

## Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a young woman: a diagnostic challenge

### Adenocarcinoma de células claras do colo do útero em idade jovem: um desafio diagnóstico

Cristina Nogueira-Silva\*, Ana Isabel Silva\*\*, Afonso Rocha\*\*\*, Paula Serrano\*\*\*\*, Domingos Jardim da Pena\*\*\*\*\*  
Hospital de Braga

#### Abstract

Clear cell adenocarcinoma of the cervix is a rare tumor, classically related with in utero diethylstilbestrol (DES) exposure. The authors report a rare case of clear cell adenocarcinoma of the cervix in a 21-year-old woman who had no history of in utero DES exposure, presenting with intermittent vaginal bleeding. It stresses the relevance to always clarify the etiology of abnormal genital bleeding and consider the possibility of cervicovaginal tumors.

**Keywords:** Abnormal genital bleeding; Cervix; Clear cell adenocarcinoma; Diethylstilbestrol.

#### INTRODUÇÃO

O cancro do colo do útero é a neoplasia ginecológica mais frequente e a 3<sup>o</sup> mais comum no sexo feminino, a nível mundial<sup>1</sup>. Em Portugal, atualmente, a sua incidência é de 12,8 em 100.000 mulheres<sup>2</sup>. Histologicamente, o adenocarcinoma do colo do útero representa apenas cerca de 15% dos tumores cervicais malignos, embora a sua incidência tenha aumentado nos últimos anos<sup>1,3</sup>. O adenocarcinoma de células claras (ACC) é uma variante rara do adenocarcinoma cervical, representando apenas 4 a 9% da totalidade destes tumores<sup>4-6</sup>. O ACC do colo associa-se a pior taxa de sobrevivência aos 5 anos quando comparado com os carcinomas escamosos, sendo os seus principais fatores de prognóstico o estadio, tamanho tumoral e invasão linfovascular<sup>7</sup>.

A etiologia e patogénese do ACC está ainda pouco

esclarecida, mas tem sido descrita na literatura uma forte associação entre o desenvolvimento de ACC e a exposição *in utero* a dietilestilbestrol (DES), um estrogénio sintético não esteróide amplamente utilizado nas décadas de 60 e 70 para a prevenção do aborto. De facto, o ACC do colo do útero foi classicamente caracterizado por uma distribuição etária bimodal: um pico na idade jovem (idade média de 26 anos, habitualmente relacionado com a exposição a DES), e um pico na pós-menopausa (idade média de 71 anos, sem relação com a exposição a DES)<sup>8</sup>. Contudo, nos últimos anos, vários casos de ACC do colo e da vagina têm sido descritos em mulheres jovens, sem história de exposição pré-natal a DES<sup>4,9</sup>.

No presente trabalho, os autores descrevem um caso clínico de uma jovem de 21 anos com diagnóstico de ACC do colo do útero, sem história de exposição a DES, cujo único sintoma apresentado foi hemorragia intermenstrual recorrente.

#### CASO CLÍNICO

Mulher de 21 anos, solteira, estudante universitária, sem hábitos tabágicos, sem antecedentes médicos ou cirúrgicos de relevo. Sem história familiar de doenças oncológicas. Recorreu à consulta do seu médico assistente por apresentar hemorragia intermenstrual recor-

\*M.D., Ph.D; Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital de Braga; Professora Auxiliar Convidada a 100% da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho; Investigadora do ICVS da Universidade do Minho e do ICVS/3B's – Laboratório Associado

\*\*M.D.; Assistente Graduado com Grau de Consultor do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Braga

\*\*\*M.D.; Assistente Graduado com Grau de Consultor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital de Braga

\*\*\*\*M.D., Msc; Assistente Graduada com Grau de Consultor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital de Braga

\*\*\*\*\*M.D.; Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital de Braga

rente, desde há 6 meses. Sem outra sintomatologia, nomeadamente algias pélvicas ou perda ponderal. Ao exame físico constatado hímen íntegro (sem coitarca), pelo que foi decidido não prosseguir com a avaliação ginecológica. Foi realizada ecografia pélvica transabdominal que foi normal. Assim, a hemorragia intermenstrual foi interpretada como provável hemorragia uterina anormal de etiologia ovulatória (HUA-O) e foi iniciado tratamento com estroprogestativo cíclico. Seis meses mais tarde a paciente regressa à consulta por manter hemorragia intermenstrual e apresentar, desde que, entretanto, iniciou atividade sexual, coitorragias. Ao exame ginecológico realizado constatou-se exocolo com lesão vermelha inespecífica, friável e facilmente sangrante (Figura 1). Foi realizada citologia cervical cujo resultado foi carcinoma, tendo a paciente sido referenciada para o nosso Serviço de Ginecologia. Após referência foi realizada colposcopia, que revelou área envolvendo a zona de transformação, com alterações do tipo 2, estendendo-se do canal cervical para o lábio anterior, mais exuberantes no quadrante anterior esquerdo (às 2 horas)<sup>10</sup>. Realizada biópsia colposcópica (4 fragmentos) que revelou neoplasia com características de adenocarcinoma de células claras, com células organizadas em ninhos sólidos ou formando estruturas acinares ou microcísticas, com núcleos volumosos, irregulares e frequentes figuras de mitose. Foi investigada história de exposição *in utero* a DES ou contraceptivos hormonais, que foi negativa.

O estudo analítico, incluindo marcadores tumorais como CEA e CA 125, e a radiografia de tórax realizadas não demonstraram alterações. Procedeu-se à rea-



**FIGURA 1.** Exame ao espéculo, visualizando-se exocolo com lesão irregular e friável

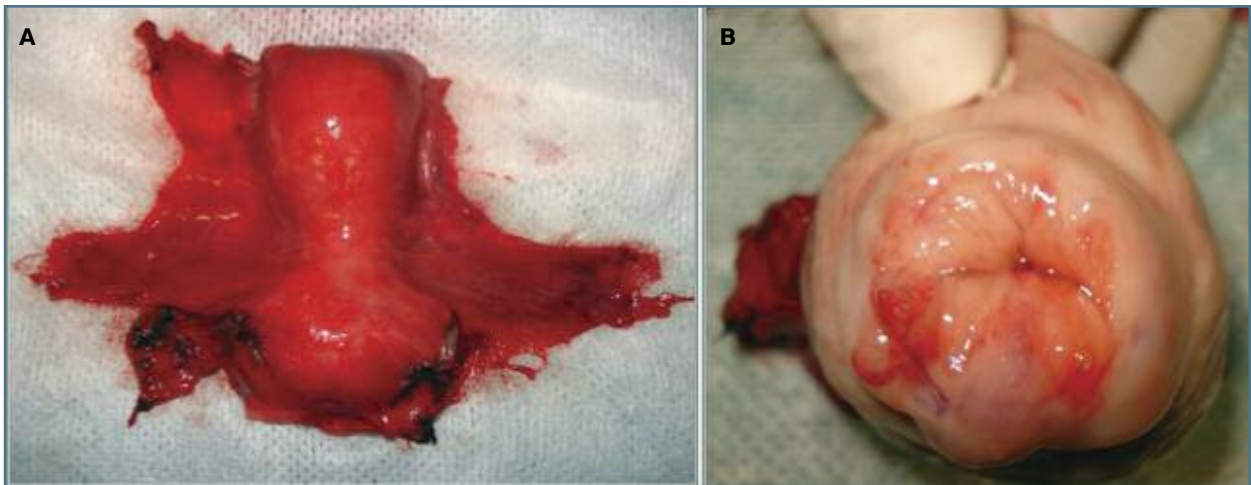
lização de ressonância magnética nuclear abdomino-pélvica, não se verificando tradução imagiológica do tumor cervical por esta técnica, salientando-se útero de morfologia normal e contornos regulares, colo do útero com morfologia conservada e com o ânulo fibroso íntegro, ausência de sinais de invasão de estruturas vizinhas e ausência de adenomegalias pélvicas e retroperitoneais.

O caso clínico foi discutido em equipa multidisciplinar intra-hospitalar, bem como foi solicitada análise do caso por consulta de grupo de outra instituição de saúde. Após apresentação das hipóteses terapêuticas à paciente, nomeadamente informação relativa ao reduzido número de casos na literatura tratados com traquelectomia radical, por decisão da própria, procedeu-se a operação de Wertheim-Meigs (Piver tipo III), com conservação ovárica bilateral e linfadenectomia ileo-pélvica (Figura 2). Como se pode observar na Figura 3, o exame histológico revelou uma área tumoral composta por agregados sólidos e papilares de grandes células poligonais com citoplasma volumoso eosinofílico ou claro e núcleos hipercromáticos irregulares (*hornail cells*). Estas alterações enquadram-se no diagnóstico de ACC do colo, com invasão de 3 mm em profundidade e extensão horizontal de 5mm (Figura 3). O exame anatomo-patológico demonstrou ainda corpo uterino, paramétrios e manga vaginal sem alterações histológicas, sem invasão linfática ou vascular e sem envolvimento ganglionar ilíaco ou obturador. De acordo com a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia<sup>11</sup>, o estadio pós-operatório foi IA1.

De acordo com o estadio, foi decidido não realizar tratamento adjuvante. A paciente mantém-se em vigilância na consulta de Ginecologia Oncológica, não apresentando, após 5 anos, qualquer sinal de recorrência local ou extra-pélvica.

## DISCUSSÃO

O ACC do colo do útero é um tumor raro, classicamente descrito com uma distribuição etária bimodal, em que o pico na idade jovem (idade média de 26 anos, variação dos 17 aos 37 anos) foi relacionado com a exposição *in utero* a DES<sup>8</sup>. Contudo, num estudo realizado no Japão, país no qual o DES nunca foi autorizado, o ACC do colo foi descrito como ocorrendo em todos os grupos etários (idade média de 50,8 anos)<sup>9</sup>. De facto, à semelhança do caso clínico aqui descrito, vários casos (~170 casos) de ACC do colo têm sido descritos



**FIGURA 2.** Avaliação macroscópica da peça cirúrgica. **A)** peça de histerectomia radical Piver Tipo III, com conservação ovárica; **B)** Exocolo observado em pormenor, podendo identificar-se lesão com contornos irregulares

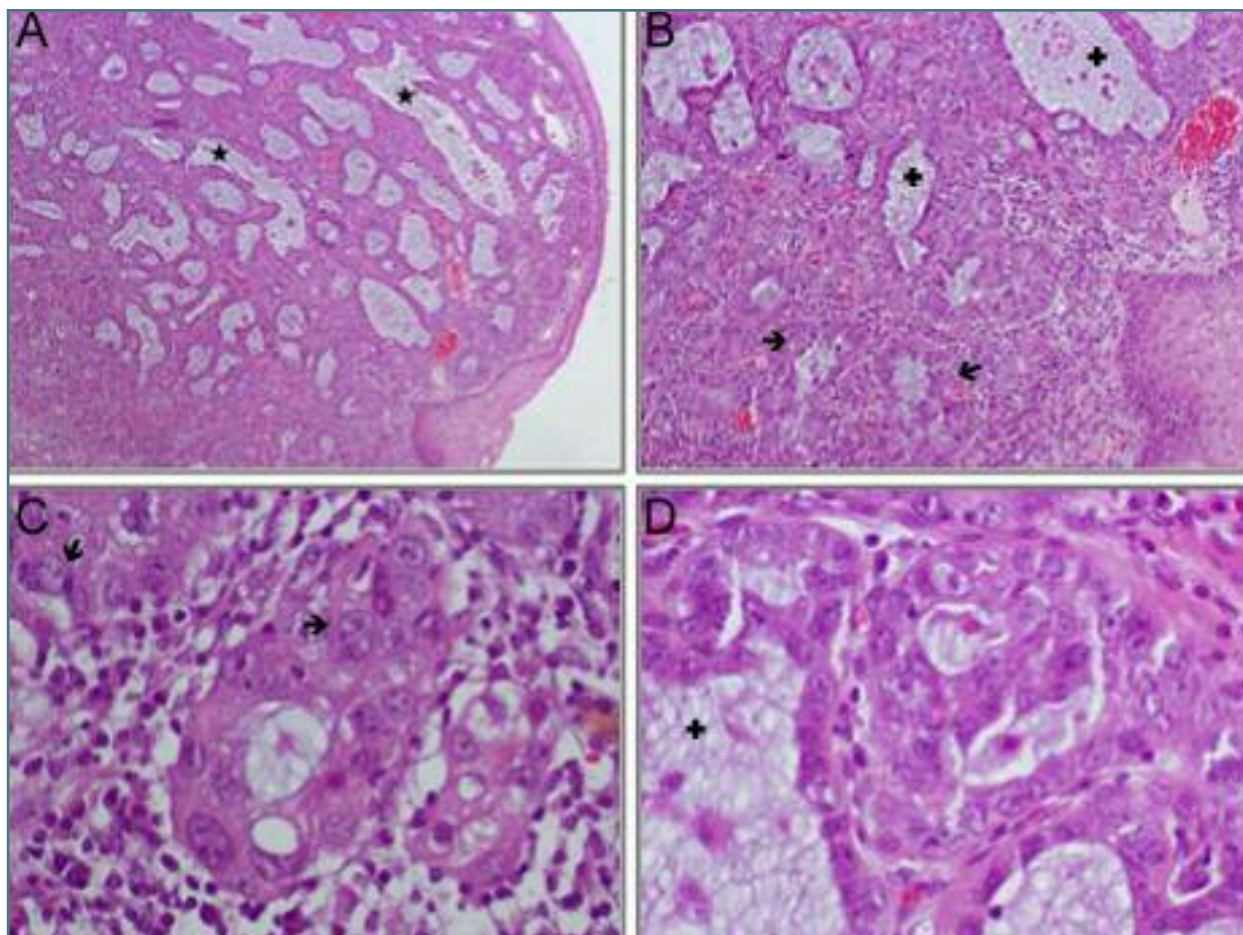
em mulheres jovens, sem história de exposição pré-natal a DES<sup>5,9</sup>.

A patogénese do ACC tem assim permanecido por esclarecer. Foi demonstrado que apenas 60% das pacientes com ACC (da vagina ou colo) foram expostas na vida pré-natal a DES<sup>12</sup>, o que favorece a hipótese que outros fatores genéticos ou exógenos são necessários para o desenvolvimento desta neoplasia<sup>4,13</sup>. Assim, alguns estudos demonstraram uma associação entre a sobreexpressão do gene supressor tumoral p53<sup>14</sup>, instabilidade de microssatélites<sup>15</sup>, infeção por papilomavírus humano<sup>16</sup> e sobreexpressão de bcl-2<sup>17</sup> e o desenvolvimento de ACC do colo do útero. No presente caso clínico não foi possível identificar nenhum fator etiológico conhecido, nomeadamente exposição a DES ou contraceptivos, bem como não foi realizado estudo molecular.

O ACC do colo é diagnosticado em estadios iniciais (I ou II) em 90% dos casos, à semelhança do caso clínico apresentado. Relativamente à abordagem terapêutica, a *U.S. National Cancer Institute* recomenda, às pacientes com neoplasia em estadio IB ou IA e invasão tumoral superior a 3 mm, a realização de histerectomia radical com linfadenectomia<sup>1</sup>. Contudo, dada a raridade desta neoplasia, o tratamento óptimo está longe de ser definido. Assim, a cirurgia (histerectomia ou traquelectomia radical com linfadenectomia), com ou sem radioterapia adjuvante, tem sido a abordagem terapêutica preferencial<sup>18</sup>. A abordagem cirúrgica é dependente das características da paciente e da experiência do cirurgião<sup>19</sup>. A preservação ovárica, com

transposição dos ovários nas situações em que se opta por realizar radioterapia, é habitualmente realizada<sup>5</sup>. De acordo com a literatura, o tratamento cirúrgico ou com radioterapia do ACC primário, em pacientes em estadios I-II, resulta em taxas de cura de 85 a 90%<sup>1</sup>. Tendo em consideração que os principais fatores de prognóstico do ACC são o estadio, tamanho tumoral e invasão linfovascular, o presente caso clínico apresenta bom prognóstico. De salientar, contudo, que podem desenvolver-se metástases mesmo em neoplasias de reduzidas dimensões<sup>4</sup>. Os locais mais comuns de recorrência extra-pélvica do ACC do colo do útero são os pulmões, o fígado e o osso<sup>7</sup>.

À semelhança do descrito na literatura, no presente caso a única manifestação clínica foi a hemorragia intermenstrual<sup>1,5,18</sup>. Nas adolescentes e mulheres jovens, esta situação é frequentemente interpretada como disfunção ovulatória (HUA-O), o que condiciona atraso no diagnóstico de ACC, de forma similar ao que se verificou no presente caso clínico<sup>13</sup>. Para além disso, a ausência de coitarca e convenções culturais condiciona hesitação dos clínicos na realização de exame ginecológico<sup>13</sup>. Assim, numa situação de hemorragia genital anormal em mulheres jovens não sexualmente ativas, é lícito protelar-se a observação ginecológica e realizar um ciclo de terapia com estroprogestativos<sup>20</sup>. Contudo, deverá agendar-se reavaliação da paciente a curto prazo e, se a hemorragia se mantiver, o exame ginecológico deverá ser realizado (com ou sem sedação). De facto, a possibilidade de patologia tumoral cervicovaginal deve sempre ser considerada como diagnós-



**FIGURA 3.** Avaliação microscópica da lesão cervical (adenocarcinoma de células claras do colo do útero). **A)** Imagem em baixa ampliação do colo do útero, na qual são observáveis glândulas irregulares tubuliformes, com irregularidade do lúmen glandular (★); **B)** Ampliação da imagem anterior, na qual é evidente a presença de muco intra-glandular em abundante quantidade (+); **C e D)** É evidente a presença de grandes células com contornos irregulares, com nucléolo proeminente e citoplasma ou eosinofílico ou claro (hobnail cells ⇒). Hematoxilina & Eosina, ampliação: 40x (A), 100x (B) e 400x (C e D)

tico diferencial, principalmente se a hemorragia não responder à terapêutica hormonal<sup>5,18</sup>. No presente caso clínico o diagnóstico foi certamente facilitado pela paciente ter iniciado entretanto atividade sexual. Contudo, é essencial realçar que, mesmo na ausência de coitarca, a exploração ginecológica deveria ser realizada.

De referir ainda que a citologia cervico-vaginal apresenta mais frequentemente falsos negativos na presença de um adenocarcinoma (quando comparativamente com carcinoma), o que torna o diagnóstico de um ACC um desafio maior. Assim, a manutenção de um elevado índice de suspeição de patologia tumoral e avaliação histológica cuidada prevenirá erros diagnósticos<sup>21</sup>.

Em conclusão, o presente caso clínico descreve um

caso de ACC do colo do útero, numa mulher jovem sem história de exposição a DES. Embora o ACC seja um tumor raro precisa ser considerado como diagnóstico diferencial em adolescentes e mulheres jovens com hemorragia vaginal anormal, sendo essencial clarificar sempre a etiologia dos padrões anormais de hemorragia genital. A ausência de coitarca não deverá impedir a exclusão de patologia tumoral, dado que o atraso no diagnóstico pode condicionar repercussões prognósticas de relevo. Do nosso conhecimento, esta é a primeira descrição existente na literatura portuguesa de ACC do colo do útero numa mulher jovem.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gottwald L1, Korczyński J, Góra E, Kusińska R, Rogowska E, Wójcik-Krowiranda K, Bieńkiewicz A. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 24-year-old woman. Case report and review of the literature. *Arch Med Sci* 2012;8:578-581.
2. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2013. Direção-Geral da Saúde; Lisboa, 2013.
3. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290-297.
4. Ahrens WA, Barrón-Rodríguez LP, McKee M, Rivkees S, Reyes-Múgica M. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a child without in utero exposure to diethylstilbestrol: a case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:690-695.
5. Baykara M, Benekli M, Erdem O, Taskiran C, Demirci U, Vargol E, Gunaydin Y, Coskun U, Ozet A, Buyukberber S. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e131-133.
6. Ferrandina G, Lucidi A, De Ninno M, Carbone A, Chiantera V, Morganti AG, Macchia G. Successful treatment of a young patient with locally advanced clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix undergoing chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:64-67.
7. Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Haas J, Winter R. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIIB disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 2000;76:331-335.
8. Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997;79:2229-2236.
9. Seki H, Takada T, Sodemoto T, Hoshino H, Saitoh K, Uekusa T. A young woman with clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2003;8:399-404.
10. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012;120:166-172.
11. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107-108.
12. Melnick S, Cole P, Anderson D, Herbst A. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update. *N Engl J Med* 1987;316:514-516.
13. Ansari DO, Horowitz IR, Katzenstein HM, Durham MM, Esiashvili N. Successful treatment of an adolescent with locally advanced cervicovaginal clear cell adenocarcinoma using definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e174-176.
14. Waggoner SE, Anderson SM, Luce MC, Takahashi H, Boyd J. p53 protein expression and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60:339-344.
15. Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, Jones LA, Hajek RA, Wharton JT, Liu FS, Fujino T, Barrett JC, McLachlan JA. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996;77:507-513.
16. Waggoner SE, Anderson SM, Van Eyck S, Fuller J, Luce MC, Herbst AL. Human papillomavirus detection and p53 expression in clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Obstet Gynecol* 1994;84:404-408.
17. Waggoner SE, Baunoch DA, Anderson SA, Leigh F, Zagaja VG. Bcl-2 protein expression associated with resistance to apoptosis in clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix expressing wild-type p53. *Ann Surg Oncol* 1998;5:544-547.
18. Yabushita H, Kanyama K, Sekiya R, Noguchi M, Wakatsuki A. Clear-cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 17-year-old adolescent. *Int J Clin Oncol* 2008;13:552-554.
19. Iacoponi S, Diestro MD, Zapardiel I, Serrano M, Santiago JD. Vaginal laparoscopically assisted radical trachelectomy in cervical clear cell adenocarcinoma. *Ecancermedicalscience* 2013;7:373.
20. Bravender T, Emans SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:545-553.
21. Maheshwari V, Sharma R, Mehdi G, Prasad S, Hakim J. Clear cell adenocarcinoma cervix: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:282-283.