

CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO EM MULHERES JOVENS

- a propósito de um caso clínico

Rita Sousa, Teresa Simões Silva, Giselda Carvalho, Paulo Cortesão, Sofia Franco,
M. Isabel Godinho, Carlos Oliveira

Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Ginecologia
Serviço de Anatomia Patológica

Correspondência:

Rita Sousa
Serviço de Ginecologia - Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000 Coimbra, Portugal

RESUMO

O carcinoma do endométrio em mulheres jovens é raro, sendo os sintomas frequentemente interpretados como metrorragias disfuncionais, condicionando atraso diagnóstico. Os tumores são habitualmente bem diferenciados e localizados ao endométrio, sendo possível optar por terapêutica conservadora em casos seleccionados, com o fim de preservar a fertilidade. Os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 22 anos de idade, que iniciou um quadro de metrorragias persistentes, tendo sido submetida a curetagem uterina cujo estudo histológico revelou hiperplasia complexa do endométrio com atipia / carcinoma intraendometrial. Esta doente foi medicada com acetato de medroxiprogesterona 10 mg/id e submetida a controlos histeroscópicos e histológicos seriados, com regressão completa das alterações endometriais ao fim de 10 meses de tratamento. É efectuada uma breve revisão sobre o carcinoma do endométrio em mulheres jovens, perfil clínico das mulheres afectadas, factores de risco para o seu aparecimento, história natural e opções terapêuticas, nomeadamente tendo em conta a preservação da fertilidade.

Palavras chave: Carcinoma do endométrio, hiperplasia do endométrio, mulheres jovens, progestativos

SUMMARY

Endometrial carcinoma is uncommon in young women and diagnosis is usually delayed because symptoms are confused with dysfunctional uterine bleeding. Tumors are usually well differentiated and confined to the endometrium and conservative management with progestins may be an alternative in selected patients who wish to preserve their fertility. Authors report the clinical case of a 22 years old woman with endometrial carcinoma diagnosed after dilatation and curettage for persistent abnormal uterine bleeding. She received medroxyprogesterone 10mg /day and was submitted to regular office hysteroscopies for assessment of endometrium and endometrial sampling by biopsies or curettage. Ten months after beginning progestin therapy she had regression to benign endometrial histological findings. A review of literature about the incidence of endometrial carcinoma in young women, their profile, risk factors, natural history and management is also presented.

Key words: endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia, young women, progestins

INTRODUÇÃO

O carcinoma do endométrio (CE) é a neoplasia mais frequente do tracto genital feminino^(1,2), constituindo cerca de metade de todos os cancros ginecológicos⁽¹⁾. Ocorre em 75% dos casos em mulheres com idade superior a 50 anos, com incidência máxima na sexta e sétima década de vida⁽¹⁾. Nas mulheres com idade inferior a 40 anos o CE é raro, com uma incidência de cerca de 5%⁽³⁻⁵⁾. Nestas idades o seu diagnóstico é difícil, sendo frequentemente atrasado devido à confusão da sua sintomatologia com metrorragias disfuncionais^(1,6,7).

O aparecimento de CE em mulheres jovens está habitualmente associado a determinados factores como o hiperestrogenismo crónico^(2,5,8) e o risco familiar⁽⁹⁾, embora possa ocorrer em mulheres sem factores de risco aparente^(6,10).

Os tumores são habitualmente "estrogéneo-dependentes", originados no contexto de um endométrio hiperplásico, sendo habitualmente bem diferenciados e localizados ao endométrio na altura do diagnóstico, traduzindo bom prognóstico^(1,4,7). A terapêutica conservadora com progestativos em contínuo constitui uma alternativa em casos seleccionados, de forma a preservar a fertilidade futura das mulheres afectadas^(4,5).

CASO CLÍNICO

A.C.C.A. do sexo feminino, raça branca, com 22 anos de idade, iniciou em Outubro de 1998 um quadro de metrorragias persistentes com teste imunológico de gravidez negativo.

Por persistência das metrorragias, as quais não cederam com a terapêutica médica instituída (venotrópicos e progestativos), a doente foi submetida a curetagem biópsia total (CBT), fora da nossa instituição, em Dezembro de 1998. Teve alta clínica

medicada com estroprogestativos, havendo, no entanto, persistência das metrorragias.

O estudo histológico do material da curetagem uterina revelou: "presença de material abundante, com endométrio com aspectos proliferativos focalmente com glândulas dorso a dorso, apresentando marcada irregularidade do seu contorno e, por vezes, aspectos papilares, com pontes epiteliais intraluminais. O epitélio apresentava marcada estratificação, com figuras de mitose, observando-se, por vezes, necrose intraluminal. Estes aspectos enquadram-se em hiperplasia complexa com atipia marcada / carcinoma intraendometrial" (Figura 1).

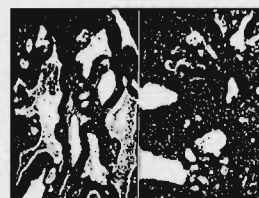


Figura 1 - Adenocarcinoma intraendometrial (HE 160x)

Face a este resultado do estudo anatomopatológico a doente foi orientada para o nosso serviço.

À entrada apresentava-se calma e colaborante no interrogatório. Dos seus antecedentes pessoais há a referir menarca espontânea aos 13 anos, com ciclos de 8 / 35 - 45 dias com fluxo abundante e dismenorreia primária intensa, contracepção com métodos de barreira, nuligesta. Os antecedentes patológicos eram irrelevantes, sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos. Dos antecedentes familiares salienta-se o falecimento do pai seis meses antes por neoplasia digestiva oculta com metastização para a coluna.

Ao exame objectivo a doente apresentava fenótipo normal e sistema piloso normal, normotensa, medindo 170 cm de altura e pesando 60 Kg, tendo um índice de massa corporal de 20,8. O exame mamário não apre-

sentava alterações e ao exame ginecológico apresentava: genitais externos sem alterações, vagina normal com corrimento hemático, colo sem lesões aparentes (estudo citomorfológico do colo normal), útero em anteflexão, móvel, de dimensões e consistência normais e regiões anexiais sem processos expansivos.

Foram efectuados os seguintes exames complementares: hemograma e bioquímica sem alterações; CA 125 12,0 U/ml; doseamentos hormonais (após terminar estroprogestativos): FSH 4,7 mUI/ml; LH 5,3 mUI/ml, estradiol 37,0 pg/ml; progesterona 0,1 ng/ml, prolactina 28,0 ng/ml. O estudo ecográfico por via supra-púbica e endovaginal revelou: "útero de características ecográficas normais com eco endometrial hiperecogénico não espessado, com discreta irregularidade fúndica e maior espessura de 5,8 mm; vascularização acentuada mas sem índices de resistência suspeitos; ovário direito com 4 cm de maior diâmetro, com estrutura do tipo micropoliquístico, ovário esquerdo de dimensões e características normais". Efectuou uma ressonância magnética que revelou: "útero de dimensões normais sem alterações de intensidade de sinal a nível do miométrio; endométrio com hipersinal característico em ponderação T2, mostrando-se ligeiramente mais espessado à esquerda e com muito discreta irregularidade posterior; sem sinais de invasão do miométrio após injeção do contraste; ovários sem alterações".

Em 15/1/99 foi submetida a histeroscopia diagnóstica que mostrou endométrio irregular na face anterior com espessamento irregular heterogéneo compatível com a hipótese de hiperplasia complexa (Figura 2).

A biópsia do endométrio revelou, para além das alterações inerentes a terapêutica progestativa, lesões de endometrite. Apenas num fragmento se observaram glândulas dispostas dorso a dorso, de contorno muito irregular, com pluriestratificação do epitélio e formação



Figura 2 - Histeroscopia diagnóstica: aspecto sugestivo de hiperplasia complexa.

de algumas pontes intra-glandulares, identificando-se pequenos focos abcedados intraepiteliais, traduzindo hiperplasia complexa do endométrio com atipia.

A doente foi então proposta para histeroscopia cirúrgica a 21/1/99 para exérese da referida formação. No entanto, na histeroscopia, a cavidade uterina era normal, sem qualquer deformação intra-cavitária ou espessamento do endométrio, o qual se apresentava liso. Foi efectuada CBT com saída de material escasso cujo estudo histológico revelou endométrio do tipo basal, com estroma fusocelular e ausência de atipia citológica ou arquitectural.

A doente foi medicada com acetato de medroxiprogesterona (na dose inicial de 5mg id, que, posteriormente passou a 10mg id) e ficou em controlo clínico, com vigilância histológica regular do endométrio.

Em 7/4/99 foi, de novo, submetida a histeroscopia diagnóstica que mostrou um endométrio com aspecto vesiculoso no fundo, havendo uma formação fazendo proeminência na cavidade com maior densidade de vascularização. O restante endométrio tinha aspecto disfuncional, não se conseguindo medir a espessura por dificuldade na distensão da cavidade e havendo colheita material insuficiente para diagnóstico histológico. A 7/6/99 procedeu-se então a histeroscopia sob anestesia geral; visualizou apenas ligeira irregularidade da superfície endometrial junto ao ostium esquerdo e as biópsias dirigidas evidenciaram endométrio atrófico, com estroma indiferenciado ligeiramente fusocelular, de

acordo com terapêutica progestativa contínua. Em apenas um dos fragmentos, havia, contudo, persistência de atipia citológica e mitoses no epitélio glandular.

A doente foi mantida sob terapêutica progestativa (com acetato de medroxiprogesterona, 10mg id) e em 25/10/99, dez meses após início da terapêutica, foi de novo submetida a histeroscopia e biópsias, tendo-se verificado a existência de cavidade de reduzidas dimensões, de difícil distensão, sendo o endométrio uniforme, atrófico, com alguma vascularização (Figura 3).



Figura 3 - Histeroscopia 10 meses após terapêutica progestativa em contínuo: endométrio atrófico.

O estudo histológico revelou endométrio atrófico, com alterações secundárias a terapêutica progestativa e sem atipia citológica ou arquitectural.

Actualmente mantém-se em vigilância clínica e histológica, sob acetato de medroxiprogesterona, 10 mg id. Encontra-se clinicamente bem, em amenorreia secundária à terapêutica instituída, estando programada a interrupção do progestativo após completar 18 meses, altura em que iniciará terapêutica com indutores de ovulação para obtenção de gravidez, desejada pela doente.

DISCUSSÃO

A incidência do CE é baixa (<5%) em mulheres com menos de 40 anos, sendo extremamente raro em adolescentes e mulheres muito jovens (< 25 anos)^(3,4,5,11). No nosso serviço é excepcional, não havendo

mais nenhum caso com idade inferior a 25 anos, sendo a incidência abaixo dos 40 anos de 2,5%. No entanto o CE deve ser considerado no diagnóstico diferencial de hemorragias uterinas anormais persistentes⁽¹⁾.

A dificuldade diagnóstica do CE em idades jovens é devida, por um lado, ao facto de se apresentar como hemorragia uterina anormal em idades em que as hemorragias disfuncionais são mais prováveis, por outro lado, dada a sua raridade, à relutância em assumir o diagnóstico em idades jovens^(6,11). A decisão de realizar uma biópsia do endométrio não deve ser influenciada pela idade da doente⁽¹²⁾. No caso da nossa doente o atraso de diagnóstico foi de apenas dois meses, embora a CBT tenha sido efectuada por suspeita de abortamento.

O aparecimento de CE está associado ao síndrome de ovários poliquísticos (SOP) ou hiperestrogenismo por outras causas, como, por exemplo, na terapêutica estrogénica isolada em mulheres com falência ovárica precoce^(1,3,8,13). Pode-se definir um perfil clínico para o aparecimento do CE em mulheres jovens que inclui a presença de cataménios abundantes e irregulares desde a menarca, situações de anovulação crónica, esterilidade de causa hormonal, nuliparidade, obesidade e hirsutismo, associados ou não a ovários poliquísticos^(2,3,5,8,11). No nosso caso, embora o perfil hormonal não seja esclarecedor, há uma sugestão ecográfica de ovários poliquísticos associada à existência de cataménios irregulares e abundantes desde a menarca. O risco familiar é outro factor importante⁽¹⁰⁾, não se podendo excluir, neste caso, um possível síndrome de Lynch, atendendo aos antecedentes familiares. Gruber et al., num estudo de 455 mulheres com CE, verificaram que em alguns casos este é atribuível a história familiar de CE (5%) ou de carcinoma colo-rectal (2%)⁽¹⁰⁾.

Histologicamente são, em regra, adenocarcinomas bem diferenciados (G1) associados a metaplasia escamosa em 35% dos casos, confinados ao endométrio (estadio Ia) em 55% -75% dos casos, traduzindo bom prognóstico^(3,4,5,13). Os tumores com graus mais elevados e/ou estadios mais avançados apresentam uma incidência semelhante à de mulheres com idade superior a 45 anos (G3 em 40%, estadio III/IV em 29%-31%)^(6,7), podendo surgir em mulheres sem factores de risco aparentes⁽⁹⁾. Podem existir tumores ováricos concomitantes, habitualmente no estadio I, associando-se a um prognóstico favorável, sendo as incidências diferentes segundo as séries (4,5 % - 29,4%)^(3,6,7). Os tumores ováricos podem ser ocultos em até 24% dos casos o que coloca problemas relativamente à orientação terapêutica^(6,14). No nosso caso tratava-se de um adenocarcinoma intraendometrial bem diferenciado, sem aparente envolvimento concomitante dos ovários.

O tratamento do CE em mulheres jovens constitui um dilema, visto que a preservação da fertilidade assume um carácter importante nesta faixa etária. A opção entre terapêutica conservadora versus terapêutica cirúrgica com ou sem tratamento adjuvante será efectuada em função do estadio, tipo histológico e grau de diferenciação e presença ou ausência de tumor simultâneo dos ovários. Habitualmente é possível a terapêutica conservadora, visto que estes tumores apresentam, em regra, boa resposta à terapêutica com progestativos^(3,4,5). São candidatas a este tipo de terapêutica mulheres jovens que pretendam conservar fertilidade, com adenocarcinoma bem diferenciado, estadio Ia, desde que haja garantia de boa adesão a terapêutica prolongada e monitorização do endométrio por histeroscopia com realização de biópsias. Os esquemas terapêuticos habitualmente preconizados são o acetato

de medroxiprogesterona, 10 mg/dia ou o acetato de megestrol (iniciar com 20 mg/dia e ajustar com resultado das biópsias)^(4,6). A monitorização deve incluir biópsias do endométrio de 3-6 meses. Randall et al. observaram regressão das alterações endometriais em 75% dos casos de CE, após uma duração média de tratamento de 9 meses, com obtenção de gestações de termo bem sucedidas em 20% dos casos. As recorrências estão relacionadas com a persistência de anovulações e estados de hiperestrogenismo, pelo que é imperativo assegurar a normal ciclicidade do endométrio nestas situações⁽⁴⁾. Na nossa doente a terapêutica contínua com acetato de medroxiprogesterona na dose de 10 mg id parece ter sido uma opção correcta, tendo havido resposta completa ao fim de 10 meses de terapêutica contínua, o que está de acordo com os resultados referidos. Como orientação futura propõe-se, de acordo com o desejo manifestado pela doente e após suspensão da terapêutica progestativa, o desencadeamento de ovulações para obtenção de gravidez. A monitorização do endométrio vai continuar a ser efectuada e, caso a evolução se mantenha favorável, deverá ser mantida a normal ciclicidade do endométrio com o recurso a terapêutica estroprogestativa.

Em resumo, verifica-se que o diagnóstico do CE é difícil em mulheres jovens, devendo a administração de hormonoterapia para regulação do ciclo ser precedida de estudo histológico em casos de irregularidades menstruais e anovulações crónicas. O estudo dos ovários é importante devido à possível ocorrência de lesões síncronas, sendo fundamental na decisão terapêutica. A terapêutica com progestativos parece ser uma opção segura e eficaz em mulheres jovens que pretendam conservar a sua fertilidade, em casos seleccionados.

BIBLIOGRAFIA

1. J.R.Lurain. Uterine cancer. In: J.S.Berek, E.Y.Adashi, P.A.Hillard, ed. Novack's Gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins 1996; 1057-1110
2. L.G.Escobedo, N.C.Lee, H.B.Peterson, P.A.Wingo. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. Obstet Gynecol 1991; 77: 124-128
3. D.C.Farhi, J.Nosanchuk, S.Silverberg. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. Obstet Gynecol 1986; 68: 741-745
4. T.C.Randall, R.J.Kurman. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol 1997; 90: 434-4405. Kamby, C. The pattern of metastases in human breast cancer. Cancer treatment Reviews, 17, 37-61 (1990).
5. Y.B.Kim, C.H.Holschneider, K.Ghosh, R.K.Nieberg, F.Montz. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women: report of seven cases and review of the literature. Cancer 1997; 79: 320-327
6. E.R.Evans-Metcalf, S.E.Brooks, F.R.Reale, S.P.Baker. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1998; 91: 349-354
7. G.Gitsch, E.Hanzal, D.Jensen, N.Hacker. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. Obstet Gynecol 1995; 85: 504-508
8. E.Ron, B.Lunenfeld, J.Menczer et al.. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1987; 125: 780-790
9. S.B.Gruber, W.D.Thompson. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and steroid hormone study group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 411-417
10. J.Scurry, A.Brand, P.Sheehan, R.Planner. High-grade endometrial carcinoma in secretory endometrium in young women: a report of five cases. Gynecol Oncol 1996; 60: 224-227
11. K.Lee, R.Scully. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. Int J Gynecol Pathol 1989; 8: 201-213
12. L.Speroff, R.H.Glass, N.G.Kase. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams & Wilkins 1994; 542
13. M.Colafranceschi, G.L.Tadei, G.Scarselli, F.Brancini, G.Tinacci, L.Savino. Clinico-pathological profile of endometrial carcinoma in young women (under 40 years of age). Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10: 353-356
14. K.Fujiwara, Y.Ohishi, H.Koike, S.Swada, T.Moriya, I.Kohno. Clinical implications of metastases to the ovary. Gynecol Oncol 1995; 59: 124-128