

Adenocarcinoma In Situ Do Endocolo – A Propósito De Um Caso Clínico

Ana Areia*, Cristina Frutuoso**, Isabel Dias***, Fernando Mota****, Carlos de Oliveira*****

*Serviço de Ginecologia
Hospitais da Universidade de Coimbra*

RESUMO

O Adenocarcinoma do endocolo representa 18 a 27% dos carcinomas do colo do útero. A incidência do adenocarcinoma tem vindo a aumentar, principalmente em mulheres jovens com idades compreendidas entre os 20 e os 30 anos, contrariamente aos carcinomas espinhocelulares.

Os autores descrevem o caso clínico de um Adenocarcinoma in situ do endocolo numa paciente de 46 anos de idade e fazem uma revisão da literatura.

Palavras-chave: Adenocarcinoma in situ; endocolo.

ABSTRACT

Endocervical adenocarcinoma is responsible for 18 to 27% of all cervical carcinomas. In spite the decrease in cervical cancer incidence, there has been an increase in endocervical adenocarcinoma, especially in young women (20-30 years). The authors present a case report of an in situ endocervical adenocarcinoma and a literature review is made.

Key words: In situ Adenocarcinoma; endocervix.

CASO CLÍNICO

Paciente de 44 anos que se apresentou ao seu ginecologista para uma consulta de rotina. Como antecedentes ginecológicos apresentava menarca aos

17 anos, cataménios de 3-4 dias e interlúnios de 28-30 dias e 2 gestações com 2 partos eutócicos. Utilizou anticoncepcionais orais durante 12 anos, efectuando posteriormente laqueação tubar por intolerância aos contraceptivos orais. Não tinha nenhuma patologia conhecida e os seus antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame clínico apresentava um bom estado geral e o exame ginecológico apresentava colo uterino com zona vermelha peri-orifical extensa e friável. Efectuou-se uma citologia exfoliativa do colo do útero cujo resultado foi lesão escamosa intraepitelial de alto grau com zonas suspeitas já de carcinoma invasivo. O exame colposcópico subsequente mostrou uma

*Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia dos HUC

**Assistente Hospitalar de Ginecologia dos HUC

***Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia dos HUC

****Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia dos HUC e Professor Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina

*****Director do Serviço de Ginecologia dos HUC

lesão acetobranca de pequenas dimensões com bordos esfumados e ponteado grosseiro no seio de epitélio cilíndrico com superfície irregular, tendo sido efectuadas biópsias das lesões mais exuberantes. O resultado anatomo-patológico foi de cervicite crónica. Pela discrepância entre os resultados da citologia exfoliativa e o das biópsias efectuadas durante a colposcopia, a doente foi submetida a uma conização por ansa diatérmica. O estudo histológico da peça foi de adenocarcinoma *in situ* do endocolo, tipo endocervical, interessando a linha de ressecção operatória endocervical. Existia ainda cervicite ulcerada com lesões de CIN I.

Perante estes resultados a paciente foi submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral, cujo resultado histológico demonstrou ausência de lesões de adenocarcinoma na peça operatória.

A paciente está viva sem suspeita de doença, 21 meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

Cerca de 18 a 27% dos casos de carcinomas do colo do útero são adenocarcinomas.

A incidência dos adenocarcinomas do endocolo (A.E.) está a aumentar (ao contrário do carcinoma epidermóide), principalmente em mulheres dos 20 aos 30 anos de idade, onde chega a atingir 21% da totalidade dos carcinomas do colo¹.

Há a coexistência de lesões de CIN e de neoplasia escamosa invasiva em 30 a 50% dos adenocarcinomas e o ADN do HPV está presente em 70% dos casos (nomeadamente o ADN dos tipos 16 e 18)². O uso de anticoncepcionais orais tem sido implicado no desenvolvimento de adenocarcinoma *in situ* (AIS) e de adenocarcinoma invasivo³.

Não está demonstrado que as lesões de AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance) são as precursoras do AIS, mas sabe-se que o AIS é precursor do carcinoma invasivo (podendo, no entanto, coexistir)³, e que há um intervalo de 15 anos entre o aparecimento do AIS e o carcinoma invasivo².

Tal como para carcinomas epidermóides do colo, o adenocarcinoma surge como doença de transmissão sexual, cujos principais factores de risco são a infecção

pelo HPV, múltiplos parceiros sexuais, primeiras relações sexuais antes dos 16 anos, fumadoras e multiparidade. A idade média de aparecimento do AIS é de 38 anos³.

Em geral as lesões de AIS têm origem na junção escamo-cilíndrica ou na zona de transformação e podem estender-se de maneira contígua para o canal endocervical³. Em 50% dos casos o AIS é multifocal e pode envolver múltiplos quadrantes do colo².

Histologicamente, os A. E. podem ser classificados mucinoso, endometrióide, células claras, seroso e viloglandular. Em cerca de 80% dos casos, os adenocarcinomas do endocolo são compostos por células do tipo endocervical com produção de mucina, apresentando os restantes casos células endometriais, células claras e células intestinais. Assim, podem ocorrer adenocarcinomas invasivos puros ou mistos. Podemos ainda classificar os adenocarcinomas consoante o seu grau de diferenciação, desde os bem diferenciados até aos mal diferenciados. No caso dos mal diferenciados podemos utilizar a mucicarmina e o PAS (periodic acid shift) para nos certificarmos da sua diferenciação glandular^{1,2}.

Muitos autores defendem que, contrariamente ao carcinoma epidermóide, o termo microinvasivo não deve ser utilizado para o adenocarcinoma porque uma vez que exista invasão de uma glândula não há técnica capaz de determinar a verdadeira profundidade da invasão, já que a invasão pode ocorrer a partir da superfície mucosa ou a partir da periferia das glândulas adjacentes. Assim o tumor ou é AIS, ou é adenocarcinoma invasivo². Contudo, existem critérios que definem a existência de invasão: a) Pequenas glândulas neoplásicas destacadas ou agrupamentos celulares com citoplasma expandido na vizinhança de glândulas características de AIS; b) Existência de uma proliferação irregular de pequenas glândulas, de glândulas dilatadas, ou uma combinação destas, com perda do contorno característico das glândulas de AIS; c) Glândulas marginais com padrão intraglandular cribiforme ou papilar, estendendo-se até pelo menos 0,5 mm para além da glândula normal mais profunda adjacente, ou de células contendo AIS; d) Medição da invasão do estroma, em casos que apresentam um componente exofítico⁷.

Segundo alguns autores a maioria das lesões in situ e invasivas podem ser distinguidas de alterações benignas. Assim, para diferenciar AIS de outras lesões glandulares utilizam-se características histológicas específicas e definidas, entre as quais se encontram o tipo de agrupamento das células endocervicais e as alterações nucleares^{3,5}.

Para aqueles que preconizam a utilização do termo microinvasivo, mesmo para o adenocarcinoma do colo, o comportamento dessa entidade seria semelhante ao do carcinoma epidermóide, com excelente prognóstico⁴.

Tal como o carcinoma epidermóide, o A. E. pode apresentar-se em mulheres assintomáticas, ou com queixas de hemorragia vaginal (coitorragias, metrorragias), leucorreia fétida e até mesmo dor no flanco se houver obstrução do ureter².

O diagnóstico de A. E. deve ser feito através da junção dos dados da citologia exfoliativa (menos fiável do que no caso do carcinoma epidermóide), da colposcopia (devendo ser efectuada citologia endocervical como parte do exame colposcópico) e o resultados de biópsias efectuadas sob colposcopia²⁻⁶. No entanto, para o diagnóstico definitivo é muitas vezes necessário efectuar uma conização para a correcta caracterização da profundidade e a extensão da lesão.

O estadiamento do A. E. é sempre clínico e deve ser efectuado da mesma forma que o estadiamento do carcinoma epidermóide¹.

O adenocarcinoma pode-se disseminar por via hematogénea (a mais comum), por invasão directa/local, por invasão linfática ou por implantação intraperitoneal.

As principais variáveis de prognóstico utilizadas para o adenocarcinoma são o tamanho do tumor, estado dos gânglios linfáticos, envolvimento do tecido parametrial, profundidade da invasão do estroma e a invasão dos espaços linfovasculares (este último é, por alguns, considerado como um dos mais importantes factores preditivos da existência de metástases linfáticas)².

De referir que o adenocarcinoma apresenta características especiais que o diferenciam do carcinoma epidermóide, das quais destacamos o pior prognóstico em todos os estádios da FIGO talvez pela maior resistência à radioterapia².

No momento do diagnóstico de um adenocarcinoma colocam-se duas questões importantes: uma é se a origem do adenocarcinoma é endometrial ou se é endocervical; a outra questão é diferenciar as lesões de AIS das lesões de adenocarcinoma invasivo e ainda, de outras lesões glandulares.

Não é simples saber a origem dum adenocarcinoma, uma vez que no material obtido por biópsia ou após curetagem uterina, os aspectos morfológicos se confundem e em peças de histerectomia total o local de origem é muitas vezes equívoco. Assim, é necessário recorrermos a marcadores imunohistoquímicos para diferenciar a origem primária dum adenocarcinoma. Se tiver origem endocervical, vai apresentar negatividade para os receptores de estrogénios e/ou para os receptores de progesterona, com positividade para o HPV e/ou para o CEA. Pelo contrário, se a origem for endometrial, apresentará positividade para os receptores de estrogénios e/ou para os receptores de progesterona e/ou vimentina, com negatividade para o HPV^{8,9}.

Após múltiplos estudos concluiu-se que no AIS se pode optar por uma terapêutica conservadora com conização em mulheres jovens que queiram preservar a fertilidade, desde que existam margens de segurança na peça de conização (margem livre de células tumorais de 1 cm). A principal objecção à terapêutica conservadora é a alta incidência de doença residual após conização, taxa essa que pode ir desde zero a 44% se as margens estiverem livres, e de zero a 88% se as margens estiverem invadidas⁴. Uma explicação possível para estes factos poderá ser a extensão da doença às porções altas do canal endocervical e/ou a natureza multicêntrica da doença resultando em "skip lesions"⁴.

As excisões com ansa diatérmica ou com laser não estão indicadas nos casos de AIS pois o material obtido apresenta-se muito fragmentado, impedindo o correcto estudo das margens (no caso da ansa diatérmica) e o artefacto térmico da excisão por laser dificulta a interpretação da doença glandular. Além do mais, as excisões por ansa estão associadas a um aumento da positividade das margens e a um aumento dos casos de doença residual em peças subsequentes de histerectomia total, tal como de recorrências, comparativamente à conização "a frio"⁴.

Todas as pacientes submetidas a tratamento conservador devem ser seguidas cuidadosamente para vigiar a possibilidade de recorrências³ e posteriormente, uma vez constituída a família, é preconizada a histerectomia total.

CONCLUSÃO

A incidência do adenocarcinoma do endocolo tem vindo a aumentar, principalmente em mulheres jovens com idades compreendidas entre os 20 e os 30 anos, contrariamente aos carcinomas espinhocelulares.

O AIS é uma lesão precursora do adenocarcinoma invasivo podendo apresentar-se ab initio como multifocal.

Pensa-se que há um intervalo de 15 anos entre o aparecimento do AIS e o carcinoma invasivo, mas as duas lesões podem coexistir.

O AIS pode ser tratado muitas vezes por conização "a frio", ou, na ausência de margens cirúrgicas adequadas, por histerectomia total.

Os casos de AIS têm bom prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Practical Gynecologic Oncology – Third Edition, Berek J., Hacker N. Lippincott Williams & Wilkins 2000
2. Novack's Gynecology – Thiteenth, Edition Berek J., Lippincott Williams & Wilkins 2002
3. Shin C., Schorge J., Lee K., Sheets E. Conservative management of Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecologic Oncology* 79, 6-10 (2000)
4. Östor A., FRCPA, Duncan A. et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecologic Oncology* 79, 207-210 (2000)
5. Hopkins M. Adenocarcinoma in situ of the cervix: The margins must be clear. *Gynecologic Oncology* 79, 4-5 (2000)
6. Zaino R. J. Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2000 Mar; 13(3):261-74
7. Schorge J., Lee K., Sheets E. Prospective management of Stage I A1 cervical Adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: A preliminary report. *Gynecologic Oncology* 78, 217-220 (2000)
8. Staebler A., Shearman M. E., Zaino R. J., Ronnett B. M. Hormone receptor immunohistochemistry and human papillomavirus in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002 Aug; 26(8): 998-1006
9. Castrillion D. H., Lee K. R., Nucci M. R. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 2002 Jan; 21(1):4-10