

Adenocarcinoma endocervical em Porto Alegre e região metropolitana: morfologia e prevalência

Endocervical adenocarcinoma in Porto Alegre and metropolitan region: morphology and prevalence

SINOPSE

Objetivos: determinar a prevalência das neoplasias malignas epiteliais do colo uterino. Investigar a prevalência dos subtipos histológicos, o quadro clínico e a presença do papilomavírus humano em pacientes com adenocarcinoma endocervical.

Método: foram analisados, por meio de microscopia óptica, todos os carcinomas do colo uterino do Grupo Hospitalar Conceição – Porto Alegre, entre 1995 e 2003, determinando a prevalência dos tipos histológicos. Os casos de adenocarcinoma foram classificados quanto ao subtipo histológico (estabelecido pela Organização Mundial da Saúde), determinando, ainda, o número de lesões intra-epiteliais escamosas associadas e aferindo dados clínicos relevantes. Amostras dos casos de adenocarcinoma foram avaliadas por meio da Reação em Cadeia da Polimerase, a fim de investigar a presença do Papilomavírus Humano nessa neoplasia.

Resultados: avaliaram-se 908 casos de carcinoma epidermóide (79,7%) e 229 (20,1%) de adenocarcinoma. Os subtipos mais frequentes de adenocarcinoma compreenderam o mucinoso (190 casos – 82,9%) e o endometrióide (12 casos – 5,3%), havendo 72 lesões intra-epiteliais (31,5%) associadas. A idade média das pacientes correspondeu a 53,2 anos, sendo 93 assintomáticas (40,6%) e 139 multíparas (60,6%). A técnica de PCR permitiu a detecção do HPV em 182 (79,48%) dentre os 229 casos de adenocarcinoma do colo uterino, sendo o HPV 18 o tipo predominante (51,09%).

Conclusão: é sugerido um aumento relativo da prevalência de adenocarcinoma endocervical, assim como seu provável vínculo com o HPV. Comprovou-se o subtipo mucinoso como o mais prevalente dentre o grupo de adenocarcinomas, sendo uma neoplasia que acomete, frequentemente, pacientes assintomáticas, multíparas e em com idade média de 50 anos.

UNITERMOS: Cérvix Uterina, Adenocarcinoma da Cérvix, Adenocarcinoma e Subtipos Histológicos, Papilomavírus Humano, Reação em Cadeia da Polimerase.

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of neoplasias of the cervix. To investigate the prevalence of histological subtypes, the clinical picture, and the presence of the human papillomavirus (HPV) in patients with endocervical adenocarcinoma.

Methods: We analyzed all cases of carcinoma of the uterine cervix, which has occurred in the Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, between 1995 and 2003, determining their prevalence. The cases of adenocarcinoma were classified according to histological subtype (as established by the World Health Organization), determining, too, the number of associated squamous intraepithelial lesions and appraising relevant clinical data. Samples of cases of adenocarcinoma were assessed by means of Polymerase Chain Reaction (PCR) to investigate the presence of the HPV in this neoplasia.

Results: A total of 908 cases of epidermoid carcinoma (79.7%) and 229 (20.1%) cases of adenocarcinoma were evaluated. The most frequent subtypes of adenocarcinoma were the mucinous (190 cases – 82.9%) and endometrioid (12 cases – 5.3%) types, with 72 associated intraepithelial lesions (31.5%). The mean age of patients was 53.2 years, 93 patients were asymptomatic (40.6%), and 139 were multiparas (60.6%). The PCR technique allowed the detection of HPV in 182 (79.48%) of the 229 cases of adenocarcinoma, HPV 18 being the prevailing type (51.09%).

Conclusion: A concerning increase in the prevalence of endocervical adenocarcinoma is suggested, as well as its likely connection with the HPV. The mucinous subtype was confirmed as the most prevalent one among the group of adenocarcinomas, being a neoplasia that often affects asymptomatic, multiparous patients with mean age of 50 years.

KEY WORDS: Uterine Cervix, Adenocarcinoma of the Cervix, Adenocarcinoma and Histologic Subtypes, Human Papillomavirus, Polymerase Chain Reaction.

EDUARDO CAMBRUZZI – Médico Patologista, Mestre em Anatomia Patológica e Citopatologia, Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia Patológica – ULBRA.

CLÁUDIO GALLEANO ZETTLER – Médico Patologista, Doutor em Anatomia Patológica e Citopatologia, Professor Titular da Disciplina de Anatomia Patológica – ULBRA.

CLÁUDIO ALEXANDRE OSMAR PEREIRA – Biólogo – FFFCMPA, Doutor em Biologia Molecular.

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia – Pós-graduação

✉ Endereço para correspondência:

Eduardo Cambruzzi

Avenida Loureiro da Silva, 1500, apto. 1308
90050-240 – Porto Alegre, RS – Brasil
Fone: (51)3226-1779 – (51) 9954-5433

✉ dudacambruzzi@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino corresponde à terceira neoplasia maligna mais comum em mulheres brasileiras (10%), sendo superado apenas pelos carcinomas de pele (não melanoma) e de mama (1). Dentre as neoplasias invasoras primárias do colo, o adenocarcinoma corresponde ao segundo tipo histológico mais comum, sendo o carcinoma epidermóide a neoplasia predominante (aproximadamente 80 a 85% dos casos) (2, 3).

O adenocarcinoma apresenta um pior prognóstico quando comparado ao carcinoma epidermóide, sendo que o aumento da sua prevalência está relacionado, também, ao emprego difundido de métodos diagnósticos, como o exame citopatológico, a colposcopia e a biópsia (2, 3, 4). Em amostras enviadas à citopatologia, geralmente são encontradas poucas atípicas em células glandulares, pois determinadas lesões neoplásicas não comprometem a mucosa endocervical superficial, mas glândulas localizadas no estroma (5, 6, 7). O adenocarcinoma *in situ* compromete pacientes 10 a 20 anos mais jovens que a forma invasiva, sendo, em sua maioria, assintomáticos, multifo-

cais, e avaliados inicialmente por biópsia (2, 4, 7, 8).

O padrão arquitetural de um adenocarcinoma está correlacionado com a formação de glândulas, sendo os padrões adeniforme, papilar e mucinoso os mais comuns. Os tipos celulares mais frequentes são: o endocervical, o endometrióide e o intestinal. Pela presença dessa variação histológica, a OMS determina sete subtipos histológicos para essa neoplasia: mucinoso, endometrióide, viloglandular bem diferenciado, de células claras, de desvio mínimo, seroso e mesonéfrico. Essa classificação engloba diferentes hipóteses quanto aos agentes carcinogênicos envolvidos e correlaciona-se com distintos índices prognósticos (9, 10, 11).

O subtipo mucinoso é responsável por 70 a 80% dos casos de adenocarcinoma. Geralmente, são neoplasias bem diferenciadas, com áreas produtoras de mucina e de arranjo glandular variável (7, 9, 12). O subtipo de células claras corresponde a 4% dos casos, acometendo pacientes jovens (idade média de 19 anos) ou com exposição ao dietilestilbestrol na vida intra-uterina. À microscopia, apresenta células claras, com citoplasma eosinofílico, ricas em glicogênio e com nucléolo evidente (3, 12). O adenocarcinoma de desvio mínimo representa cerca de 1 a 3% dos subtipos, sendo caracterizado por glândulas neoplásicas com escassas atípicas e localizadas profundamente no estroma (9, 12, 13). O subtipo viloglandular bem diferenciado corresponde a cerca de 5%, sendo pouco invasivo. Apresenta um padrão arborescente, com papilas de eixo central fibroso, revestidas por células colunares estratificadas (12, 14). O subtipo seroso compreende 4% dos adenocarcinomas, sendo microscopicamente igual aos adenocarcinomas de ovário e de endométrio (12, 15). O subtipo mesonéfrico apresenta uma prevalência de 4%, mostrando túbulos e ductos próximos entre si (9, 12, 16). O subtipo endometrióide pode corresponder de 10 a 15% dos casos (12, 17, 18).

A exemplo do carcinoma epidermóide, o HPV também tem sido im-

plicado na gênese do adenocarcinoma, em especial o tipo 18 (2, 7, 8). Frequentemente, as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e de alto grau do colo uterino estão relacionadas à infecção pelo HPV (2, 7, 10, 19, 20). O passo inicial para uma infecção pelo HPV é o contato de partículas virais com células metaplásicas ou imaturas. Nos casos em que há o desenvolvimento de uma infecção produtiva, ocorrerá a replicação viral, e grandes quantidades de DNA e proteínas virais serão encontradas em células superficiais e intermediárias do colo uterino. O desenvolvimento de lesões intra-epiteliais está correlacionado às proteínas E6 e E7 do papilomavírus humano (20, 21). A proteína E7 liga-se à forma subfosforilada da proteína supressora tumoral pRb, de modo a deslocar os fatores de transcrição ligados por essa proteína. A proteína E6 liga-se ao produto gênico p53, facilitando a sua degradação. Apesar de o sítio de ligação aos cromossomos do hospedeiro apresentar grande variação, o padrão de ligação é idêntico em todas as células de um carcinoma, sugerindo que a integração do DNA viral é importante para o desenvolvimento de uma neoplasia (19, 21, 22, 23).

O adenocarcinoma endocervical é mais frequente em mulheres em torno de 50 anos de idade, de baixo nível socioeconômico, com vários parceiros sexuais, com início precoce da atividade sexual, múltiparas, tabagistas e, ainda, em pacientes com frequentes infecções do trato genital (1, 2, 8, 11, 24, 25).

Com o objetivo de estimar a prevalência do adenocarcinoma endocervical no nosso meio, avaliando, inclusive, o padrão morfológico, a apresentação clínica e a associação dessa neoplasia com a infecção pelo HPV, os autores analisam uma série de casos de neoplasias malignas primárias do colo uterino em uma das principais instituições hospitalares da rede pública de saúde do Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODO

Foram avaliadas histologicamente todas as neoplasias epiteliais malignas

primárias do colo uterino, selecionadas no Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Grupo Hospitalar Conceição de Porto Alegre – RS, abrangendo um período igual a 94 meses (entre os anos de 1995 e 2003). O Grupo Hospitalar Conceição, instituição responsável pela aprovação ética e científica deste estudo, destaca-se pelo atendimento a pacientes do sistema de saúde pública de Porto Alegre e região metropolitana, e também do interior do Estado do Rio Grande do Sul, em todas as especialidades médicas.

A avaliação microscópica das lesões (com cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura e corados por hematoxilina-eosina) determinou os casos de carcinoma epidermóide, de adenocarcinoma, de neoplasias epiteliais mistas e de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (de alto e de baixo grau). As neoplasias estromais ou metastáticas foram excluídas do estudo.

Todos os casos foram reavaliados por dois patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e os dados obtidos pelo estudo (razão do teste de Kappa igual a +1). Os espécimes de colo consistiam de biópsia convencional, conização, produto de curetagem uterina (somente canal cervical), histerectomia simples e pan-histerectomia. As amostras foram fixadas em formalina 10% e incluídas em parafina.

Os casos de adenocarcinoma foram classificados quanto aos subtipos histológicos estabelecidos pela OMS, determinando-se, inclusive, a frequência conjunta dessa neoplasia com lesões pré-cancerosas (lesões intra-epiteliais escamosas cervicais). A determinação dos subtipos histológicos e a sua associação com lesões pré-cancerosas foi também verificada por dois patologistas, os quais inicialmente comprovaram o sítio primário da neoplasia. Nessa avaliação houve uma concordância em 85% nos resultados obtidos (razão do teste de Kappa igual a + 0,85). Os autores revisaram, também, dados clínicos como faixa etária, queixa clínica principal, métodos de anticoncepção e número de gestações das pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma.

Amostras dos casos de adenocarcinoma foram avaliadas através da Reação em Cadeia da Polimerase, a fim de verificar a presença do genoma do HPV integrado às células neoplásicas. De cada caso (blocos de parafina), obtiveram-se cortes de 10 micrômetros de espessura, sendo alocados em tubos de Eppendorf. Os espécimes foram submetidos a desparafinização com xilol e etanol 96%, e encaminhados à digestão enzimática com o uso de proteínase K e extração do material com isotiocianato de guanidina. A técnica de PCR exigiu o emprego dos *primers* GP5+/GP6+, que amplificam um fragmento de 140 pb do papilomavírus humano em sua região L1. Para cada reação, foram usados 2 microlitros de solução contendo o DNA da amostra, 10 mM de Tris HCl (pH 8,3), 50 mM de KCl, 3 microlitros de MgCl₂, 100 micromolar de dATP, dGTP e dTTP, 2 microlitros de cada *primer* e 0,2 microlitros de enzima TaqDNA polimerase, totalizando um volume final de 50 microlitros. As amplificações foram realizadas em um termociclador, em um programa de 40 ciclos, que incluía: 3' a 94°C, 1' a 94°C, 2' a 40°C e 1,5' a 72°C. O produto obtido após a passagem pelo termociclador foi avaliado em gel de agarose 1,5%, contendo 5 microlitros de brometo de etídio. *Primers* específicos para a seqüência de oligonucleotídeos das proteínas E6 e E7 do HPV foram utilizados para a avaliação dos tipos virais 16 e 18.

O Teste do Qui-Quadrado foi utilizado como método de análise estatística, visando a avaliar a relação entre o grau histológico e a idade das pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma endocervical, sendo considerado um índice de significância menor que 0,01 ($p < 0,01$).

casos de adenocarcinoma (20,1%). O número de lesões intra-epiteliais escamosas correspondeu a 4.050 casos (lesões de alto e de baixo grau). Dois casos foram classificados como carcinomas mistos (0,2%), sendo um caso de carcinoma adenoescamoso e outro de carcinoma adenóide basal (Tabela 1).

2. Subtipos histológicos

Os espécimes de adenocarcinoma analisados no estudo (229 casos) consistiam em 109 biópsias usuais do colo, 36 amostras de conização por bisturi, 6 de conização por alta freqüência, 39 produtos de curetagem do canal cervical, 16 peças de histerectomia total (com anexectomia bilateral) e 23 de panhisterectomia (Wertheim – Meigs).

Os subtipos histológicos encontrados (Tabela 2) corresponderam a 190 casos de adenocarcinoma mucinoso (82,9%), 12 de endometrióide (5,3%), 10 de viloglandular bem diferenciado (4,4%), 10 de seroso (4,4%), 4 de desvio mínimo (1,7%) e 3 casos para o subtipo de células claras (1,3%). No material examinado, não havia casos histologicamente compatíveis com o subtipo mesonefrico.

Quanto à diferenciação tumoral, houve 73 casos (31,9%) de adenocarcinoma bem diferenciados, 108 (47,2%) de neoplasias moderadamente diferenciadas e 48 (20,9%) de adenocarcinoma pouco diferenciado. Não houve associação entre o grau de diferenciação tumoral e a idade no momento do diagnóstico. Pacientes acima de 60 anos apresentaram maior número de tumores pouco diferenciados que pacientes das outras faixas etárias, mas os dados obtidos não foram estatisticamente significantes (Teste do Qui-Quadrado, $p > 0,082$).

3. Adenocarcinoma e lesões intra-epiteliais associadas

A ocorrência conjunta de adenocarcinoma endocervical e lesões intra-epiteliais escamosas foi encontrada em 72 casos (31,5%). Entre essas, havia 9 (12,5%) lesões intra-epiteliais de baixo grau (NIC I) e 63 (87,5%) de alto grau (sendo 8 casos classificados como NIC II e 55 como NIC III). Foram avaliados, ainda, 3 casos (1,3%) associados de carcinoma epidermóide focal (Tabela 3).

Tabela 1 – Neoplasias malignas do colo uterino e o período correspondente

Período	Carcinoma epidermóide	Adenocarcinoma	Displasias
1995	108	22	285
1996	141	26	411
1997	111	22	501
1998	103	26	464
1999	110	38	676
2000	136	24	516
2001	97	29	560
2002	92	39	601
2003	10	3	36
Total	908 casos	229 casos	4.050 casos

Tabela 2 – Subtipos histológicos de adenocarcinoma endocervical

Subtipo histológico	Número de casos
Mucinoso	190 – 82,9 %
Endometrióide	12 – 5,3 %
Viloglandular bem diferenciado	10 – 4,4 %
Seroso	10 – 4,4 %
Desvio mínimo	4 – 1,7 %
Células claras	3 – 1,3 %

RESULTADOS

1. Prevalência de neoplasias epiteliais malignas

Foram avaliados 1.139 casos de carcinomas, compreendendo 908 casos de carcinoma epidermóide (79,7%) e 229

Tabela 3 – Subtipos histológicos de adenocarcinoma associados a lesões escamosas

Subtipos de adenocarcinoma	LICBG*	LICAG§	Carcinoma epidermóide
Mucinoso	6	55	3
Viloglandular bem diferenciado	1	4	0
Endometrióide	1	3	0
Desvio mínimo	1	1	0

* LICBG: Lesão Intra-Epitelial Escamosa Cervical de Baixo Grau.

§ LICAG: Lesão Intra-Epitelial Escamosa Cervical de Alto Grau.

4. Dados clínicos

a) Faixa etária: na revisão dos 229 casos de adenocarcinoma, a idade mínima correspondeu a 21 anos e a máxima a 94 anos, determinando uma idade mediana de 54,3 anos e uma idade média de 53,2 anos. Na distribuição por faixa etária, 3 pacientes (1,3%) encontravam-se entre 21 e 30 anos, 32 (13,9%) entre 31 e 40 anos, 51 (22,3%) entre 41 e 50 anos, 71 (31,1%) entre 51 e 60 anos, 40 (17,5%) entre 61 e 70 anos, 22 (9,6%) entre 71 e 80 anos, 9 (3,9%) entre 81 e 90 anos, e uma paciente (0,4%) entre 91 e 100 anos de idade.

b) Queixa clínica principal: na avaliação da queixa clínica principal das pacientes, 93 pacientes (40,6%) apresentavam-se assintomáticas, 68 (29,7%) referiam sangramento vaginal anormal, 19 (8,3%) apresentavam dor abdominal no hipogastro, 14 (6,1%) relatavam secreção vaginal espessada, 8 (3,5%) referiam dispnéia, 8 (3,5%) discriminavam hematúria, 7 (3,1%) relatavam fadiga, 7 (3,1%) discriminavam dor no mesogastro e 5 casos (2,1%) apresentavam edema de membros inferiores.

c) Método de anticoncepção: em relação aos métodos de anticoncepção utilizados durante o período de vida fértil, 97 pacientes (42,4%) negaram o uso de qualquer método, 62 (27,1%) referiram o uso de anticoncepcionais de via oral, 27 (11,8%) baseavam-se no controle do ciclo menstrual mensal (tabelinha), 21 (9,2%) afirmaram o uso de DIU, 16 (6,9%) indicaram o uso de condom e 6 (2,6%) indicaram outros métodos de anticoncepção.

d) Número de gestações: quanto ao número de gestações, os dados indicaram 29 pacientes (12,7%) com gesta igual a um, 37 (16,2%) com dois, 64 (27,9%) relatando três, 75 (32,7%) definindo gesta compatível com 4 ou mais, e 24 (10,5%) nulíparas.

5. Análise molecular

As 229 amostras selecionadas de adenocarcinoma foram submetidas à técnica de PCR, a qual determinou a presença do HPV em 182 casos (79,48%), sendo 93 casos associados ao tipo 18 (51,09%), 62 casos relacionados ao HPV 16 (34,06%) e os 27 espécimes restantes (14,85%) estando relacionados a outros tipos do HPV.

A idade média das pacientes com HPV associado ao adenocarcinoma (n=182) correspondeu a 50,8 anos. Nesse grupo, os subtipos histológicos encontrados corresponderam ao mucinoso, desvio mínimo, seroso, viloglandular bem diferenciado e endometrióide. As pacientes com resultado negativo para o HPV (n= 47) apresentavam idade média igual a 54,7 anos, compreendendo os subtipos mucinoso, endometrióide e células claras.

DISCUSSÃO

A prevalência de adenocarcinoma do colo uterino aumentou em taxas consideráveis nas duas últimas décadas, atribuindo-se a isso o melhor controle clínico e anatomopatológico das lesões intra-epiteliais escamosas e do carcinoma epidermóide. As publicações revisadas estimaram uma preva-

lência de 15 a 17% para o adenocarcinoma, algumas citando valores de 25 a 30%, destacando-se que esses índices maiores procedem somente de países desenvolvidos. Entre os anos de 1950 e 1960, cerca de 95% dos casos de carcinoma do colo uterino correspondiam ao tipo epidermóide, cabendo ao adenocarcinoma menos de 5% dos casos restantes. Nas décadas de 70 e 80, a prevalência de adenocarcinoma atingiu taxas de 12 a 16% em países como Estados Unidos, Finlândia, Noruega e Inglaterra. No início da década de 90, o Registro de Câncer da Noruega relatou uma prevalência de até 30% para o adenocarcinoma em relação ao carcinoma epidermóide (2, 3, 4, 10, 11, 12).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Brasil), o adenocarcinoma corresponde à segunda neoplasia mais freqüente do colo (prevalência entre 12 e 15%). Dados publicados pelo Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Santa Rita, instituição relacionada ao tratamento de neoplasias do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, o carcinoma do colo uterino correspondeu à segunda neoplasia maligna mais freqüente (11,8%), quando avaliados ambos os sexos e todas as faixas etárias. Esses dados referem-se a um período de 36 meses (1994 a 1996). Nesse mesmo estudo, quando avaliadas somente as neoplasias malignas que acometiam pacientes do sexo feminino, o carcinoma do colo uterino também correspondeu a segunda neoplasia maligna mais freqüente (21,6%). Foram avaliados, neste grupo, 1.213 carcinomas, sendo o tipo histológico predominante o carcinoma epidermóide (1.049 casos – 86,5%), e o adenocarcinoma, o segundo mais freqüente (113 casos – 9,5%) (1).

No Laboratório de Anatomia Patológica do Grupo Hospitalar Conceição, os autores relatam, em um período de 94 meses, 229 casos de adenocarcinoma primário do colo uterino (20,1%). O carcinoma epidermóide correspondeu a 908 casos (79,7%) e os carcinomas mistos, a 2 casos (0,2%). Esse

dado sugere um aumento relativo na prevalência de adenocarcinoma do colo uterino no nosso meio, quando comparado aos dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e ao Registro de Câncer do Hospital Santa Rita, e aproximando-se das pesquisas realizadas em grandes centros de referência (Registro de Câncer da Noruega).

Os carcinomas mistos correspondem a neoplasias pouco freqüentes do colo, compreendendo o carcinoma adenoescamoso, o carcinoma de *glassy cell*, o carcinoma adenóide basal, o carcinoma adenóide cístico e o carcinoma com achados neuroendócrinos (2, 3, 7, 12). Na nossa investigação, houve um caso de carcinoma escamoso e um de carcinoma adenóide basal. O carcinoma adenoescamoso, de acordo com a OMS, é uma neoplasia que apresenta componentes malignos glandular e epidermóide. O carcinoma adenóide basal caracteriza-se pela presença de células basalóides pequenas, arranjo lobular, paliçada periférica evidente, estando freqüentemente associado a lesão intra-epitelial escamosa (2, 3, 7, 12, 26).

Dentre os 229 casos de adenocarcinoma, houve uma equivalência relativa na freqüência de cada subtipo com aqueles citados na literatura. Young e cols. ⁽¹²⁾ esclarecem a incidência de 70 a 80% para o subtipo mucinoso. Outros autores determinam taxas de 5% para o viloglandular bem diferenciado ^(3,9,12,14), 4% para o seroso ^(3,10,12,15) e 1 a 3% para o de desvio mínimo ^(3,11,12). Quanto a esses subtipos, os dados encontrados pelo estudo se equivalem, pois foi determinado 82,9% para o mucinoso, 4,4% para o viloglandular, 4,4% para o seroso e 1,7% para o desvio mínimo. O adenocarcinoma de subtipo mucinoso é uma neoplasia moderadamente diferenciada, com predomínio de glândulas pequenas e de áreas contendo mucina basofílica. Em certos espécimes, há formação de pequenas papilas na superfície (2, 3, 7, 9, 10, 12).

Para os subtipos endometrióide, de células claras e mesonéfrico são citados na literatura prevalências de 10 a

15% (3, 10, 17, 18), 4% (2, 9, 11, 12) e 4 a 5% (7, 12, 16), respectivamente. Os valores do estudo realizado corresponderam a 5,3% para o endometrióide e 1,3% para o células claras, correspondendo a 50% do valor estimado nas publicações. Na presente série, não houve nenhum caso que pudesse ser classificado como mesonéfrico. Certos autores relatam séries do subtipo endometrióide correspondendo de 25 a 28% do total de adenocarcinomas. A determinação da origem endocervical ou endometrial de um adenocarcinoma endometrióide pode ser realizada por meio de estudos imuno-histoquímicos, no entanto os resultados obtidos são controversos, pois ambos epitélios possuem características imunofenotípicas semelhantes (3, 9, 10, 11, 12, 17).

Alguns autores sugerem uma possível variante para o adenocarcinoma endocervical que corresponde à forma microcística, destacando-se pela distribuição anormal e variabilidade no tamanho das glândulas, e formação de espaços císticos (2, 12, 18, 27). Certos adenocarcinomas apresentam diferenciação intestinal, que é determinada pela presença de *goblet cells* e de células argirofílicas e argentafins exibindo sialomucina acetilada em seu citoplasma (2, 12, 18, 28).

As publicações prévias revelaram freqüência de 15 a 40% para as lesões intra-epiteliais escamosas associadas ao adenocarcinoma (2, 3, 4, 7, 8, 9). Nos casos avaliados, foram encontradas 72 lesões intra-epiteliais escamosas (31,5%), ocorrendo conjuntamente com adenocarcinoma. Observaram-se três casos de carcinoma epidermóide focal associados ao adenocarcinoma de subtipo mucinoso. Esses dados incitam a hipótese de um mesmo agente carcinogênico para essas neoplasias (2, 7, 8, 11, 20).

O estudo comprovou a provável vinculação do HPV, em especial os tipos 16 e 18, com o desenvolvimento do adenocarcinoma cervical, estando presente em 182 (79,48%) dentre 229 casos. Durante o processo de transformação maligna, o HPV integra-se ao

DNA da célula, mas pode perder, por deleção, partes de seu genoma (proteínas L1, L2, E1 e E2). Essas deleções podem explicar os casos de HPV negativo pela técnica de PCR. Dados de literatura identificam a presença do DNA do papilomavírus humano em 20 a 85% das amostras de adenocarcinoma endocervical, previamente incluídas em parafina (19, 20, 21, 22, 23).

Cushieri e associados analisaram o produto da PCR, com o uso dos *primers* GP5+/GP6+, em 3.444 amostras de citologia em meio líquido (material obtido por coleta do colo uterino) e providas da consulta ambulatorial de rotina. Os resultados determinaram a prevalência de 20% para a infecção pelo papilomavírus humano, freqüentemente associado a pacientes jovens e à presença concomitante de vários tipos. O HPV foi encontrado em 3,4% das pacientes com exame citopatológico normal, e em 40,4% das pacientes com lesões intra-epiteliais escamosas ⁽²⁹⁾. Nakagawa avaliou 266 amostras do colo uterino pela técnica de PCR-SSCP. Em 95 amostras de lesões intra-epiteliais escamosas, a infecção pelo HPV foi comprovada em 98,9% (94 de 95) dos casos. Em 19 amostras de carcinoma epidermóide e 9 de adenocarcinoma, a taxa de prevalência para o HPV foi de, respectivamente, 84,2% (16 de 19) e 55,6% (5 de 9), sendo que a infecção pelo HPV16 correspondeu a 68,6% (11 de 16) no carcinoma epidermóide, e o HPV 18 a 100% (5 de 5) no adenocarcinoma ⁽³⁰⁾.

Andersson e associados selecionaram 82 casos de adenocarcinoma do colo uterino para a realização da técnica de PCR. Todas as pacientes tinham data de nascimento anterior a 1930, de modo a selecionar mulheres que notavelmente não utilizaram anticoncepcionais de via oral naquele meio (Estocolmo, Suécia). Além da determinação da infecção viral, os autores analisaram dados como queixa clínica, número de gestações, método diagnóstico (exame físico, exame citopatológico, biópsia, produtos de curetagem uterina/canal cervical), grau de diferenciação tumoral, comprometimento de

linfonodos e tabagismo. O teste de PCR indicou que 76% dos tumores foram positivos para a presença do HPV. Destes, 45% apresentavam o HPV 16, 41% indicavam o HPV 18, 11% o HPV 45 e 3% apresentavam tipos virais não passíveis de demonstração pelo método empregado. A análise univariada dos fatores citados, em relação à faixa etária, sugeriu a infecção pelo papilomavírus humano como um fator independente e relevante na carcinogênese do colo (31).

Rylander, Andersson e colaboradores, utilizando os *primers* MY09 e MY11, determinaram a presença do HPV em 93 (71%) dentre 131 casos de adenocarcinoma do colo uterino. Quarenta e oito casos (52%, n=93) correspondiam à infecção pelo HPV 18, 31 casos (33%) relacionavam-se ao HPV 16 e 14 espécimes (15%) estavam associados a outros tipos de HPV. Quando avaliado somente o adenocarcinoma *in situ* (n=17), 13 casos (76%) estavam associados à infecção pelo HPV. Na forma invasiva, 80 casos dentre 114 estavam associados ao HPV (70%). Quanto à diferenciação tumoral, os cinco casos de adenocarcinoma pouco diferenciado estavam associados ao HPV 18 (32).

A idade média acometida pelo adenocarcinoma está em torno de 50 anos (2, 3, 7, 10). Nossa relação mostrou-se comparável, pois foi determinada uma idade média de 53,2 anos e uma mediana de 54,3 anos.

Alguns métodos de anticoncepção têm sido implicados em algumas alterações do colo. A frequência de uso de cada um é extremamente variável, principalmente se consideradas diferentes classes sociais. Pouco se pode afirmar em relação às atipias celulares reacionais em exames citopatológicos de pacientes em uso de DIU. Alguns métodos como condom e diafragmas parecem diminuir o risco de neoplasia cervical, pois agem como barreira à lesão direta do epitélio do colo (2,5,6,11,24). O grupo analisado mostrou 21 pacientes com uso de DIU (9,2%) e 16 (6,9%) com uso de condom, comprovando, de certo modo, os dados obtidos na lite-

ratura. Em relação aos anticoncepcionais orais e neoplasias cervicais, sugere-se que os estrógenos e progestágenos possuam influência sob o genoma do HPV, de maneira a facilitar a interação célula hospedeira-vírus. Também têm sido relatados os distúrbios bioquímicos citoplasmáticos e nucleares induzidos por essas drogas. Os receptores para os hormônios estrogênicos podem ser encontrados em células basais, parabasais e intermediárias do colo, e os receptores para progesterona, em células da camada parabasal. O processo de metaplasia, ao nível da junção escamocolunar, pode ser acelerado pela ação do estrogênio (3,12,24). Apesar da freqüente associação existente entre anticoncepcionais de via oral e adenocarcinomas (incidência de até 40%) (23,24,25), esta ocorrência precisa, ainda, ser delineada. Nosso grupo de pacientes revelou uma incidência de 27,1% (n=62), compatível com a literatura revisada.

A proliferação de células endocervicais, a localização mais distal da junção escamo-colunar e a presença de metaplasia escamosa são as características mais comuns do epitélio durante a gestação. A presença de agentes patogênicos sobre esse epitélio poderia induzir a lesões celulares, que seriam progressivamente maiores quanto maior o tempo de agressão ou virulência do agente. Com possível vínculo às alterações descritas, alguns autores relatam a maior incidência de adenocarcinoma em múltiparas (2,3,7,24). No grupo selecionado, 64 pacientes (27,9%) definiram gesta igual a três e 75 (32,7%) pacientes relataram gesta igual ou superior a quatro, comprovando a maior frequência dessa neoplasia em múltiparas.

A análise das neoplasias do colo uterino em um dos maiores complexos hospitalares da rede pública de saúde do Brasil sugere um aumento da prevalência relativa do adenocarcinoma, comparável àquelas provindas dos países desenvolvidos. A determinação dos subtipos histológicos do adenocarcinoma endocervical contribui para a avaliação morfológica dessa neoplasia. No

entanto, a prevalência de cada um está por ser delineada, visto que alguns dos dados obtidos diferem daqueles citados pela OMS ou por outros autores.

A ocorrência conjunta em 72 casos (31,5%) de adenocarcinoma e lesões intra-epiteliais escamosas sugere uma possível associação entre ambas, em especial um mesmo fator relacionado à carcinogênese. A presença do genoma do HPV nas células neoplásicas, nos casos de adenocarcinoma, fortalece a associação desse vírus com as alterações epiteliais do colo uterino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OSANAI MH, MOTTAN NW, AZEVEDO SJ. Registro Hospitalar de Câncer: Apresentação dos Dados Referentes ao Período 1994-1996. Porto Alegre. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Hospital Santa Rita, 1998, 156 p.
2. LAWRENCE D. Advances in the Pathology of the Uterine Cervix. *Human Pathology*, 1991, 22: 794-806.
3. ALFSEN GC, THORENSEN SO, KRISTENSEN. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinomas reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups. A population based study with review of all nonsquamous tumors in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer*. 2000, 89: 1291-1299.
4. KAKU T, KAMURA T, SAKAI K. Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*. 1997, 65: 281-285.
5. CRUM CP. Binary (Bethesda) system for cervical precursor lesions: a histologic perspective. *Diagn Cytopathol*. 1995, 13: 379-385.
6. MATHERS ME, JOHNSON SJ, WADEHRA V. How predictive is a cervical smear suggesting glandular neoplasia? *Cytopathology*. 2002, 13: 83-91.
7. SCHOOLLAND M, ALPRESS S, STERRET GF. Adenocarcinoma of the cervix. *Cancer*. 2002, 96: 5-13.
8. GORSTEIN F. Precursor lesions of squamous cell carcinoma of the cervix: are there reliable predictors of biologic behavior? *Human Pathology*. 2000, 33: 1339-1340.
9. COLGAN TJ, AUGER M, McLAUGHLIN JR. Histopathologic classification of cervical carcinomas and recognition of mucin-secreting squamous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 1993, 12: 64-69.

10. SMITH LM, BURKE MF, QUALLS CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24 year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000, 78: 97-105.
11. VIZCAINO AP, MORENO V, BOSCH FH, MUNOZ, N. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998, 75: 536-545.
12. YOUNG RH, CLEMENT PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology.* 2002, 41: 185-207.
13. ISHII K, HOSAKA N, TOKI T. A new review of the so-called adenoma malignum of the uterine cervix. *Virchow Arch.* 1998, 432: 315-322.
14. CHRISTIAN HS, HEIM BK, HALL KL. Villoglandular Adenocarcinoma of the Cervix: a Report of Three Cases and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology.* 1997, 66: 327-330.
15. SHINTAKU M, UEDA H. Serous Papillary Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Histopathology.* 1993, 22: 506 – 508.
16. CLEMENT PB, ZUBOVITS JT, YOUNG RH. Malignant mullerian mixed tumors of the cervix uterine: a report of nine cases of a neoplasm with morphology often differente from its counterpart in the corpus. *Int J Gynecol Pathol.* 1998, 17: 211-222.
17. McCLUGGAGE WG, SUMATHI VP, McBRIDE HA. A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin, and estrogen receptor, aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2002, 21: 11-5.
18. McCLUGGAGE WG. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Hystopathology.* 2002, 40: 309-26.
19. WOODMAN CB, COLLINS S, OLLASON TP. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 2003, 361: 40-3.
20. NAKAGAWA H, SUGANO K, FUJII T. Frequent detection of human papilloma viruses in cervical dysplasia by PCR single-strand DNA-conformational polymorphism analysis. *Anticancer Res.* 2002, 22: 1655-60.
21. ANDERSSON S, LARSON B, HJERPE A. Adenocarcinoma of the uterine cervix: the presence of human papillomavirus and the method of detection. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2003, 82(10): 960-965.
22. ANDERSSON, S. RYLANDER, E., LARSON, B. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur. J. Cancer.* 2001. 37: 246-250.
23. MILDE-LANGOSH, K. ALBRECHT, K, JORAN, S. Presence and persistence of HPV infection and p53 mutation in cancer of the cervix and vulva. *Int. J. Cancer.* 1995, 63: 639-645.
24. YOUNG RH, SCULLY RE. Uterine Carcinomas Simulating Microglandular Hyperplasia: a Report of Six Cases. *American Journal of Surgical Pathology.* 1992, 16: 1092-1097.
25. GLEENN CLC, OFAGHA SK. Adenocarcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: a retrospective 10 year investigative study. *Diagn Cytopathol.* 1998, 18: 393-397.
26. AENZAKI H, OSAKI T, UEMURA Y. Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: immunohistochemical study and literature review. *Japan Journal of Clinical Oncology.* 1997, 27: 437 – 441.
27. TAMBOURET R, BELL DA, YOUNG RH. Microcystic Endocervical Adenocarcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2000, 24: 369 – 374.
28. FOX H, WELLS M, HARRIS M, Mc WILLIAM LJ. Enteric tumors of the lower female genital tract: a report of three cases. *Histopathology.* 2001, 12: 167-176.
29. CUSHIERI KS, CUBIE HA, WHITLEY MW, SEAGAR AL, ARENDS MJ, MOORE C, GILKISSON G, MCGOOGAN E. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *Journal of Clinical Pathology* 2004, v. 57, p. 68-72.
30. NAKAGAWA H, SUGANO K, FUJII T, KUBUSHIRO K, TSUKAZAKI K, NOZAWA S. Frequent detection of human papillomavirus viruses in cervical dysplasia by PCR single-strand DNA-conformational polymorphism analysis. *Anticancer Research* 2002, v. 22, p. 1655-1660.
31. ANDERSSON S, LARSON B, HJERPE A, SILFVERSWÄRD C, SÄLLSTRÖM J, WILANDER E, RYLANDER E. Adenocarcinoma of the uterine cervix: the presence of human papillomavirus and the method of detection. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003, v. 82(10), p. 960-965.
32. ANDERSSON S, RYLANDER E, LARSSON B, STRANDA, SILFVERSVÄRD C, WILANDER E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *European Journal of Cancer* 2001, v. 37, p. 246-250.