

# RELATO DE CASO: METÁSTASE IMPROVÁVEL DE ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU* EM PACIENTE DE 49 ANOS

## CASE REPORT: IMPROBABLE ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA METASTASIS *IN SITU* IN PATIENT OF AGE 49

DÉBORA DE OLIVEIRA SAMPAIO<sup>1\*</sup>, BRUNA EVELLYN FREITAS DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, LUCAS D'ALMEIDA FRANCO<sup>1</sup>, ANA CAROLINE SILVEIRA DE ABREU<sup>1</sup>, REJANE APARECIDA BUENO TORRES<sup>2</sup>, LUCIANO DE SOUZA VIANA<sup>3</sup>

1. Acadêmico de graduação do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior; 2. Médica Titular da Unidade de Oncologia do Hospital Márcio Cunha; 3. Professor Doutor da Disciplina de Ética Médica do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior e Coordenador Médico da Unidade de Oncologia do Hospital Márcio Cunha.

\* Rua Candinho, 299, Centro, Capelinha, Minas Gerais, Brasil. CEP: 39680-000. [deborasa@icloud.com](mailto:deborasa@icloud.com)

### RESUMO

O Adenocarcinoma Endocervical *In Situ* (AIS) é uma lesão associada ao epitélio colunar e por definição não invade o estroma celular. A seguir relata-se o caso de uma paciente de 49 anos com história de histerectomia total em 2012 devido à miomatose uterina e adenocarcinoma *in situ* onde não se observaram sinais de invasão do estroma nos cortes estudados. Em 2016, detectou-se massa no ovário esquerdo sem outro sítio tumoral. Foi então realizada ooforectomia bilateral, cirurgia R0, com imuno-histoquímica compatível com adenocarcinoma primário do colo uterino, com hiperexpressão do marcador p16. Recebeu seis ciclos de quimioterapia adjuvante com regime de carboplatina associada à paclitaxel. Atualmente em seguimento trimestral e evoluindo sem evidência de doença em atividade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Adenocarcinoma; endométrio, metástase, ovários, p16.

### ABSTRACT

Endocervical Adenocarcinoma *In Situ* (ACIS) is an injury associated with the columnar epithelium and by definition does not invade the cell stroma. We report the case of a 49-year-old woman with a history of total hysterectomy in 2012 due to uterine myomatosis and *in situ* adenocarcinoma in which no signs of stromal invasion were observed in the sections studied. Patient underwent bilateral oophorectomy, in 2016, due to proven ACIS metastatic ovarian involvement, due to probable spoliation, through a positive immunohistochemical study of the p16 marker. Still in chemotherapy but without sign of disease of August of 2016.

**KEYWORDS:** Adenocarcinoma, endometrium, metastasis, ovaries, p16.

### 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016)<sup>1</sup> o câncer do colo de útero, também chamado de cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos de Papilomavírus Humano (HPV), chamados oncogênicos. Há proliferação desenfreada do

epitélio de revestimento do colo uterino, ocasionando dano ao indivíduo. A infecção genital pelo HPV é muito frequente e não cursa com doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares que poderão evoluir para o câncer, tais alterações das células são descobertas facilmente na colpocitologia oncótica e são curáveis em quase toda totalidade dos casos, se mostrando importante então, a realização periódica deste exame. É subdividido em duas formas histológicas, sendo elas o carcinoma de células escamosas, cerca de 80% dos casos e o adenocarcinoma que corresponde a 10%. É o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama e do colorretal, e quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, país esse que tem avançado cada dia mais em sua capacidade de diagnóstico precoce.

Conforme dados do INCA (2018)<sup>1</sup> foram esperados, no Brasil, 16.370 casos novos de neoplasia do colo do útero, sendo o risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Já a incidência Segundo Salani (2009)<sup>2</sup> do adenocarcinoma *in situ* do colo do uterino é de 1,25 caso por 100.000 mulheres, correspondendo a cerca de 2% do valor total de lesões cervicais.

As metástases ocorrem quando a disseminação tumoral consegue invadir a lâmina basal e assim atingir os vasos linfáticos e sanguíneos ou por contiguidade com os tecidos vizinhos e criar um comprometimento de um tecido distante do foco de origem dessa neoplasia, anuiu Venegas (1992)<sup>3</sup>.

Adenocarcinoma *in situ* raramente dá metástases pois não invadem o estroma adjacente. Entretanto, a literatura possui vários relatos de doença metastática na presença de lesão primária classificada como *in situ*. Como mecanismo fisiopatológico é citado a disseminação direta transtubária ou mecanismo retrógrado uterino. Para confirmar se essa segunda lesão trata-se de um novo carcinoma ou de uma metástase de adenocarcinoma é necessário realizar o teste de estudo imunohistoquímico com marcador p16 para avaliar a

**I CONGRESSO MÉDICO CIENTÍFICO DO LESTE MINEIRO – IMES / DAMIMES – Ipatinga – Minas Gerais – Brasil**

lesão como evidenciado por Ronnett (2008)<sup>4</sup>. Sendo o teste positivo, na ausência de outros marcadores, é possível comprovar metástase ovariana de adenocarcinoma endocervical.

De acordo com Kim (2011)<sup>5</sup>, se houver uma identificação de adenocarcinoma invasivo, a cirurgia deve ser completada de acordo com os protocolos em vigor no local. Levando em consideração a incidência desta em mulheres jovens, com desejo de preservação de fertilidade, pode ser realizada uma atitude conservadora em casos selecionados, permanecendo em vigilância clínica, citológica e colposcópica após a conização.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Relato de Caso, utilizando-se informações retrospectivas, obtidas por meio de análise do prontuário, revisão bibliográfica em biblioteca virtual como Pubmed, Scielo e Medscape.

A pesquisa documental deste artigo constando o tema Adenocarcinoma Endocervical *in situ* com metástase ovariana: Relato de caso foi realizada utilizando artigos científicos em português e inglês das bases de dados, SciELO, PubMed, MEDLINE, BIREME, livros de Oncologia, Organização Mundial de Saúde (OMS), Ministério de Saúde (MS), Instituto Nacional de Câncer (INCA). Foram utilizadas pesquisas com as seguintes palavras-chave: Adenocarcinoma; Endocervical; *in situ*; metástase; ovários. Os artigos pesquisados compreendem publicações nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Foram priorizados os artigos publicados ao longo dos últimos doze anos.

Após as etapas de confecção, esclarecimento e registro do TCLE, utilizaram-se também, métodos de imagem e análise histológica para definir o avanço da patologia e sua correlação clínica. Análises de Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), Ultrassonografia (US) e lâminas imuno-histoquímicas foram realizadas.

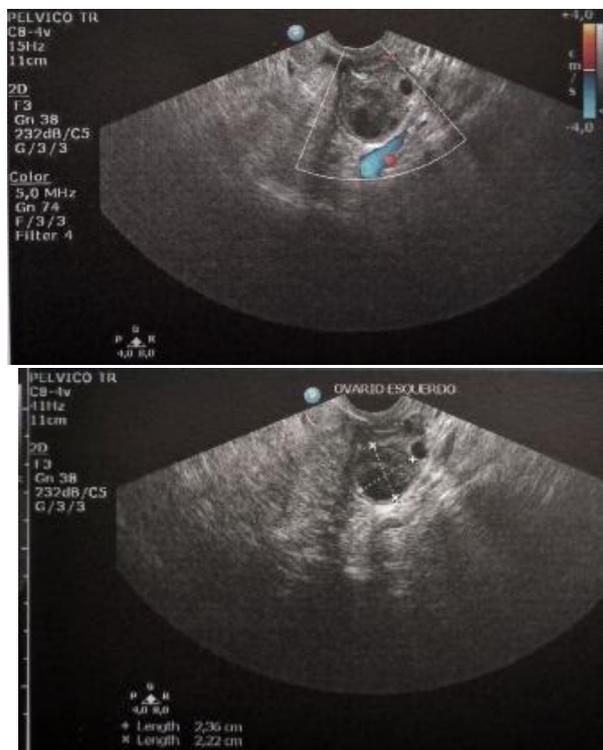
## 3. RELATO DE CASO

Paciente N.R.S, gênero feminino, 49 anos. Em 2012, foi submetida a histerectomia total para tratamento de miomatose uterina. Exame anátomo patológico confirmou o diagnóstico de miomatose uterina e evidenciou presença de adenocarcinoma *in situ* do colo do útero. O exame anátomo-patológico da peça cirúrgica datado de 09/08/2012 foi compatível com: leiomiomas uterinos, endométrio de padrão secretor, ausência de sinais de malignidade no corpo uterino; adenocarcinoma *in situ* no colo uterino, sem evidências de invasão do estroma deste. Desde então, encontrava-se em seguimento ginecológico habitual.

Nos exames de seguimento realizados em 2016, encontrou-se uma lesão em ovário em ultrassonografia transvaginal datada de 23/03/2016 que detectou formação arredondada de tamanho 2,4 x 2,2 cm (FIGURA 1).

Prosseguindo a investigação, em 10/06/2016, realizou tomografia de pelve que mostrou formação

cística com septações grosseiras de tamanho 5,4 x 3,7 cm (FIGURA 2). A ressonância da pelve, de 10/08/2016, evidenciou formação cística em ovário esquerdo, com tamanho de aproximadamente 4,9 x 4,5 x 4,0 cm e outro cisto relacionado ao ovário, medindo 4,2 x 2,5 x 2,2 cm (FIGURA 3).

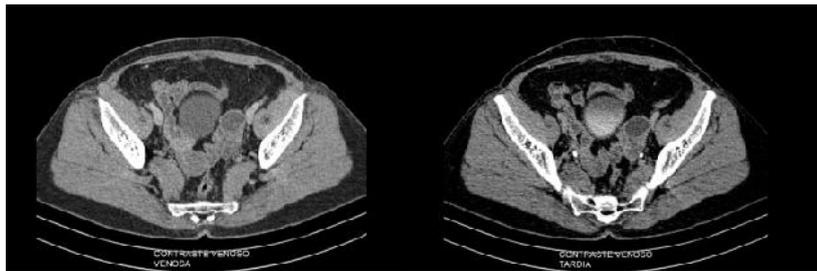


**Figura 1.** Ultrassonografia (US) apresentando formação arredondada, hipocogênica, sem fluxo ao Doppler colorido (esq.), apresentando finas septações (dir.), localizada em ovário esquerdo.

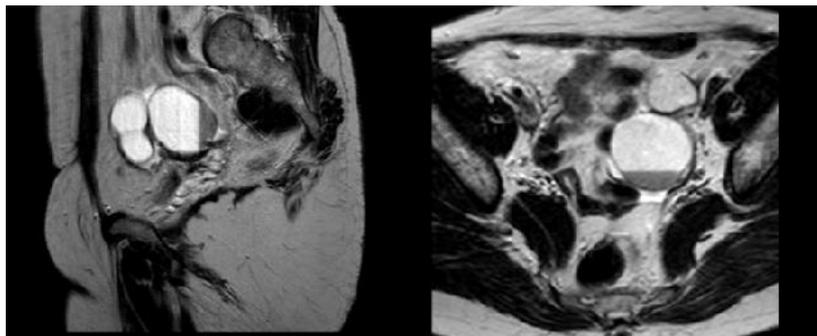
As dosagens de marcadores tumorais (CA 125, Desidrogenase Láctica, Beta-HCG e Alfafetoproteínas) encontravam-se normais. Em 30/08/2016, a paciente foi submetida a tratamento cirúrgico. O inventário da cavidade abdomino-pélvica evidenciou várias lesões sólido-císticas em ovário esquerdo com tamanho total de 10 cm aderido em cúpula vaginal; ovário direito sem alterações à macroscopia; ausência de implantes em vísceras maciças ou peritoneais. Foi realizada coleta de líquido peritoneal para citologia oncótica, ooforectomia esquerda e direita, com ambos os ovários fortemente aderidos à cúpula vaginal. A citologia oncótica do líquido peritoneal foi negativa para células neoplásicas. O quadro morfológico do anexo esquerdo foi compatível com neoplasia cística mucinosa em ovário; anexo direito correspondia a ovário atrófico; ambas tubas uterinas sem alterações relevantes.

Como nota no laudo anatomopatológico, o patologista ponderou que o aspecto do tumor cístico do ovário esquerdo não é o usual de uma Neoplasia Primária do Ovário. Devido a história clínica previa da paciente, suspeitou-se de metástase ovariana. Desta forma, para comprovar esta hipótese diagnóstica, foi sugerido estudo imuno-histoquímico com marcador p16 (FIGURA 4).

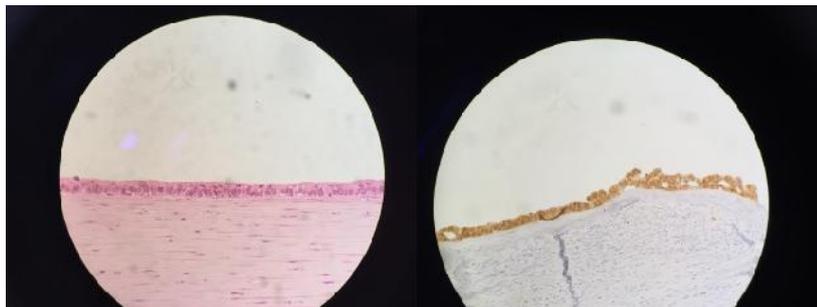
## I CONGRESSO MÉDICO CIENTÍFICO DO LESTE MINEIRO – IMES / DAMIMES – Ipatinga – Minas Gerais – Brasil



**Figura 2.** Tomografia Computadorizada (TC) apresentando um contraste venoso venoso e tardia, onde percebemos lesão septada grosseiramente ao lado esquerdo, entre a região vesical e retal.



**Figura 3.** Ressonância Magnética (RM) apresentando nível líquido-líquido em formação cística posterior, que sugere conteúdo hemático. A formação cística anterior apresenta fina septação, sendo melhor analisada na imagem à esquerda.



**Figura 4.** À esquerda – Imagem da parede do cisto com células neoplásicas no tecido de revestimento. Quadro morfológico HE compatível com Neoplasia Cística Mucinoso (aumento 100x). À direita – Imagem da imuno-histoquímica positiva para o marcador p16 (aumento 100x).

Diante disso, o seguinte painel imuno-histoquímico foi encontrado: citokeratina 7, 8 e 18 positivas; citokeratina 20 negativas; CDX negativo; p16 positivo. Assim, concluiu-se que os achados clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos suportam o diagnóstico de acometimento Metastático Ovariano por Adenocarcinoma Endocervical.

A paciente foi submetida a re-estadiamento imaginológico, sem evidência de acometimento neoplásico secundário. Após estes resultados, revisando a literatura, optou-se pelo tratamento quimioterápico com o esquema carboplatina associada a paclitaxel.

#### 4. RESULTADOS

Além da ooforectomia bilateral, paciente realizou o tratamento quimioterápico, iniciado em Novembro/2016, com boa tolerância, sem intercorrências e/ou toxicidades. Foram realizados seis ciclos de

quimioterapia com o referido esquema, seguidos de acompanhamento sem terapêutica oncológica específica. Evoluiu sem evidência de doença em atividade.

#### 5. DISCUSSÃO

Como relatado por Chang *et al.* (2010)<sup>6</sup>, o Adenocarcinoma Endocervical *In Situ* (AIS) é o precursor do Adenocarcinoma Endocervical Invasivo e está associado à infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) de alto risco, especificamente, os tipos 16 e 18. Por definição, o AIS envolve apenas o epitélio colunar e não invade o estroma.

As Metástases Ovarianas que ocorrem tardiamente após histerectomia devido ao AIS são raras, mas descritas, sendo a maioria associadas ao HPV de alto risco. Tais tumores exibem diferentes graus de diferenciação mucinosa ou endometrióide, sendo muitas vezes caracterizados pelo epitélio glandular exibindo um misto de ambos os tipos de diferenciação, denominado Adenocarcinoma Endocervical do tipo usual. Frequentemente, é difícil a distinção entre Carcinoma Ovariano Mucinoso Primário e o Metastático e há basicamente três métodos que contribuem para essa diferenciação: Imuno-histoquímica para p16INK4a, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção de DNA do HPV e Análise do número de cópias genômicas, assim descrito por Young *et al.* (2002)<sup>7</sup>.

De acordo com Ronnett *et al.* (2005)<sup>4</sup>, os casos atuais de AIS com metástase ovariana suportam o conceito de disseminação direta (não linfonodal e não-hematogênica) do epitélio neoplásico associado ao HPV do endocérvix ao trato genital superior, transportado através das tubas uterinas, denominado mecanismo transtubário de disseminação ou mecanismo retrógrado uterino.

No total, foram descritos por Elishaev *et al.* (2005)<sup>8</sup>, 8 casos em que o AIS, com mínima ou nenhuma invasão estromal, associado à uma neoplasia concomitante idêntica à causada pelo HPV, em um ovário. Esse padrão de propagação é incomum e parece estar associado a um prognóstico favorável. Nos casos descritos por Chang *et al.* (2010)<sup>6</sup>, os pacientes permaneciam sem evidência de doença após períodos de seguimento que variaram de 35 a 55.

De acordo com Tan Ol *et al.* (2005)<sup>9</sup>, a maioria dos casos relatados descreve o crescimento intraovariano do tipo *borderline-like*, sem necessariamente envolver a superfície ovariana, uma observação aparentemente em desacordo com o conceito de propagação transtubal. Há hipótese de que após a implantação na superfície do ovário, as células endocervicais neoplásicas podem se

**I CONGRESSO MÉDICO CIENTÍFICO DO LESTE MINEIRO – IMES / DAMIMES – Ipatinga – Minas Gerais – Brasil**

encistar no estroma ovariano. Este mecanismo é proposto para cistos benignos da região cortical ovariana e outros tumores metastáticos ovarianos formam cistos ou massas sem envolvimento superficial.

Usualmente, tais tumores são reconhecidos devido à sua característica metastática, incluindo acometimento bilateral e um padrão de crescimento nodular. Não obstante, não é incomum apresentarem como grandes massas, unilateral, que crescem em padrões glandulares ou expansivos, simulando tumor mucinoso primário do ovário ou endometrióide *borderline-like* e até mesmo adenocarcinomas bem diferenciados, exemplificado por Vang *et al.* (2007)<sup>10</sup>.

Elishaev *et al.* (2005)<sup>8</sup> estabeleceu que a detecção de DNA do HPV nos tumores ovarianos é indicativo de metástase ao invés de neoplasias primárias. Observa-se também a expressão de p16 difusamente nesses ovários metastáticos, comprovado por análise imuno-histoquímica. Isso decorre do complexo mecanismo de transformação molecular do vírus, sendo que suas proteínas interagem com as proteínas reguladoras do ciclo celular, inativando o circuito *feedback*, resultando em uma maior expressão do marcador p16, consoante Wang *et al.* (2005)<sup>11</sup>.

Sendo assim, de acordo com Vang *et al.* (2007)<sup>10</sup>, a detecção da p16 serve como marcador de infecção pelo HPV de alto risco. O padrão difuso de coloração da p16 observado nos Adenocarcinomas Endocervicais metastáticos ovarianos é específico e pode ser usado como um marcador independente para diagnóstico de tal tumor, quando outros métodos diretos de detecção do DNA do HPV não estão disponíveis.

Um estudo realizado por Vang *et al.* (2007)<sup>10</sup> demonstrou que entre um grande número de tumores primários do tipo mucinoso do ovário, endometrióide e adenocarcinomas metastáticos exibindo formas mucinosas e endometrioidais, a expressão da proteína p16 serve como um sensível e específico marcador para a identificação do Adenocarcinoma Endocervical relacionado ao HPV. Particularmente, o Adenocarcinoma Endocervical metastático, exibiu um padrão difuso de expressão da p16 de colocação moderada à forte em 90% a 100% das células tumorais, enquanto a grande maioria dos tumores primários do ovário e Adenocarcinomas metastáticos de outros sítios possuem hipoexpressão do marcador p16.

Conforme Branca *et al.* (2004)<sup>12</sup>, a identificação da p16 como marcador do Adenocarcinoma Endocervical Metastático Ovariano é útil uma vez que outros marcadores tais como CEA, CA-125, entre outros, tem valor muito limitado, já que há expressão desses marcadores em diversos tipos primários de tumores epiteliais ovarianos, adenocarcinomas metastáticos de diversos locais e também, Adenocarcinomas Endocervicais.

Como consente Ansari-lari *et al.* (2004)<sup>13</sup>, é importante ressaltar que a utilidade da p16 é restrita à identificação do Adenocarcinoma Endocervical relacionado ao HPV de alto risco devido à relação entre

expressão da proteína p16 e o HPV, uma vez que a infecção pelo vírus resultou em uma expressão excessiva em lesões intraepiteliais escamosas e glandulares, além de carcinomas cervicais invasivos. Como relata Vang *et al.* (2007)<sup>10</sup>, vale a pena ressaltar que a expressão do marcador p16 deve ser analisada juntamente com demais dados clínicos e patológicos. Outros métodos diretos para detecção do vírus HPV devem ser empregados sempre que possível, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) ou Hibridização “*in situ*” (HIS) para confirmar tais metástases.

## 6. CONCLUSÃO

Apesar da literatura relativamente escassa, o caso relatado permite abordar questões inovadoras dentro da área da saúde. A importância do trabalho em conjunto na identificação da patologia merece ser evidenciado. Percebe-se que a interação dos métodos de análise por imagem e anatomopatológico foram elementares no manejo do caso.

É importante salientar que o Adenocarcinoma *in situ* raramente dá metástases por habitualmente não invadir o estroma adjacente. Contudo, podem acontecer em alguns casos, principalmente para ovários. Para confirmar se essa segunda lesão trata-se de um novo carcinoma ou de uma metástase por adenocarcinoma é necessário realizar o teste de estudo imuno-histoquímico com marcador p16. Sendo o teste positivo, na ausência de outros marcadores, é possível comprovar metástase ovariana de adenocarcinoma endocervical.

Por se tratar de uma doença subclínica na grande maioria dos casos, o diagnóstico é realizado principalmente pela colpocitologia oncológica e em sua quase totalidade obtém-se a cura por meio do tratamento cirúrgico, evidenciando a importância da realização periódica de tal exame.

## REFERÊNCIAS

- [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2018
- [2] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):182.e1-5.
- [3] Venegas, LF; Fleck, J. A biologia das metástases. In: Fleck, J. Câncer: integração clínicobiológica. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 1992. p. 55.
- [4] BM, Ronnett *et al.* Endocervical Adenocarcinomas With Ovarian Metastases: Analysis of 29 Cases With Emphasis on Minimally Invasive Cervical Tumors and the Ability of the Metastases to Simulate Primary Ovarian Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. Baltimore, Md, p. 1835-1853. jan. 2008
- [5] Kim HJ, Kim W. Method of tumor volume evaluation using magnetic resonance imaging for outcome prediction in cervical cancer treated with concurrent

**I CONGRESSO MÉDICO CIENTÍFICO DO LESTE MINEIRO – IMES / DAMIMES – Ipatinga – Minas Gerais – Brasil**

- chemotherapy and radiotherapy. *Radiat Oncol J* 2012;30:70-7
- [6] Chang, Martin C. *et al.* Case Report: Endocervical Adenocarcinoma In Situ With Ovarian Metastases: A Unique Variant With Potential for Long-term Survival. *International Journal Of Gynecological Pathology*. Baltimore, Md, p. 88-92. jan. 2010.
- [7] Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology*. vol.41, n.3, p.185-207, set. 2002.
- [8] Elishaev E, Gilks CB, Miller D, *et al.* Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*. v. 29, n.10, p.281-294, 2005
- [9] Tan OL, Hurst PR, Fleming JS. Location Of Inclusion Cysts In Mouse Ovaries In Relation To Age, Pregnancy, And Total Ovulation Number: Implications For Ovarian Cancer? *J Pathol*. 2005; 205(4):483-90.
- [10] Vang RMD, *et al.* P16 Expression in Primary Ovarian Mucinous and Endometrioid Tumors and Metastatic Adenocarcinomas in the Ovary: Utility for Identification of Metastatic HPV-Related Endocervical Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. Usa, p. 653-663. maio 2007.
- [11] WANG JL *et al.* P16<sup>INK4a</sup> immunocytochemistry/immunohistochemistry: need for scoring uniformization to be clinically useful in gynecological pathology. *Annals of Diagnostic Pathology* 16 (2002) 422-426.
- [12] Branca M, Ciotti M, Santini D, *et al.* P16(INK4A) Expression Is Related To Grade Of Cin And High-Risk Human Papillomavirus But Does Not Predict Virus Clearance After Conization Or Disease Outcome. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23(4):354-65.
- [13] Ansari-Lari MA, Staebler A, Zaino RJ, *et al.* Distinction Of Endocervical And Endometrial Adenocarcinomas: Immunohistochemical P16 Expression Correlated With Human Papillomavirus (HPV) DNA Detection. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(2):160-7.