

Caso Clínico

Carcinoma do Endométrio em Mulheres Jovens

M. Isabel Godinho*, Rita Sousa*, Teresa Simões Silva**, Fernando Regateiro***, Carlos Oliveira*, Henrique Miguel de Oliveira*.

*Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

***Serviço de Genética Médica dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência

Isabel Godinho

Serviço de Ginecologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

O carcinoma do endométrio em mulheres jovens é raro e o seu diagnóstico difícil, pois o seu principal sintoma são as metrorragias em tudo indistinguíveis das metrorragias disfuncionais. Os tumores são habitualmente bem diferenciados e apenas 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 paciente de 22 anos de idade, que, por apresentar um quadro de metrorragias persistentes, foi submetida a curetagem uterina cujo estudo histológico revelou tratar-se de uma "hiperplasia complexa do endométrio com atipia / carcinoma intraendometrial". Tendo sido medicada com acetato de medroxiprogesterona 10 mg id e submetida a controlos histeroscópicos e histológicos seriados, observou-se a regressão completa das alterações endometriais ao fim de 10 meses de tratamento; no entanto após a suspensão da hormonoterapia constatou-se o reinício da sintomatologia e o reaparecimento da doença, sem que tivesse sido possível tentar qualquer terapêutica indutora da ovulação.

Na tentativa de se estabelecer o diagnóstico de carcinoma familiar foi feito o estudo genético da paciente.

Faz-se 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

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 décadas de vida.¹ Nas mulheres com idade inferior a 40 anos o CE é raro, com uma incidência de cerca de 5%.³⁻⁵ O seu diagnóstico é difícil e quase sempre tardio, pois, sendo as metrorragias

disfuncionais mais frequentes neste escalão etário, são feitas várias tentativas de terapêutica médica, antes de se ponderar um estudo da cavidade uterina por histeroscopia ou curetagem biópsia total.^{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 da progressão 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., sexo feminino, raça branca, 22 anos, estudante universitária.

Antecedentes Familiares: Pai falecido 6 meses antes do diagnóstico por provável neoplasia digestiva oculta com metastização óssea.

Avó paterna com neoplasia gástrica em tratamento.

Antecedentes Pessoais: Sem relevância clínica

Antecedentes Ginecológicos: Menarca espontânea aos 13 anos, ciclos de 8/35-45 dias, fluxo abundante, dismenorreia primária intensa. Contracepção: métodos de barreira. Nuligesta.

Exame objectivo: Consciente, orientada e colaborante no diagnóstico.

Altura: 170 cm; peso: 60 Kg, IMC: 20,8.

TA: normal

Exame ginecológico: Dentro de parâmetros normais, exceptuando a presença escassa de sangue na vagina.

Anamnese: Outubro de 1998 — início de queixas de metrorragias persistentes e de pequena quantidade. O exame ginecológico apenas permitia constatar a presença de sangue intravaginal. O exame ecográfico foi normal e o teste imunológico de gravidez negativo. Dezembro de 1998 — por persistência das metrorragias, submeteu-se a doente a curetagem biópsia total (CBT),

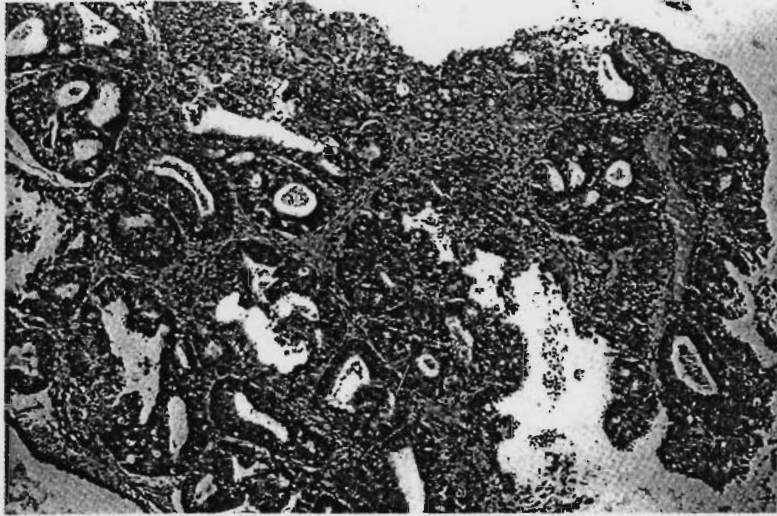


Figura 1. Carcinoma intraendometrial.

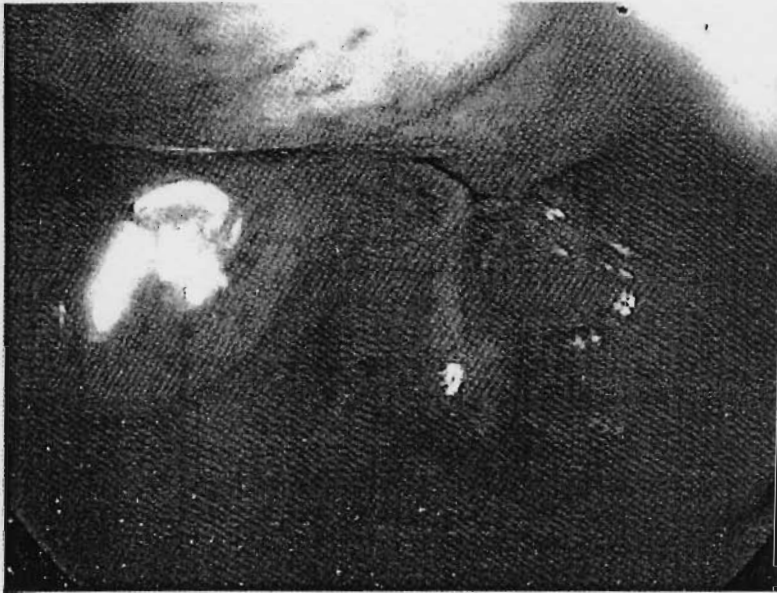


Figura 2. Histeroscopia diagnóstica — Suspeita de Hiperplasia atípica.

tendo-se obtido tecido endometrial em grande quantidade de cor branca esponjosa. O estudo histológico deste material revelou: "...endométrio com aspectos proliferativos e fragmentos onde as glândulas se dispõem dorso a dorso, apresentando marcada irregularidade do seu contorno e, por vezes, aspectos papilares, com pontes epiteliais intraluminais e marcada pluriestratificação do epitélio com figuras de mitose, observando-se, por vezes, necrose intraluminal".

Conclusão: "hiperplasia complexa com atipia marcada / carcinoma intraendometrial" (Figura 1).

Na sequência das investigações clínicas foram efectuados os seguintes exames complementares:

- Hemograma e contagem de plaquetas — sem alterações relevantes;
- Análise bioquímica do sangue — sem alterações relevantes;

- CA 125 — 12,0 UI/ml;
- Doseamentos hormonais: 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.
- Ecografia endovaginal — "Útero de características ecográficas normais com eco endometria 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".
- Ressonância magnética nuclear — "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".
- Histeroscopia diagnóstica — "Endométrio irregular na face anterior com espessamento irregular heterogéneo compatível com a hipótese de hiperplasia complexa" (Figura 2).
- Biópsia do endométrio: "Evidência de decidualização do estroma com glândulas colapsadas, algumas com alguma secreção a nível do epitélio... lesões muito exuberantes de endometrite... num fragmento de glândulas dispostas dorso a dorso, de contorno muito irregular, formação de algumas pontes intraglandulares... Aspectos de a hiperplasia complexa do endométrio com atipia".

A doente foi medicada com acetato de medroxiprogesterona — 10 mg id ficando em controlo clínico, com vigilância histológica regular do endométrio durante cerca de 18 meses.

Os exames histeroscópicos e biópsicos subseqüente apresentavam alterações imputáveis à terapêutica progestativa contínua.

Após a suspensão da terapêutica progestativa a doente manteve-se em amenorreia durante cerca de 3 meses reiniciando então metrorragias. Submetida a biópsia do endométrio verificou-se o reaparecimento dos aspectos de hiperplasia atípica.

Perante o reaparecimento das lesões foi decidido proceder a terapêutica cirúrgica tendo a doente sido submetida a Histerectomia Total.

Observou-se um útero pequeno de forma normal, e ovários eram de aspecto poliquístico, um pouco aumentados de volume; aberta a peça operatória constatou-se a presença de uma formação polipóica com cerca de 2,5 cm. O estudo histopatológico revelou a existência de "Adenocarcinoma do endométrio, bem diferenciado, com infiltração glandular focal do endocolo" (Figura 3).

Estudo genético

Dados os antecedentes familiares de carcinoma de origem digestiva, procedeu-se à análise genes hMLH1, hMSH2 por técnicas de PCR/SSCP. Esta técnica não detectou a presença de mutação nesse gene.

A ausência de mutações nos estudados não exclui o diagnóstico de HNPCC. Com efeito nos casos sem instabilidade de microssatélites, ou com instabilidade em apenas 1 locus, pertencentes a famílias com suspeita de HNPCC, não se detectam habitualmente mutações nos genes testados.

Outro genes eventualmente envolvido poderá ser o hMSH6 que nesta data está ainda a ser investigado.

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 entanto 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, à raridade e ao facto de se apresentar como hemorragia uterina anormal em idades em que as hemorragias disfuncionais são mais prováveis, por outro lado 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

O aparecimento de CE está associado ao síndrome de ovários poliquísticos (SOP) ou hiperestrogenismo por outras causas, como 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 catamênios 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} O risco familiar é outro factor importante.¹⁰ Gruber et al., num estudo de 455 com CE, verificaram que em cerca de 5% dos casos este é atribuível a história familiar de CE e, em cerca de 2% dos casos, ao carcinoma colo-rectal.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, estando, em regra, associados a 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 400/0, estadio III/IV em 29% a 31%),^{6,7} podendo surgir em mulheres sem factores de risco aparentes.⁹ Podem existir tumores ováricos concomitantes, sendo as incidências diferentes segundo as séries (4,5% a 29,4%),^{3,6,7} com uma frequência cerca de 5 vezes superior em relação a mulheres com idade superior a 45 anos.⁶ Os tumores ováricos podem ser ocultos em até 24% dos casos o que coloca problemas relativamente à orientação terapêutica.^{6,14} Habitualmente são tumores no estadio I, associando-se a um prognóstico favorável.⁶

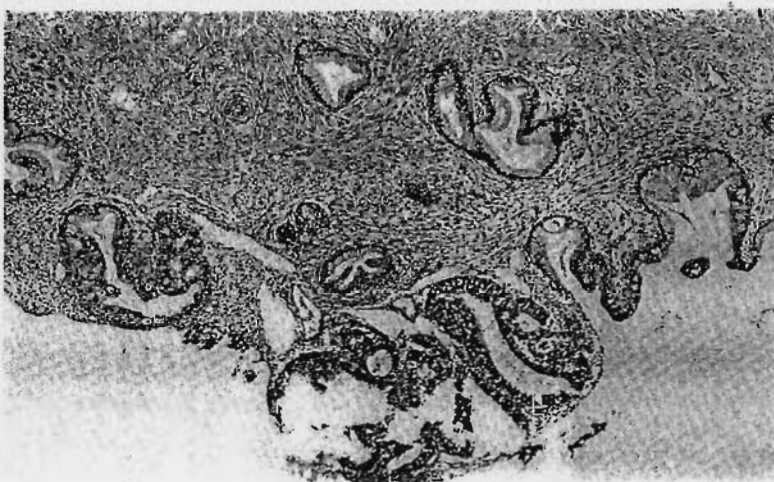
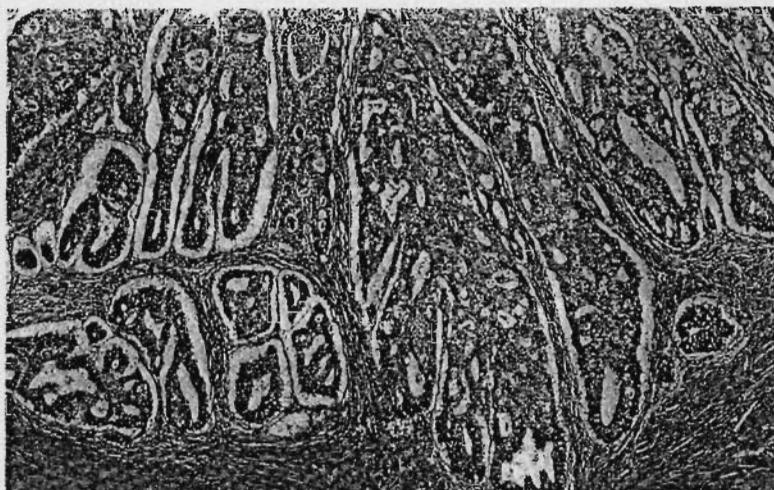


Figura 3. Adenocarcinoma endometrióide confinado ao endométrio e invasão do colo.

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 estágio, 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, portadoras de adenocarcinoma bem diferenciado, estágio 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 megesterol.^{4,6} A monitorização deve incluir biópsias do endométrio de 3-6 meses. Randall et al. observou 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 anormal ciclicidade do endométrio nestas situações.⁴ 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 crônicas. 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. Kunnan. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434-440
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-Metcalfe, S.E. Brooks, F.R. Reale, S.P. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 100-104
7. G. Gitsch, E. Hanzal, D. Jensen, N. Hacker. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and older. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504-508
8. E. Ron, B. Lunenfeld, J. Menczer et al. Cancer in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 780-790
9. S.B. Gruber, W.D. Thompson. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in young 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: 201-206
12. L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. *Clinical gynecology and endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins 1994; 542
13. M. Colafranceschi, G.L. Tadei, G. Scarselli, F. Brandi, G. Tinacci, L. Savino. Clinico-pathological profile of endometrial carcinoma in young women (under 40 years of age). *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 353-357
14. K. Fujiwara, Y. Ohishi, H. Koike, S. Swada, T. Moriyama, I. Kohno. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 124-128