

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLARISSA THIESEN HONAISSER TODERKE

**O PROLAPSO UTERINO TOTAL ASSOCIADO AO CARCINOMA
CERVICAL**

CURITIBA

2015

CLARISSA THIESEN HONAISSER TODERKE

PROLAPSO UTERINO TOTAL ASSOCIADO AO CARCINOMA CERVICAL

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista em Patologia do trato genital inferior e Colposcopia, setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profª Drª Rita Máira Zanine

CURITIBA

2015

RESUMO

Reporta-se o relato de caso de uma paciente apresentando prolapso uterino total associado a carcinoma verrucoso de cérvix uterina. A paciente com 84 anos e história de prolapso uterino há 40 anos foi submetida à biópsia de lesão ulcerada em colo uterino diagnosticando carcinoma espinocelular bem diferenciado, verrucoso, provavelmente invasor. Evoluiu na sequência para histerectomia total por via vaginal e segue em acompanhamento há seis meses sem sinais de recidiva da doença. Carcinoma cervical e prolapso uterino são patologias comuns acometendo mulheres principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil o câncer de colo uterino é o terceiro tumor mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte em mulheres por câncer. No entanto a associação entre as duas entidades permanece rara, com escassa apresentação na literatura, fato que dificulta a adoção de protocolos para o manejo destas pacientes. O objetivo deste trabalho foi relatar este raro caso de associação entre carcinoma cervical tipo verrucoso com prolapso uterino total e também realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto

Palavras-chave: Prolapso uterino total. Câncer cervical. Carcinoma escamo celular tipo verrucoso.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Exame físico inicial da paciente. Vista da região vaginal com presença de prolapso uterino total.....8
- Figura 2 - A – Início do procedimento cirúrgico com dissecção do prolapso uterino. B – Peça cirúrgica após retirada do prolapso, contendo útero, massa tumoral e terço superior da vagina. C – resultado final do períneo após hysterectomia total via vaginal.....9
- Figura 3 - Lâminas da peça cirúrgica, A – Aumento de 40x, evidenciando queratinização da superfície. B – Aumento de 100x. C – Aumento de 400x mostrando pontes citoplasmáticas, pérola córnea e mitoses atípicas.....10

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
RELATO DE CASO.....	8
DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16

INTRODUÇÃO

O prolapso uterino é uma condição comum afetando frequentemente mulheres na pós-menopausa submetidas à no mínimo um parto por via vaginal. Danos ocasionados aos tecidos de sustentação durante a gestação e o parto, efeitos da gravidade, diminuição dos níveis de estrogênio e esforços repetitivos enfraquecem os músculos do assoalho pélvico e podem ocasionar o prolapso uterino. O prolapso uterino pode levar a alterações intestinais, sangramentos ou disfunção sexual, morbidade significativa que acomete as pacientes com esta patologia^{1,2}.

O câncer de colo uterino é a neoplasia ginecológica mais frequente entre mulheres no Brasil, ocupando a quarta causa de morte por câncer. É uma doença que possui como principal fator relevante o comportamento sexual. O HPV relaciona-se ao câncer cervical na maioria dos casos, porém apesar de necessário para a instalação da doença não é fator suficiente e outros cofatores como paridade, doenças sexualmente transmissíveis, tabagismo e imunossupressão podem estar relacionados ao desenvolvimento desta neoplasia. A classificação histológica é dividida em carcinoma de células escamosas, lesões glandulares e outros tumores epiteliais. Entre estes o carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum e possui divisão em subtipo queratinizante, não-queratinizante, basalóide, verrucoso, papilar, linfoepitelioma e escamotransicional³.

O carcinoma verrucoso é uma forma rara do carcinoma escamocelular descrito como bem diferenciado, de crescimento lento e aparência verrucóide⁴. Os sítios mais frequentemente envolvidos no trato feminino são vulva, cérvix e vagina respectivamente⁵. A etiologia é desconhecida embora tenha sido associado com irritação, inflamação e infecção por HPV^{5,8}. Raramente origina metástases para linfonodos ou à distância^{6,8}. A maioria das recomendações para o tratamento inclui a excisão^{5,8}. Evita-se o uso de radioterapia devido a aparente radio-resistência e o crescimento acelerado do tumor após a radiação^{6,9,13}. Além disso, há relato de casos de sarcomatose ou transformação anaplásica após a radioterapia⁶. Nas recorrências após cirurgias e também para a diminuição tumoral pode-se utilizar terapia adjuvante com interferon que apesar de já descrita na literatura necessita de mais estudos para determinar

sua verdadeira eficácia^{7,8}. Não há relatos de tratamentos realizados com quimioterapia no carcinoma verrucoso de cérvix uterina⁵. A escolha da terapia deve ser adaptada de acordo com o *status* do paciente e o estágio da doença.

RELATO DE CASO

C.C.F, 84 anos, GXVII PXVII, referia prolapso uterino com aproximadamente 40 anos de evolução. Ao exame identificava-se prolapso uterino total irreductível com extensa tumoração exofítica de superfície irregular, áreas de necrose, placas de leucoplasia e infecção secundária acometendo cérvix uterina e terço superior da vagina.



Figura 1: Exame físico inicial da paciente. Vista da região vaginal com presença de prolapso uterino total.

A citologia oncótica coletada na primeira consulta teve como resultado presença de células atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau. Foi realizado biopsia com bisturi a frio em dois pontos distintos da lesão que evidenciou carcinoma espinocelular bem diferenciado, verrucoso, provavelmente invasor.

A tomografia computadorizada de pelve realizada no pré-operatório demonstrou dilatação de pelve renal, prolapso vesical e uterino com calcificações esparsas em miométrio, bexiga com paredes espessadas, reto de aspecto normal com espaço perirretal livre e ausência de lesões expansivas ou linfonodomegalias em retroperitônio.

A paciente foi submetida à ressecção tumoral por meio de histerectomia total por via vaginal.

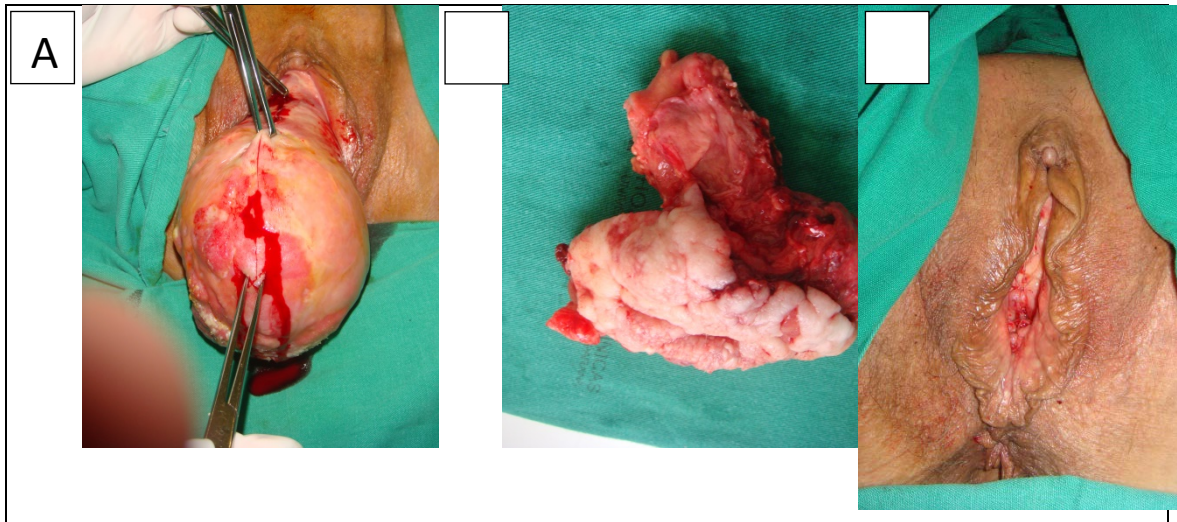


Figura 2: A – Início do procedimento cirúrgico com dissecação do prolapso uterino. B – Peça cirúrgica após retirada do prolapso, contendo útero, massa tumoral e terço superior da vagina. C – resultado final do períneo após histerectomia total via vaginal.

No segundo pós-operatório devido a um quadro de instabilidade hemodinâmica importante a paciente foi submetida à nova intervenção cirúrgica, desta vez por via abdominal para inspeção de cavidade a procura de possível foco hemorrágico. Foi identificado sangramento discreto e difuso sobre área de descolamento de bexiga urinária que foi tratado com aplicação de Gelfoam. Manteve internamento hospitalar por mais 14 dias para recuperação do quadro clínico e administração de antibióticos devido à infecção secundária na ferida operatória de parede abdominal.

Após a alta hospitalar a paciente segue acompanhando no serviço apresentando hérnia em parede abdominal anterior infraumbilical, sendo tratada clinicamente com medidas de contenção mecânica. Seis meses após a cirurgia a paciente encontra-se sem sinais de recidiva local ao exame clínico e ao exame de imagem realizado.

A macroscopia do útero demonstrou órgão com dimensões de 78x28x22 mm, colo uterino com 38x26x19 mm e peso total de 112g. O colo uterino apresentava lesão irregular, rugosa, pardacenta e fibroelastica com 74x65mm comprometendo totalmente a ectocervice e o coto vaginal em todo seu perímetro. A microscopia evidenciou carcinoma escamoso não queratinizante, verrucoso, bem diferenciado medindo 74x65mm e invasão de 6mm de profundidade com extensão para o terço proximal da vagina. Paramétrios e paracolpos livres da neoplasia.

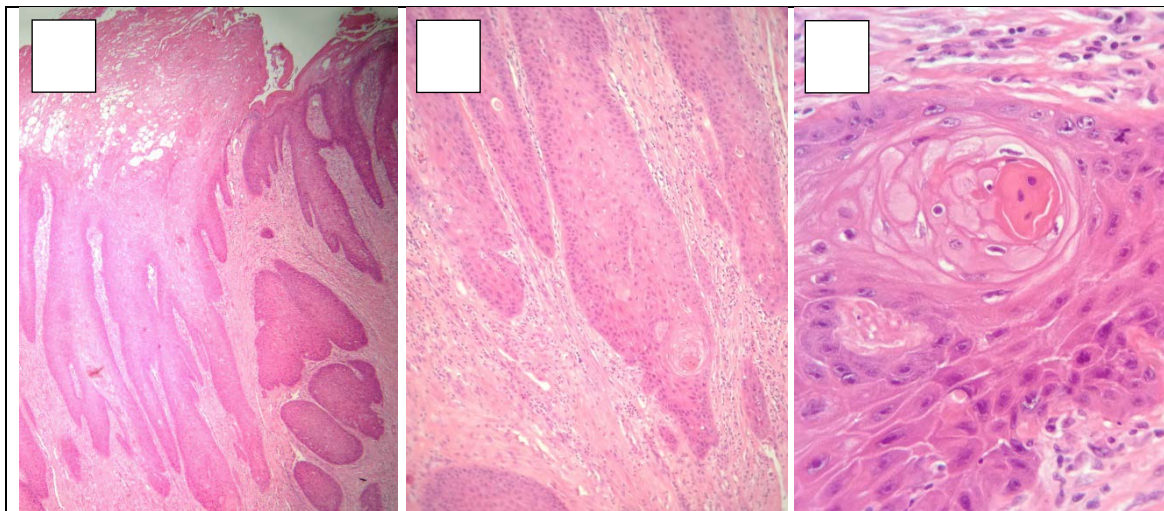


Figura 3: Lâminas da peça cirúrgica, A – Aumento de 40x, evidenciando queratinização da superfície. B – Aumento de 100x. C – Aumento de 400x mostrando pontes citoplasmáticas, pérola córnea e mitoses atípicas.

DISCUSSÃO

O carcinoma verrucoso foi primeiramente descrito como uma distinta entidade clinicopatológica na cavidade oral por Ackerman em 1948. Ele enfatizou a predileção do tumor pela mucosa oral e gengiva inferior. Foi designado como uma variante do carcinoma escamoso e descrito como bem diferenciado, com crescimento lento, raras metástases, distinto padrão microscópico e aparência verrucóide⁴.

Embora a cavidade oral seja o sítio mais frequente acometido, ele pode tornar-se evidente em qualquer lugar do trato digestivo superior, região anogenital, bexiga ou pele⁸. O carcinoma verrucoso no trato feminino é raro, mas quando presente os locais mais frequentemente envolvidos são vulva, cérvix uterina e vagina respectivamente⁹.

O tumor é caracterizado por um padrão lento de crescimento e invasão. Pode estar presente como uma pequena excrescência verrucosa ou como uma grande massa destruindo estruturas subjacentes através do seu crescimento. A aparência geralmente é de um volumoso tumor que sugere um padrão agressivo, no entanto na avaliação histopatologia normalmente revela um baixo grau de malignidade. Ressalta-se que uma biópsia superficial pode não demonstrar doença neoplásica, podendo resultar em diagnósticos errôneos de hiperqueratose, acantose ou áreas papilomatosas^{6,8}.

A sua verdadeira incidência e história natural são de difícil verificação, pois muitas lesões provavelmente devem ter sido erroneamente reportadas ao condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Loewenstein), ao papiloma ou ao carcinoma escamoso bem diferenciado¹⁰.

As taxas de citologias falso-negativa em casos de carcinoma verrucoso são altas¹⁰, isto pode ser devido ao alto grau de maturação ordenada e mínima ou ausente atipia nuclear¹¹.

Ao exame anatomopatológico são caracterizados por projeções papilomatosas, apresentando raras mitoses e superfície hiperqueratótica. Tanto crescimentos exofítico e endofítico estão presentes, margem profunda bem definida, com cristas epiteliais bulbosas que formam uma ampla camada empurrando a margem. As células são bem diferenciadas sem atipia citológica e possuem um infiltrado inflamatório denso adjacente ao estroma^{12,13}.

O condiloma acuminado e o papiloma são diagnósticos diferenciais do carcinoma verrucoso¹³. O condiloma acuminado é uma patologia epitelial benigna frequentemente encontrada no trato genital feminino e causada pelo HPV. As pacientes, entretanto, são usualmente mais jovens do que as acometidas pelo carcinoma verrucoso. Histologicamente o condiloma mostra proeminente coilocitose e alongadas dobras papilares diferindo das bulbosas cristas epiteliais do carcinoma^{13,14}. As lesões condilomatosas algumas vezes podem progredir a grandes massas em pacientes imonocomprometidos, grávidas e em lesões presentes por longo tempo. Quando isto ocorre são chamados de condiloma acuminado gigante de Buschke-Lowenstein e imitam o carcinoma verrucoso¹². Já o papiloma é usualmente mostrado em áreas com severa displasia e em adição possuem pouca inflamação subjacente¹³.

A etiologia do carcinoma verrucoso ainda não foi estabelecida, irritação, inflamação e infecção pelo HPV têm sido associadas como possíveis fatores^{4,5,8}. Apesar das semelhanças macroscópicas e microscópicas entre o condiloma acuminado e o carcinoma verrucoso, o papel do HPV na etiologia do carcinoma verrucoso ainda não está bem esclarecido. Avaliações por imunohistoquímica e por técnicas moleculares estão sendo realizados para verificar a prevalência do HPV no carcinoma verrucoso e também para detecção dos subtipos de HPV⁸. Particularmente a cepa tipo 6 e suas variantes foram identificadas em alguns casos de carcinoma verrucoso, entretanto em outros, mesmo com as técnicas avançadas de detecção a presença do HPV não foi constatada. O papel do HPV no carcinoma verrucoso é provável e não pode ser excluído, mas precisa ser demonstrado se a sua presença é uma coincidência ou um cofator carcinogênico⁸.

A clínica do carcinoma verrucoso é inespecífica e no início as pacientes usualmente apresentam sangramento vaginal anormal após a menopausa ou após o coito, ou ainda descarga via vaginal⁵.

Embora haja poucos casos de observação colposcópica relatada, estruturas papilares e poucos vasos atípicos são notados em todos os casos. Mosaicos, pontilhados e epitélio aceto-branco não são observados¹⁰. Colposcopicamente é impossível realizar a diferenciação entre condiloma acuminado e carcinoma verrucoso¹⁰.

Exceto nos casos de transformação anaplásica após tratamento radioterápico, o carcinoma verrucoso apresenta um baixo percentual de metástase à distância e/ou para linfonodos pélvicos^{6,14}. Invasão vascular ou perineural são eventos também raros no carcinoma verrucoso e ainda necessitam de estudos para determinar sua incidência e efeito prognóstico⁶. No entanto, embora a maioria das lesões tenha um crescimento lento mantendo um tamanho constante por anos, pode haver um crescimento acelerado a partir de pequenos nódulos¹⁴.

O tratamento mais efetivo preconizado é a cirurgia com total excisão do tumor. A excisão deve ser radical devido ao risco de recorrência local após uma cirurgia conservadora. Agentes tópicos e terapias destrutivas são ineficientes para o efetivo tratamento⁸, no entanto, altas doses de interferon pode ser uma terapia promissora a ser usada para redução do tamanho tumoral e prevenção de recorrências⁸. Embora a quimioterapia incluindo 5-fluoracil, metotrexate, vincristina e bleomicina tenham sido utilizadas em doenças da vulva, não há relatos da utilização destes medicamentos na doença cervical⁵.

A transformação anaplásica do carcinoma verrucoso pode surgir em média seis meses após um ciclo de irradiação e pode apresentar taxa de até 30% de incidência^{6,14}. Várias hipóteses são postuladas para este tipo de transformação: para Demian *et al.* esta transformação deve-se ao hiper-estímulo originado pela irradiação sobre um epitélio circundante a lesão que já é frequentemente atípico e pode possuir outras malignidades⁶; Proffitt *et al.* sugere que o aumento da agressividade possa ter surgido da dediferenciação frente ao lento crescimento do carcinoma verrucoso¹⁵ e Schneider *et al.* refere que a transformação em um curto intervalo de tempo pode ser explicada também pelo fato das células do carcinoma já serem anormais¹⁶. Outra hipótese é que a rotina com poucas sessões de radioterapia não sejam o suficiente para áreas que apresentem células menos diferenciadas de carcinoma⁶.

Neste contexto e por verificar a presença de altas taxas de falhas com o tratamento por radioterapia faz com que este tratamento seja contraindicado quando o diagnóstico de carcinoma verrucoso é estabelecido.

As recorrências inoperáveis ou lesões não ressecáveis são indicações para a realização de radioterapia e ocasionalmente podem apresentar resultados satisfatórios⁶.

As mortes pelo carcinoma verrucoso usualmente ocorrem devido a tratamento inadequado com cirurgias conservadoras⁸. Tumores recorrentes usualmente apresentam histologia similar à biopsia original e nova excisão é necessária para cura efetiva⁶.

A dissecação linfonodal no tratamento do carcinoma verrucoso, quando necessária, deve ser confinada aos grupos de linfonodos imediatamente adjacentes ao tumor com o objetivo de diminuição da morbi-mortalidade¹⁴.

CONCLUSÃO

Embora a maioria dos tratamentos oncológicos esteja bem estabelecido e baseado em evidências científicas, ainda existem situações que escapam aos protocolos. Este é o caso do câncer cervical associado ao prolapso uterino. A literatura consultada não está clara quanto ao melhor tratamento e seguimento para pacientes acometidos por estas duas patologias conjuntamente. O princípio curativo inclui a cirurgia radical associada à radioterapia adjuvante ou apenas radioterapia para casos iniciais e quimioterapia para os casos avançados. Porém para os casos de carcinoma verrucoso de cérvix uterina, devido ao risco de transformação anaplásica, a radioterapia tem suas indicações restritas e o uso de quimioterápicos ainda necessita de estudos para sua utilização. Dessa forma, a escolha do tratamento mais apropriado deve ser adaptada de acordo com o *status* do paciente e o estágio da doença.

REFERÊNCIAS

1. MAHAJAN G, KOTRU M, BATRA M, GUPTA A, SHARMA S. **Usefulness of histopathological examination in uterine prolapse specimens.** Aust NZJ Obstet Gynaecol 2011;51: 403–405.
2. WAN OYK, CHEUNG RYK, CHAN SSC, CHUNG TKH. **Risk of malignancy in women who underwent hysterectomy for uterine prolapse.** Aust NZJ Obstet Gynaecol .2013;53: 190–196.
3. Manual de Ginecologia e Obstetricia-SOGIMIG. 5. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2012. 527-41p.
4. ACKERMAN LV. **Verrucous carcinoma of the oral cavity.** Surgery 1948;23:670–8.
5. CURTIS MG, STRONG S, VANG R. **Pelvic abscess with fistula to the abdominal wall due to verrucous carcinoma.** Gynecol Oncol 1999;74: 115-7.
6. DEMIAN SDE, BUSHKIN FL, ECHEVARRIA RA. **Perineural invasion and anaplastic transformation of verrucous carcinoma.** Cancer 1973;32: 395-401
7. MAICHE AG, PYRHONEN S. **Verrucous carcinoma of the penis: three cases treated with interferon-alpha.** Br J Urology 1997;79: 481–3.
8. YORGANCI A, SERINSÖZ E, ENSARI A, SERTCELIK A, ORTAC F. **A case report of multicentric verrucous carcinoma of the female genital tract.** Gynecol Oncol 2003;90: 478-81.
9. CROWTHER ME, LOWE DG, SHEPHERD JH. **Verrucous carcinoma of the female genital tract: a review.** Obst Gynecol Survey 1988;43: 263–80.
10. KASHIMURA M, TSUKAMOTO N, MATSUKUMA K, MATSUKUMA T, SUGIMORI H, TAKI I. **Verrucous Carcinoma of the uterine cervix:Reporto f case with follow-up of 6 ½ yars.** Gynecol Oncol 1984;19: 204-215.
11. KANAMORI T. **Cytology of uterine cervical verrucous carcinoma.** Taiwan J Obstet Gynecol 2008; 47: 367-9.
12. WILKINSON EF. **Premalignant and Malignant Tumors of the Vulva, in Kurman RJ (ed):** Blaustein's Pathology of the Female Reproductive Tract. 4th ed, New York, Springer-Verlag, 1994, pp 101–103
13. WONG WSF, NG CS, LEE CKJ. **Verrucous carcinoma of the cervix.** Arch Gynecol Obstet 1990;247: 47-51

14. KRAUS, F T, PEREZ-MESA C. **Verrucous carcinoma: Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia**, Cancer 1966;19: 26-38.
15. PROFFITT, SD, SPOONER, TR, KOSEK JC. **Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following irradiation**. Cancer 1970, 26: 389-393.
16. SCHNEIDER. M. **Epidermoid carcinoma of the oral cavity: a review**. Am. Journal of Med. Sci.1962; 244: 628-45.