

# Cervical adenocarcinoma: a clinical challenge

## Adenocarcinoma do colo do útero: um verdadeiro desafio clínico

Fernanda Santos\*, M<sup>a</sup> Amália Pacheco\*\*, José Luis Enriquez Morera\*\*\*, António Augusto Lagoa\*\*  
Centro Hospitalar e Universitário do Algarve

### Abstract

**Overview and Aims:** Cervical cancer is the fourth most frequent cancer in women worldwide, with 266.000 death cases in 2012. The epidermoid cancers are more prevalent, but the incidence of adenocarcinomas and its variants has increased over the past few decades, especially in young women. Problems impacting the diagnosis of cervical glandular lesions include reduced sensitivity of screening with cervical cytology, colposcopic inexperience and subtle colposcopic findings. This study aimed to evaluate in situ and invasive cervical adenocarcinoma cases with regards to relations between risk factors, prognostic factors and mortality.

**Study Design:** Cross-sectional study.

**Methods:** 28 women diagnosed with cervical adenocarcinoma, were revised. The diagnose was made at a tertiary center, from January 2009 to December 2015.

Statistical analysis was performed by STATA 13.1 program.

**Results:** Ten cervical adenocarcinoma in situ (AIS) and eighteen invasive adenocarcinoma (IA), were analyzed. It was identified statistical difference in the diagnostic age (AIS: median 39 years; IA: median 51 years), number of previous cervical cytologies (AIS: 80% performed screening vs IA: 50% no screening) and cytology findings (AIS: 63% Atypical glandular cells vs IA: 50% adenocarcinoma). There was no relation with obesity, hormonal contraception, smoking and number of sexual partners. It was identified statistical significance between prognosis and FIGO stage (55.6% Stage 1). Five deaths were reported (IB1:1, IIA1: 2 e IVB:2) and also one successful pregnancy (IA1).

**Conclusion:** In this study, it was not identified relation with risk factors and only FIGO stage statistically contributes to prognosis.

**Keywords:** Adenocarcinoma; Cervix uteri; Diagnosis and treatment.

### INTRODUÇÃO

O cancro do colo do útero é o quarto cancro feminino mais frequente. Em 2012, foram registadas aproximadamente 266 mil mortes, 87% destas provenientes de países em desenvolvimento<sup>1</sup>. Apesar da implementação de programas de rastreio e do desenvolvimento de vacinas contra o Papilomavírus Humano (HPV), o cancro do colo do útero é ainda hoje considerado como um problema de saúde pública<sup>1</sup>.

O carcinoma pavimento celular é o subtipo histológico mais prevalente, representando 80% dos casos. No entanto, o adenocarcinoma tem vindo a apresentar uma incidência crescente, principalmente em mulheres jovens e em países desenvolvidos<sup>2</sup>. A justificação para este acréscimo deve-se provavelmente à maior sensibilização das mulheres a programas de rastreio e a adaptações da classificação citológica de Bethesda, as quais tornaram clara a categoria das alterações glandulares do colo<sup>2</sup>.

A discrepância na prevalência entre lesões glandulares e pavimentosas é atribuída essencialmente às dificuldades no diagnóstico. A citologia do colo do útero é caracterizada por baixa sensibilidade, pois, contrariamente às células pavimentosas, as células endocer-

\*Interna de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de Leiria

\*\*Assistente Graduado em Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve

\*\*\*Assistente Graduado de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve

vicais são particularmente coesas entre si, sendo limitada a colheita por esfregaço<sup>3</sup>. Por outro lado, o diagnóstico é ainda complicado pela difícil diferenciação citopatológica entre atipia glandular e alterações benignas, tais como metaplasia, reação de Arias-Stella, pólipos ou endometriose cervical<sup>3</sup>. A identificação de células glandulares atípicas (AGC) é um achado pouco frequente (0,2 % das citologias), podendo traduzir apenas presença de patologia benigna uterina<sup>4</sup>. No entanto, o risco de neoplasia não deve ser desvalorizado, pois é descrita a associação entre citologia com AGC e adenocarcinoma do endométrio, colo, ovário e trompa<sup>4</sup>. Na colposcopia, a morfologia das lesões precursoras é também mal definida, sendo frequentes alterações subtis. Algumas lesões podem estar ocultas no canal endocervical e, em 15% dos casos, pode ser identificado um padrão multifocal, ou seja, lesões não contíguas intercaladas com epitélio normal. Deste modo, uma colposcopia normal não é sinónimo de ausência de doença. Por fim, é ainda frequente a associação com lesão pavimentosa (doença mista), sendo esta diagnosticada com maior facilidade, por melhor conhecimento dos achados colposcópicos<sup>5,6</sup>.

O adenocarcinoma *in situ* (AIS) é a única lesão estabelecida como precursora de adenocarcinoma invasivo do colo do útero. Segundo dados da literatura, o intervalo de tempo estabelecido entre o diagnóstico de AIS e de invasão precoce é de pelo menos 5 anos, fornecendo uma ampla oportunidade de rastreio e intervenção<sup>2</sup>.

Os fatores de risco são praticamente sobreponíveis, sendo atribuído maior destaque à infecção prolongada por subtipos de HPV de alto risco, particularmente subtipos 18 e 16. É igualmente descrita associação com comportamentos sexuais (idade precoce da coitarca e números de parceiros), obesidade, contraceção, terapêutica hormonal, imunossupressão e paridade. O diagnóstico do AIS é identificado em mulheres com idade média de 37 anos, já o adenocarcinoma invasivo (AI) é diagnosticado mais tardiamente, em média aos 50 anos<sup>2,7</sup>.

Acoplado à dificuldade de diagnóstico e ao baixo valor preditivo negativo de doença residual, o tratamento e monitorização de lesões *in situ* ou em estádios precoces de invasão (IA1, IA2 e IB1  $\leq$  2cm)<sup>8</sup>, é por vezes controverso e desafiante. Quando o desejo de preservar a fertilidade prevalece, é possível adotar de forma individual uma conduta conservadora, no entanto, o tratamento preconizado para AIS é a histerectomia total (HT) e extrafascial<sup>2</sup>. Perante identificação de lesão in-

vasiva, o tratamento é implementado de acordo com os protocolos em vigor ou consensos adotados<sup>8</sup>.

Deste modo, o **objetivo** do trabalho foi efetuar uma análise de casos de adenocarcinoma do colo do útero (*in situ* e invasivos), procurando identificar associações com fatores de risco, fatores de prognóstico e mortalidade.

## MÉTODOS

Foi efetuado um estudo transversal, retrospectivo e analítico de 28 casos de adenocarcinoma do colo do útero (10 AIS e 18 AI). O diagnóstico foi efetuado na unidade de patologia do colo do Centro Hospitalar do Algarve, Hospital de Faro, de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2015. Os dados foram obtidos por revisão dos processos clínicos.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, índice de massa corporal (IMC-kg/m<sup>2</sup>), coitarca, número de parceiros, paridade, uso de contraceção hormonal, tabagismo, menopausa, número de citologias prévias, alterações citológicas identificadas, tipificação HPV, manifestações clínicas, achados colposcópicos (segundo a nomenclatura de 2011 da *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy* – IFCPC), subtipos histológicos (segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde – OMS), tratamentos efetuados, estágio FIGO (classificação 2009 da «*International Federation of Gynecology and Obstetrics*»), tempo de seguimento e sobrevivência.

A excisão da zona de transformação (EZT) foi efetuada em ambulatório, sob controlo colposcópico, com ansa diatérmica e anestesia local com lidocaína a 1%. Todas as peças excisadas resultaram em peça única. A histologia do canal endocervical foi obtida por escova endocervical (Endobrush®).

Margens livres ou negativas, foram classificadas como ausência de lesão displásica a nível dos limites exocervical e endocervical e curetagem endocervical negativa.

O tratamento e monitorização foi efetuado de acordo com os consensos nacionais de cancro ginecológico em vigor<sup>8</sup>.

A análise estatística foi efetuada através do programa STATA (versão 13,1), com resultado estatisticamente significativo se  $p \leq 0,05$  e nível de confiança de 95%. Para avaliar a relação entre variáveis nominais, foram aplicados o teste *exact* de Fisher ou qui-quadrado

e o teste *t de student* ou o teste de Wilcoxon para comparação entre medidas de tendência central (de acordo com a presença ou ausência de distribuição normal). O ajustamento de fatores de confundimento foi efetuado através da aplicação de uma regressão logística. Por fim, a comparação do tempo de sobrevivência foi avaliada através do teste *log-rank*.

## RESULTADOS

Foram analisados dez casos de AIS e dezoito de AI (Figura 1).

As lesões precursoras foram identificadas em mulheres mais jovens, com mediana de idades de 39 anos e a presença de invasão com mediana de idades de 51 anos (Quadro I).

Oitenta por cento (n=8) das doentes com AIS foram referenciadas à unidade por citologia alterada (AGC endocervical: 5; ASC-H: 2; LSIL: 1), no entanto, apenas 22% (n=4) das mulheres com diagnóstico final de AI, foram encaminhadas exclusivamente por este motivo (AGC a favor de neoplasia: 2; adenocarcinoma: 2). Setenta e oito por cento dos casos de AI, chegaram à unidade por hemorragia uterina anormal e/ou lesão macroscópica do colo (Quadro I). Ambos os grupos são caracterizados por uma adesão limitada a programas de rastreio. Curiosamente, das dez doentes com diagnóstico final de AI e com citologia do colo do útero, seis referiam tratar-se da primeira citologia alguma vez efetuada (Quadro I).

A tipagem HPV foi efetuada em apenas dez doentes (AIS: 6; AI: 4), 50% com HPV18. Clinicamente, 90% das mulheres com AIS eram assintomáticas. No exame

coloscópico, 78% dos casos de adenocarcinomas invasivos foram classificados como com suspeita de invasão. Histologicamente, 80% (n=8) das amostras com invasão, foram classificadas como mucinosos viloglandulares. O diagnóstico histológico final foi obtido por biópsia dirigida em cinco doentes com AI (2 IIB e 3 IVB), por excisão de zona de transformação de tipo 3 em seis doentes (3 com AIS, 3 AI em estágio IA1) e por histerectomia em dezassete (7 com AIS por HT extrafascial e 10 com AI por HT radical Piver 2 ou 3) (Figura 2).

Cinquenta e seis por cento dos adenocarcinomas invasivos foram diagnosticados em estágio I da FIGO (IA1: 3, IA2: 3, IB1: 4), 28% em estágio II (IIA1: 2; IIB: 3) e 16% em estágio IV (IVB: 3).

Relativamente ao tratamento, seis mulheres (3 com AIS e 3 com AI em estágio IA1), optaram, de forma informada, por tratamento conservador (EZT). Em média eram mulheres com 35 anos (mínimo:30, máximo:40), com desejo de preservar a fertilidade, pois quatro não tinham filhos e duas tinham apenas um. Em todas foram documentadas margens livres, sendo que nos casos de AI foi ainda descrita ausência de invasão linfovascular.

Sete mulheres com AIS, após diagnóstico por EZT, foram submetidas a histerectomia total e extrafascial com ou sem anexectomia bilateral. Em todas foram documentadas margens livres e em quatro, ausência de lesão. Seis doentes com AI foram submetidas a histerectomia radical Piver 2 ou 3, de acordo com o estágio, com ou sem anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica (IA2: 3, IB1: 1, IIA1: 2); as doentes em IIA1 efetuaram ainda radioquimioterapia pélvica. Duas doentes em IB1 foram submetidas a histerectomia radical

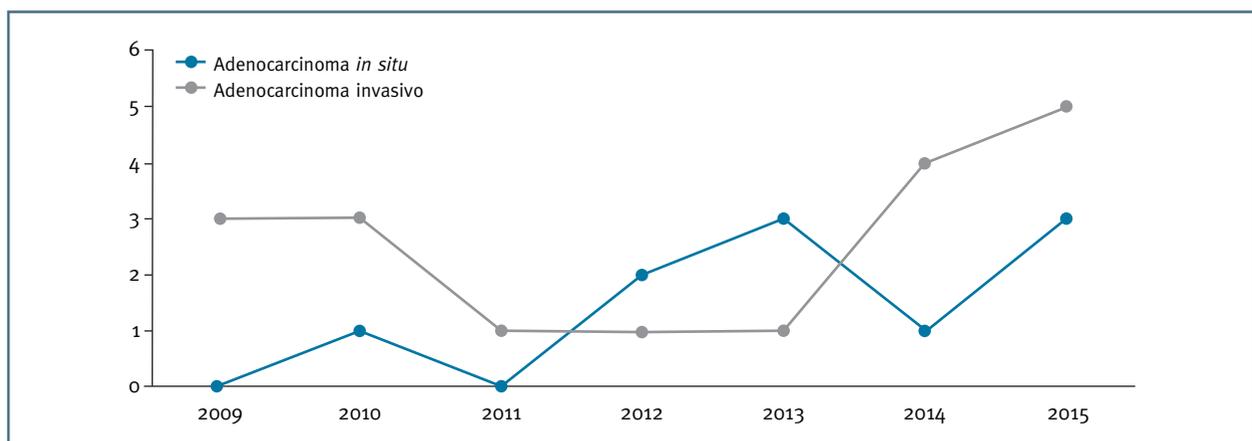


FIGURA 1. Distribuição da incidência de diagnóstico

QUADRO I. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA			
	Adenocarcinoma <i>in situ</i> N=10	Adenocarcinoma Invasivo N=18	p-value
Idade (anos) (p50**; p5-p95)	39 (30-62)	51 (32-90)	<0,05
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (média; min-máx)	25 (22-34)	29 (22-42)	n.s.*
Coitarca (anos) (p50; p5-p95)	18 (17-21)	18 (17-22)	n.s.
N.º Parceiros (p50; p5-p95)	2 (1-9)	2 (0-9)	n.s.
Paridade (p50; p5-p95)	1 (0-3)	2 (0-7)	n.s.
C. Hormonal	78% (n=7/9)	56% (n=5/9)	n.s.
Menopausa	0,1% (n=1/10)	50% (n=9/18)	<0,05
Tabagismo	50% (n=5/10)	33% (n=6/18)	n.s.
Nº citologias prévias à referenciação (p50; p5-p95)	2 (0-5)	1 (0-2)	<0,05
Motivos de referência à unidade	Citologia do colo do útero alterada (n= 8) Coitorragia (n=1) Lesão macroscópica do colo (n=1)	Citologia do colo do útero alterada (n=4) Citologia alterada e Metrorragia (n= 6) Metrorragia e Lesão macroscópica do colo (n= 8)	<0,05
Alterações Citológicas	HSIL (n=1) LSIL (n=1) ASC-H (n=3) AGC endocervical (n=5)	ASC-US (n=1) AGC favor de neoplasia (n=2) ASC-H (n=2) Adenocarcinoma (n=5)	<0,05
Tipagem HPV	Negativo (n=1) HPV 18 (n=4) HPV 16 (n=1)	Negativo (n=1) HPV 18 (n=1) HPV 16 (n=2)	n.s.
Clínica	Ausente (n=9) Coitorragia (n=1)	Ausente (n=4) Metrorragia (n=14)	<0,05
Classificação dos achados colposcópicos	Grau 1 (n=4) Grau 2 (n= 4) Suspeita de Invasão (n=2)	Grau 1 (n=2) Grau 2 (n=2) Suspeita de Invasão (n=14)	<0,05

\*n.s. : p > 0,05; \*\*p50= mediana

Piver 3 com anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e de forma adjuvante radioquimioterapia pélvica e braquiterapia, uma em IIB fez o mesmo tratamento, mas sem necessidade de braquiterapia. Quatro doentes foram submetidas a radioquimioterapia pélvica e aórtica com braquiterapia (IIB: 2 e IVB: 2) e por fim uma doente em IVB, foi submetida a radioterapia e medidas sintomáticas.

Ao longo da monitorização foi documentada uma gravidez simples (IA1), a qual culminou em parto eutócico de termo, 20 meses após o diagnóstico. Foram ainda registadas cinco mortes. Uma morte em estágio IB, ao fim de 12 meses, numa doente de 93 anos que recusou terapêutica. Duas mortes em IIA ao fim de 16 e 63 meses e duas em estágio IVB, ao fim de cinco e oito meses. Todas por progressão da doença. Foi iden-

tificada relação significativa entre estágio FIGO e tempo de sobrevivência (p<0,05).

Atualmente, 70% das doentes estão sob vigilância (AIS: 7; IA1: 2; IA2: 2; IB1: 3; IIB: 1), 17% abandonaram a instituição (AIS: 2; IIB: 1; IVB: 1) e 13 % tiveram alta para cuidados de saúde primários (AIS: 1; IA2: 1; IIB: 1).

Por análise multivariada, ajustando para fatores de confundimento como idade, tipificação HPV, tratamento e tipo histológico, foi identificada relação significativa entre o estágio FIGO e o prognóstico final (p < 0,05).

## DISCUSSÃO

Tal como descrito na literatura, também o presente es-

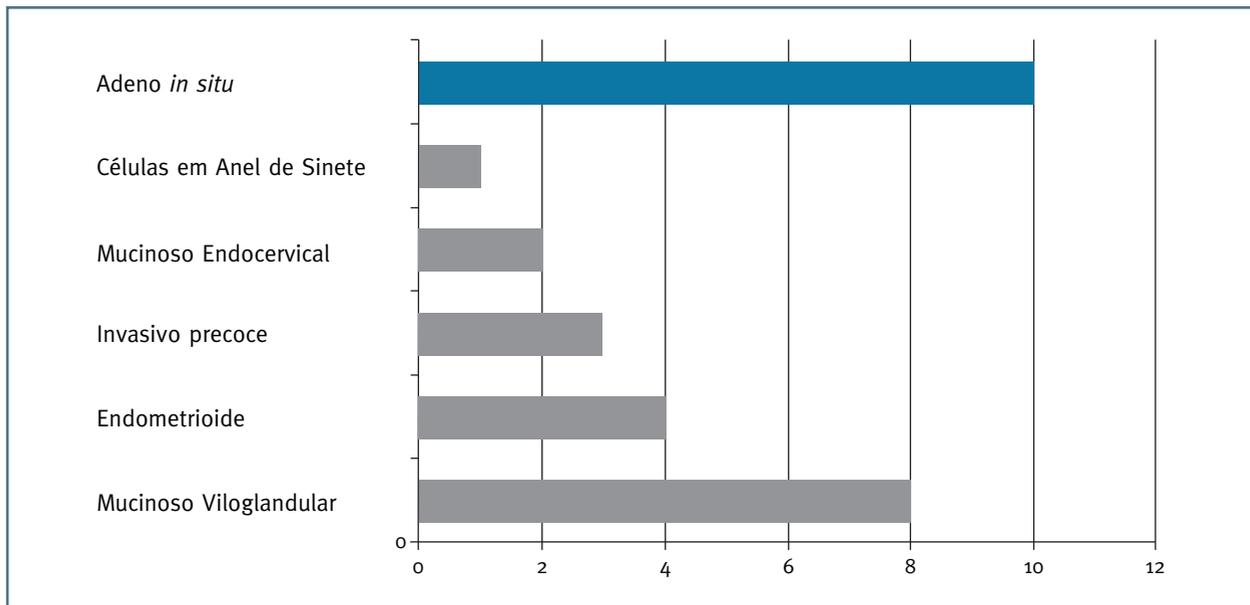


FIGURA 2. Diagnóstico histológico (Representados números absolutos).

tudo confirmou um aumento, embora ligeiro, do número de casos de adenocarcinomas do colo<sup>2,5-7,9</sup>. Concordante ainda, acresce o facto de que também na unidade 80% dos carcinomas diagnosticados são pavimento celulares. Durante o período analisado, a proporção média de diagnóstico foi de quatro carcinomas pavimento celulares para um adenocarcinoma do colo.

O diagnóstico de AIS foi feito essencialmente em mulheres mais jovens.

A amostra analisada foi caracterizada por não aderir a programas de rastreio organizado. Tal constatação poderá refletir a realidade da região sul, uma vez que apenas em 2011 foram implementadas este tipo de medidas preventivas. Ao procurar clarificar potenciais fatores de risco, nomeadamente a infeção prolongada por HPV de alto risco, contraceção hormonal ou nuliparidade, verificou-se não ser possível extrapolar qualquer tipo de conclusão<sup>7,9</sup>. Constata-se que para além do escasso número de tipificações efetuadas, também os restantes dados são limitados por importantes viés de informação.

Ao analisar a avaliação colposcópica na unidade, foi identificada relação significativa com o diagnóstico histológico final (OR:3,69; IC 95%: 1,29-10,39).

Perante análise univariada, podemos sugerir que mulheres mais jovens estão associadas a melhor prognóstico e maior tempo de vigilância. Tal relação poderia ser justificada pelo facto de quanto mais pre-

coce o diagnóstico, mais provável a associação com estádios iniciais, maior o número de tratamentos conservadores ou maior a tolerância para abordagens mais agressivas. No entanto, ao efetuar análise multivariada e ajustando para fatores como subtipos histológicos e estádios FIGO, tal associação perde significado estatístico, não sendo possível identificar correlação entre a idade e o estágio da doença.

Desta forma, e em jeito de conclusão, é feita a alusão que será a histologia e a disseminação da doença que determinam o prognóstico. São vários os estudos que dão destaque essencial ao estágio da doença, sendo clara a associação entre estágio inicial e desfecho favorável<sup>10,11</sup>. No que diz respeito à associação entre histologia e prognóstico, os estudos publicados não são consensuais<sup>10</sup>, sendo, no entanto, reconhecida maior agressividade a adenocarcinomas de células claras<sup>11</sup>. Shingleton *et al*, efetuou uma análise secundária de 11.157 doentes incluídas no estudo PECES (*Patient Care and Evaluation Study*), na qual definiu como resultado primário a avaliação da sobrevivência global ao fim de 5 anos, associada a diferentes subtipos histológicos (adenocarcinomas, carcinomas pavimento celulares e adenoescamosos). Concluiu não haver diferença estatística<sup>12,13</sup>. No nosso estudo, não foi igualmente possível identificar associação entre histologia e prognóstico.

Decorrente do estudo efetuado, a capacidade limi-

tada de conclusões ou de extrapolações para a população prende-se essencialmente com várias limitações inerentes ao mesmo. Primeiro, há que realçar que estamos perante um estudo de natureza retrospectiva. Todavia, a elaboração de um estudo prospetivo ou randomizado neste âmbito terá de ser multicêntrico e prolongado no tempo, atendendo à baixa incidência de adenocarcinomas do colo. Segundo, estamos perante um estudo observacional, onde os dados foram obtidos por consulta do processo clínico, o que leva a viés de informação e consequentemente à identificação de «dados omissos». Terceiro, é um estudo que inclui apenas um centro de referência. Quarto, há que referir a limitação incutida pela evolução dos conhecimentos médicos e adaptações de diagnóstico e tratamento, que ocorreram nesta área ao longo do tempo analisado. A destacar, a implementação do teste HPV, a publicação de consensos nacionais de patologia cervical, em 2012 e 2014 e de cancro ginecológico em 2010, 2013 e mais recentemente em 2016<sup>4,8</sup>. Por fim, a referir ainda a possibilidade de viés de análise, ou seja, a procura de relações estatísticas, orientadas pelo que já se conhece em termos de literatura.

Apesar de todas as limitações, o estudo analisado apresenta pontos fortes. Sendo uma doença de baixa prevalência, há que destacar o número de casos analisados, num período de sete anos. Foi um estudo de fácil execução, onde os potenciais fatores de confundimento não foram ignorados, tendo sido analisados por estratificação e ajustamento.

Concluindo, não foi identificada relação significativa com os fatores de risco identificados. Apenas o estágio FIGO foi estatisticamente determinante para o prognóstico e mortalidade.

Por fim, há que reforçar o facto de os adenocarcinomas do colo constituírem um verdadeiro desafio para o clínico, sendo urgente a necessidade de implementar estudos de investigação que visem facilitar o diagnóstico e a monitorização desta patologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>
2. Carmen MG, Schorge J. Cervical adenocarcinoma in situ. [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
3. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *CytoJournal*. 2016; 13:3.
4. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina. 2014.
5. Cecil Wright V. Colposcopy of Adenocarcinoma In Situ and Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. In: *Modern Colposcopy. Textbook and Atlas (3th Edition)*. Mayeaux EJ, Thomas Cox J, (eds). Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 325-327.
6. Carmen MG, Schorge J. Invasive Cervical adenocarcinoma. [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
7. Frumovitz M. Invasive Cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consensos Nacionais: Cancro Ginecológico. 2016.
9. Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Cervical adenocarcinoma: Moving towards better prevention. *Vaccine*. 2011; 9148–9158.
10. Khalil J, Bellefqih S, Affif M, Elkacemi H, Kebdani T, Benjaafar N. Prognostic factors affecting cervical adenocarcinoma: 10 years of experience in a single institution. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 915-921.
11. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, Vlastos AT. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 2007; 164.
12. Mohanty G, Ghosh Sn. Risk factors for cancer of cervix, status of screening and methods for its detection. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 247-249.
13. ElMasri W, Walts AE, Chiang A, Walsh CS. Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecologic Oncology* 2012; 589–593.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Fernanda Santos  
Pombal, Portugal  
E-mail: [fernandapatricia.santos@yahoo.com](mailto:fernandapatricia.santos@yahoo.com)

**RECEBIDO EM:** 04/01/2017

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 08/10/2017