

## Endocervical Adenocarcinoma in Young Woman: Case Report

Sousa R<sup>1</sup> †, Soares S<sup>1</sup> \* †, Figueiredo A CT (IAC), EFCS(Gyn)<sup>2</sup>, Agapito P CFIAC, EFCS(Gyn)<sup>2</sup>,  
Fernandes G MD<sup>2</sup>, Castro L MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Allied Health Technologies – Polytechnic Institute of Porto (ESTSP-IPP), Portugal

<sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC-HUC), E.P.E., Portugal

† These authors have contributed equally to this work

Received: March 2016/ Published: April 2016

### **\*Corresponding author:**

Sílvia Soares

[silviasabelsilvasoares@gmail.com](mailto:silviasabelsilvasoares@gmail.com)

### **ABSTRACT**

The incidence of endocervical adenocarcinoma is increasing, especially in women aged between 20 and 30 years. The increased incidence, according to recent studies, may be due to persistent HPV infections associated with endogenous and exogenous risk factors. The treatment of this cancer may require a total hysterectomy with consequent infertility and psychological trauma.

This paper aims to draw attention to the development of adenocarcinoma in young women, and in addition, it is intended to reflect on the factors that may be associated with the appearance of this pathology and the causes related with late diagnosis, in order to avoid radical therapeutic actions. To this end, a clinical case is reported, following a screening cytology, of a 30 years-old woman with cytological diagnosis of atypical glandular cells not otherwise specified (AGC, NOS), that was sent to the Cervical Pathology Unit of the reference hospital. The second cytology has diagnosed endocervical adenocarcinoma, later confirmed histologically.

**Key-words:** gynecological cytology, endocervical adenocarcinoma, young women, incidence.

## Adenocarcinoma Endocervical em Mulheres Jovens: Caso Clínico

Sousa R<sup>1</sup> †, Soares S<sup>1</sup> \* †, Figueiredo A CT (IAC), EFCS(Gyn)<sup>2</sup>, Agapito P CFIAC, EFCS(Gyn)<sup>2</sup>,  
Fernandes G MD<sup>2</sup>, Castro L MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde - Instituto Politécnico do Porto (ESTSP-IPP), Portugal

<sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC-HUC), E.P.E., Portugal

† Estes autores contribuíram de igual modo na realização do trabalho

Recebido: março 2016/ Publicado: abril 2016

### **\*Autor correspondente:**

Sílvia Soares

[silviasabelsilvasoares@gmail.com](mailto:silviasabelsilvasoares@gmail.com)

### **RESUMO**

A incidência de adenocarcinoma do endocólo está a aumentar, principalmente em mulheres com idades entre os 20 e os 30 anos. O aumento desta incidência, segundo estudos recentes, pode dever-se a infeções persistentes pelo HPV associadas a fatores de risco endógenos e exógenos. O tratamento desta neoplasia requer, por vezes, histerectomia total e conseqüente infertilidade, sendo motivo de trauma psicológico.

O presente trabalho pretende alertar para o desenvolvimento de adenocarcinoma em mulheres cada vez mais jovens, e adicionalmente, fazer uma reflexão acerca dos fatores que poderão estar associados ao aparecimento desta patologia e das causas relacionadas com um diagnóstico tardio, de forma a evitar atuações terapêuticas radicais. Para o efeito, é relatado um caso clínico, realizado no seguimento de uma citologia de rastreio de uma mulher de 30 anos, com diagnóstico citológico de células glandulares atípicas sem outras especificações (AGC, SOE), a qual foi encaminhada para a Unidade de Patologia Cervical do hospital de referência. Foi efetuada uma segunda citologia, em meio líquido, cujo diagnóstico foi adenocarcinoma endocervical (SOE), posteriormente confirmado histologicamente.

**Palavras-chave:** citologia ginecológica, adenocarcinoma endocervical, mulheres jovens, incidência.

## INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma endocervical é uma neoplasia maligna com origem nas células glandulares mucosecretoras do endocolo. Trata-se de uma entidade cerca de dez vezes menos frequente do que o carcinoma pavimentoso. No entanto, a literatura mais recente aponta para um aumento da sua incidência de 3 a 4 vezes nos últimos anos<sup>1,2</sup>.

As razões que justificam este aumento não estão esclarecidas<sup>1</sup>. O aumento desta incidência poderá dever-se ao diagnóstico cada vez mais precoce resultante da implementação dos programas de rastreio? Ou haverá um aumento real da incidência? Quais as situações que podem impedir a deteção antecipada de adenocarcinoma? Porque poderá desenvolver-se em mulheres mais jovens?

## HISTÓRIA CLÍNICA

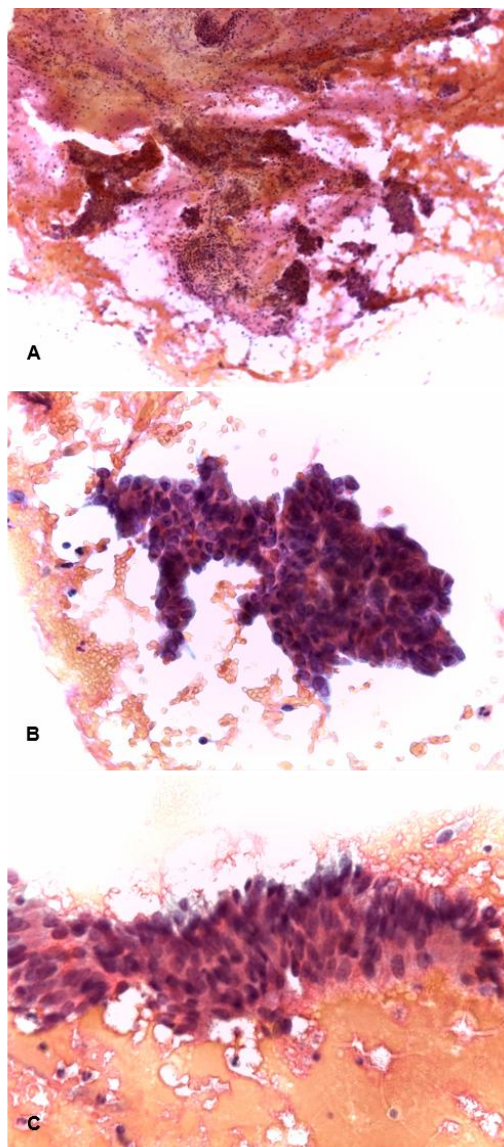
Uma mulher de 30 anos, com zona vermelha no colo uterino, realizou citologia cérvico-vaginal convencional no programa de rastreio em Janeiro de 2015. O diagnóstico foi células glandulares atípicas, sem outras especificações (AGC, SOE).

A paciente foi encaminhada para a Unidade de Patologia Cervical do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC-HUC), em abril de 2015, onde foi efetuada uma citologia cérvico-vaginal, em meio líquido, cujo diagnóstico foi adenocarcinoma endocervical (SOE). Foi realizada a deteção e tipificação de HPV (Vírus do Papiloma Humano), pelo teste Cobas®, sendo o resultado positivo para HPV18.

## ACHADOS CITOLÓGICOS

A citologia convencional de rastreio apresentava-se obscurecida por sangue, contudo, foi possível observar a presença de grupos sinciciais e folhetos de células glandulares nos quais não era possível avaliar

devidamente as características citoplasmáticas e nucleares (**Fig.1A**). A citologia em estudo apresentava, no entanto, grupos mais individualizados com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear e anisocariose ligeira, com alguma sobreposição celular e nuclear (**Fig.1B**). Adicionalmente, num grupo de células glandulares foi ainda possível observar pseudoestratificação (**Fig.1C**).



**Fig.1** - Citologia convencional - Células glandulares atípicas, sem outras especificações (AGC, SOE). **A** – Amostra obscurecida por sangue observando-se grupos sinciciais e folhetos de células glandulares, mas sem características citoplasmáticas e nucleares evidenciadas. Ampliação: 100x. **B** – Em grupos mais individualizados, observou-se aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear e anisocariose ligeira, com alguma sobreposição celular e nuclear. Ampliação: 400x. **C** – Pseudoestratificação. Ampliação: 400x. Coloração de Papanicolaou.

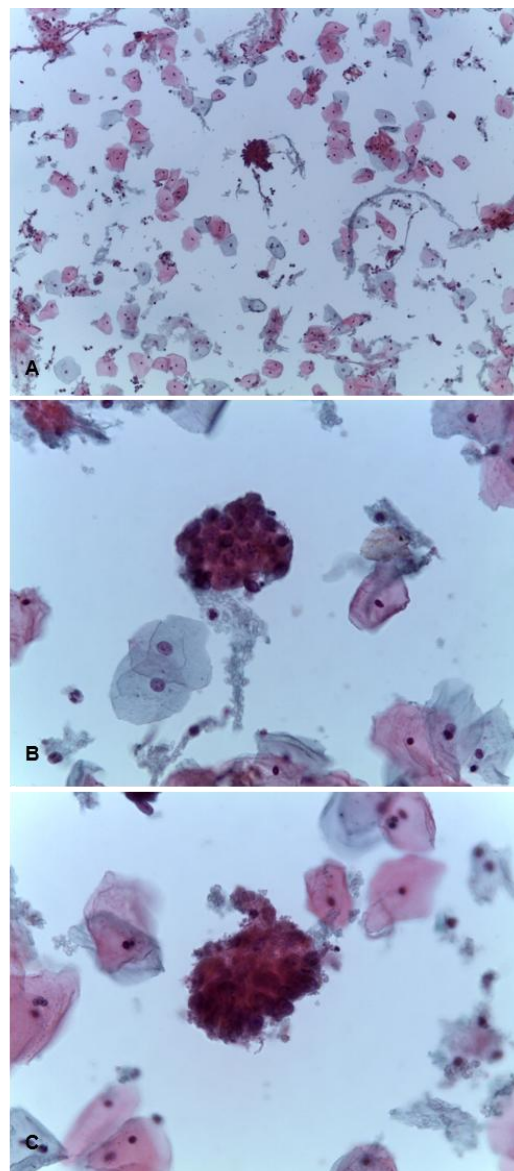
Na avaliação da citologia em meio líquido foi possível observar a presença de células pavimentosas superficiais e intermediárias e grupos sinciciais de células glandulares endocervicais (**Fig.2A**). No que respeita às células glandulares, foram ainda observados grupos celulares com pseudoestratificação, perda da arquitetura em favo-de-mel e “*feathering*”. As células apresentavam perda de polaridade nuclear, aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear, presença de nucléolos. Adicionalmente, foi ainda notória a presença de um fundo com diátese tumoral (**Fig.2 B e C**). Como testes complementares citológicos, realizou-se a deteção e tipificação de HPV, sendo o resultado positivo para HPV18, e uma técnica imunocitoquímica de dupla marcação (CINtec®) – dirigida à proteína citoplasmática p16 e à proteína nuclear ki67 - que apresentou dupla marcação positiva (**Fig. 3**) o que, de acordo com a literatura, significa haver já integração do HPV no *DNA* da célula hospedeira<sup>3,4</sup>. O diagnóstico de adenocarcinoma endocervical foi confirmado histologicamente (**Fig.4**).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No presente caso clínico, foram realizadas duas citologias cérvico-vaginais, uma primeira de rastreio (citologia convencional) em que o diagnóstico foi células glandulares atípicas sem outras especificações, (AGC,SOE) e uma segunda citologia em meio líquido, em que o diagnóstico foi adenocarcinoma endocervical (SOE).

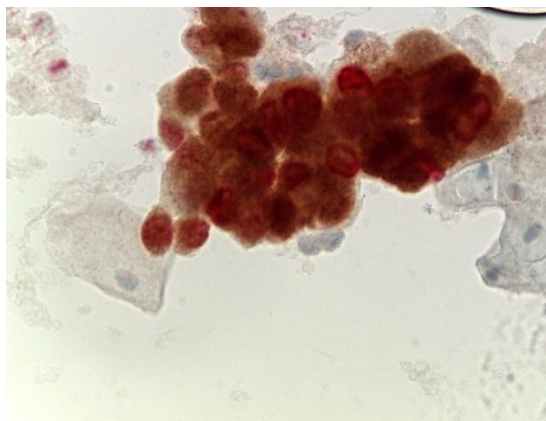
Os aspetos citomorfológicos das duas amostras revelam alguns parâmetros que favorecem o diagnóstico de adenocarcinoma endocervical.

De acordo com a revisão de literatura, algumas das características observadas na preparação obtida a partir de citologia em meio líquido, nomeadamente presença de



**Fig. 2** - Citologia em meio líquido - Adenocarcinoma endocervical (SOE). **A** – Células pavimentosas superficiais e intermediárias e grupos sinciciais de células glandulares endocervicais. Ampliação: 100x. **B e C** – Grupos de células glandulares com pseudoestratificação, perda de arquitetura em favo-de-mel, “*feathering*”, perda de polaridade nuclear, aumento da relação núcleo/citoplasma, presença de nucléolos. Fundo com diátese tumoral. Ampliação: 400x. Coloração de Papanicolaou.

“*feathering*”, aglomerados tridimensionais, pseudoestratificação, atipia nuclear com aumento notável da relação núcleo/citoplasma, perda de polaridade nuclear e diátese tumoral apontam para um adenocarcinoma endocervical<sup>2</sup>.

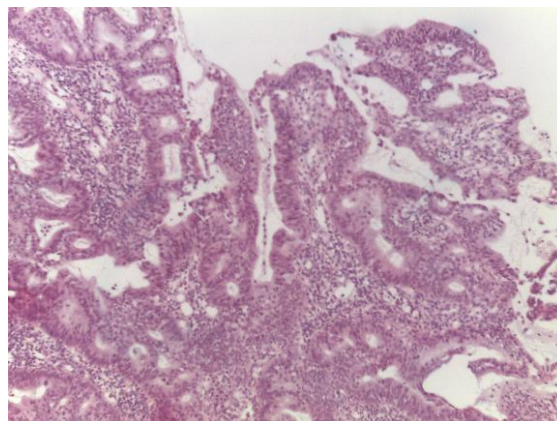


**Fig. 3** - Imunocoloração dupla das proteínas ki67 (vermelho) e p16 (castanho), com recurso ao CINtec®. Ampliação: 400x.

Na citologia de rastreio estas particularidades não eram tão evidentes devido a algumas limitações inerentes à citologia convencional, nomeadamente a presença de sangue abundante. Contudo, apesar de diferente, o resultado citológico atribuído não condicionou a conduta terapêutica da paciente<sup>2</sup>.

O diagnóstico de adenocarcinoma endocervical por *screening* ginecológico é mais difícil de efetuar comparativamente a um diagnóstico de carcinoma pavimentoso. Este facto deve-se principalmente às características próprias do epitélio glandular endocervical, nomeadamente a localização, que dificulta o acesso do *cervexbrush*, e o monomorfismo celular, dificultando o diagnóstico de lesões precursoras de adenocarcinoma<sup>1,2</sup>.

A ocorrência de adenocarcinoma em mulheres jovens não é muito frequente, no entanto, de acordo com a literatura recente, a incidência de adenocarcinoma do endocolo está a aumentar (ao contrário do carcinoma epidermóide), principalmente em mulheres com idades entre os 20 e os 30 anos. O uso de contraceptivos orais tem sido um dos fatores apontado para o desenvolvimento de adenocarcinoma *in situ* e invasor<sup>5</sup>. Contudo, a infeção por HPV, múltiplos parceiros sexuais, primeiras relações sexuais antes dos 16 anos e a multiparidade têm sido os grandes fatores



**Fig. 4** - Biópsia do colo uterino, Adenocarcinoma endometrióide bem diferenciado do endocolo. Coloração de Hematoxilina e Eosina. Ampliação: 100x.

de risco apontados para a ocorrência destas lesões glandulares em mulheres jovens<sup>5,6</sup>.

Na faixa etária dos 20-30 anos a infeção por alguns tipos de HPV, particularmente o HPV do tipo 18, está descrita como fator etiológico das lesões glandulares<sup>7-9</sup>, tal como acontece no presente caso clínico. Está descrito que a infeção pelo HPV 18 é responsável pelo desenvolvimento de lesões precursoras de patologias do epitélio glandular, constituindo um fator de pior prognóstico para estas lesões comparativamente às lesões pavimentosas (mais associadas ao HPV 16)<sup>6</sup>. Na faixa etária superior a 50 anos, as lesões glandulares de origem endometrial são as mais frequentes, não estando a sua etiologia relacionada com a infeção por HPV<sup>10,11</sup>, mas sim com o aumento dos níveis de estrogénio provocado, por exemplo, por obesidade pós-menopausa<sup>11</sup>.

A ausência de implementação de programas de rastreio ou a baixa adesão a estes por parte das mulheres são fatores de risco que poderão estar associados ao aparecimento de adenocarcinomas endocervicais<sup>12,13</sup>. A persistência de infeção por HPV não diagnosticada atempadamente, pode ser o fator promotor para o desenvolvimento de adenocarcinoma. O tratamento desta neoplasia é bastante agressivo sendo por vezes necessária a

histerectomia total, o que em mulheres tão novas, ainda em idade fértil, vai impedir uma futura gravidez. Assim, uma vez mais reforça-se a necessidade de efetuar programas de educação sexual e de sensibilização ao rastreio junto dos adolescentes, como instrumentos de prevenção destas infeções e, conseqüentemente, do desenvolvimento de cancro.

A imunorreatividade positiva para as proteínas ki67 e p16 através da dupla marcação imunocitoquímica foi observada nas células com características morfológicas de malignidade. Este facto significa que o *DNA* do HPV 18 está integrado nas células hospedeiras, promovendo a replicação de virões e proliferação, com conseqüente evolução para transformação maligna do epitélio<sup>3,4</sup>.

Em suma, o rastreio citológico facilita a deteção precoce das lesões glandulares endocervicais e, conjugado com a genotipagem de HPV e outros testes complementares, permite o tratamento atempado de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas numa fase inicial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedrich Nauth H. *Gynecological Cytology*. 1st edition. Stuttgart, Germany: Thieme; 2007. p. 214–23.
2. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for reporting Cervical Cytology. Definitions, criteria and explanatory notes*. 3rd editio. Switzerland: Springer; 2015. 211-233, 287-293 p.
3. Von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16(INK4a) to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics* [Internet]. 2012;9(2):149–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462787>
4. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, et al. The clinical impact of using p16INK4a immunochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *Int J Cancer* [Internet]. 2015;136(12):2741–51. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28900/pdf>
5. Areia A, Frutuoso C, Dias I, Mota F, Oliveira C de. Adenocarcinoma In Situ do Endocolo - A Propósito de um Caso Clínico [Internet]. Coimbra: *Revista de Obstetrícia e Ginecologia*; 2004. p. 205–10. Available from: [http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/282/1/Adenocarcinoma In Situ do Endocolo\[1\]....pdf](http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/282/1/Adenocarcinoma%20In%20Situ%20do%20Endocolo[1]....pdf)
6. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap P, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U . S . screening population : Data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;137(1):47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.551>
7. Porras C, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Gonzalez P, Wacholder S, et al. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: Predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009;18(3):863–5. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/3/863.full.pdf+html>
8. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NWJ, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* [Internet]. 2006;94(1):171–5. Available from: <http://www.nature.com/bjc/journal/v94/n1/pdf/6602915a.pdf>
9. Meisels A, Morin C. *Cytopathology of the Uterine Cervix*. Chicago: ASCP PRESS American Society of clinical pathologists; 1991. p. 179,180.
10. Godinho MI, Sousa R, Silva TS RF. Carcinoma do Endométrio em Mulheres Jovens [Internet]. *Oncology Today*; 2002. Available from: [http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/153/1/Carcinoma do Endométrio em Mulheres Jovens.pdf](http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/153/1/Carcinoma%20do%20Endom%C3%A9trio%20em%20Mulheres%20Jovens.pdf)

11. Zhang Z, Zhou D, Lai Y, Liu Y, Tao X, Wang Q, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Cancer Lett* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;319(1):89–97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383511007920>
12. Guarisi R, Hardy E, Derchain SFM, Fonsechi-Carvasan GA, Borges JBR. Rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do cancer invasor de colo uterino no Município de Franco da Rocha, SP. *Rev bras cancerol* [Internet]. 2004;50(1):7–15. Available from: [http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_50/v01/pdf/ARTIGO1.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_50/v01/pdf/ARTIGO1.pdf)
13. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* [Internet]. 2009;125(3):525–9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24410/epdf>