, número de linfonodos envolvidos, tamanho tumoral e invasão dos espaços linfo-vasculares. Baalbergen *et al.* [97] estudaram um grupo de pacientes com adenocarcinoma em estádios iniciais e identificaram estágio, grau de diferenciação e metástases em linfonodos como variáveis prognósticas. Há alguns estudos avaliando o valor clínico de marcadores tumorais, para detecção precoce de recorrência, em pacientes com carcinoma não-escamoso. Tabata *et al.* [115] demonstraram que CA 19-9 e ACE (antígeno cárcino-embrionário) é a combinação mais promissora de marcadores tumorais, para a detecção de recorrências em adenocarcinoma. O uso do CA 125 é útil também, principalmente em pacientes com doença abdominal. Nos carcinomas adenoescamosos, deve-se enfatizar que devemos solicitar o antígeno de carcinoma escamoso em adição aos marcadores para adenocarcinoma. Neste estudo, a elevação dos níveis séricos dos marcadores tumorais foi o primeiro sinal de recorrência em 63 % das pacientes. Larson *et al.* [90] evidenciaram que 89 % das recorrências após histerectomia radical ocorrem

nos primeiros dois anos. Burke *et al.* [89], em seu estudo sobre padrão de recorrência, em pacientes com câncer estágio IB, identificaram que pacientes com carcinoma adenoescamoso tiveram maior probabilidade de apresentar recorrência à distância (67 %).

#### 1.3.4.1 Prognóstico de carcinoma adenoescamoso comparado a adenocarcinoma

Quando analisamos a literatura médica atual, a respeito da comparação de prognóstico entre adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso, detectamos que existem muitas controvérsias a este respeito (tabela 3). Alguns estudos demonstraram que carcinoma adenoescamoso tem pior prognóstico que adenocarcinoma [11, 22, 105]. Vários autores demonstraram que pacientes com carcinoma adenoescamoso tiveram sobrevida geral menor, quando comparada a pacientes com carcinoma escamoso e adenocarcinoma [105, 113]. Evidenciou-se que, mesmo comparando adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso, ambos com grau bem diferenciado (grau I), os tumores adenoescamosos tiveram uma significativa menor sobrevida em 5 anos [107]. Lea *et al.* [22] compararam estes dois tumores em grupos de baixo e alto risco, segundo os protocolos GOG 92 e 109. Eles detectaram que a histologia de carcinoma adenoescamoso foi a única variável cirúrgico-patológica preditiva de recorrência de doença, entre pacientes de baixo risco estágio IB1. Um dos mais importantes estudos prospectivos, comparando tipos histológicos em pacientes com câncer estágio IB1 foi realizado por Look *et al.* [11] em 1996. Este protocolo GOG demonstrou que carcinoma adenoescamoso apresentou pior prognóstico em termos de número de recorrências, 25 % em carcinoma adenoescamoso versus 17 % em carcinoma

escamoso e 16 % em adenocarcinoma. Pacientes com carcinoma adenoescamoso tiveram índices de morte 1.8 vezes maior que pacientes com carcinoma escamoso ( $P = 0.02$ ) e 2.8 vezes maior que pacientes com adenocarcinoma ( $P = 0.007$ ). Não houve diferença no risco de morte entre pacientes com carcinoma escamoso e adenocarcinoma. Além disso, histologia de adenoescamoso foi associada com menor sobrevida geral, comparada aos outros dois tipos histológicos. Contudo, neste estudo, não há informações sobre número de linfonodos retirados, na linfadenectomia pélvica, e percentagem de pacientes que realizaram todo o tratamento radioterápico. Além disso, na maioria das pacientes, a indicação do tratamento adjuvante foi definida individualmente, por cada investigador. Outro aspecto importante é o fato de que este estudo foi conduzido antes da era do tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia concomitantes. Wang *et al.* [96], em sua revisão sobre caracterização histopatológica de tumores glandulares, concluíram que carcinoma adenoescamoso apresenta fatores de risco mais agressivos que o adenocarcinoma. Grisar *et al.* [105] apesar de evidenciar que carcinoma adenoescamoso apresentava pior prognóstico que adenocarcinoma, não identificaram diferença entre os grupos histológicos comparados (carcinoma escamoso, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso), com relação ao sítio da primeira recorrência. Há relatos de metástases em portais de laparoscopia, em pacientes tratadas por carcinoma adenoescamoso [116]. Baseados nestes resultados, alguns recomendam que devemos considerar todos tumores adenoescamosos como uma variante histológica agressiva.

Por outro lado, existem vários estudos demonstrando que tumores adenoescamosos se comportam de forma semelhante, em termos de prognóstico,

comparados a adenocarcinomas [21, 23]. Alguns estudos evidenciaram que tipo histológico (carcinoma adenoescamoso) não está associado com pior sobrevida, comparado a outros tipos histológicos [23, 103, 107]. Harrison *et al.* [23] compararam pacientes com carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma e carcinoma escamoso, que foram tratadas com histerectomia radical. Eles não identificaram diferença no índice de metástases em linfonodos, índice de recorrência e sobrevida. Analisando tempo médio para recorrência e padrão de recorrência, alguns autores não identificaram diferença entre os três grupos histológicos comparados [106]. Alguns estudos que evidenciaram diferença em termos de prognóstico, comparando tipos histológicos, incluíram adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso no mesmo grupo. Lai *et al.* [106] comprovaram que o ideal é separar adenocarcinoma de carcinoma adenoescamoso nas análises de prognóstico. Foi evidenciado em seu estudo que, quando adenocarcinoma foi separado de carcinoma adenoescamoso, nas análises, não houve diferença, em termos de sobrevida livre de recorrência e sobrevida geral, comparado a carcinoma escamoso. Estudando adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso microinvasor, Smith *et al.* [112] demonstraram que a sobrevida geral foi de 98.5 % para tumores com estágio IA1 e 98.6 % para tumores estágio IA2. Farley *et al.* [107] não demonstraram diferença significativa em termos de sobrevida em 5 anos, comparando pacientes com adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso estágio I. Contudo, quando eles analisaram os dois tipos histológicos nos estádios II-IV, a histologia de adenoescamoso foi associada com uma menor sobrevida média e geral. Bethwaite *et al.* [117] evidenciaram que a menor sobrevida, em pacientes com carcinoma adenoescamoso, foi devida ao estágio de doença, metástases linfonodais e invasão dos espaços linfo-vasculares e não pela histologia,

unicamente. Yazigi *et al.* [114] avaliaram pacientes com carcinoma adenoescamoso estágio IB (< 3cm). Eles demonstraram que o índice de metástases em linfonodos pélvicos foi de 16 %, semelhante ao índice encontrado em carcinoma escamoso [9].

Um fato importante a ser considerado quando analisamos todos os estudos, comparando carcinoma adenoescamoso com adenocarcinoma, é o fato que estes estudos foram conduzidos, na sua grande maioria, antes da era de tratamento adjuvante com radioquimioterapia concomitantes. Peters *et al.* [8] demonstraram que a diferença, em termos de prognóstico, entre adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso, desapareceu, em pacientes tratadas com radioquimioterapia adjuvante. Somente foi evidente no grupo tratado com radioterapia adjuvante. Grisar *et al* [105], comparando os mesmos subtipos histológicos, também concluíram que não havia diferença em termos de proporção de pacientes que apresentaram recorrência na pelve, após receber radioquimioterapia adjuvantes. Cirurgia radical e uso de radioquimioterapia adjuvante quando indicada, é o melhor tratamento disponível, neste momento, para oferecer para estas pacientes.

Tabela 3 Estudos comparando o prognóstico de carcinoma adenoescamoso e outros tipos histológicos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tratamento primário</b>	<b>Nº. AE</b>	<b>Estádio</b>	<b>Prognóstico Relativo a AE</b>	<b>Comparado</b>
Gallup[113]	1985	HR,RT	20	I,II,III	Pior	CE,AC
Harrinson[23]	1992	HR	45	IB,IIA	Mesmo	CE,AC
Shingleton[21]	1995	HR,QT,RT	41	All	Mesmo	CE,AC
Look[11]	1996	HR	64	IB	Pior	CE,AC
Lai[106]	1999	HR	61	IB,II	Mesmo <sup>1</sup>	CE,AC
Grisaru[105]	2001	HR	81	IA,IB	Pior <sup>2</sup>	CE,AC
Alfsen[95]	2001	All	36	All	Mesmo	AC
Smith [112]	2002	All	73	IA1,IA2	Mesmo	AC
Lea[22]	2003	HR,RT	65	IB1	Pior <sup>3</sup>	AC
Davy[93]	2003	HR,RT,QT	42	All	Mesmo <sup>2</sup>	CE,AC
Farley[107]	2003	HR,RT,QT	88	All	Mesmo (est I)	AC
Baalbergen[97]	2004	HR,RT	57	All	Mesmo	AC
Yasuda[118]	2006	HR	28	IB	Mesmo	CE,AC
Wang[96]	2006	NA	29	IB 60 %	Pior	AC

CE = Escamoso; AC = Adenocarcinoma; AE = Adenoescamoso; HR = Histerectomia Radical;

RT = Radioterapia; QT = Quimioterapia; NA = Não avaliado;

1 = Mesmo prognóstico quando foi avaliado separadamente AC e AE comparando com CE, prognóstico pior unicamente quando foi comparado AC + AE com CE.

2 = foi incluído no mesmo grupo CE e tumores de células claras.

3 = Histologia de AE foi relacionado com recorrência de doença e menor sobrevida entre AC estágio IB1 de baixo risco.

## JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos não separa adenocarcinoma de carcinoma adenoescamoso [18, 19]. Pode ser que o pior prognóstico para adenocarcinoma nestes estudos reflita o comportamento dos carcinomas adenoescamosos [11]. Estudos de pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso tratadas com cirurgia primária são raros ou de relativo pequeno número de pacientes [11, 105, 106, 118]. Alguns estudos, comparando adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso, em estádios iniciais, mostraram um pior prognóstico para tumor adenoescamoso [11, 22] e outros não [21, 23]. Além disso, o tratamento ideal para pacientes com adenocarcinoma estágio IB1 permanece controverso. O resultados de uma importante análise retrospectiva pode trazer informações úteis para um apropriado manejo de pacientes com adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso em estádios iniciais.

## **OBJETIVO**

O objetivo do nosso estudo foi determinar, com base nos fatores de risco e subsequente terapia adjuvante pós-operatória, se histologia somente é um indicador prognóstico de desfecho em pacientes com câncer de colo uterino estágio IB1, submetidas à histerectomia radical.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Eifel P J GDM, Kavanagh J J, Silva E G. Gynecologic Cancer. M D Anderson Cancer Care series 2006.
- [2] Society: AC. Cancer Facts & Figures 2007. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Atlanta; 2007.
- [3] Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet 2003;361: 2217-25.
- [4] Hoskins WJ. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Fourth Edition 2005.
- [5] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347: 1645-51.
- [6] Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine 2006;24: 5571-83.
- [7] Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997;350: 535-40.
- [8] Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18: 1606-13.
- [9] Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1989;35: 314-20.
- [10] Tinga DJ TP, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. Gynecol Oncol 1990;39: 175-180.
- [11] Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1996;63: 304-11.

- [12] Schorge JO, Lee KR, Lee SJ, Flynn CE, Goodman A, Sheets EE. Early cervical adenocarcinoma: selection criteria for radical surgery. *Obstet Gynecol* 1999;94: 386-90.
- [13] Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, Roman LD. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100: 288-93.
- [14] Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, Morrow CP. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998;68: 220-5.
- [15] Michalas S, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Giannakoulis N, Diakomanolis E. Management of early-stage cervical carcinoma by modified (Type II) radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2002;85: 415-22.
- [16] Balega J, Michael H, Hurteau J, Moore DH, Santiesteban J, Sutton GP, Look KY. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14: 104-9.
- [17] Smith HO, Tiffany MF, Qualls 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* 2000;78: 97-105.
- [18] Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59: 38-44.
- [19] Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77: 912-7.
- [20] Lee KB LJ, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16: 1569-73.
- [21] Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995;76: 1948-55.
- [22] Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91: 558-62.
- [23] Harrison TA, Sevin BU, Koechli O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, Donato DM, Nadji M. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993;50: 310-5.

- [24] Bartoli JM MG, Delannoy L, Chagnaud C, Kasbarian M. . The normal uterus on magnetic resonance imaging and variations associated with the hormonal state. *Surg Radiol Anat* 1991;13: 213-220.
- [25] Ferenczy A WT. Anatomy and Histology of the cervix. In: Kurman RK, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag; 1994: 185-201.
- [26] Levenback C CR, A.G.J. VdZ. *Clinical Lymphatic Mapping in Gynecologic Cancers*. London: Martin Dunitz Ltd 2004.
- [27] Singer AT. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82: 81-89.
- [28] DiSaia PJ CW. Invasive cervical cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6 ed: Mosby 2002: 53-113.
- [29] Lawrence WD, Abdul-Karim FW, Crum C, Fu YS. Recommendations for the reporting of surgical specimens containing uterine cervical neoplasms. *Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol* 2000;31: 1194-8.
- [30] Hatch K. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical Gynecologic Oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994: 243-283.
- [31] Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87: 46-51.
- [32] Henriksen E. Distribution of metastases in stage I carcinoma of the cervix; a study of 66 autopsied cases. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80: 919-932.
- [33] Luzzatto R BME. Contribution of the endocervical cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions. *Acta Cytol* 1996;40: 1143-1147.
- [34] Behtash N, Mousavi A, Mohit M, Modares M, Khanafshar N, Hanjani P. Simple hysterectomy in the presence of invasive cervical cancer in Iran. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 177-81.
- [35] Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70: 209-62.
- [36] Eifel PJ LC. *Cancer of The Female Lower Genital Tract*. London: Decker Inc; 2001.
- [37] Wagenaar HC, Trimpos JB, Postema S, Anastasopoulou A, van der Geest RJ, Reiber JH, Kenter GG, Peters AA, Pattynama PM. Tumor diameter and volume

assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82: 474-82.

[38] Scambia G, Ferrandina G, Distefano M, Fagotti A, Manfredi R, Zannoni GF, Mancuso S. Is there a place for a less extensive radical surgery in locally advanced cervical cancer patients? *Gynecol Oncol* 2001;83: 319-24.

[39] Smiley LM, Burke TW, Silva EG, Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Prognostic factors in stage IB squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. *Obstet Gynecol* 1991;77: 271-5.

[40] Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttill A, Lentz SE, Berek JS. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102: 612-9.

[41] Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38: 352-7.

[42] Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62: 854-70.

[43] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44: 265-72.

[44] Lichtenegger W, Anderhuber F, Ralph G. Operative anatomy and technique of radical parametrial resection in the surgical treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988;2: 841-56.

[45] Hoffman MS. Extent of radical hysterectomy: evolving emphasis. *Gynecol Oncol* 2004;94: 1-9.

[46] Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80: 3-12.

[47] Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol* 1995;59: 277-82.

[48] Yang YC, Chang CL. Modified radical hysterectomy for early Ib cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74: 241-4.

[49] Fotiou S, Tserkezoglou A, Hatzieleftheriou G, Apostolikas N. Class III vs class II radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma: a comparison of morbidity and survival. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7: 117,121.

[50] Gershenson D MW. Lymphatic Mapping of the Female Genital Tract. In: *Gynecologic Cancer - Controversies in Management*: Elsevier 2004.

- [51] Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiba T, Nishimoto H, Nishikawa Y, Nakajima T. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametrial dissection. *Gynecol Oncol* 2000;77: 155-63.
- [52] Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capelli A. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000;88: 2267-74.
- [53] Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 988-96.
- [54] Sartori E, Fallo L, La Face B, Bianchi UA, Pecorelli S. Extended radical hysterectomy in early-stage carcinoma of the uterine cervix: tailoring the radicality. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5: 143-147.
- [55] Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, Petru E, Pickel H. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2002;84: 252-7.
- [56] Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol* 2006;103: 53-7.
- [57] Hagen B, Shepherd JH, Jacobs IJ. Parametrial resection for invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10: 1-6.
- [58] Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84: 145-9.
- [59] Puente R, Guzman S, Israel E, Poblete MT. Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA? *Int J Gynecol Cancer* 2004;14: 832-40.
- [60] Jackson KS, Naik R. Pelvic floor dysfunction and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 354-63.
- [61] Ralph G, Winter R, Michelitsch L, Tamussino K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12: 27-30.
- [62] Hoffman MS, Cardosi RJ. Intraoperative measurements to determine the extent of radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2002;87: 281-6.
- [63] Girardi F, Pickel H, Winter R. Pelvic and parametrial lymph nodes in the quality control of the surgical treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993;50: 330-3.

- [64] Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34: 206-11.
- [65] Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Maneschi F, Greggi S, Mancuso S. Radical hysterectomy: a randomized study comparing two techniques for resection of the cardinal ligament. *Gynecol Oncol* 1993;50: 226-31.
- [66] Palfalvi L, Ungar L. Laterally extended parametrectomy (LEP), the technique for radical pelvic side wall dissection: Feasibility, technique and results. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: 914-7.
- [67] Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57: 3-6.
- [68] Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72: 183-6.
- [69] Girardi F, Burghardt E, Pickel H. Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55: 427-32.
- [70] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73: 177-83.
- [71] Michel G MP, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;91: 360-363.
- [72] Siu SS, Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Chung TK. Is common iliac lymph node dissection necessary in early stage cervical carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103: 58-61.
- [73] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339: 941-6.
- [74] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127: 392-9.
- [75] Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, Delpassand ES. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with

cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20: 688-93.

[76] Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80: 254-7.

[77] O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;79: 238-43.

[78] Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96: 135-8.

[79] Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P, Verheijen RH. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90: 290-6.

[80] Fleisch MC, Hatch KD. Laparoscopic assisted parametrectomy/upper vaginectomy (LPUV)-technique, applications and results. *Gynecol Oncol* 2005;98: 420-6.

[81] Nag S CC, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 33-48.

[82] Whitney CW SW, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17: 1339-1348.

[83] Eifel PJ. Concurrent chemotherapy and radiation: a major advance for women with cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 1334-5.

[84] Bader AA, Winter R, Moifar F, Petru E, Pristauz G, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF. Is intraoperative frozen section analysis of pelvic lymph nodes accurate after neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2006;103: 106-12.

[85] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 1137-43.

[86] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340: 1154-61.

- [87] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 1144-53.
- [88] Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23: 4626-33.
- [89] Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987;69: 382-5.
- [90] Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM, Jr., Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30: 381-7.
- [91] Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1998;75: 536-45.
- [92] Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *Cmaj* 2001;164: 1151-2.
- [93] Davy ML, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 2003;101: 38-45.
- [94] Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* 1959;12: 384-8.
- [95] Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92: 2471-83.
- [96] Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV, Jr., Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103: 541-6.
- [97] Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;92: 262-7.
- [98] van Aspert-van Erp AJ, Smedts FM, Vooijs GP. Severe cervical glandular cell lesions and severe cervical combined lesions: predictive value of the papanicolaou smear. *Cancer* 2004;102: 210-7.

- [99] Matthews CM, Burke TW, Tornos C, Eifel PJ, Atkinson EN, Stringer CA, Morris M, Silva EG. Stage I cervical adenocarcinoma: prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol Oncol* 1993;49: 19-23.
- [100] Thomas DB, Ray RM. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception* 1995;52: 307-12.
- [101] Yamakawa Y, Forslund O, Teshima H, Hasumi K, Kitagawa T, Hansson BG. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix detected by polymerase chain reaction (PCR). *Gynecol Oncol* 1994;53: 190-5.
- [102] Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991;41: 199-205.
- [103] Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999;73: 42-6.
- [104] Covens A, Kirby J, Shaw P, Chapman W, Franseen E. Prognostic factors for relapse and pelvic lymph node metastases in early stage I adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999;74: 423-7.
- [105] Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer* 2001;92: 2999-3004.
- [106] Lai CH, Hsueh S, Hong JH, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, Lin JD. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999;9: 28-36.
- [107] Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97: 2196-202.
- [108] Steren A, Nguyen HN, Averette HE, Estape R, Angioli R, Donato DM, Penalver MA, Sevin BU. Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience. *Gynecol Oncol* 1993;48: 355-9.
- [109] Drescher CW, Hopkins MP, Roberts JA. Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33: 340-3.
- [110] Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Burke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996;88: 82-6.

- [111] Poynor EA, Marshall D, Sonoda Y, Slomovitz BM, Barakat RR, Soslow RA. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 960-5.
- [112] Smith HO, Qualls CR, Romero AA, Webb JC, Dorin MH, Padilla LA, Key CR. Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix? *Gynecol Oncol* 2002;85: 229-41.
- [113] Gallup DG, Harper RH, Stock RJ. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;65: 416-22.
- [114] Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, Choi DJ, Nguyen PD, Risser R. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 1990;75: 1012-5.
- [115] Tabata T, Takeshima N, Tanaka N, Hirai Y, Hasumi K. Clinical value of tumor markers for early detection of recurrence in patients with cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. *Tumour Biol* 2000;21: 375-80.
- [116] Lane G, Tay J. Port-site metastasis following laparoscopic lymphadenectomy for adenosquamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999;74: 130-3.
- [117] Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, Robson B, Duncan G, Lamb D. The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99: 745-50.
- [118] Yasuda S, Kojima A, Maeno Y, Oki N, Miyahara Y, Sudo T, Takekida S, Yamaguchi S, Nishimura R. Poor prognosis of patients with stage Ib1 adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix with pelvic lymphnode metastasis. *Kobe J Med Sci* 2006;52: 9-15.

**ARTIGO EM INGLÊS ACEITO PARA PUBLICAÇÃO**

**Adenosquamous Carcinoma versus Adenocarcinoma in Early-Stage Cervical Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy: An Outcomes Analysis**

Ricardo dos Reis, MD<sup>1</sup> , Michael Frumovitz, MD<sup>2</sup> , Michael R. Milam, MD<sup>2</sup> , Edison Capp, MD<sup>1</sup> , Charlotte C. Sun, DrPH<sup>2</sup>, Robert L. Coleman, MD<sup>2</sup>, Pedro T. Ramirez, MD<sup>2,3</sup>

From the <sup>1</sup>Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Gynecologic Oncology Service, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Brazil; and <sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

<sup>3</sup>Corresponding Author: Pedro T. Ramirez, MD, Department of Gynecologic Oncology, Unit 1362, M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030. Phone: (713) 745-5498; Fax: (713) 792-7586; e-mail: peramire@mdanderson.org.

Running title: Adenosquamous vs. Adenocarcinoma in Early Stage Cervical Cancer.

**Precis**

In this study comparing patients with adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in early-stage cervical cancer, histology alone is not predictive of prognosis.

## **Abstract**

*Objective.* To evaluate whether histology (adenocarcinoma vs. adenosquamous carcinoma) is an independent prognostic indicator in patients with stage IB1 cervical cancer after radical hysterectomy.

*Methods.* All patients with adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma who underwent radical hysterectomy between October 1990 and December 2006 at The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center were evaluated. Clinico-pathological data collected included age, disease stage, tumor grade, lymph node status, parametrial involvement, depth of invasion, evidence of lymph-vascular space invasion (LVSI), and adjuvant therapy. Patients were categorized as having “low-risk” or “high-risk” disease depending on the final pathologic findings.

*Results.* We identified 126 patients with stage IB1 adenosquamous (n=29) or adenocarcinoma (n=97) cervical cancer. The median follow-up was 79 months (range 1.7-184.6). The median age was 40.3 years for patients with adenocarcinoma and 35.2 years for patients with adenosquamous carcinoma ( $P = 0.88$ ). Grade III histology and LVSI were more common in patients with adenosquamous tumors than in patients with adenocarcinoma (85% vs. 16%;  $P < 0.01$  and 56.5% vs. 32.8%;  $P=0.04$ ). Histology was not associated with lymph node or parametrial involvement. There was no difference in recurrence rates between the two histologic groups, but the time to recurrence was shorter for patients with adenosquamous carcinoma (7.9 months vs. 15 months;  $P = 0.01$ ). There was no difference between cell types with regards to recurrence and recurrence-free survival rates in the low- and high-risk groups.

*Conclusion.* We found no evidence that histologic subtype affects outcome; however, the median time to recurrence was shorter in patients with adenosquamous carcinoma.

Our study suggests that in patients with stage IB1 adenosquamous carcinoma or adenocarcinoma, the presence of high-risk features is more important than histologic subtype.

Keywords: adenosquamous, adenocarcinoma, cervical cancer

## Introduction

In the United States, cervical cancer is the third most common gynecological malignancy. In 2007, it is estimated that 11,150 women will be diagnosed with cervical carcinoma and approximately 3,670 will die of this disease [1]. Worldwide, cervical cancer is the most common cause of cancer death and years of life lost owing to cancer [2]. For early-stage carcinoma of the cervix, radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy and radiotherapy, often with concurrent chemotherapy, are the main treatment options. Poor prognostic factors for early-stage cervical cancer include pelvic lymph node metastasis, parametrial involvement, positive surgical margins, large tumor diameter, deep stromal invasion, and the presence of tumor in the capillary lymphatic spaces [3].

The incidence of cervical adenocarcinoma is increasing, and this disease subtype currently accounts for approximately 24% of all cervical cancers diagnosed in the United States each year [4]. At this time it is not clear whether histologic subtypes influence prognosis in patients with stage I cervical cancer. Several studies have suggested that early-stage cervical adenocarcinoma has a poorer prognosis than squamous carcinoma [5, 6]; however, other reports have found no difference in outcomes between the two histologic subtypes [7, 8]. Another histologic subtype thought to be associated with poor prognosis is adenosquamous carcinoma, which is composed of admixed malignant glandular and squamous invasive elements. Some studies have suggested that adenosquamous carcinoma has a poorer prognosis than adenocarcinoma [9, 10], whereas other authors did not find a difference in prognosis between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma [7, 11]. A number of studies have additionally analyzed outcomes in

patients with early-stage cervical cancer based on histology alone [7, 9, 11-14]. Potential limitations of these studies have included small cohorts of patients, heterogeneous surgical and postoperative treatments, and patient accrual during the time when chemotherapy and radiation therapy were not used routinely. In addition, many of these studies did not make a distinction between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma [5, 6, 15]. The optimal treatment of patients with stage IB1 cervical adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma remains a topic of debate.

The objective of our study was to determine, on the basis of risk factors and subsequent adjuvant therapy following radical hysterectomy, whether histology alone is a prognostic indicator of outcome in patients with stage IB1 cervical cancer who undergo radical hysterectomy.

### **Materials and Methods**

Institutional Review Board approval was obtained from The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Office of Protocol Research. Medical records of patients who underwent radical hysterectomy and bilateral pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy between October 1990 and December 2006 for invasive cervical cancer (stage IB1) were retrospectively reviewed to obtain patient demographics, surgical-pathologic data, and clinical outcomes. All patients were clinically staged using the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system for cervical cancer [16]. Exclusion criteria included cervical histologic subtypes other than adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma,

disease stage other than IB1, and uterine cancer. Patients presenting with early-stage cervical carcinoma to The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center routinely undergo a pretreatment staging evaluation, which includes a physical examination and chest radiography. At The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, only patients with cervical tumors  $\leq 4$  cm are considered candidates for radical hysterectomy. Patients with tumors larger than 4 cm or with evidence of pelvic lymph node metastasis on preoperative examination are usually treated with primary radiotherapy or chemoradiation, as are patients who are considered poor surgical candidates on the basis of extreme obesity or preexisting medical conditions. Radical hysterectomy is aborted if frozen section analysis reveals lymph node metastasis or if there is evidence of intraperitoneal disease. Adjuvant pelvic radiotherapy or chemoradiation was given at the discretion of a multidisciplinary conference but, in general, was prescribed for the following indications: positive pelvic lymph nodes, parametrial invasion, positive and/or close parametrial or vaginal margins, and outer one-third cervical stromal invasion with lymph-vascular space invasion (LVSI).

Pathologists specializing in gynecologic malignancies at The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center reviewed all outside diagnostic pathology slides prior to surgical treatment. The surgical-pathologic factors evaluated in this study included confirmation of cell type, grade, tumor depth of invasion, presence of LVSI, presence of nodal metastases (pelvic, paraaortic, parametrial), and surgical margin status. Those tumors categorized as adenosquamous showed both invasive adenocarcinoma and squamous elements. Patients were retrospectively divided into low-risk and high-risk groups on the basis of surgical-pathologic features. High-risk

factors in our study were based on those used to determine eligibility for Gynecologic Oncology Group studies 92 [17] and 109 [18] and included at least one of the following pathologic factors: pelvic lymph node metastasis, parametrial involvement, positive surgical margins, and outer one-third stromal invasion with presence of tumor in the capillary lymphatic spaces (Table 1). We excluded tumor size as a risk factor because only 50% of our patients had tumor size documented in their final pathology analysis.

Follow-up data were obtained from clinic visits and correspondence with patients and their physicians. One or two weeks after surgery, the patient had a postoperative visit with review of the pathology report and voiding trial. After that, patients were seen at 3-month intervals during the first year, every 4 months for the second year, and at 6-month intervals during years 3-5. Pelvic examinations and Pap tests were done at each follow-up visit. Patients who were no longer being followed by The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center were contacted annually by the institution's Department of Epidemiology to obtain information about cancer status and general medical problems; this information was recorded in each patient's medical record. In the survival analysis, we included only patients diagnosed on or before December 2004 to allow at least two years of follow-up. Eighty-nine percent of cervical cancer recurrences after radical hysterectomy occur in the first two years [19].

Statistical analysis was performed using independent-sample *t* tests and Mann-Whitney tests to compare groups for continuous variables. Log rank tests were performed to compare survival curves. For categorical variables, the chi square test was used to compare the proportions between groups, and Fisher's

exact test was used when appropriate. Time to recurrence was defined as the date from primary surgery to the date that physical or radiological evidence of disease recurrence was noted in the medical record. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ . All  $P$ -values were 2-sided.

## **Results**

We identified 481 patients who underwent a radical hysterectomy and pelvic/paraortic lymphadenectomy. Of those, 126 (26%) had stage IB1 glandular cervical tumors treated between October 1990 and December 2006. Ninety-seven patients (77%) were diagnosed with adenocarcinoma and 29 patients (23%) were diagnosed with adenosquamous carcinoma. There was no significant difference in the median ages of patients with adenocarcinoma (40.3 years; range, 24.4-73.1) and patients with adenosquamous carcinoma (35.2 years; range, 26-65.6) ( $P = 0.88$ ). One hundred patients (80%) were Caucasian, 20 (16%) Hispanic, 3 (2.4%) Asian, 2 (1.6%) African American, and 1 was missing this information. There was a significant difference between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in the evidence of visible lesions on physical examination. A visible lesion was noted in 65.5% of patients (19/29) with adenosquamous carcinoma versus only 41.7% of patients (40/97) with adenocarcinoma ( $P < 0.01$ ). Ninety (71.4%) of 126 patients had grade of histology determined in pathology analysis. Patients with adenosquamous histology had a higher percentage of poorly differentiated tumors. In the adenosquamous group, 22 patients (85%) were diagnosed with grade 3 tumors, whereas only 10 patients (16%) with adenocarcinoma had poorly differentiated tumors ( $P < 0.01$ ). Eighty-four (67%) of 126 patients had LVSI documented on the

final pathology report. Patients with adenosquamous tumors also demonstrated a higher percentage of LVSI: 13 patients (56.5%) with adenosquamous carcinoma had evidence of LVSI versus 20 patients (32.8%) with adenocarcinoma ( $P = 0.04$ ). There was no difference between the percentage of patients in each histologic group who had positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement. Eighty-eight patients (91%) with adenocarcinoma and 23 patients (79%) with adenosquamous carcinoma were categorized as having low-risk disease. Nine patients (9%) with adenocarcinoma and 6 patients (21%) with adenosquamous carcinoma were categorized as having high-risk disease ( $P = 0.09$ ) (Table 2).

A total of 19 patients (15.3%) underwent adjuvant treatment, 13 patients (13.4%) with adenocarcinoma and 6 patients (22.2%) with adenosquamous carcinoma. Twelve of these patients (63%) received chemoradiation and 7 patients (37%) received only radiotherapy. There was no difference in the percentage of patients in each histologic group that underwent chemoradiation (adenocarcinoma = 61.5% vs. adenosquamous = 66.6%) or radiotherapy (adenocarcinoma = 38.5% vs. adenosquamous = 33.4%) ( $P = 0.51$ ) (Table 2).

In order to allow for sufficient follow-up time, we only included patients who were diagnosed prior to December 2004 when evaluating recurrence rates. One hundred and eight patients (85.7%) were diagnosed prior to December 2004; 83 patients (77%) with adenocarcinoma and 25 patients (23%) with adenosquamous carcinoma. The median follow-up for these patients was 79 months (range, 1.7-184.6). During this time, we observed no difference between cell types in the proportion of patients who experienced recurrent disease. There were 8 patients (9.6%) with adenocarcinoma and 3 patients (12%) with adenosquamous carcinoma

who developed recurrent disease ( $P = 0.71$ ). The most common sites of recurrence in patients with adenocarcinoma were the vaginal apex, lung, liver, and paraaortic nodes, whereas in patients with adenosquamous carcinoma the most common sites were the pelvis, liver, paraaortic nodes, and supraclavicular lymph nodes (Table 3).

For the 11 patients who had recurrent disease, the median time to recurrence was 13.6 months (range, 4.4 – 45.7). The median time to recurrence in patients with adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma was 7.9 months (range, 4.4 – 10.7) and 15.0 months (range, 11.3 – 45.7), respectively. This difference was statistically significant ( $P = 0.01$ ) (Table 4). The mean duration of recurrence-free survival in patients with adenocarcinoma was 165 months (95% CI, 153.5-176.7), compared with 146 months (95% CI, 119.3-173) in patients with adenosquamous carcinoma. Cell type was not found to be significantly related to recurrence-free survival ( $P = 0.09$ ; Fig. 1).

One-hundred-six of 108 patients (98.1%) had documentation of adjuvant treatment. Seventy-two patients (86.7%) with adenocarcinoma and 19 patients (82.6%) with adenosquamous carcinoma did not undergo adjuvant treatment. Of those patients, two (10.5%) with adenosquamous carcinoma and 6 (8.3%) with adenocarcinoma had recurrences, and there was no statistically significant difference in recurrence rates ( $P = 0.67$ ) (Table 4).

Eleven patients (13.3%) with adenocarcinoma and 4 patients (17.4%) with adenosquamous carcinoma received adjuvant treatment. One patient (25%) with adenosquamous carcinoma and 2 patients (18%) with adenocarcinoma had recurrences, with no statistically significant difference in recurrence rates ( $P = 1.0$ ) (Table 4).

Initially, we analyzed data from patients with adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma in a single group, defined as stage IB1 glandular cervical tumors. These patients were then divided into low-risk (88.8%) and high-risk (11.2%) groups. We found that patients in the high-risk group were more likely to have disease recurrence than patients in the low-risk group. Four patients (33%) in the high-risk group and 7 patients (7%) in the low-risk group had recurrence ( $P = 0.01$ ).

We then divided the low-risk and high-risk groups by histologic subtype, as defined in Table 1. Seventy-six patients (91.5%) with adenocarcinoma and 20 patients (80%) with adenosquamous carcinoma were categorized as low risk. There was no difference in recurrence rates between low-risk adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas: 5 patients (6.5%) with adenocarcinoma and 2 patients (10%) with adenosquamous carcinoma developed recurrent disease ( $P = 0.63$ ) (Table 4).

Seven patients (8.5%) with adenocarcinoma and 5 patients (20%) with adenosquamous carcinoma were classified as having high-risk disease. Three patients (42.8%) with adenocarcinoma and 1 patient (20%) with adenosquamous carcinoma developed recurrent disease. This difference did not reach statistical significance ( $P = 0.57$ ) (Table 4).

## **Discussion**

Our study demonstrates that histology alone is not a prognostic indicator of outcome in patients with stage IB1 cervical cancer. Even after stratifying patients

into low-risk and high-risk groups, we did not find evidence of a difference in prognosis between these two glandular cervical tumors. Also, we found no difference in recurrence rates between the two histologic subtypes regardless of whether the patients underwent treatment beyond radical hysterectomy.

A number of other studies evaluating histology alone as an indicator of prognosis in patients with early-stage cervical cancer also did not find a difference in prognosis between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma [7, 11, 20, 21]. Harrison *et al.* [11] compared patients with stage IB and IIA adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma, and squamous carcinoma who underwent radical hysterectomy and found no difference in the rates of lymph node metastasis, recurrence, and overall or disease-free survival among the three groups. In that study, however, squamous carcinoma was included in the analysis and there was no direct comparison between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. Also, patient accrual occurred during a time when adjuvant chemotherapy and radiation therapy were not used routinely.

Lai *et al.* [12] compared adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma versus squamous carcinoma. The median time to recurrence and pattern of recurrence by histologic type were not significantly different among the groups. In that study, they also evaluated both stage IB1 and II cancers, there was no isolated comparison between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma, and there was a group of patients that received only chemotherapy as adjuvant treatment.

Shingleton *et al.* [7] evaluated patients with stage I-IV cervical adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma, or squamous carcinoma. The authors found that in patients with clinical stage IB disease, histologic type had no significant

effect on survival. In that study, there was a direct comparison between patients with adenocarcinoma and those with adenosquamous carcinoma.

Look *et al.* [10] previously published a series comparing patients with squamous carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma. The results from that study showed that in an outcome analysis, patients with adenosquamous carcinoma had a worse prognosis than patients with either of the other two cell types. However, one could argue that there were a number of predisposing factors in that study leading to the inferior outcomes in patients with adenosquamous carcinoma. These include the fact that there were a larger percentage of patients (74%) with gross lesions in the adenosquamous group as opposed to the adenocarcinoma group (61%), there were more patients with LVSI in the adenosquamous group versus the adenocarcinoma group (48% versus 27%, respectively), and there were more patients with favorable tumor grade in the adenocarcinoma group than in the adenosquamous group (42% versus 14%, respectively). In addition, in that study there is no documentation of relevant parameters that could affect patient outcome, such as the number of patients undergoing pelvic lymphadenectomy, the median number of lymph nodes retrieved, patient compliance with radiotherapy, and timing to initiation of radiotherapy. Also, in most patients, adjuvant treatment was given at the discretion of the individual investigator. Finally, in that study, all patients undergoing adjuvant treatment received radiation alone rather than the more standard and current treatment of combination chemotherapy and radiation.

In our study, patients with adenosquamous histology had a higher percentage of poorly differentiated tumors compared to those with adenocarcinoma. Wang *et al.*

[13] reviewed the histopathologic characterization of 154 glandular tumors. Comparisons between adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma revealed statistically significant differences in grade between these two tumors. Adenosquamous carcinomas were classified as grade II/III in 79% of patients, whereas 80% of patients with adenocarcinomas had grade I tumors. Also, Farley *et al.* [22] found that patients with adenosquamous carcinoma had a greater percentage of poorly differentiated tumors: 66% of adenosquamous carcinomas were grade 3, whereas only 26% of adenocarcinoma tumors were poorly differentiated ( $P<0.001$ ).

Various authors have found that LVSI is a high-risk surgical-pathologic factor in cervical cancer [10, 23]. In our study, patients with adenosquamous carcinoma had more LVSI (56.5% of patients versus only 32.8% of patients with adenocarcinoma). In the current study, there was no significant difference in positive pelvic lymph nodes between patients with adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma. Harrison *et al.* [11] compared patients with stage IB/IIA adenosquamous carcinoma, adenocarcinoma, and squamous carcinoma undergoing radical hysterectomy and found no difference in the rate of lymph node metastasis among the three groups. Farley *et al.* [22] also found that there was no difference between the percentages of patients with positive lymph nodes between those with adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma.

Lea *et al.* [9] stratified patients into low-risk and high-risk groups and showed that adenosquamous histology was the only independent prognostic factor in patients with low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma, although in that study adjuvant therapy was not specified and some patients were treated with primary

radiotherapy alone. When we included patients with adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in the same group and classified them into low-risk and high-risk groups, we found that patients in the high-risk group were more likely to have disease recurrence than patients in the low-risk group.

We also stratified each histologic type into a low-risk and high-risk group. In both low-risk and high-risk glandular cervical tumors, we did not find a significant difference in recurrence rates between patients with adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma. It appears that when clinical decisions are made, high-risk features are more important than histology alone.

Our study represents a single institution's 16-year experience with stage IB1 patients with glandular cervical cancer. We recognize the limitations of the study, such as its retrospective nature, the small cohort of patients, the lack of consistent postoperative therapy regimens, and the inability to gather all pertinent pathology information for all patients entered in the study.

In conclusion, histology alone is not a prognostic indicator of outcome in patients with stage IB1 cervical cancer treated by radical hysterectomy. Adenosquamous carcinoma alone does not indicate a worse outcome given comparable risk factors; however, patients with adenosquamous carcinoma who have recurrent disease appear to have a shorter time to recurrence. Our study suggests that in patients with stage IB1 adenosquamous carcinoma or adenocarcinoma, the presence of high-risk features is more important than histologic subtype in the decision of whether to initiate adjuvant treatment.

## **References**

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Atlanta; 2007.
- [2] Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361:2217-25.
- [3] Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989;35:314-20.
- [4] Smith HO, Tiffany MF, Qualls 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* 2000;78:97-105.
- [5] Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77:912-7.
- [6] Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:38-44.
- [7] Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995;76:1948-55.
- [8] Lee KB, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1569-73.

- [9] Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:558-62.
- [10] Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63:304-11.
- [11] Harrison TA, Sevin BU, Koechli O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, Donato DM, Nadji M. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993;50:310-5.
- [12] Lai CH, Hsueh S, Hong JH, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, Lin JD. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:28-36.
- [13] Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV, Jr., Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103:541-6.
- [14] Yasuda S, Kojima A, Maeno Y, Oki N, Miyahara Y, Sudo T, Takekida S, Yamaguchi S, Nishimura R. Poor prognosis of patients with stage Ib1 adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix with pelvic lymphnode metastasis. *Kobe J Med Sci* 2006;52:9-15.
- [15] Drescher CW, Hopkins MP, Roberts JA. Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:340-3.

- [16] Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-62.
- [17] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83.
- [18] Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
- [19] Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM, Jr., Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-7.
- [20] Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;92:262-7.
- [21] Davy ML, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 2003;101:38-45.
- [22] Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:2196-202.

[23] Schorge JO, Lee KR, Lee SJ, Flynn CE, Goodman A, Sheets EE. Early cervical adenocarcinoma: selection criteria for radical surgery. *Obstet Gynecol* 1999;94:386-90.

### **Acknowledgements**

This study was partly supported by Coordenacao de Aperfeicoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Ministerio da Educação, Brasília, Brazil.

[

**Table 1.** Criteria for low-risk and high-risk categories in 126 patients

<b>Criteria</b>	<b>No. of patients</b>
<b>High-risk patients*</b>	<b>15</b>
LVSI + OTSI	7
Positive PLN	10
Parametrial spread	6
Positive margins	2
<b>Low-risk patients</b>	<b>111</b>

\*Some patients had more than one high-risk factor.

LVSI = lymph-vascular space involvement; OTSI = outer one-third stromal invasion;

PLN = pelvic lymph node.

**Table 2.** Distribution of clinico-pathologic characteristics and adjuvant treatment by histology (n=126)

<b>Characteristics</b>	<b>Adenocarcinoma n (%)</b>	<b>Adenosquamous n (%)</b>	<b>P Value</b>
<b>Total number</b>	97 (77%)	29 (23%)	-
<b>Age</b>			
Median	40.3	35.2	0.88
Range	(24.4-73.1)	(26.0-65.6)	
<b>Visible lesion</b>	40 (41.7%)	19 (65.5%)	< 0.01
<b>DSI by third</b>			
Inner	33 (60%)	10 (58.8%)	0.63
Middle	14 (25.5%)	3 (17.6%)	
Outer	8 (14.5%)	4 (23.5%)	
<b>Grade histology</b>			
I	20 (31.3%)	0	< 0.01
II	34 (53.1%)	4 (15.4%)	
III	10 (15.6%)	22 (84.6%)	
<b>LVSI</b>	20 (32.8%)	13 (56.5%)	0.04
<b>Positive pelvic lymph node</b>	6 (6.2%)	4 (13.8%)	0.23
<b>Parametrial involvement</b>	4 (4.1%)	2 (6.9%)	0.62
<b>Positive margins</b>	1 (1%)	1 (3.4%)	0.40
<b>Low-risk</b>	88 (91%)	23 (79%)	0.09
<b>High-risk</b>	9 (9%)	6 (21%)	0.09
<b>Adjuvant treatment</b>	13 (13.4%)	6 (22.2%)	
Chemoradiation	8 (61.5%)	4 (66.6%)	0.51
Radiotherapy	5 (38.5%)	2 (33.4%)	

DSI = depth stromal invasion; LVSI = lympho-vascular space involvement.

**Table 3.** Clinical features of the patients with tumor recurrence (n=11)

Case	HX	Age	Grade	LVSI	PI	PLN	RS	Outcomes
1	AC	34	3	Pos	Neg	Pos	Bone	Recurred at 13 mos Died at 21 mos
2	AC	39	2	Pos	Neg	Neg	Lung	Recurred at 38 mos Died at 105 mos
3	AC	39	2	Pos	Neg	Neg	Pelvis Brain	Recurred at 11 mos Died at 39 mos
4	AC	31	2	Pos	Neg	Neg	Pelvis PALN	Recurred at 13 mos Alive at 65 mos
5	AC	36	2	Pos	Neg	Neg	Lung	Recurred at 45 mos Alive at 50 mos
6	AC	47	2	Neg	Neg	Neg	Pelvis Lung	Recurred at 16 mos Died at 40 mos
7	AC	54	--	--	Neg	Neg	Lung	Recurred at 36 mos Alive at 76 mos
8	AC	50	3	Pos	Neg	Pos	Liver PALN	Recurred at 13 mos Died at 23 mos
9	AS	27	3	Neg	Neg	Neg	Pelvis	Recurred at 10 mos Died at 25 mos
10	AS	36	3	Neg	Neg	Neg	Pelvis Liver	Recurred at 4 mos Died at 16 mos
11	AS	56	3	Pos	Pos	Pos	PALN Supraclav.	Recurred at 7 mos Died at 17 mos

HX = histology; AC = adenocarcinoma; AS= adenosquamous;

LVSI = lympho-vascular space involvement; PI = parametrial involvement;

PLN = pelvic lymph nodes; RS = recurrence site; PALN = paraaortic lymph nodes;  
mos = months.

**Table 4.** Outcomes analysis by histology, treatment, and risk groups (patients treated until December 2004) (n=108).

<b>Characteristics</b>	<b>Adenocarcinoma <i>n</i> (%)</b>	<b>Adenosquamous <i>n</i> (%)</b>	<b><i>P</i> Value</b>
<b>Total Number</b>	83 (77%)	25 (23%)	
<b>Recurrence (all group)</b>	8 (9.6%)	3 (12%)	0.71
<b>Time of recurrence</b>			
Median (months)	15	7.9	
Range	(11.3-45.7)	(4.4-10.7)	0.01
<b>Recurrence-free survival</b>			
Mean	165	146	
Range	(153.5-176.7)	(119.3-173)	0.09
<b>No adjuvant treatment</b>	72 (86.7%)	19 (82.6%)*	
Recurrence	6 (8.3%)	2 (10.5%)	0.67
<b>Adjuvant treatment</b>	11 (13.3%)	4 (17.4%)	
Recurrence	2 (18%)	1 (25%)	1.0
<b>Low-risk group</b>	76 (91.5%)	20 (80%)	
Recurrence	5 (6.5%)	2 (10%)	0.63
<b>High-risk group</b>	7 (8.5%)	5 (20%)	
Recurrence	3 (42.8%)	1 (20%)	0.57

\* Two missing data

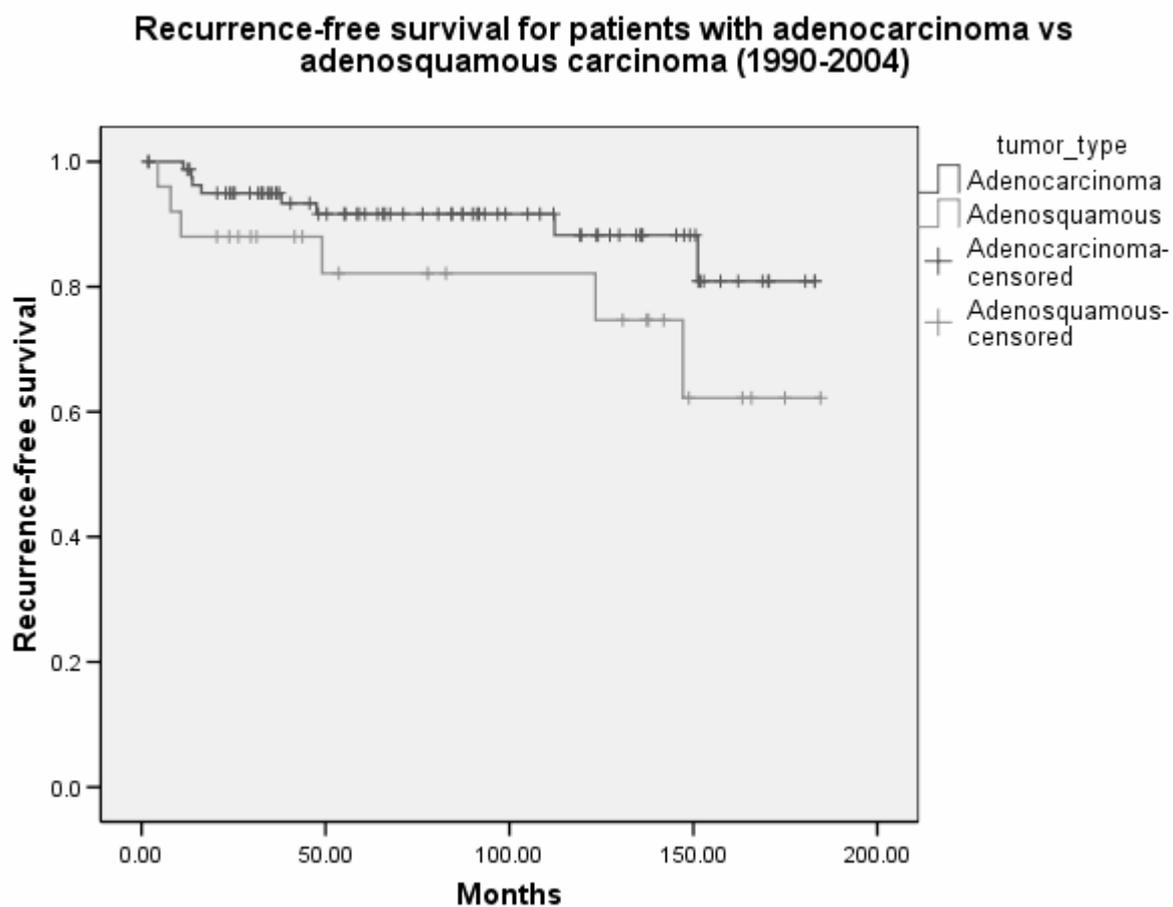


Figure 1. Recurrence-free survival for patients with adenocarcinoma vs. adenosquamous carcinoma  $P = 0.09$  (1990-2004).