

Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de patologia de carcinomas do colo do útero primários. As amostras incluem excisões com ansa/em cone, traquelectomias, hysterectomias simples e radicais e exenterações. O conjunto de dados aplica-se apenas a neoplasias epiteliais e não se aplica a amostras de biopsia pequenas.

Nota 1 — Tratamento anterior (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A quimioterapia, a quimiorradiação e a radioterapia prévias podem alterar significativamente o tamanho original do tumor. Os doentes com cancro do colo do útero nos estádios clínicos IB2 e IIB são normalmente tratados com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradiação, à qual se segue, em algumas instituições, a hysterectomia.¹⁻⁶ Os estudos demonstraram que o tumor do colo do útero desaparece totalmente na maioria dos casos, com apenas um terço das amostras de hysterectomia a conterem tumor residual após quimiorradiação neoadjuvante. A quimioterapia, a quimiorradiação ou a radioterapia podem também originar alterações histológicas que não estavam presentes no tumor não tratado, como células tumorais gigantes multinucleadas e núcleos degenerados. Os carcinomas metastáticos podem mimetizar tumores malignos do colo do útero primários, pelo que o conhecimento da história de cancro do doente é importante para os exames de diagnóstico (exames imuno-histoquímicos ou moleculares) de um tumor maligno do colo do útero recém-descoberto. Por último, os achados histológicos (tamanho do tumor, tipo histológico, grau e, por vezes, outros parâmetros) numa amostra obtida por excisão com ansa ou em cone do colo do útero podem ser importantes para o estadiamento e a classificação final do tumor numa amostra de hysterectomia. Em doentes com excisão com ansa anterior, é necessário ter o tamanho do tumor na ansa original em consideração ao determinar o tamanho global do tumor (ver secção em **DIMENSÕES DO TUMOR**).¹⁻⁶

 [Retroceder](#)

Nota 2 — Amostra(s) submetida(s) (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O tipo de procedimento operatório realizado, tal como uma hysterectomia simples ou radical, é definido pelo cirurgião. Uma traquelectomia ou hysterectomia radicais incluem parametrectomia com ressecção dos tecidos com gânglios parauterinos. Embora a natureza da(s) amostra(s) submetida(s) para avaliação patológica possa ser habitualmente deduzida do procedimento, em alguns casos o tecido submetido pode estar incompleto ou incluir mais componentes do que o esperado e, por conseguinte, a especificação das estruturas anatómicas incluídas na(s) amostra(s) fornece informações complementares e confirmação da ressecção e submissão da totalidade do(s) órgão(s).

Os oncologistas ginecológicos dividem normalmente os gânglios linfáticos em subgrupos anatómicos, facto que deve ser documentado no relatório.

 [Retroceder](#)

Nota 3 — Dimensões das amostras (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

As amostras do colo do útero incluem excisão com ansa/em cone, histerectomias simples e radicais, traquelectomias simples e radicais e exenterações pélvicas. O colo do útero é uma estrutura cilíndrica o que, tendo em conta os diversos procedimentos cirúrgicos que são realizados para o remover, significa que uma abordagem convencional para medição do tamanho do colo do útero em 3 dimensões é difícil de aplicar. A medição é ainda mais complicada pelas diferenças na forma como fixam e examinam as amostras macroscopicamente em diferentes laboratórios. Em excisões com ansa/em cone e traquelectomias, o diâmetro do ectocérvix (duas dimensões) e a profundidade (espessura) da amostra devem ser registados em milímetros (mm). A métrica deve ser exata e reprodutível, uma vez que pode ser importante para fins de documentação, diagnóstico e prognóstico e para a tomada de decisões a nível terapêutico.

Os comprimentos craniocaudal mínimo e máximo da cúpula vaginal, quando presente, devem ser medidos em milímetros. Caso tenha sido realizada uma parametrectomia, a medição da parte lateral do útero ao bordo lateral de cada paramétrio não esticado (extensão lateral) deve ser registada em milímetros. O paramétrio dissecado cirurgicamente (parametrectomia formal) não faz parte de uma amostra de histerectomia simples. Em cortes de tecido do colo do útero de uma histerectomia simples podem estar incluídos fragmentos de tecidos moles paracervicais/parametriaes. Alguns patologistas podem submeter estes tecidos como excisões paracervicais/parametriaes. Apesar de o tecido paracervical/parametrial estar presente, não significa que seja uma parametrectomia formal.

 **Retroceder**

Nota 4 — Aspeto macroscópico do(s) tumor(es) (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação do aspeto macroscópico dos tumores do colo do útero permite a correlação com a avaliação clínica e radiológica do tumor. Os cancros do colo do útero clinicamente visíveis estão, por definição, pelo menos no estágio FIGO IB1.⁷

Os carcinomas exofíticos/polipoides podem ter um padrão de crescimento que origine muito pouca ou mesmo nenhuma invasão do estroma subjacente e os tumores ulcerados podem suplantam total ou predominantemente o epitélio de superfície. Em ambas as circunstâncias, pode ser necessário medir a “espessura” em vez da “profundidade da invasão” do tumor e é útil documentar o aspeto macroscópico para fornecer contexto e explicação para a utilização das medidas alternativas. Em tumores circunferenciais grandes, existe um risco de sobrestimar a extensão horizontal máxima do tumor (ver secção em **DIMENSÕES DO TUMOR**). Tumores do colo do útero volumosos (≥ 4 cm) e em forma de barril tiveram sobrevivências global e livre de doença significativamente piores num estudo, mas tumores do colo do útero exofíticos volumosos tiveram as mesmas sobrevivências global e livre de doença que tumores do colo do útero não volumosos.⁸

O aspeto macroscópico do tumor influencia a colheita de amostras tumorais. Nos casos em que não existe tumor macroscopicamente visível, quer devido a intervenção cirúrgica anterior ou a terapêutica anterior, devem ser colhidos blocos de todo o colo do útero. Nos casos com um tumor grande visível, não é necessário colher blocos de todo o tumor, mas, em vez disso, selecionar cuidadosamente blocos que assegurem a amostragem representativa do tumor, a avaliação exata das margens e da extensão do tumor. Os blocos devem ser colhidos de forma a incluir a(s) margem(ns) mais próxima(s) e mostrar a profundidade máxima da invasão do estroma. Em departamentos onde existam instalações para processamento de blocos de tamanho acima do

normal, é possível obter uma boa visão geral do tumor e das margens de ressecção. Em departamentos onde estas instalações não estejam disponíveis, pode ser necessário subdividir blocos grandes; nesses casos, a relação entre os blocos deve ser documentada de forma clara.

↑ Retroceder

Nota 5 — Local macroscópico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

É necessário documentar a localização macroscópica dos tumores do colo do útero em todas as amostras de ressecção, incluindo amostras de hysterectomias e traquelectomias. Além do fornecimento das dimensões do tumor (ver secção em **DIMENSÕES DO TUMOR** abaixo) e da proximidade do tumor às margens de ressecção cirúrgicas, devem ser documentadas a relação com as estruturas anatómicas locais, como a cúpula vaginal, o tecido parametrial ressecado (se presente), bem como o envolvimento do segmento uterino inferior e do corpo do útero. Uma vez que, em casos com invasão do corpo do útero, poderá haver um risco acrescido de disseminação para gânglios linfáticos para-aórticos⁹ e uma taxa mais elevada de metástases ováricas¹⁰, a presença do envolvimento macroscópico do corpo do útero deve ser registada.

A localização anatómica exata do tumor do colo do útero deve ser indicada (p. ex., lábio anterior ou posterior do colo do útero, lateral direito ou esquerdo, ectocérvix ou endocérvix), podendo ser útil, no caso de tumores localizados, fornecer uma localização precisa de acordo com a posição num relógio ou especificar o envolvimento circunferencial do colo do útero, quando adequado. A especificação do local exato do tumor permite a comparação detalhada com achados radiológicos e também facilita a seleção cuidadosa do bloco e a impregnação de cortes de tecido em relação às margens de ressecção. Por vezes, em casos onde tenha sido realizada uma excisão com ansa anterior ou tenha sido administrada quimioterapia, quimiorradiação ou radioterapia prévias, não é identificado tumor a nível macroscópico nas amostras de hysterectomia ou traquelectomia. No caso de a subcategorização do local do tumor em relação à lateralidade ou à localização anterior/posterior não ser possível (por exemplo, numa amostra de traquelectomia sem orientação), então, apenas o local principal/primário (ectocérvix, endocérvix, etc.) deve ser registado.

↑ Retroceder

Nota 6 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada. Idealmente, esta informação deve ser documentada no relatório patológico final e é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise. Em alguns casos, pode ser útil ter uma imagem digital da amostra e registar a origem dos blocos de tumor.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para testes imuno-histoquímicos ou análises moleculares, estudos de investigação ou ensaios clínicos adicionais.

↑ Retroceder

Nota 7 — Dimensões do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Razões para a medição exata do tumor

A medição das dimensões do tumor em carcinomas do colo do útero é importante para um estadiamento FIGO exato dos cânceros do colo do útero em fase inicial e para o tratamento e prognóstico dos doentes. Os tumores devem ser medidos em milímetros em três dimensões, nomeadamente duas medições da extensão horizontal e a profundidade da invasão (Figura 1). Existem vários problemas relacionados com a medição dos tumores do colo do útero que são abordados em detalhe nesta secção. Além disso, pode não ser possível fornecer dimensões exatas do tumor em amostras fragmentadas ou danificadas termicamente. Em situações em que o tumor se prolonga às margens de ressecção, as dimensões do tumor devem ser qualificadas com a utilização do termo “pelo menos” para indicar que as medições podem não ser indicativas do tamanho real/final do tumor.

Na maioria dos conjuntos de dados, as medições macroscópicas e microscópicas separadas são obrigatórias, mas isto pode originar confusão caso sejam fornecidas diferentes medições. Alguns tumores (sobretudo os maiores) são medidos a nível macroscópico com maior exatidão enquanto outros (em especial tumores mais pequenos e alguns tumores maiores com um padrão infiltrativo difuso ou com fibrose acentuada associada ao tumor) a medição é efetuada com melhores resultados (ou só pode ser efetuada) microscopicamente. Neste conjunto de dados, não são incluídas medições macroscópicas e microscópicas separadas, mas é necessário um conjunto de medições que se baseie na correlação das características macro e microscópicas, sendo, em alguns casos, o exame macroscópico o mais importante e noutros o exame microscópico. São destacados mais alguns pontos:

1. Ao fornecer as dimensões finais do tumor, tem de se ter em consideração as medições de quaisquer amostras anteriores obtidas através, por exemplo, de excisões com ansa/em cone. Apesar de se poder sobrestimar a extensão horizontal máxima, recomenda-se a adição da medição horizontal máxima em diferentes amostras quando se calcula a extensão horizontal final. A profundidade da invasão pode ser medida como a profundidade da invasão máxima em duas amostras diferentes. Comentários semelhantes aplicam-se caso se recebam excisões com ansa/em cone em mais do que uma peça e nas quais seja possível excluir um tumor multifocal.
2. Muitos carcinomas do colo do útero de tamanho grande ou em estágio avançado são tratados por quimiorradiação, sem ressecção cirúrgica, depois de o diagnóstico ter sido confirmado numa amostra de biópsia pequena. Em tais casos, as dimensões do tumor serão derivadas do exame clínico e dos aspetos radiológicos. Conforme indicado anteriormente, este conjunto de dados só se aplica a amostras de excisão/ressecção e não a amostras de biópsia pequenas.
3. Por vezes, as ressecções são realizadas após quimiorradiação para carcinoma do colo do útero. Em tais casos, poderá não existir tumor residual ou poderão existir apenas pequenos focos microscópicos que impossibilitam a avaliação das dimensões do tumor. Em tais casos, deve utilizar-se para o estadiamento as dimensões clínicas ou radiológicas do tumor antes do tratamento.

Situações específicas em que as medições do tumor são importantes

Incluem:

1. Pequenos carcinomas em que a medição exata seja fundamental para distinguir entre neoplasias nos estádios FIGO IA1, IA2 e IB1.⁷ Permitem fornecer um estágio exato e

podem também ser fundamentais para determinar o tratamento dos doentes. Por exemplo, as neoplasias FIGO IA1 são frequentemente tratadas por excisão local, assegurando que as margens estão livres de doença pré-invasiva e invasiva, enquanto as neoplasias IA2 e IB1 são normalmente tratadas por cirurgia radical (histerectomia ou traquelectomia radical).

2. Em doentes com tumores no estágio FIGO IB tratados por histerectomia radical, o tamanho do tumor é frequentemente um dos parâmetros utilizados (em conjunto com a diferenciação tumoral, a presença ou a ausência de invasão linfovascular e a distância às margens) na avaliação da necessidade de terapêutica adjuvante.
3. As medições do tumor podem ser importantes para ajudar a determinar se deve ser realizada histerectomia ou traquelectomia radical; por vezes, é estabelecido um tamanho limiar (“cut-off”) de 2 cm para realizar uma traquelectomia radical, embora alguns cirurgiões ainda executem este procedimento para lesões de maior tamanho. Após traquelectomia radical, a taxa de recorrência, bem como as taxas de tratamento adjuvante, é estatisticamente mais elevada com tamanho tumoral superior a 2 cm.^{11,12} Existe igualmente uma tendência para cirurgia mais conservadora (histerectomia simples em oposição a histerectomia radical) em doentes com tumores menores que 2 cm, uma vez que a probabilidade de infiltração parametrial é muito baixa.
4. Vários estudos demonstraram que em carcinomas do colo do útero no estágio FIGO IB1, um tamanho limiar (“cut-off”) de 2 cm pode ter valor para o prognóstico.^{13,14}
5. Um tamanho limiar (“cut-off”) de 4 cm tem importância semelhante para o prognóstico na distinção entre neoplasias FIGO IB1 e IB2 e entre neoplasias IIA1 e IIA2.^{7,15}

Medição da extensão horizontal do tumor (Figuras 1 e 2)

A extensão horizontal (duas dimensões, ou seja, tanto o comprimento como a largura do tumor, medições “b” e “c” na Figura 1) tem de ser sempre medida. Conforme abordado anteriormente, em tumores grandes, pode ser melhor efetuar a medição macroscópica se o processamento de blocos grandes não estiver disponível, uma vez que, em muitos casos, estas neoplasias terão de ser submetidas em múltiplas cassetes e a dimensão máxima do tumor poderá não estar representada numa única lâmina. Se não for realizada uma medição macroscópica em tumores circunferenciais grandes, existe um risco de sobrestimar a extensão horizontal máxima do tumor. Isto pode ocorrer quando um tumor circunferencial é “aberto” e submetido em várias cassetes sequenciais. Quando a outra dimensão horizontal (a terceira dimensão) for calculada mediante a adição de cortes sequenciais nesta situação (ver abaixo), isto pode originar uma medição artificialmente maior do que a medição exata.

Em neoplasias mais pequenas, a melhor forma de determinar a extensão horizontal é histologicamente (Figura 2). Uma dimensão é a medição numa única lâmina em que a extensão da invasão é a maior (medição “e”, Figura 2). Se o foco invasivo só estiver representado em 1 bloco, então é realizada a outra dimensão horizontal que será a espessura do bloco (normalmente, 2,5 mm–3 mm, ou estimada conforme indicado abaixo). Em alguns casos, pode ser necessário calcular a extensão horizontal máxima da forma seguinte, se não estiver representada num corte, mas espalhada por vários cortes adjacentes (medição “c”, Figura 1). Se o carcinoma invasivo estiver presente em vários cortes de tecido adjacentes e os focos invasivos estiverem colocados nos cortes, a extensão horizontal do carcinoma deve ser calculada através de uma estimativa da espessura dos blocos, que é determinada a partir das dimensões macroscópicas da amostra e do número de blocos colhido. Contudo, os patologistas devem ter em atenção que a espessura dos blocos grandes ou sem o tamanho habitual pode variar de bloco para bloco, quando comparada com os blocos de tamanho padrão. Embora seja reconhecido que as medições do cálculo da espessura dos blocos podem ser de alguma forma inexatas, será em alguns casos a única forma de determinar a extensão horizontal máxima e isto poderá afetar o estadiamento, sobretudo em tumores pequenos. Alguns pontos relativos à medição da extensão horizontal de tumores são

indicados abaixo:

1. Num caso em que uma única língua de invasão estromal seja observada em continuidade com o epitélio de origem (superfície ou glandular), a largura do foco único de invasão é medida através da língua invasiva.
2. Em situações em que focos aglomerados de invasão estromal se juntam a partir de uma única cripta ou do epitélio de superfície displásico como grupos de células separados, a extensão horizontal máxima tem de englobar todos os focos de invasão na área imediata e deve ser medida desde o bordo onde a invasão foi observada pela primeira vez até ao bordo mais distante em que foi detetada.
3. Em situações onde vários focos de invasão surgem num único pedaço de tecido do colo do útero como focos de invasão separados, mas em estreita proximidade (ver secção abaixo em **MEDIÇÃO DE CARCINOMAS MULTIFOCAIS**), como línguas de invasão contíguas ou como grupos epiteliais separados, a extensão horizontal máxima é medida desde o bordo onde a invasão foi observada pela primeira vez até ao bordo mais distante em que foi detetada. A pequena quantidade de tecido interveniente sem invasão (normalmente com neoplasia in situ) é incluída na medição.

Medição da profundidade da invasão (Figura 2)

A profundidade da invasão máxima tem de ser medida em todos os casos. Esta medição é feita desde a base do epitélio (superfície ou cripta) na qual o carcinoma surge até ao ponto de invasão mais profundo, conforme especificado na classificação FIGO.⁷ Se o ponto mais profundo da invasão envolver a margem profunda da amostra, deve ser feita uma anotação referindo a possibilidade de subestimativa da profundidade da invasão, o que se aplica em particular às amostras colhidas com ansa/em cone. Quando o foco invasivo está em continuidade com o epitélio displásico a partir do qual se origina, esta medição é simples. Se um ou mais focos invasivos não estiverem em continuidade com o epitélio displásico, a profundidade da invasão deve ser medida desde a base do tumor (foco de invasão tumoral mais profundo) até à base da cripta ou ao epitélio de superfície displásico mais próximo (Figura 2, medições “a” e “c”). Se não existir origem epitelial óbvia apesar dos vários níveis do bloco de tecido, a profundidade é medida desde a base do tumor (foco de invasão tumoral mais profundo) até à base do epitélio de superfície mais próximo, independentemente de ser ou não displásico (Figura 2, medição “d”).

Existem algumas situações em que é impossível medir a profundidade da invasão. Nesses casos, a espessura do tumor pode ser medida, devendo esta informação ser claramente indicada no relatório patológico juntamente com os motivos para o fornecimento da espessura, ao invés da profundidade da invasão. Em tais casos, o patologista e o médico devem equacionar a espessura do tumor com a profundidade da invasão para fins de estadiamento e tratamento.

As situações em que pode ser necessário medir a espessura do tumor em vez da profundidade da invasão incluem:

1. Em algumas lesões glandulares poderá ser impossível avaliar com exatidão onde o adenocarcinoma in situ termina e onde o adenocarcinoma invasivo começa. Isto porque, em geral, a identificação da invasão numa lesão glandular é mais difícil do que numa lesão escamosa e esta é uma área onde a opinião de um especialista pode ser valiosa. Em alguns casos onde a espessura é medida (desde a superfície epitelial até ao ponto mais profundo do tumor), pelo facto de o ponto de origem ser impossível de estabelecer, isto pode resultar na sobrestimativa da profundidade da invasão.
2. Em tumores ulcerados sem origem óbvia a partir do epitélio sobrejacente pode ser necessário medir a espessura. Nesta situação, a medição da espessura tumoral pode resultar numa subestimativa da profundidade da invasão.
3. Raramente, os carcinomas escamosos, os adenocarcinomas e outros subtipos

morfológicos são polipoides com um padrão de crescimento exofítico exclusivo ou predominante. Em tais casos, o carcinoma pode projetar-se acima da superfície com pouca ou nenhuma invasão do estroma subjacente. Estas projeções devem ser encaradas como lesões in situ, sendo nestes casos necessário medir a espessura do tumor (desde a superfície do tumor até ao ponto mais profundo da invasão). Nestes casos, a profundidade da invasão, ou seja, a extensão da infiltração abaixo do nível da origem epitelial, não deve ser fornecida, pois pode não ser um verdadeiro reflexo do potencial biológico de tais tumores.

Evitar o termo carcinoma microinvasivo

O termo “carcinoma microinvasivo” não aparece no sistema de estadiamento FIGO para o cancro do colo do útero.⁷ Além disso, a utilização deste termo tem diferentes conotações em áreas geográficas distintas. Por exemplo, no Reino Unido, carcinoma microinvasivo era considerado como sinónimo dos estádios FIGO IA1 e IA2 na maioria, mas não em todas as instituições (algumas utilizavam o termo “carcinoma microinvasivo” para indicar apenas tumores no estágio FIGO IA1). Nos EUA e no Canadá onde foram adotadas as recomendações LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology — Terminologia Escamosa Anogenital Inferior)¹⁶, o termo carcinoma de células escamosas superficialmente invasivo (SISCCA) é utilizado para descrever tumores no estágio FIGO 1A1 com margens negativas e o termo “carcinoma de células escamosas microinvasivo” deixou de ser utilizado por rotina. Ainda mais confuso é o facto de a American Society of Gynecologic Oncology (SGO — Sociedade Americana de Oncologia Ginecológica) ter a sua própria definição de tumores do estágio IA, que não é limitada apenas pela profundidade da invasão do tumor, mas, contrariamente às classificações FIGO e TNM, também pela ausência de invasão linfovascular.¹⁷ Segundo a SGO, os cancros com invasão inferior a 3 mm, mas que tenham envolvimento linfovascular são classificados no estágio FIGO IB1. Por conseguinte, de forma a evitar confusão, recomenda-se evitar a utilização do termo “carcinoma microinvasivo” para todos os subtipos morfológicos e utilizar o estágio FIGO específico.

Medição dos carcinomas multifocais

Os carcinomas do colo do útero invasivos em fase inicial, sobretudo escamosos, são por vezes multifocais, constituídos por tumores que mostram múltiplos focos de invasão com origem em locais afastados do colo do útero e separados por tecido do colo do útero sem envolvimento tumoral. Especificamente, devem ser diagnosticados como tumores multifocais se os focos de invasão estiverem:

- separados por blocos de tecido do colo do útero sem envolvimento tumoral (tem de se cortar níveis para se confirmar esta situação);
- situados nos lábios do colo do útero separados com tumor descontínuo, não envolvendo a curvatura do canal cervical;
- afastados uns dos outros no mesmo corte (ver abaixo).

Cada foco individual de invasão estromal pode estar ligado ou separado do epitélio no qual tem origem. Os carcinomas multifocais não devem ser confundidos com o cenário em que línguas ou “buds” de invasão tumoral se originam a partir de mais de um local numa única zona de epitélio transformado e que irão, ao longo do tempo, coalescer para formar um único tumor invasivo que representa doença unifocal (e que deve ser medido conforme indicado anteriormente, em três dimensões).

A frequência da multifocalidade nos carcinomas escamosos do colo do útero no estágio FIGO IA1 foi reportada como sendo de 12% a 25%¹⁸⁻²⁰, apesar de a multifocalidade em tumores maiores e avançados ser rara. Existem algumas linhas de orientação (algumas das quais bastante

ultrapassadas) relativas à medição dos carcinomas multifocais. Apesar de poder estar presente doença pré-invasiva, quando os focos de invasão estromal surgem de locais afastados ou estão separados por tecido do colo do útero sem invasão (depois de níveis/cortes mais profundos terem sido feitos para confirmação), os focos de invasão devem ser medidos em separado, em 3 dimensões, conforme anteriormente descrito, e estadiados de acordo com as dimensões do tumor grande/maior, com a indicação clara de que o tumor é multifocal. No entanto, no último cenário mencionado anteriormente (focos de invasão estromal afastados uns dos outros no mesmo corte), a medição da doença multifocal é problemática. As opções incluem a medição desde o bordo de um foco invasivo até ao bordo do foco invasivo mais distante de acordo com as linhas de orientação FIGO (independentemente da distância entre os focos de invasão), acrescentando a extensão horizontal máxima de cada foco invasivo (o que claramente não reflete o potencial biológico de cada um dos focos invasivos) ou relativamente a focos amplamente separados como sendo representativos de pequenas áreas de invasão independentes.¹⁸⁻²² No caso de tumores com pouca profundidade de invasão (até 3 mm), a avaliação e a medição da doença multifocal têm implicações para o estadiamento. É no contexto destes tumores pouco profundos em fase inicial em excisão com ansa/em cone que o tratamento pode ser significativamente afetado se a extensão horizontal máxima for medida do bordo de um foco invasivo até ao bordo do foco invasivo mais distante, quando os focos invasivos estão afastados uns dos outros. Isto pode aumentar o estágio de um carcinoma pequeno superficialmente invasivo para estágio FIGO IB1, levando a cirurgia radical (histerectomia ou traquelectomia radical) em doentes que são muitas vezes jovens e desejam manter a sua fertilidade. Uma visão alternativa é de que quando estes focos de invasão estão muito separados devem ser considerados como focos separados de doença IA1, que podem ser tratados por excisão local ou histerectomia simples.

O ensaio SHAPE²³ pretende resolver esta questão problemática. Contudo, dois estudos recentes consideraram tais lesões como representativas de múltiplos focos de invasão (carcinomas FIGO IA1 multifocais) se os focos de invasão estiverem claramente afastados. Porém, a distância de separação não é definida e a classificação FIGO não fornece qualquer orientação sobre este assunto. Uma distância arbitrária mínima de 2 mm entre cada foco de invasão separado foi aplicada nos 2 estudos.^{18,19} O seguimento dos doentes nestes estudos, que inclui um total combinado de 46 casos de “carcinomas escamosos do colo do útero IA1 multifocais” tratados por métodos de excisão local (excisão com ansa/em cone) com margens nítidas de doença pré-maligna e maligna, não demonstrou evidência de doença pré-maligna ou maligna recorrente com períodos de seguimento medianos de 45 meses e 7 anos, respetivamente.^{18,19} Além disso, um dos estudos também demonstrou que a prevalência de doença pré-invasiva (20%) e invasiva (5%) residual com excisão repetida foi semelhante aos dados disponíveis para casos no estágio FIGO IA1 unifocais.¹⁹ Estes estudos incluíram casos que teriam sido considerados como estágio FIGO IB1 se a extensão horizontal tivesse sido medida desde o bordo de um foco invasivo ao bordo do foco invasivo mais distante, de acordo com as linhas de orientação FIGO. Apesar de limitado por um número de casos relativamente pequeno e pela seleção de uma distância de separação arbitrária de 2 mm, os achados suportam a hipótese de que, em relação ao estadiamento e ao tratamento do tumor, pode ser adequado considerar focos de invasão superficiais bastante separados como representativos de lesões multifocais, medir cada foco em separado e determinar o estágio FIGO com base no foco invasivo com o estágio FIGO mais alto/máximo. É evidente que a possibilidade de tais lesões se comportarem como tumores no estágio FIGO IA1 pode refletir a baixa profundidade da invasão, que os médicos parecem não ter em consideração quando se deparam com um tumor cuja largura horizontal máxima é igual ou superior a 7 mm e surge o espectro de um tumor FIGO IB1.

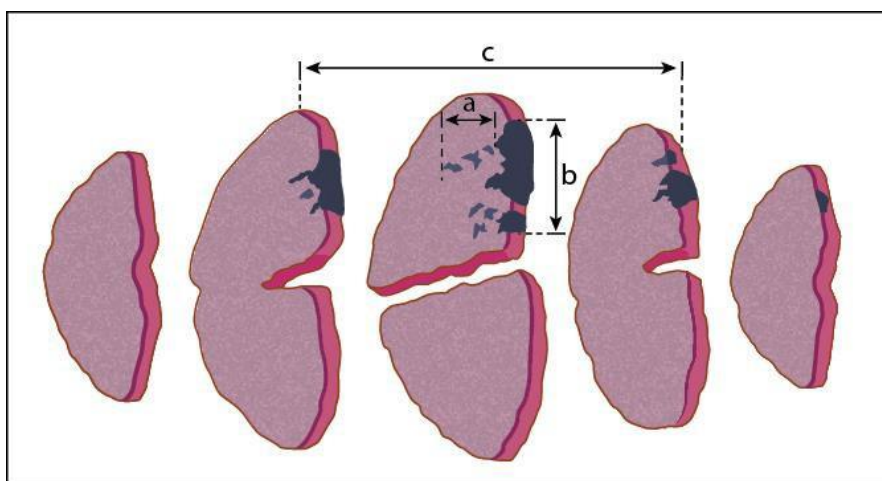
Apesar de a ICCR não ter autoridade para implementar uma abordagem baseada apenas em 2 estudos que envolvem 46 doentes no total, a ICCR recomenda que esta abordagem seja considerada e discutida na comissão de tumores/equipa multidisciplinar para evitar cirurgias desnecessárias em doentes jovens que desejem preservar a sua fertilidade nesta situação clínica específica. Esta abordagem tem de ser confirmada por mais estudos e ensaios de cooperação de

maior dimensão. Também é importante salientar que, em tais casos, os blocos de tecido que contêm os focos invasivos e os blocos intermédios devem ser nivelados para confirmar que os focos invasivos estão verdadeiramente separados e para garantir que não existe invasão estromal oculta nas áreas intermédias. Se esta abordagem for adotada, o relatório patológico deve indicar claramente como as medições foram obtidas para se chegar a um diagnóstico de invasão multifocal, fornecer as dimensões dos focos de invasão separados e indicar como foi determinado o estágio FIGO. Pode ser necessário encaminhar tais casos para centros de cancro para análise e, tal como indicado anteriormente, estes casos devem ser discutidos individualmente na reunião da comissão de tumores/equipa multidisciplinar. Não houve estudos semelhantes para adenocarcinomas multifocais, mas empiricamente estes são menos comuns do que carcinomas escamosos multifocais e, até estarem disponíveis mais evidências, recomenda-se uma abordagem similar.

Medição do volume do tumor

Na maioria dos estudos, o tamanho do tumor baseia-se na medição de duas dimensões, mas em alguns estudos, foi demonstrado que o volume do tumor (baseado em três dimensões tumorais medidas) era um fator de previsão do prognóstico mais fiável do que as medições em apenas uma ou duas dimensões. Alguns estudos mais antigos sugeriram o volume do tumor como fator de prognóstico fiável para tumores em fase inicial: foi sugerido que um volume de menos de 420 mm³ estava associado à ausência de metástases em gânglios linfáticos.²⁴⁻²⁶ Esta é uma das principais razões para recomendar que sejam fornecidas as três dimensões do tumor (duas da extensão horizontal e uma da profundidade da invasão ou da espessura do tumor). Contudo, apenas alguns centros continuam a contabilizar por rotina o volume do tumor no tratamento dos doentes.

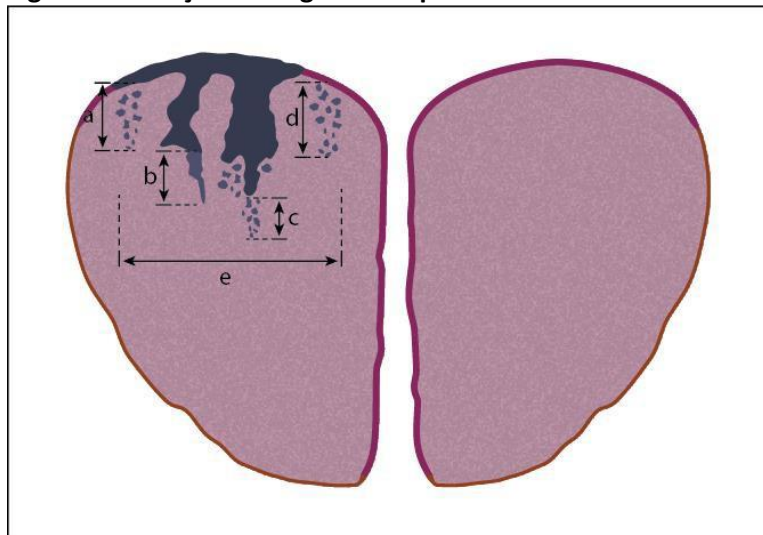
Figura 1: Medição dos tumores cervicais em três dimensões



A neoplasia intraepitelial do colo do útero 3 (CIN3) com envolvimento das criptas das glândulas endocervicais é representada por áreas coradas de azul-escuro, o epitélio escamoso não displásico aparece a cor-de-rosa e as áreas cinzentas indicam focos de invasão estromal. A profundidade da invasão (a) e a dimensão/largura horizontal do tumor (b) são medidas na doença unifocal.

Terceira dimensão: quando a invasão estromal estiver presente em três ou mais blocos consecutivos de uma biopsia com ansa ou em cone, a terceira dimensão do tumor (c) pode exceder 7 mm, ou seja, o carcinoma pode estar num estágio superior ao estágio FIGO IA2. Esta dimensão é determinada pelo cálculo da espessura dos blocos (normalmente 2,5 mm–3,0 mm) a partir das dimensões macroscópicas da amostra e multiplicando este número pelo número de blocos sequenciais através dos quais a invasão se prolonga.

Figura 2: Medição da largura e da profundidade da invasão em tumores do colo do útero



As áreas coradas a azul-escuro representam neoplasia intraepitelial do colo do útero 3 (CIN3) com envolvimento das criptas glandulares endocervicais, o epitélio escamoso não displásico aparece a cor-de-rosa e as áreas cinzentas indicam focos de invasão estromal.

Profundidade da invasão: quando a invasão tiver origem no epitélio de superfície (a) ou nas criptas glandulares (b, c), a profundidade da invasão é medida desde a base do epitélio no qual o carcinoma invasivo surge até ao foco de invasão mais profundo, conforme especificado na classificação FIGO. As medições são feitas da mesma forma, independentemente de os focos invasivos se manterem (b) ou não (c) ligados às criptas glandulares. Quando existir invasão e não se observar uma origem óbvia no epitélio (ou das criptas) de superfície, a profundidade da invasão é medida desde o foco da invasão tumoral mais profunda até à base do epitélio de superfície não neoplásico mais próximo (d).

Dimensão/largura horizontal em tumores unifocais (e): é medida no corte de tecido cuja largura seja maior (desde o bordo onde a invasão é primeiro observada até ao bordo mais distante em que é identificada), em cortes onde os focos de invasão surgem em estreita proximidade, mesmo se esses focos estiverem separados por pequenas áreas de epitélio normal.

↑ Retroceder

Nota 8 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Todos os carcinomas do colo do útero devem ser classificados de acordo com a classificação da OMS de 2014.²⁷ O carcinosarcoma também está incluído, uma vez que, apesar de incluído na categoria dos tumores epiteliais e mesenquimatosos mistos, é basicamente um carcinoma que sofreu diferenciação/metaplasia sarcomatosa. Os principais subtipos de carcinoma do colo do útero são o carcinoma de células escamosas, o adenocarcinoma (com vários subtipos), o carcinoma adenoescamoso e os tumores neuroendócrinos. Embora esteja fora do âmbito deste documento detalhar o aspeto morfológico dos diferentes tipos de tumor, devem ser salientados alguns pontos.

Os carcinomas de células escamosas são, salvo raras exceções, quase todos causados pelo vírus do papiloma humano (HPV)^{28,29} e são subclassificados pela OMS com base no seu padrão de crescimento histológico e na presença de queratinização. Contudo, a subclassificação dos carcinomas de células escamosas parece ter pouco ou nenhum significado no comportamento clínico, pelo que não se considera necessário especificar o subtipo (queratinizado, papilar, basaloide, “warty”, verrugoso, etc.). Poderá ser, no entanto, útil registar subtipos invulgares como, por

exemplo, semelhantes a linfoepitelioma, porque o seu comportamento não está bem estabelecido.

Existem vários subtipos de adenocarcinoma do colo do útero, sendo o tipo habitual o mais frequente que, na maioria dos casos, está associado ao HPV de alto risco. Os outros subtipos menos frequentes (tipo gástrico, mesonéfrico, de células claras e outros) não são geralmente associados à infecção pelo HPV e têm aspetos histológicos diferentes e distintos. Embora a informação relativa ao comportamento clínico dos subtipos de adenocarcinoma seja limitada, está agora bem estabelecido que os adenocarcinomas do colo do útero de tipo gástrico (adenoma maligno ou variante mucinosa de adenocarcinoma com desvio mínimo é a extremidade morfológicamente bem diferenciada do espectro do adenocarcinoma de tipo gástrico) têm um comportamento particularmente agressivo com mau prognóstico, mesmo na fase inicial da doença.³⁰⁻³² Por conseguinte, é extremamente importante, tanto do ponto de vista do prognóstico como de uma perspetiva etiológica e epidemiológica (considerando os programas de vacinação do HPV alargados), identificar corretamente estes subtipos de tumores. A utilização ubiqüitária e a dependência da imuno-histoquímica com p16 para diagnosticar o adenocarcinoma do colo do útero podem causar problemas no diagnóstico de tumores HPV negativos, uma vez que estes tumores não apresentam a imunorreatividade tipo bloco difusa característica de tumores associados ao HPV (ver secção em **EXAMES COMPLEMENTARES**).^{33,34} Além disso, na era da caracterização molecular e terapêutica direcionada, a correta identificação dos subtipos tumorais será ainda mais crucial para compreender a biologia do tumor e a descoberta de potenciais alvos terapêuticos.

Os carcinomas adenoescamosos (definidos no livro azul da OMS de 2014 como tumor epitelial maligno e abrangendo o adenocarcinoma e o carcinoma escamoso²⁷) estão normalmente associados ao HPV de alto risco. Para efetuar um diagnóstico de carcinoma adenoescamoso, os componentes escamoso e glandular malignos devem ser identificados em cortes de tecido corados com hematoxilina e eosina de rotina. A demonstração dos focos de mucina intracitoplasmática por corantes de mucina num carcinoma escamoso que seria típico não deve levar ao diagnóstico de carcinoma adenoescamoso. Os carcinomas que não apresentam evidências de diferenciação escamosa (pontes intercelulares, queratinização), mas têm células produtoras de mucina abundantes devem ser diagnosticados como adenocarcinomas mal diferenciados. O carcinoma adenoescamoso também deve ser distinguido do carcinoma escamoso e do adenocarcinoma separados espacialmente, uma situação que ocorre esporadicamente. Embora alguns estudos tenham indicado um desfecho pior do que para carcinomas escamosos puros ou adenocarcinomas, não existem evidências sólidas que suportem estas constatações.^{35,36}

O carcinoma seroso primário do colo do útero é extremamente raro e, apesar de estar incluído na classificação da OMS de 2014, alguns autores duvidam da sua existência. É provável que a maioria dos casos reportados como carcinoma seroso do colo do útero primário represente uma metástase do corpo do útero ou de locais extrauterinos ou um adenocarcinoma associado ao HPV com atipia nuclear acentuada. Antes do diagnóstico de um carcinoma seroso do colo do útero primário, é necessário excluir as metástases. Os adenocarcinomas do colo do útero de tipo habitual podem ter um padrão de crescimento papilar e podem apresentar atipia nuclear de alto grau, que podem mimetizar carcinoma seroso. Embora o carcinoma seroso do colo do útero associado à mutação do gene p53 exista, não está nesta altura resolvido.

Embora o adenocarcinoma de tipo endometriode do colo do útero seja um subtipo listado na classificação da OMS de 2014, no passado esta foi uma categoria de diagnóstico sobreutilizada, tendo alguns autores duvidado da sua existência como neoplasia do colo do útero primária. A maioria dos adenocarcinomas classificados como adenocarcinomas endometrioides do colo do útero primários na literatura representa adenocarcinomas do colo do útero de tipo habitual com depleção de mucina. Estes são diferentes dos verdadeiros adenocarcinomas de tipo endometriode do corpo do útero ou dos anexos, que se desenvolvem por ação hormonal e não estão associados ao HPV. Se o adenocarcinoma endometriode ocorrer com uma neoplasia primária no colo do útero, é mais provável no contexto de endometriose e tem os mesmos perfis histológico e imuno-

histoquímico que os adenocarcinomas endometrioides do corpo do útero ou do ovário. Tal como com o carcinoma seroso, deve ter-se muito cuidado antes de diagnosticar um adenocarcinoma endometriode do colo do útero primário.

Os carcinomas neuroendócrinos (carcinoma neuroendócrino de pequenas células e grandes células) são raros, mas estão bem descritos no colo do útero e podem ocorrer na sua forma pura ou associados a outro tipo de tumor, tipicamente adenocarcinoma, carcinoma escamoso ou carcinoma adenoescamoso. São designados no livro azul da OMS de 2014 como carcinomas neuroendócrinos de alto grau. O termo “carcinoma neuroendócrino de pequenas células” é preferível em relação ao “carcinoma de pequenas células”, uma vez que o carcinoma escamoso tem uma variante de pequenas células e se o termo “neuroendócrino” não for aplicado, poderá originar confusão. Quando misturado com outro tipo de tumor, deve ser indicada a percentagem do componente neuroendócrino. Independentemente da percentagem do carcinoma neuroendócrino, recomenda-se que o tumor seja apresentado no relatório como misto, uma vez que todos os tumores que contêm um componente de carcinoma neuroendócrino têm um prognóstico muito mau e este componente pode ser subestimado numa amostra limitada.³⁷ Vários estudos de carcinomas neuroendócrinos de pequenas células do colo do útero demonstraram que a quimioterapia adjuvante após a cirurgia no caso de doença em fase inicial proporciona um benefício clínico significativo quando comparado com a cirurgia isoladamente, pelo que é importante diagnosticar corretamente qualquer componente de carcinoma neuroendócrino. Além disso, em muitas instituições, a ressecção cirúrgica de carcinomas neuroendócrinos não é realizada mesmo que se encontre numa fase inicial, sendo, em vez disso, administrada quimioterapia. O diagnóstico de um carcinoma neuroendócrino ou de um componente de carcinoma neuroendócrino pode ser difícil, sobretudo em amostras pequenas, mas foi demonstrado que uma combinação de sinaptofisina, cromogranina, CD56, TTF1 e p63 é útil para fazer a distinção entre carcinoma neuroendócrino e carcinoma não neuroendócrino mal diferenciado (ver secção em **EXAMES COMPLEMENTARES**).^{38,39}

Classificação da OMS para tumores do colo do útero

Tumores epiteliais

Tumores escamosos e precursores

Lesões intraepiteliais escamosas

Lesão intraepitelial escamosa de alto grau 8077/2

Carcinoma de células escamosas, sem outra especificação 8070/3

Com queratinização 8071/3

Sem queratinização 8072/3

Papilar 8052/3

Basaloide 8083/3

“Warty” 8051/3

Verrugoso 8051/3

Escamoso-transição 8120/3

Semelhante a linfopitelioma 8082/3

Tumores glandulares e precursores

Adenocarcinoma in situ 8140/2

Adenocarcinoma 8140/3

Adenocarcinoma endocervical, tipo habitual 8140/3

Carcinoma mucinoso, NOS 8480/3

Tipo gástrico 8482/3

Tipo intestinal 8144/3

Tipo de célula em anel de sinete 8490/3

Carcinoma viloglandular 8263/3

Carcinoma endometriode	8380/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma seroso	8441/3
Carcinoma mesonéfrico	9110/3
Adenocarcinoma misturado com carcinoma neuroendócrino	8574/3
Outros tumores epiteliais	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma de células “glassy”	8015/3
Carcinoma basal adenoide	8098/3
Carcinoma quístico adenoide	8200/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Tumores neuroendócrinos	
Tumor neuroendócrino de baixo grau	
Tumor carcinoide	8240/3
Tumor carcinoide atípico	8249/3
Carcinoma neuroendócrino de alto grau	
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Tumores epiteliais e mesenquimatosos mistos	
Carcinossarcoma	8980/3

Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

© World Health Organisation/International Agency for Research on Cancer (IARC) (Organização Mundial de Saúde/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão.

 **Retroceder**

Nota 9 — Grau histológico do tumor (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Classificação do carcinoma do colo do útero

O grau do tumor é incluído regularmente nos relatórios histopatológicos de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma do colo do útero. Contudo, de momento, nenhum sistema de classificação obteve aceitação universal, pelo que a classificação destes tumores continua a ter um valor clínico incerto.⁴⁰⁻⁴² Por exemplo, o grau não está entre os fatores considerados para determinar a pontuação do Gynecology Oncology Group (GOG — Grupo de Oncologia Ginecológica) que é utilizado para avaliar a necessidade de terapêutica adjuvante após a cirurgia de carcinomas do colo do útero de estágio baixo.⁴³ Não raramente, os estudos que avaliam o grau como uma potencial variável do prognóstico não fornecem detalhes sobre o sistema de classificação utilizado, o que é igualmente verdadeiro para investigações multicêntricas de grande dimensão, como as análises SEER.^{44,45} Por estas e por outras razões (discutidas a seguir), a classificação dos tumores não é indicada como um elemento obrigatório, mas recomendado. Além disso, não se recomenda nenhum sistema de classificação particular para o carcinoma escamoso ou adenocarcinoma.

Considerações gerais

1. Tal como com tumores que surgem noutros locais anatómicos, a classificação dos carcinomas do colo do útero tem um componente subjetivo considerável, o que provavelmente explica, pelo menos em parte, a proporção variável de tumores bem, moderadamente e mal diferenciados em diferentes estudos. Porém, alguns investigadores demonstraram uma concordância razoável em cada observador e entre observadores ao utilizarem esquemas de classificação multifatoriais mais complexos no carcinoma de células escamosas (discutidos a seguir).
2. Quase todos os carcinomas de células escamosas do colo do útero estão associados ao HPV e dado que estes tumores têm muito frequentemente uma morfologia “basaloide” com queratinização mínima, são, muito frequentemente, tumores mal diferenciados.
3. A maioria dos carcinomas do colo do útero em estado clinicamente avançado é tratada com quimiorradiação primária em vez de cirurgia, pelo que a colheita de amostra histológica poderá estar limitada a uma pequena biopsia de diagnóstico. Esta biopsia pode não ser totalmente representativa devido à heterogeneidade do tumor e pode até ser enganadora em relação à diferenciação ou à classificação do tumor.⁴⁰ Isto pode ser particularmente relevante, uma vez que elementos tumorais menos diferenciados podem estar situados mais profundamente na direção da margem invasiva.⁴¹
4. Existe uma correlação implícita entre o subtipo e o grau tumoral em determinados carcinomas do colo do útero, pelo que um grau independente poderá não se aplicar. Por exemplo, o adenocarcinoma viloglandular puro do colo do útero é, por definição, uma neoplasia de baixo grau, enquanto o carcinoma seroso e de células claras, como no endométrio, é considerado por defeito como sendo de alto grau. De igual modo, os adenocarcinomas do colo do útero “tipo gástrico” e os carcinomas neuroendócrinos são clinicamente agressivos, independentemente do seu padrão histológico e, por conseguinte, é melhor que sejam automaticamente classificados como sendo de alto grau.^{30,31} Não existe sistema de classificação publicado para adenocarcinomas mesonéfricos do colo do útero. Diversas variantes do carcinoma de células escamosas do colo do útero são igualmente reconhecidas, apesar de a maioria não diferir dos carcinomas de células escamosas convencionais em termos de prognóstico ou terapêutica.⁴⁶
5. Existe a dúvida se um carcinoma do colo do útero verdadeiramente “indiferenciado” deve ser considerado como um análogo de subtipo tumoral separado, por exemplo, a tumores semelhantes que surgem no endométrio.
6. A classificação de carcinomas superficialmente invasivos muito pequenos (“em fase inicial”) do tipo escamoso ou glandular não é provavelmente possível nem relevante.

Classificação do carcinoma de células escamosas do colo do útero

Do ponto de vista histórico, os carcinomas de células escamosas do colo do útero foram classificados utilizando o sistema de Broder ou modificações deste sistema com base no grau de queratinização, na atipia citológica e na atividade mitótica. Em alguns esquemas, o padrão de invasão (expansivo [“pushing”] versus infiltrativo) também foi tido em consideração. Tradicionalmente, os carcinomas das células escamosas também foram subclassificados nas categorias de grandes células com queratinização, de grandes células sem queratinização e de pequenas células com queratinização, sendo estas categorias por vezes consideradas como sendo aproximadamente equivalentes a carcinomas bem, moderadamente e mal diferenciados, respetivamente. Tal como referido anteriormente, isto levanta a questão de se tal queratinização representa um subtipo tumoral (discutivelmente sem outra classificação) ou um grau dentro de um

espetro de um único tipo de tumor. Deve salientar-se que foi descoberto em alguns estudos que a variante com queratinização do carcinoma de células escamosas de grandes células tem, na verdade, um prognóstico pior do que a variante sem queratinização, um achado aparentemente paradoxal, já que se considera que a queratinização constitui evidência de melhor diferenciação. Também é incerto qual a proporção de “carcinoma de células escamosas de pequenas células” referida na literatura mais antiga que seria agora classificada como carcinomas neuroendócrinos de alto grau (carcinomas neuroendócrinos de pequenas células), o que poderia potencialmente enviesar o supostamente mau desfecho desta categoria tumoral.

Foram avaliados em carcinomas do colo do útero, sobretudo carcinoma de células escamosas, sistemas de classificação multifatorial (MGS — multifactor grading systems) mais complexos que incluem parâmetros do tumor e do hospedeiro/estroma.⁴⁷⁻⁵¹ Por exemplo, o sistema empregue por Stendahl et al⁴⁷, baseado no sistema utilizado para o carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço, constituído por oito características, quatro relacionadas com o tumor (padrão de crescimento, diferenciação, pleomorfismo e mitoses) e quatro relacionadas com o estroma (padrão de invasão, estágio/profundidade da invasão, invasão vascular e reação inflamatória). Cada fator foi classificado de 1 a 3, o que dá uma potencial pontuação MGS total de 8–24 pontos. Também foram descritas modificações simplificadas do MGS, incluindo sistemas que se focam seletivamente no bordo do tumor invasivo ou nos padrões da invasão tumoral.⁵²⁻⁵⁵ Contudo, o valor limiar (“cut-off”) para o grau tumoral variou em diferentes estudos e não demonstrou uma correlação com o prognóstico.^{41,56,57} Atualmente, nenhum destes sistemas de classificação foi amplamente adotado na prática de diagnóstico de rotina.

Classificação do adenocarcinoma do colo do útero

Tal como com o carcinoma de células escamosas, é controverso se a classificação tem um valor de prognóstico independente no adenocarcinoma do colo do útero. Embora tenha sido descrita uma correlação entre um grau mais elevado e os desfechos adversos⁵⁸⁻⁶², pelo menos no caso de tumores mal diferenciados, este não foi um achado universal.^{63,64} Também deve ser salientado que alguns estudos incluíram uma proporção variável de subtipos histológicos menos comuns, como carcinoma adenoescamoso, mesonéfrico, tipo gástrico e de células claras^{58,61,62}, não sendo muitas vezes fornecidos detalhes dos tumores. Por conseguinte, não é claro se os dados de classificação apresentados são aplicados ao adenocarcinoma do colo do útero de tipo habitual ou se foram enviados devido à inclusão de outros subtipos de tumor mais agressivos (por exemplo, adenocarcinoma tipo gástrico).

A maioria dos sistemas de classificação de adenocarcinomas cervicais baseou-se na proporção relativa da diferenciação glandular, tipicamente seguindo o sistema FIGO para o adenocarcinoma endometriode endometrial. No entanto, a extensão máxima permitida de crescimento sólido para um adenocarcinoma do colo do útero de grau 1 tem sido especificada, com variações, como sendo de 5%^{65,66} ou 10%.^{62,67} Tal como com o adenocarcinoma endometriode endometrial, foi sugerido um ajuste do grau para cima no caso de tumores que exibam atipia citológica mais acentuada. É, contudo, pertinente que os adenocarcinomas do colo do útero de tipo habitual demonstrem tipicamente atipia nuclear e atividade mitótica e apoptótica mais acentuadas do que adenocarcinomas endometrioides endometriais com arquitetura semelhante.⁶⁸ Não existem sistemas de classificação separados para os vários adenocarcinomas do colo do útero não relacionados com o HPV.

Recentemente, foi desenvolvido um sistema de avaliação dos adenocarcinomas do colo do útero baseado no seu padrão de crescimento invasivo, tendo sido demonstrado como sendo reprodutível entre patologistas e apresentando uma correlação com o risco de metástases em gânglios linfáticos e com os desfechos dos doentes.⁶⁹⁻⁷² Se estes resultados forem confirmados por estudos adicionais, poderá discutir-se se este sistema poderia ser considerado um complemento, ou mesmo uma alternativa, à classificação convencional. Esta classificação tem-se baseado no padrão arquitetural

citológico da própria neoplasia, mas conforme referido acima, foram incluídas relações com o estroma do tumor, incluindo o padrão de invasão estromal em esquemas de classificação anteriores do carcinoma de células escamosas do colo do útero.

Classificação do carcinoma adenoescamoso do colo do útero

Apesar de ter sido sugerido que os carcinomas adenoescamosos foram classificados com base no grau de diferenciação dos seus componentes glandulares e escamosos, não existe nenhum sistema de classificação bem estabelecido para estas neoplasias cuja importância para o prognóstico tenha sido demonstrada.

 **Retroceder**

Nota 10 — Invasão linfovascular (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular (LVI — Lymphovascular invasion) não afeta o estadiamento FIGO ou TNM (por exemplo, se existir LVI em tecidos fora do colo do útero, mas o tumor em si estiver confinado ao colo do útero, ainda é considerado estágio FIGO I), embora deva ser claramente mencionada no relatório patológico. Desde há décadas que a importância da LVI no carcinoma do colo do útero para previsão da sobrevivência global (OS — overall survival), do intervalo livre de doença (DFI — disease free interval), da sobrevivência livre de recorrência (RFS — recurrence free survival) e metástases em gânglios linfáticos regionais é debatida. Apesar de os estudos estarem em conflito, existe uma concordância global de que a LVI é um fator preditivo independente de desfecho adverso.^{41,73-82} Estudos anteriores indicaram que a LVI era um fator preditivo independente de DFI com um estudo apresentando uma taxa de recorrência em doentes com LVI 1,7 vezes superior em comparação com doentes sem LVI com carcinoma do colo do útero de baixo estágio.⁷⁵ Isto foi confirmado em estudos posteriores, sobretudo no carcinoma do colo do útero de baixo estágio (estádio FIGO IB).⁴¹ A importância da LVI no carcinoma de células escamosas superficialmente invasivo (SISCCA) não é clara, provavelmente devido à raridade de desfechos adversos que incluem metástases em gânglios linfáticos neste tipo de carcinoma. Foi demonstrado em estudos que a LVI não prevê as metástases em gânglios linfáticos em casos de SISCCA com profundidade da invasão ≤ 3 mm.⁸³⁻⁸⁶

A falta de critérios padronizados e a variabilidade acentuada no reconhecimento da LVI levou, inquestionavelmente, a desfechos contraditórios em estudos anteriores. A retração causada pela fixação em volta de grupos de células tumorais é um artefacto bem reconhecido que mimetiza a LVI. As características que podem ajudar no reconhecimento da LVI incluem um ninho tumoral dentro de um espaço associado a outras estruturas vasculares, a presença de um revestimento endotelial, a aderência de grupos de células tumorais às zonas laterais do espaço, o contorno do componente intravascular correspondente ao contorno do vaso e a presença de fibrina aderente. A demonstração imuno-histoquímica de um revestimento de células endoteliais pode ajudar, mas não é realizada por rotina. Os marcadores D2-40 (reconhece o endotélio linfático) e CD31 CD34 (reconhecem o endotélio de vasos linfáticos e sanguíneos) pode ser útil para confirmar a presença de LVI.⁸⁷⁻⁹⁰

Em situações raras em que as amostras apresentam danos acentuados por trauma ou diatermia, pode haver suspeita de LVI, mas pode ser difícil determinar com fiabilidade se a LVI está ou não presente. Nestas circunstâncias, deve indicar-se “indeterminado” no guia de relatório, apesar de se esperar que esta seja uma resposta rara.

A maioria dos estudos que examinaram a importância da LVI no carcinoma do colo do útero não distinguiu entre invasão dos vasos linfáticos e sanguíneos e existem poucas evidências que suportem a separação do tipo de invasão, sobretudo porque não é fiável em cortes de tecido corados com hematoxilina e eosina. Em estudos ocasionais, foi observado que a invasão dos vasos sanguíneos tem um pior prognóstico do que a invasão linfática e é um fator preditivo do envolvimento ovário.⁹¹ Contudo, não existem evidências suficientes para incluir a invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos como itens de dados separados.

↑ Retroceder

Nota 11 — Patologia coexistente (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Os carcinomas do colo do útero estão frequentemente associados a lesões precursoras pré-malignas, que são na sua maioria de tipo escamoso ou glandular. A sua patologia está bem descrita e ilustrada na WHO 2014 Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (Classificação de Tumores dos Órgãos Reprodutores Femininos da OMS de 2014) e em diversas análises publicadas.^{27,92,93} Existem também várias lesões escamosas ou glandulares benignas que podem ser amplamente classificadas como inflamatórias, metaplásicas e neoplásicas. A sua importância consiste em reconhecer as lesões como benignas, porque podem mimetizar morfológicamente lesões glandulares ou escamosas pré-malignas ou malignas e levar a um diagnóstico de falso-positivo.

É importante mencionar no relatório a coexistência de lesões pré-malignas e documentar se estas lesões envolvem as margens de ressecção, pois isto poderá influenciar o tratamento e o seguimento dos doentes. Todas as lesões pré-malignas claramente definidas são causadas pelo HPV. A terminologia das lesões escamosas pré-malignas associadas ao HPV foi revista na classificação da OMS de 2014 para lesão intraepitelial escamosa (SIL — squamous intraepithelial lesion).⁹⁴ A alteração também harmoniza com o sistema de Bethesda para a apresentação em relatório de anomalias citológicas em esfregaços do colo do útero. As lesões intraepiteliais escamosas são divididas em lesões de baixo grau (LSIL — SIL de baixo grau), que correspondem a uma infeção viral com uma taxa de resolução espontânea elevada, e em lesões de alto grau (HSIL — SIL de baixo grau), que são lesões verdadeiramente pré-malignas que podem evoluir para carcinoma de células escamosas. Os termos neoplasia intraepitelial do colo do útero (CIN — cervical intraepithelial neoplasia) correspondentes podem ser incluídos entre parênteses.

O adenocarcinoma in situ é a lesão precursora associada ao HPV do adenocarcinoma do colo do útero relacionado com o HPV habitual. A neoplasia intraepitelial glandular do colo do útero de alto grau (HC CGIN — high-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia) é uma terminologia alternativa utilizada em algumas jurisdições.⁹⁵ A lesão intraepitelial produtora de mucina estratificada (SMILE — Stratified mucin producing intraepithelial lesion) é uma lesão pré-maligna com sobreposição morfológica entre lesão intraepitelial escamosa e adenocarcinoma in situ. Na classificação da OMS de 2014, é considerada como uma variante do adenocarcinoma in situ (e deve ser codificada como tal), mas outros autores consideram que é uma forma de displasia de células de reserva de alto grau e indicam-na em separado no relatório.^{96,97}

As lesões precursoras dos adenocarcinomas do colo do útero não relacionados com o HPV não são bem definidas, mas a hiperplasia glandular endocervical lobular (LEGH — lobular endocervical glandular hyperplasia), a hiperplasia glandular endocervical lobular atípica (ALEGH — atypical lobular endocervical glandular hyperplasia) e o adenocarcinoma in situ de tipo gástrico foram propostos como precursores prováveis do adenocarcinoma do colo do útero de tipo gástrico.⁹⁸

↑ Retroceder

Nota 12 — Extensão da invasão (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O envolvimento de quaisquer estruturas extracervicais pelo tumor invasivo deve ser documentado. A documentação do envolvimento de vários tecidos extracervicais é importante para o prognóstico e é importante para o estadiamento do tumor. O envolvimento da parede lateral pélvica, vagina, ovário, trompa de Falópio, paramétrio, reto e bexiga aumenta o estágio do tumor. Foi também demonstrado que o envolvimento do corpo do útero, embora não faça normalmente parte do estadiamento FIGO ou TNM, é relevante para o prognóstico.⁹⁹ A documentação da extensão da invasão também é importante para correlação com os achados clínicos e radiológicos.

O **paramétrio** é composto por tecido fibroso que rodeia a parte supravaginal do colo do útero e separa esta parte do colo do útero da bexiga, anteriormente, e do reto, posteriormente. O tecido parametrial fibroso prolonga-se sobre os lados do colo do útero supravaginal e entre as camadas dos ligamentos largos. O tecido conjuntivo fibroso em redor do istmo, na junção do colo do útero/segmento uterino inferior, deve ser considerado como parte do paramétrio e incluído na amostragem deste tecido. Os gânglios linfáticos e os vasos sanguíneos e linfáticos uterinos que efetuam o suprimento e a drenagem do colo do útero estão contidos no interior do tecido parametrial fibroso.

O **corpo uterino** inclui estruturas endometriais (glandulares/estromais) e miometriais.

Se a **bexiga ou o reto** estiverem envolvidos, o patologista deve indicar quais os compartimentos com infiltração, em particular, se a mucosa retal ou da bexiga está envolvida, o que implica que o tumor se encontra pelo menos no estágio IVA.

A invasão linfovascular (LVI) deve ser documentada sempre que for identificada, mas as estruturas anatómicas em que exista *apenas* LVI sem infiltração estromal direta não devem ser registadas como tendo envolvimento tumoral e a presença de LVI não deve alterar o estágio FIGO.

↑ Retroceder

Nota 13 — Estado das margens (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O estado de todas as margens de ressecção cirúrgicas deve ser registado (ectocervical, endocervical, radial/estromal profunda e cúpula vaginal). No momento do exame macroscópico da amostra, poderá ser útil marcar as várias margens de ressecção com cores diferentes para ajudar no

reconhecimento preciso das margens.

O registo do envolvimento das margens pelo tumor é um elemento de dados OBRIGATÓRIO. Quando o carcinoma invasivo estiver próximo de uma margem cirúrgica, é RECOMENDADA a documentação da distância à margem. Não estão disponíveis dados que indiquem a margem ideal de distância do carcinoma em amostras de histerectomia simples, traquelectomia, biopsia em cone ou por ansa. O registo consistente da distância às margens permitirá que os dados sejam colhidos prospetivamente e fornece evidências para prática futura. Um pequeno número de estudos retrospectivos avaliou o impacto de margens estreitas na recorrência local e global em doentes com cancro do colo do útero submetidos a histerectomia radical.¹⁰⁰ A taxa de recorrência local bruta foi de 20% em 284 doentes com carcinomas no estágio FIGO IB com margens “estreitas” (estrito foi definido como < 1 cm) num estudo.¹⁰¹ No mesmo estudo, doentes com margens negativas, definidas com uma distância ≥ 1 cm, registaram uma taxa de recorrência bruta de 11%. Foi descoberto noutro estudo de margens cirúrgicas estreitas após histerectomia radical em cancro do colo do útero numa fase inicial¹⁰² que margens cirúrgicas estreitas, definidas como ≤ 5 mm, foram associadas a taxas de recorrência de 24% em comparação com taxas de recorrência de apenas 9% em doentes com margens negativas. No mesmo estudo, margens cirúrgicas estreitas estiveram significativamente associadas a gânglios linfáticos positivos, envolvimento do paramétrio, maior tamanho tumoral, invasão estromal mais profunda e invasão linfovascular.

Em casos ocasionais em que, por várias razões, não é possível determinar o envolvimento tumoral da margem (artefactos de processamento, múltiplas peças ou má orientação dos tecidos), o estado das margens deve ser especificado como “não é possível avaliar”, juntamente com o motivo para tal. Em amostras de histerectomia ou traquelectomia, a margem radial lateral pode consistir em tecido mole parametrial, que deve ser medido (ver secção em **DIMENSÕES DAS AMOSTRAS**), com base no exame macroscópico, e calculado na avaliação da margem. Pelo contrário, as margens radial/estromal profunda anterior e posterior numa amostra de histerectomia consistirão em tecido estromal do colo do útero.

A presença de envolvimento da margem por HSIL, adenocarcinoma in situ ou SMILE deve ser documentada (elemento OBRIGATÓRIO); se não houver envolvimento, a distância até à margem de ressecção é um elemento RECOMENDADO, apesar de, com tumor invasivo, não existirem dados disponíveis que indiquem a margem de distância ideal. Em amostras de histerectomia com carcinomas de estágio IA ou IB pequeno, todo o colo do útero deve ser avaliado histologicamente para assegurar a medição exata da extensão da doença e das margens cirúrgicas.¹⁰³⁻¹⁰⁶

 **Retroceder**

Nota 14— Metástases distantes confirmadas patologicamente (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação de doença metastática conhecida é uma parte importante do relatório patológico e é importante para o estadiamento tumoral, o tratamento e o prognóstico dos doentes. Tal informação, se disponível, deve ser registada com o maior detalhe possível, incluindo o local de envolvimento e a referência a quaisquer amostras patológicas ou citopatológicas relevantes antes da cirurgia.

 **Retroceder**

Nota 15 — Exames complementares (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências:

Teste do HPV

O papel etiológico do vírus do papiloma humano (HPV — human papillomavirus) na carcinogênese do colo do útero é universalmente aceite e os HPV são detetáveis em mais de 95% dos carcinomas do colo do útero pré-invasivos e invasivos, sendo o HPV 16 e 18 os tipos mais frequentes.¹⁰⁷ O teste molecular do HPV pode ocasionalmente ser útil num cenário de diagnóstico. Por exemplo, isto pode ser útil no diagnóstico primário quando o diagnóstico diferencial incluir uma neoplasia relacionada com o HPV ou uma neoplasia não relacionada com o HPV ou na confirmação de uma neoplasia do colo do útero relacionada com o HPV metastática.

Imuno-histoquímica

Não está no âmbito deste documento fornecer uma análise detalhada do imunofenótipo das neoplasias do colo do útero, mas alguns aspetos relevantes devem ser realçados.

Imuno-histoquímica com p16

A imunorreatividade difusa (nuclear e citoplasmática) para o p16 é um marcador substituto de lesões epiteliais malignas ou pré-malignas de alto grau associadas a infeções pelo HPV de alto risco.¹⁰⁸ Em lesões escamosas pré-malignas de alto grau, isto designa-se por imunorreatividade “tipo bloco”. O adenocarcinoma in situ e os cancros do colo do útero associados ao HPV de alto risco também apresentam forte coloração nuclear e citoplasmática difusa com p16. Porém, é importante lembrar que outros tumores malignos ginecológicos como, por exemplo, carcinoma seroso uterino e carcinoma seroso de alto grau do ovário/trompa de Falópio exibem tipicamente esta imunorreatividade difusa forte com o p16. Deve ser distinguida da coloração focal/macular (denominada “tipo mosaico”), que não acompanha neoplasia associada ao HPV de alto risco.

Imuno-histoquímica: Adenocarcinoma do colo do útero versus do endométrio

A imuno-histoquímica pode ser útil no diagnóstico diferencial entre um adenocarcinoma do colo do útero e do endométrio.¹⁰⁹ Na distinção entre uma origem endometrial e do colo do útero para um adenocarcinoma, os painéis de marcadores úteis dependerão do subtipo morfológico e não apenas do local de origem. Para distinguir entre um adenocarcinoma do colo do útero relacionado com o HPV de alto risco (tipo habitual) e um adenocarcinoma endometriode de baixo grau, os marcadores imuno-histoquímicos mais úteis são o p16 e os recetores hormonais [recetor de estrogénio (ER) e recetor de progesterona (PR)] com os adenocarcinomas do colo do útero a exibirem imunorreatividade difusa com o p16 e a serem negativos ou apenas focalmente positivos com os recetores hormonais. Pelo contrário, os adenocarcinomas endometriodes do endométrio de baixo grau são normalmente difusamente positivos com recetores hormonais e exibem coloração macular (“tipo mosaico”) com o p16. Mesmo quando os adenocarcinomas endometriodes do endométrio de baixo grau exibem positividade difusa com o p16, ainda é normalmente uma coloração macular com áreas positivas e negativas alternadas. A vimentina (normalmente positiva no adenocarcinoma endometriode do endométrio de baixo grau e negativa em adenocarcinomas do colo do útero) e o CEA (normalmente positivo em adenocarcinomas do colo do útero e negativos em adenocarcinomas endometriodes do endométrio de baixo grau) podem também ser úteis. Contudo, é de salientar que podem ocorrer reações de coloração positivas e negativas com qualquer um dos marcadores. Nestes casos, os testes do HPV serão úteis.

Na distinção entre um adenocarcinoma do colo do útero relacionado com o HPV (tipo habitual) e um adenocarcinoma do endométrio de alto grau, o p16 e os recetores hormonais têm frequentemente valor limitado. Neste cenário, a imuno-histoquímica com p53 e os testes do HPV podem ser úteis. A maioria dos carcinomas serosos uterinos e muitos outros carcinomas endometriais de alto grau exibem coloração com o p53 tipo mutação (coloração “tudo ou nada”) e

são HPV negativos. Os adenocarcinomas do colo do útero relacionados com o HPV de alto risco raramente exibem, se é que alguma vez o fazem, a expressão do p53 “tipo mutação”.

Imuno-histoquímica de adenocarcinomas do colo do útero não relacionados com o HPV

Os adenocarcinomas do colo do útero não relacionados com o HPV têm diferentes imunofenótipos do que os adenocarcinomas relacionados com o HPV habituais. Tendem a ser negativos ou apenas focalmente positivos com o p16 e alguns, como os adenocarcinomas de tipo gástrico, podem exibir coloração tipo mutação com o p53.¹¹⁰ Os adenocarcinomas de tipo gástrico são habitualmente positivos com marcadores gástricos, tais como o MUC6 e o HIK1083, e são totalmente negativos com recetores hormonais.¹¹⁰ Não existe marcador imuno-histoquímico específico dos adenocarcinomas mesonéricos, mas tendem a ser totalmente negativos com recetores hormonais e podem corar com CD10 e GATA3.^{111,112} Os carcinomas de células claras são normalmente negativos para os recetores hormonais, exibem coloração tipo selvagem com o p53 e podem ser positivos com napsin A e fator 1-beta nuclear de hepatócitos.

Imuno-histoquímica de carcinomas neuroendócrinos do colo do útero

Os carcinomas neuroendócrinos do colo do útero são habitualmente positivos com os marcadores neuroendócrinos cromogranina, CD56, sinaptofisina e PGP9.5. Destes, o CD56 e a sinaptofisina são os mais sensíveis, mas falta especificidade ao CD56. A cromogranina é o marcador neuroendócrino mais específico, mas falta-lhe sensibilidade, sendo apenas cerca de 50% destas neoplasias positivas.³⁹ A positividade com a cromogranina é frequentemente muito focal em carcinomas neuroendócrinos de pequenas células com imunorreatividade citoplasmática puntiforme que é apenas visível sob ampliação de alta potência. O diagnóstico de carcinoma neuroendócrino de pequenas células pode ser feito na ausência de positividade para marcador neuroendócrino se os aspetos morfológicos forem típicos. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células pode ser apenas focalmente positivo (muitas vezes coloração citoplasmática punctiforme) ou mesmo negativo com citoqueratinas de largo espectro. Um diagnóstico de carcinoma neuroendócrino de grandes células requer positividade de marcadores neuroendócrinos, sendo a maioria destas neoplasias difusamente positivas com citoqueratinas de largo espectro.

Uma elevada percentagem de carcinomas neuroendócrinos do colo do útero primários são TTF1 positivos, incluindo alguns com imunorreatividade difusa, mas este marcador não é útil na distinção de uma metástase pulmonar.³⁹ A maioria dos carcinomas neuroendócrinos do colo do útero são difusamente positivos com p16 secundários à presença de HPV de alto risco.³⁹ A positividade nuclear p63 difusa é útil para confirmar uma variante de carcinoma escamoso de pequenas células em vez de carcinoma neuroendócrino de pequenas células. Contudo, carcinomas endócrinos do colo do útero podem apresentar imunorreatividade nuclear com o p63.³⁹

↑ Retroceder

Nota 16 — Estado dos gânglios linfáticos (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O estado dos gânglios linfáticos é um dos mais importantes fatores de prognóstico para a sobrevivência em doentes com cancro do colo do útero.¹¹³ A taxa de sobrevivência aos 5 anos diminui de 85% para 50% quando são identificadas metástases nos gânglios linfáticos.¹¹⁴

A histerectomia ou traquelectomia radical e a linfadenectomia pélvica são o padrão de tratamento na maioria dos centros para os carcinomas do colo do útero no estágio FIGO IB1 e IIA1 e, em alguns centros, para carcinomas no estágio IA2. Existe uma tendência crescente para uma abordagem mais conservadora, como a excisão por ansa/em cone, no tratamento de carcinomas no estágio FIGO IA2 e pequenos carcinomas no estágio IB1, sobretudo se fatores de risco adicionais, como a invasão

linfovascular, estiverem ausentes. Em tais casos, é muitas vezes realizada a linfadenectomia. Por vezes, a linfadenectomia pode também ser realizada para metástases ganglionares volumosas (> 2 cm) que são resistentes a radioterapia e/ou a quimioterapia; foi demonstrado que a redução de volume de gânglios linfáticos pélvicos aumentados reduz o risco de recorrência pélvica, mas não beneficia a sobrevivência.^{115,116}

Os itens de dados obrigatórios relativos ao estado dos gânglios linfáticos estão restritos ao número de gânglios linfáticos identificados a partir de vários locais e ao número envolvido pelo tumor. Porém, alguns dos outros parâmetros incluídos abaixo podem ser registados se tal for acordado localmente, podendo o registo destes parâmetros (tamanho das metástases nos gânglios linfáticos, disseminação extracapsular, razão de gânglios linfáticos) ser útil para investigação futura.

Os gânglios linfáticos ressecados são classificados como regionais (paracervicais, parametriaux e vários grupos de gânglios linfáticos pélvicos, incluindo obturadores, internos, ilíacos comuns ou externos, pré-sacrais e sacrais laterais) ou gânglios linfáticos não regionais (para-aórticos, inguinaux e outros gânglios).¹¹⁷ O sistema de estadiamento FIGO não inclui o estado dos gânglios linfáticos (ver secção em **ESTADIAMENTO PATOLÓGICO**). O estado dos gânglios linfáticos faz, no entanto, parte do estadiamento TNM. Ao aplicar um estágio TNM, as metástases em gânglios linfáticos regionais contribuem para a categoria “N”, mas o envolvimento de gânglios não regionais é considerado metástase distante. De acordo com a Union for International Cancer Control (UICC — União para o Controlo Internacional do Cancro), uma amostra de linfadenectomia pélvica incluirá regularmente 6 ou mais gânglios linfáticos, mas se esta contagem de gânglios não for alcançada e os gânglios ressecados forem negativos, o carcinoma ainda deverá ser classificado como pN0. O número médio ou mediano de gânglios linfáticos removidos durante a linfadenectomia pélvica varia largamente em estudos diferentes, entre 13 e 56 gânglios. Além do número de gânglios linfáticos mínimo arbitrário proposto pela UICC, não existe um mínimo aceite internacionalmente para o número de gânglios linfáticos ressecados necessário como parte de uma linfadenectomia para cancro do colo do útero. Um estudo realizado por Inoue et al referiu que o número de gânglios positivos tinha uma maior importância para o prognóstico do que a presença das metástases ganglionares por si só¹¹⁸ e um estudo mais recente demonstrou que o número de gânglios linfáticos com metástases é um fator de risco independente para sobrevivência reduzida em doentes com cancro do colo do útero.¹¹⁹

Em muitos centros, está agora a ser realizada biopsia dos gânglios linfáticos sentinela em doentes com presumível carcinoma do colo do útero de baixo estágio.^{104,120,121} Em geral, no cancro do colo do útero no estágio I, a incidência de metástases nos gânglios linfáticos pélvicos é de aproximadamente 10%¹²² e se os gânglios linfáticos sentinela forem negativos, isto evita a morbilidade associada a linfadenectomia pélvica total nos restantes 90% de doentes, ou seja, a biopsia dos gânglios linfáticos sentinela é útil para reduzir o requisito de linfadenectomia completa, que está relacionado com morbilidade numa população de doentes em baixo risco de metástase dos gânglios linfáticos. Em relação à questão das “micrometástases” (que devem ser classificadas no estágio pN1) e à utilização da imuno-histoquímica (normalmente citoqueratina AE1/AE3), num estudo realizado por Juretzka et al verificou-se a existência de micrometástases detetadas imuno-histoquimicamente em 8,1% de doentes com gânglios inicialmente apresentados como “negativos” (compostos por 4 de 976 ou 0,41% dos gânglios linfáticos pélvicos examinados).¹²³ As micrometástases detetadas imuno-histoquimicamente foram mais frequentes em tumores com invasão linfovascular; outro estudo demonstrou que as micrometástases detetadas imuno-histoquimicamente foram um fator de risco para a recorrência tumoral.¹²⁴ Outros estudos demonstraram taxas mais elevadas de micrometástases em gânglios linfáticos, por exemplo, 10,1% de casos num estudo realizado por Cibula et al¹²⁵ e 15% num estudo realizado por Lentz e colaboradores.¹²⁶ O último estudo também demonstrou que as micrometástases eram mais prováveis em doentes a quem tinha sido removido um grande número de gânglios linfáticos. Um estudo realizado por Horn et al revelou que as micrometástases em gânglios linfáticos eram importantes para o prognóstico; os doentes com micrometástases registaram uma taxa de sobrevivência aos 5 anos reduzida em comparação com doentes com gânglios linfáticos negativos, mas bastante melhor do que a de doentes com macrometástases.¹²⁷ No estudo de Cibula et al¹²⁵, foram detetadas células tumorais isoladas (ITC — isolated tumour cells) em 4,5% dos casos, tendo-se verificado que não eram relevantes para o

prognóstico. Em caso de realização de biópsia de gânglios linfáticos sentinela, o número de gânglios examinado e o número de positivos devem ser registados. Deve salientar-se que nos vários estudos, a definição de micrometástases e células tumorais isoladas foi, em geral, a mesma que é mais comumente utilizada no cancro da mama. As micrometástases são consideradas como envolvimento de gânglio linfático e no estágio pN1. Células tumorais isoladas, tal como acontece com as práticas de estadiamento TNM noutros locais tumorais, são consideradas como gânglios linfáticos negativos [pNO(i+)]. É reconhecido que existem poucos dados publicados em relação a células tumorais isoladas no cancro do colo do útero e até surgirem mais dados, recomenda-se que sejam apresentadas no relatório da mesma forma que células tumorais isoladas noutros locais.

O tamanho dos gânglios linfáticos com carcinoma metastático foi descrito num estudo como sendo um fator de prognóstico; os doentes com gânglios linfáticos com diâmetro no eixo curto > 15 mm tiveram taxas de sobrevivência significativamente inferiores aos gânglios linfáticos de menor tamanho.¹²⁸

A razão de gânglios linfáticos (LNR — Lymph node ratio), a razão entre os gânglios linfáticos positivos e negativos, foi avaliada numa grande diversidade de diferentes cancros. O significado da LNR no carcinoma do colo do útero só foi recentemente avaliado e os dados existentes não são suficientes para incluir este item de dados no atual conjunto de dados. Contudo, no cancro do colo do útero em fase inicial, a LNR identifica os doentes com gânglios positivos com um pior prognóstico¹²⁹, tendo sido considerado um indicador de prognóstico independente da sobrevivência global e sobrevivência livre de doença em doentes com carcinoma das células escamosas.¹³⁰

Existem muito poucos estudos para avaliar a importância da disseminação extracapsular/extraganglionar de carcinoma do colo do útero metastático, não tendo o item sido concluído neste conjunto de dados. Um estudo demonstrou que a disseminação extracapsular se correlaciona com doença em estágio avançado, o número de gânglios envolvidos e o tamanho dos depósitos metastáticos.¹³¹ Noutro estudo, os doentes com disseminação extracapsular apresentaram uma taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 5 anos significativamente mais baixa do que os doentes cujos gânglios não apresentam disseminação extracapsular.¹³²

Os parâmetros dos gânglios linfáticos considerados nos últimos 3 parágrafos não foram incluídos como itens de dados específicos devido à ausência de evidências de suporte. Porém, tal como indicado anteriormente, cada patologista ou instituição pode optar por incluir alguns ou todos estes itens nos seus próprios protocolos. Isto pode ser útil para a recolha prospetiva de dados.

 **Retroceder**

Nota 17 — Estadiamento patológico provisório pré-MDTM (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

São várias as dificuldades inerentes ao estadiamento do carcinoma do colo do útero: (i) o estadiamento FIGO não inclui o estado dos gânglios linfáticos; (ii) na doença em estádios baixos (FIGO IA e IB), há dificuldades em obter medições precisas do tumor; (iii) o estadiamento clínico, conforme recomendado pela FIGO, pode subestimar ou sobrestimar a verdadeira extensão anatómica da doença, uma vez que não inclui as informações obtidas de amostras de patologia pós-cirúrgicas nem das técnicas radiológicas/cirúrgicas, que podem não estar disponíveis universalmente. A dependência do estadiamento clínico tende a ocorrer em países em desenvolvimento ou com poucos recursos onde as instalações cirúrgicas e os exames complementares (como exames radiológicos e de patologia) podem ser limitados. Em países desenvolvidos, o tratamento dos doentes tende a basear-se na extensão anatómica da doença mais

elevada registada, que se baseia em informações cirúrgicas, patológicas e radiológicas, e não necessariamente no estágio clínico. Por conseguinte, sempre que possível, os patologistas têm de fornecer uma avaliação exata e completa sobre a extensão patológica da doença, para otimizar o tratamento dos doentes. O termo “estadiamento patológico” é utilizado neste conjunto de dados para indicar que os dados de estadiamento específicos que são fornecidos representam apenas um componente do processo de estadiamento composto (que é realizado na reunião da comissão de tumores/equipa multidisciplinar) e pode não representar o estágio final do tumor nem, verdadeiramente, o estágio FIGO clínico.

Como muitos carcinomas do colo do útero não são tratados cirurgicamente, não é possível avaliar o estado dos gânglios linfáticos por exame histológico de rotina. Em vez disso, são frequentemente utilizadas técnicas imagiológicas (exames TC, PET ou RM) para detetar gânglios linfáticos suspeitos ou positivos para carcinoma metastático. Como muitas regiões do mundo não têm estas tecnologias imagiológicas avançadas, o estado dos gânglios linfáticos não é incluído no atual estadiamento FIGO.¹³³ Por conseguinte, um doente pode ser classificada no estágio FIGO I, com ou sem metástases nos gânglios linfáticos. O atual estadiamento FIGO não tem em consideração diferenças significativas no prognóstico e no tratamento dentro do mesmo agrupamento de estádios baseado na presença ou na ausência do estado dos gânglios linfáticos. Considerando isto, é OBRIGATÓRIO que tanto o estadiamento FIGO como a categoria TNM pN sejam incluídos no relatório patológico quando o estado dos gânglios linfáticos for conhecido. Outros parâmetros TNM não são elementos obrigatórios, como é o caso para outros cancros ginecológicos em que o estadiamento FIGO seja um elemento obrigatório e a classificação TNM não.

As dificuldades na obtenção das dimensões precisas para tumores no estágio I foram abordadas na secção **DIMENSÃO DO TUMOR**.

 **Retroceder**

Referências

- 1 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L and Mangioni C (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350(9077):535-540.
- 2 Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY and Pecorelli S (2003). Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83 Suppl 1:41-78.
- 3 Mabuchi S, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Takeda T, Yamamoto T, Enomoto T, Morishige K, Inoue T and Kimura T (2010). Prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer previously treated with radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 20(5):834-840.
- 4 McCluggage WG, Hurrell DP and Kennedy K (2010). Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ: report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 34(5):735-741.
- 5 Monnier L, Touboul E, Darai E, Lefranc JP, Lauratet B, Ballester M and Huguet F (2016). [Stage IB2, IIA and IIB cervical carcinoma without lymph node extension treated with neoadjuvant chemoradiotherapy]. *Bull Cancer* 103(2):164-172.
- 6 Musaev A, Guzel AB, Khatib G, Gulec UK, Vardar MA, Altintas A and Gumurdulu D (2015). Assessment of primary radical hysterectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in Stage IB2, IIA bulky cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 36(5):579-584.
- 7 Pecorelli S, Zigliani L and Odicino F (May 2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 105(2):107-108. Epub 2009 Apr 2001.
- 8 Trimpos JB, Lambek AF, Peters AA, Wolterbeek R, Gaarenstroom KN, Fleuren GJ and Kenter GG (2004). Prognostic difference of surgical treatment of exophytic versus barrel-shaped bulky cervical cancer. *Gynecol Oncol* 95(1):77-81.
- 9 Mileshkin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P and Narayan K (2014). Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 24(7):1286-1291.
- 10 Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M and Sakuragi N (2013). Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 24(3):222-228.
- 11 Plante M, Gregoire J, Renaud MC and Roy M (2011). The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 121(2):290-297.
- 12 Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT and Nam JH (2014). Long-term

- outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol* 110(3):252-257.
- 13 Turan T, Yildirim BA, Tulunay G, Boran N and Kose MF (2010). Prognostic effect of different cut-off values (20mm, 30mm and 40mm) for clinical tumor size in FIGO stage IB cervical cancer. *J Surg Oncol* 19(2):106-113.
 - 14 Horn LC, Bilek K, Fischer U, Eienkel J and Hentschel B (2014). A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 134(1):42-46.
 - 15 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K and Hentschel B (2007). Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 107(2):310-315.
 - 16 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 136(10):1266-1297.
 - 17 Girardi F, Burghardt E and Pickel H (1994). Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 1):427-432.
 - 18 McIlwaine P, Nagar H and McCluggage WG (2014). Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. *Int J Gynecol Pathol* 33(3):213-217.
 - 19 Day E, Duffy S, Bryson G, Syed S, Shanbhag S, Burton K, Lindsay R, Siddiqui N and Millan D (2016). Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome. *Int J Gynecol Pathol*.
 - 20 Reich O, Pickel H, Tamussino K and Winter R (2001). Microinvasive carcinoma of the cervix: site of first focus of invasion. *Obstet Gynecol* 97(6):890-892.
 - 21 Reich O and Pickel H (2002). Multifocal Stromal Invasion in Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: How to Measure and Stage these Lesions. *Int J Gynecol Pathol* 21:416-417.
 - 22 Hirschowitz L, Nucci M and Zaino RJ (2013). Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 62(1):176-202.
 - 23 Cancer Research UK (2015). *A trial looking at surgery for cervical cancer (SHAPE)*. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-at-surgery-for-cervical-cancer-shape>. (Accessed 11th May 2016).

- 24 Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH and Haas J (1992). Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70(3):648-655.
- 25 Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, Pickel H, Reich O, Staudach A and Winter R (2001). Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 82(1):11-16.
- 26 Burghardt E and Holzer E (1977). Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 49(6):641-653.
- 27 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. IARC press, Lyon.
- 28 Casey S, Harley I, Jamison J, Molijn A, van den Munckhof H and McCluggage WG (2015). A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 34(2):208-212.
- 29 Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torne A, Martinez S, Fuste P, Pahisa J, Marimon L, Ordi J and del Pino M (2015). HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *Bjog* 122(1):119-127.
- 30 Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M and Nishimura R (2007). Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 31(5):664-672.
- 31 Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA and Park KJ (2015). Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 39(11):1449-1457.
- 32 Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM and Pirog EC (2011). Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 35(5):633-646.
- 33 Howitt BE, Herfs M, Brister K, Oliva E, Longtine J, Hecht JL and Nucci MR (2013). Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ: an immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol* 37(5):625-633.
- 34 Vang R, Gown AM, Farinola M, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Judson K and Ronnett BM (2007). p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 31(5):653-663.
- 35 Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD and Zaino RJ (1996). An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 63(3):304-311.
- 36 Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2003). Adenosquamous

- histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 91(3):558-562.
- 37 Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Einkenel J and Leo C (2006). Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol* 10(3):140-143.
- 38 Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, Askew S, Pearmain P, Jones PW, Singh K, Chan KK and Moss EL (2016). Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Review of a Series of Cases and Correlation With Outcome. *Int J Surg Pathol* 24(6):490-496.
- 39 McCluggage WG, Kennedy K and Busam KJ (2010). An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 34(4):525-532.
- 40 Benda JA (1996). Histopathologic prognostic factors in early stage cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*(21):27-34.
- 41 Zaino R, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P and Fraumeni E (1992). Histopathologic Predictors of the Behavior of Surgically Treated Stage IB Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 69(7):1750-1758.
- 42 Tiltman AJ (2005). The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 19(4):485- 500.
- 43 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT and Major F (1990). 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* 38:352-357.
- 44 Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G and Vlastos AT (2007). Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 7:164.
- 45 Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM and Gaffney DK (2009). Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 32(4):411-416.
- 46 Stoler M, Bergeron C and Colgan TJ et al (2014). Squamous cell tumours and precursors. In: *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed.*, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (eds), IARC, Lyon, 172-182.
- 47 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1983). Prognosis of invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a comparative study of the predictive values of clinical staging IB-III and a histopathologic malignancy grading system. *Int J Gynecol Pathol* 2(1):42-54.
- 48 Bichel P and Jakobsen A (1985). Histopathologic grading and prognosis of uterine cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 8(3):247-254.

- 49 Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C and Bryne M (1999). Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 74(2):245-251.
- 50 Lindahl B, Ranstam J and Willen R (2007). Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up. *Anticancer Res* 27(4c):2829-2832.
- 51 Eggen T, Arnes M, Moe B, Straume B and Orbo A (2007). Prognosis of early cervical cancer (FIGO Stages IA2, IB, and IIA) in northern Norway predicted by malignancy grading score and objective morphometric image analysis. *Int J Gynecol Pathol* 26(4):447-456.
- 52 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1981). Invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. IV. Analysis of a histopathologic malignancy grading system and construction of a partial index. *Acta Radiol Oncol* 20(5):289-284.
- 53 Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M and Karlsson M (2002). The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12(1):32-41.
- 54 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B, Richter CE, Braumann UD and Einkenkel J (2006). Pattern of invasion is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 103(3):906-911.
- 55 Horn LC, Hentschel B and Braumann UD (2008). Malignancy grading, pattern of invasion, and juxtatumoral stromal response (desmoplastic change) in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 27(4):606-607.
- 56 Crissman JD, Budhraj M, Aron BS and Cummings G (1987). Histopathologic prognostic factors in stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. An evaluation of 91 patients treated primarily with radiation therapy. *Int J Gynecol Pathol* 6(2):97-103.
- 57 Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Ten Kate FJ, Hart AA and Lammes FB (1997). Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 64(3):463-467.
- 58 McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatley GJ, Fields AL and Rosenshein NB (1994). Long-term follow-up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 52(2):253- 259.
- 59 Goodman HM, Buttlar CA, Niloff JM, Welch WR, Marck A, Feuer EJ, Lahman EA, Jenison EL and Knapp RC (1989). Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 33(2):241-247.
- 60 Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS and Schorge JO (2002). Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecol Oncol* 84(1):115-119.

- 61 Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT and Delclos L (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 65(11):2507-2514.
- 62 Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P and Helmerhorst TJ (2004). Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 92(1):262-267.
- 63 Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO and Abeler VM (2001). 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* 92(9):2471–2483.
- 64 Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T and Vesterinen E (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 65(1):53-59.
- 65 Silverberg SG and Ioffe OB (2003). Pathology of cervical cancer. *Cancer J* 9(5):335-347.
- 66 D’Angelo E and Prat J (2014). Cervical glandular neoplasia. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract, 3rd edition*, Mutter GL and Prat J (eds), Churchill Livingstone, 251-289.
- 67 Lawrence WD, Abdul-Karim FW, Crum C and Fu Y-S (2000). Recommendations for the Reporting of Surgical Specimens Containing Uterine Cervical Neoplasms. *Mod Pathol* 13(4):1029-1033.
- 68 Young RH and Clement PB (2002). Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 41:185-207.
- 69 Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Barbuto D and Silva EG (2015). Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 39(5):667-672.
- 70 Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Arville B, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Tabassum F, Barbuto D, Aguilera-Barrantes I, Shaye-Brown A, Daya D and Silva EG (2013). Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 32(6):592-601.
- 71 Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Barbuto D, Rutgers JK and Silva EG (2016). New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 141(1):36-42.
- 72 Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, Zaino RJ, Johnson A, Alvarado I, Daya D, Rasty G, Longacre TA, Ronnett BM and Silva EG (2016). Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol* 29(9):1083-1094.

- 73 Benson WL and Norris HJ (1977). A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 49(5):632-638.
- 74 Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM and Boyce JG (1988). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 72(3 Pt 1):399-403.
- 75 Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P and Zaino R (1989). A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35(3):314-320.
- 76 Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC and Wharton JT (1992). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 45(3):307-312.
- 77 Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H and van Nagell JR, Jr. (1996). Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 63(1):4-9.
- 78 Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S, Breitenecker G and Gitsch G (1998). The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 82(4):689-696.
- 79 Morimura Y, Nishiyama H, Hashimoto T, Fujimori K, Yamada H, Yanagida K and Sato A (1999). Re- assessment of stage I uterine cervical carcinoma according to revised JSGO (1997) staging. *Fukushima J Med Sci* 45(2):109-116.
- 80 Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C and Jones M (2000). Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 10(1):42-52.
- 81 Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, Sideris L, Pomel C, Duvillard P and Castaigne D (2003). Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 14(10):1511-1517.
- 82 Singh N and Arif S (2004). Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer*. 14(5):741-750.
- 83 Benedet JL (1997). Cervical cancer staging systems: the endless debate. *Gynecol Oncol* 65(1):6-7.
- 84 Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT and Nam JH (2009). The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(2):209-215.

- 85 Ostor AG and Rome RM (1994). Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinico- pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 4(4):257-264.
- 86 Robert ME and Fu YS (1990). Squamous cell carcinoma of the uterine cervix--a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 7(3):173-189.
- 87 Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G and Oberhuber G (2001). Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. *Clin Cancer Res* 7(1):93-97.
- 88 Alexander-Sefre F, Singh N, Ayhan A, Salveson HB, Wilbanks G and Jacobs IJ (2003). Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 56(10):786-788.
- 89 Urabe A, Matsumoto T, Kimura M, Sonoue H and Kinoshita K (2006). Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 49(5):493-497.
- 90 Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H and Jacobs IJ (2008). Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15(9):2581-2588.
- 91 Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada S, Yamamoto R and Fujimoto S (2000). A Multivariate Analysis of Blood Vessel and Lymph Vessel Invasion as Predictors of Ovarian and Lymph Node Metastases in Patients with Cervical Carcinoma. *Cancer* 88:2578-2583.
- 92 McCluggage WG (2013). Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 45(3):214-228.
- 93 Nucci MR (2014). Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review. *Int J Gynecol Pathol* 33(4):330-338.
- 94 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 32:76-115.
- 95 McCluggage WG (2013). New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 62(1):138-160.

- 96 Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, McKeon F and Crum CP (2000). Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 24(10):1414-1419.
- 97 Boyle DP and McCluggage WG (2015). Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology* 66(5):658-663.
- 98 Mikami Y and McCluggage WG (2013). Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 20(4):227-237.
- 99 Narayan K, Fisher R and Bernshaw D (2006). Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16:623-630.
- 100 Khanna N, Rauh LA, Lachiewicz MP and Horowitz IR (2016). Margins for Cervical and Vulvar Cancer. *J Surg Oncol* 113:304-309.
- 101 Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, Berkowitz RS and Crum CP (2006). Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 65(5):1501-1507.
- 102 McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, O'Malley DM, Copeland LJ, Cohn DE and Salani R (2013). The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 128(1):44-48.
- 103 Tanquay C, Plante M, Renauld M-C, Roy M and Tetu B (2004). Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section. *Int J Gynecol Pathol* 23:170-175.
- 104 Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR and Abu-Rustum NR (2014). Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 24(1):113-117.
- 105 Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC and Roman LD (2014). Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. *Am J Obstet Gynecol* 210(4):366.e361-365.
- 106 Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2002). Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 87(1):129-132.

- 107 Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG and Castle PE (2009). Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 101(7):475-487.
- 108 Kalof AN and Cooper K (2006). p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13(4):190-194.
- 109 Castrillon DH, Lee KR and Nucci MR (2002). Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 21:4-10.
- 110 Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ and McCluggage WG (2016). A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 40(5):636-644.
- 111 Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, Gaspar C, Barletta JA, Nucci MR, McCluggage WG, Oliva E and Hirsch MS (2015). GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol* 39(10):1411-1419.
- 112 Kenny SL, McBride HA, Jamison J and McCluggage WG (2012). Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1-beta. *Am J Surg Pathol* 36(6):799-807.
- 113 Uno T, Ito H, Itami J, Yasuda S, Isobe K, Hara R, Sato T, Minoura S, Shigematsu N and Kubo A (2000). Postoperative radiation therapy for stage IB-IIb carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20(3b):2235-2239.
- 114 Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr. and Alberts DS (2000). 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* 18(8):1606-1613.
- 115 Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Yau SH, Yu MM and Yeung WK (2011). Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol* 16(5):546-552.
- 116 Yaegashi N, Sato S, Inoue Y, Noda K and Yajima A (1994). Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5 mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymph-vascular space involvement. *Gynecol Oncol* 54(3):333-337.
- 117 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C and International Union against Cancer (eds) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
- 118 Inoue T and Morita K (1990). The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 65(9):1923-1927.

- 119 Park JW and Bae JW (2016). Prognostic significance of positive lymph node number in early cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 4(6):1052-1056.
- 120 Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dube V, Rosen B, Murphy J, Laframboise S and Covens A (2010). Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 116(1):28-32.
- 121 van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brolmann HA and Verheijen RH (2007). Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 106(3):604-613.
- 122 Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D and Covens A (2004). A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 93(3):588-593.
- 123 Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN and Husain A (2004). Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 93(1):107-111.
- 124 Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RC, Gebrim LH and Oliani AH (2016). Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynaecol Obstet* 133(1):69-75.
- 125 Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, Kenter GG, Querleu D, Jach R, Bats AS, Dyduch G, Graf P, Klat J, Lacheta J, Meijer CJ, Mery E, Verheijen R and Zweemer RP (2012). Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 124(3):496-501.
- 126 Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S and Amezcua CA (2004). Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 103(6):1204-1210.
- 127 Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D and Bilek K (2008). Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol* 111(2):276-281.
- 128 Song S, Kim JY, Kim YJ, Yoo HJ, Kim SH, Kim SK, Lim MC, Kang S, Seo SS and Park SY (2013). The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor for the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 108(1):168-173.
- 129 Fleming ND, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Munsell MF, Eifel PJ, Soliman PT, Nick AM, Westin SN and Ramirez PT (2015). Significance of lymph node ratio in defining risk category in node- positive early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 136(1):48-53.

- 130 Li C, Liu W and Cheng Y (2016). Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in squamous cell carcinoma of the cervix. *Onco Targets Ther* 9:3791-3797.
- 131 Horn L-C, Hentschel B, Galle D and Bilek K (2008). Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecologic Oncology* 108:63-67.
- 132 Metindir J and Bilir Dilek G (2008). Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of pelvic lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 29(5):476-478.
- 133 FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 125(2):97-98.