

Capítulo 3

Introdução à neoplasia invasiva do colo uterino

- A neoplasia invasiva pré-clínica refere-se à neoplasia cervical precoce com invasão mínima do estroma e em geral não apresenta sintomas ou características clínicas.
- À medida que ocorre a invasão do estroma, a doença torna-se clinicamente manifesta e revela padrões de crescimento visíveis ao exame especular.
- Histologicamente, 90% a 95% das neoplasias cervicais invasivas são neoplasias de células escamosas; o adenocarcinoma constitui menos de 5% das neoplasias cervicais na maioria dos países em desenvolvimento.
- O sistema de estadiamento mais usado para a neoplasia cervical invasiva baseia-se no tamanho do tumor e na disseminação da doença para a vagina, o paramétrio, a bexiga, o reto e órgãos distantes.
- O estágio clínico no momento do diagnóstico da doença é o fator preceptivo mais importante para a sobrevida de pacientes com neoplasia cervical invasiva.

Este capítulo trata das características clínicas e do diagnóstico do carcinoma cervical invasivo. O diagnóstico de neoplasia invasiva do colo uterino pode ser aventado por achados físicos anormais no exame especular e vaginal, e é confirmado mediante o exame histológico de amostras teciduais. Em alguns casos dessas neoplasias não há sintomas, e os achados anormais macroscópicos são vistos no exame físico, sendo estas denominadas de neoplasias cervicais invasivas pré-clínicas. A colposcopia desempenha um papel importante no diagnóstico da neoplasia invasiva pré-clínica em estágio inicial.

Características clínicas

As mulheres com neoplasia invasiva do colo uterino apresentam freqüentemente um ou mais dos seguintes sintomas: hemorragia intermenstrual, hemorragia pós-coito, fluxos menstruais mais intensos, corrimento seroso purulento excessivo, corrimento de odor fétido, cistite recorrente, urgência miccional e aumento da freqüência urinária, dor nas costas e dor abdominal no quadrante inferior. Em estádios avançados, as pacientes podem apresentar falta de ar em razão de anemia grave, uropatia obstrutiva, edema de membros inferiores, hematúria,

obstrução intestinal e caquexia. O exame especular vaginal revela um crescimento ulceroproliferativo na maioria das mulheres.

Em fases muito precoces da invasão do estroma, a neoplasia do colo uterino pode não originar sintomas manifestos ou características clínicas e, portanto, é conhecida como doença invasiva pré-clínica. A forma mais precoce da neoplasia invasiva é reconhecida histologicamente como um carcinoma microinvasivo: neoplasias que invadem não mais que 5 mm de profundidade e 7 mm de largura do estroma cervical subjacente. As neoplasias invasivas em estágio inicial apresentam-se como um broto diminuto das células invasivas que penetrou através da membrana basal e empurrou o estroma subjacente (figuras 3.1 e 3.2). Evidências da reação do estroma à invasão em forma de coleções linfocíticas localizadas ou frouxidão do estroma vizinho à invasão também podem estar presentes.

Com a progressiva invasão do estroma, a doença torna-se clinicamente manifesta, com vários padrões de crescimento que, com freqüência, são visíveis ao exame especular. Lesões muito precoces podem se apresentar como uma área granular avermelhada rugosa que sangra

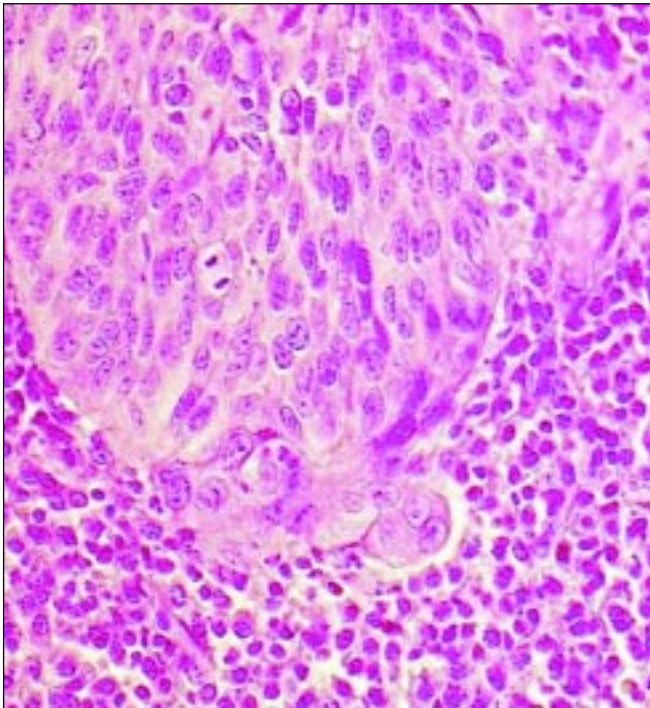


FIGURA 3.1: Histologia – invasão precoce do estroma (x 40)

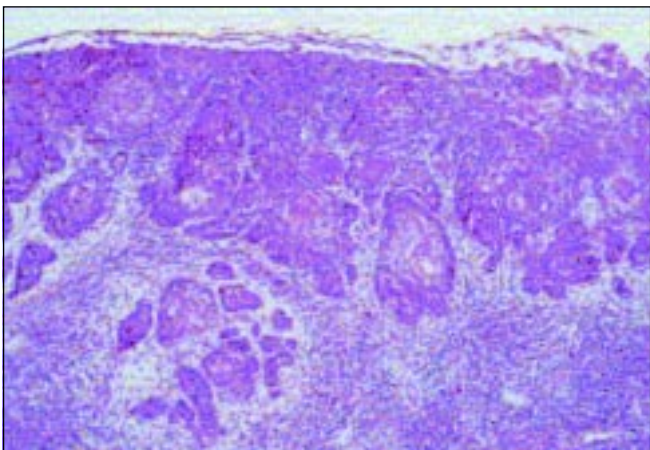


FIGURA 3.2: Histologia – invasão precoce do estroma (x 10)



FIGURA 3.3: Neoplasia cervical invasiva precoce

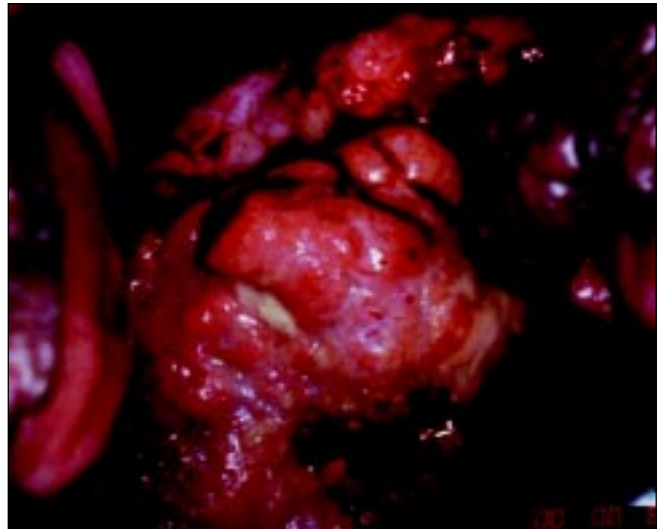


FIGURA 3.4: Neoplasia cervical invasiva

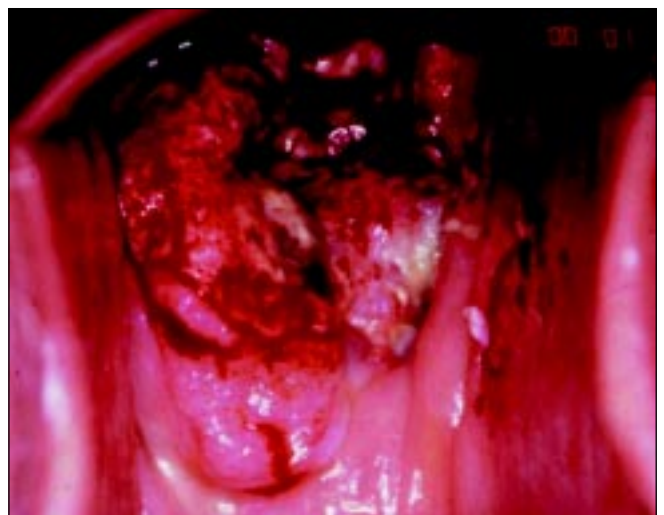


FIGURA 3.5: Neoplasia cervical invasiva

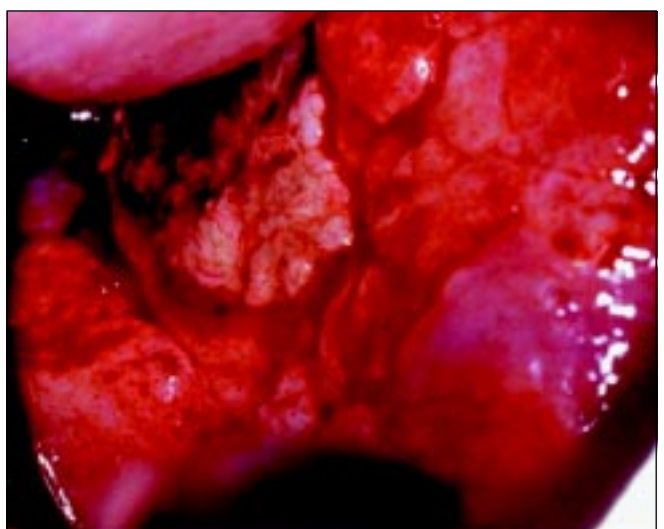


FIGURA 3.6: Neoplasia cervical invasiva avançada com tumor ulceroproliferativo

ao toque (figura 3.3). As neoplasias mais avançadas podem ser exofíticas, endófitas ou uma combinação de ambas (figuras 3.4-3.6). Os carcinomas exofíticos são, em geral, superficialmente invasivos e sua massa cresce para dentro da luz vaginal como um cogumelo ou um crescimento proliferativo protuberante semelhante a uma couve-flor com excrescências polipóides ou papilares. As neoplasias endófitas podem infiltrar de modo extensivo o estroma e deformar o colo uterino, sem muito crescimento visível na superfície. Essas lesões podem se expandir para dentro da endocérvix, deixando o epitélio escamoso do colo uterino intacto até que as lesões ultrapassem 5 cm a 6 cm de diâmetro. O resultado é um colo uterino macroscopicamente aumentado, apresentando forma irregular de barril, com uma superfície rugosa, papilar ou granular. Tais neoplasias podem continuar silenciosas por muito tempo. Tumores mistos exofíticos e endofíticos apresentam-se em geral ulcerados com infiltração profunda do estroma subjacente. Em todos os tipos, hemorragia ao toque e necrose são características clínicas predominantes. É também comum o corrimento fétido por causa da infecção anaeróbia sobreposta do tecido necrótico.

Com um maior avanço da invasão, a neoplasia pode ocupar a vagina, o paramétrio, a parede lateral pélvica, a bexiga e o reto. A compressão do uréter em razão da doença local avançada causa obstrução ureteral com hidronefrose resultante (aumento do volume renal) e, por fim, insuficiência renal. Metástases regionais para gânglios linfáticos ocorrem junto com a invasão local. A neoplasia metastásica em nódulos paraaórticos pode se estender através da cápsula do nódulo e invadir diretamente as vértebras e as raízes nervosas. A invasão direta de ramos das raízes do nervo ciático causa dor nas

costas, e a compressão de veias da parede pélvica e do sistema linfático causa edema dos membros inferiores. A disseminação hematogênica às vértebras lombares e o músculo psoas pode ocorrer sem doença ganglionar. Metástases a distância ocorrem ao final da doença e, em geral, acometem nódulos paraaórticos, pulmões, fígado, ossos e outras estruturas.

Patologia microscópica

Histologicamente, cerca de 90% a 95% das neoplasias cervicais invasivas que se originam no colo uterino em países em desenvolvimento são neoplasias de células escamosas (figuras 3.7 e 3.8) e 2% a 8% são adenocarcinomas (figura 3.9).

Microscopicamente, a maioria dos carcinomas escamocelulares apresenta-se como redes infiltrativas de bandas de células neoplásicas com estroma interposto, com grande variação no padrão de crescimento, tipo de células e grau de diferenciação. O estroma cervical que

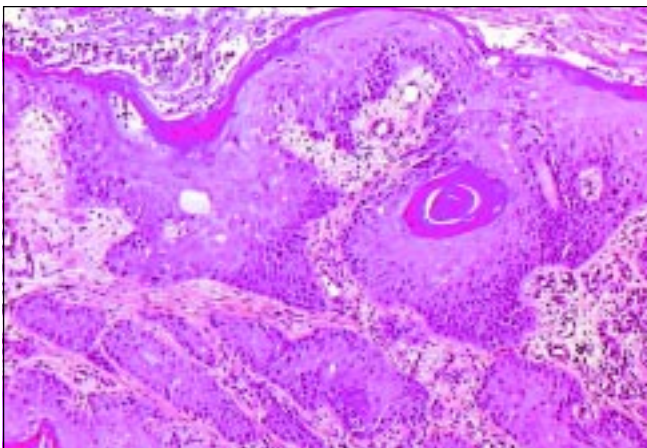


FIGURA 3.7: Histologia – carcinoma de células escamosas invasivo diferenciado queratinizado (x 10)

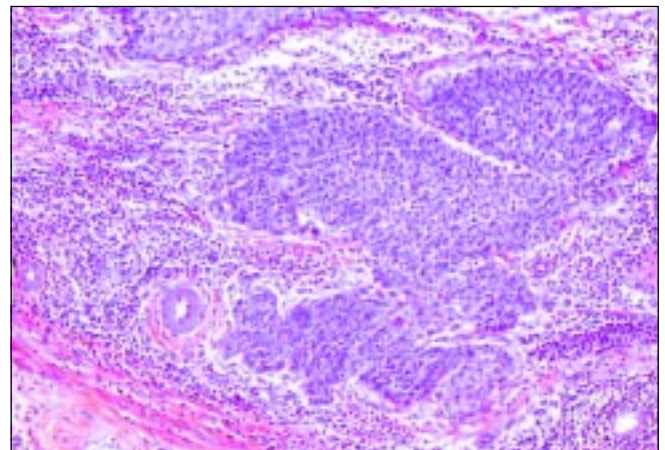


FIGURA 3.8: Histologia – carcinoma de células escamosas invasivo não-queratinizado (x 10)

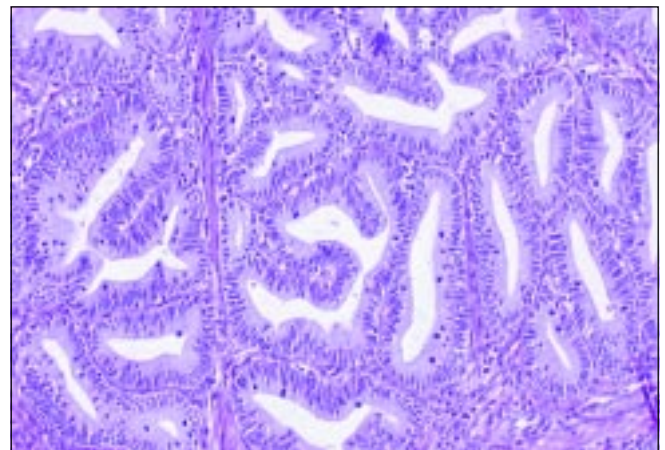


FIGURA 3.9: Histologia – adenocarcinoma invasivo bem diferenciado (x 20)

separa as bandas de células malignas é infiltrado por linfócitos e plasmócitos. Essas células malignas são subdivididas em dois tipos: queratinizadas e não-queratinizadas. Os tumores são carcinomas bem diferenciados, moderadamente diferenciados ou mal diferenciados. Aproximadamente 50% a 60% são neoplasias moderadamente diferenciadas, e o restante é distribuído por igual entre as categorias bem e mal diferenciadas.

O carcinoma de células escamosas queratinizado é composto de espirais características de células epidermóides que contêm ninhos centrais da queratina (pérolas de queratina) (figura 3.7). Os núcleos são grandes e hiper cromáticos com cromatina grosseira. São visíveis pontes intercelulares junto com grânulos ceratohialinos e queratinização citoplasmática. Vêm-se apenas poucas figuras de mitoses.

O carcinoma escamoso não-queratinizado (figura 3.8) apresenta-se como ninhos irregulares, denteados de células poligonais inchadas que invadem o estroma cervical. Pode haver disqueratose e pontes intercelulares. O polimorfismo celular e nuclear é mais evidente, e figuras de mitose são muito numerosas. As pérolas de queratina, em geral, estão ausentes.

Outros tipos pouco comuns de carcinoma escamoso são o carcinoma escamoso condilomatoso (também denominado carcinoma verrucoso), o carcinoma escamoso papilar, o carcinoma semelhante ao linfoepitelioma e o carcinoma de células escamotransicionais.

Em muitos países em desenvolvimento, o adenocarcinoma constitui menos de 5% de todas as neoplasias do colo uterino. Em geral, origina-se no canal endocervical do epitélio glandular. A forma mais comum de adenocarcinoma é a de células do tipo endocervicais, na qual glândulas anormais são de diversas formas e tamanhos com brotos e ramificações (figura 3.9). A maioria desses tumores é de bem a moderadamente diferenciada. Os elementos glandulares estão organizados em um padrão complexo. Papilas projetam-se na luz da glândula e da superfície. Algumas das células podem conter uma quantidade de moderada a grande de mucina.

Os outros tipos de adenocarcinoma são adenocarcinoma tipo intestinal com células de sinete, adenoma maligno, adenocarcinoma papilar viloglandular, adenocarcinoma endometrióide e adenocarcinoma seroso papilar. O carcinoma adenoescamoso compreende tumores com padrões de crescimento glandulares e escamosos.

A presença de células tumorais dentro da luz de um capilar demonstra o potencial de crescimento agressivo tanto das células escamosas como do adenocarcinoma do colo uterino e correlaciona-se com um maior risco de

metástase regional para os gânglios linfáticos. Às vezes ocorre a invasão de vasos sanguíneos, sinal importante de prognóstico desfavorável que se correlaciona com metástases a distância de disseminação hematogênica. Embora as características citológicas associadas ao carcinoma escamoso invasivo do colo uterino tenham sido bem descritas, a citologia não é um método confiável de diagnóstico de lesões invasivas. A identificação dessas lesões nos esfregaços citológicos requer vasta experiência, visto que o esfregaço cervical com frequência contém apenas poucas células malignas em meio a grande quantidade de restos de células e hemáceas. O adenocarcinoma do colo uterino costuma não ser identificado pelos citologistas; um citologista experiente pode reconhecê-lo quando as características celulares apresentam extrema variação em relação ao normal. O reconhecimento de tipos de células individuais é ainda mais complexo. Assim, o diagnóstico confirmatório definitivo de uma neoplasia invasiva baseia-se sempre na histopatologia. Prefere-se para o diagnóstico uma amostra tecidual, colhida da periferia do tumor, já que é mais provável que tenha tecido tumoral morfológicamente intacto, enquanto uma amostra de biopsia colhida do centro de um tumor contém material necrótico, que compromete a precisão do diagnóstico histológico.

Classificação

O planejamento do tratamento e a avaliação do prognóstico requerem exame detalhado da saúde geral da paciente e determinação do estágio clínico da neoplasia invasiva. O sistema de classificação amplamente usado para neoplasias do colo uterino foi desenvolvido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e é apresentado no quadro 3.1. Trata-se sobretudo de um sistema de classificação clínica baseado no tamanho do tumor e na extensão da doença na pelve. O grau de crescimento da neoplasia é avaliado clinicamente e também por diversos exames para categorizar os estádios da doença de I a IV (quadro 3.1 e figura 3.10). O estágio I corresponde no tumor localizado no colo uterino, enquanto o estágio IV corresponde à fase de crescimento na qual a neoplasia se disseminou para órgãos a distância por metástase.

A classificação da FIGO é avaliada usando-se métodos que incluem inspeção e palpação feitas durante o exame vaginal e retal, colposcopia, cistoscopia, curetagem endocervical, histeroscopia, urografia intravenosa e radiografias esqueléticas e do tórax. A linfangiografia, a ultrasonografia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a laparoscopia podem proporcionar outras

Quadro 3.1: Classificação da FIGO (ver figura 3.10)**Estádio I**

O estágio I refere-se ao carcinoma estritamente limitado ao colo uterino; este estágio deve ser desconsiderado se há extensão ao corpo uterino. O diagnóstico dos estádios IA1 e IA2 deve ser baseado no exame microscópico do tecido excisado, de preferência um cone que inclua toda a lesão.

Estádio IA:	Neoplasia invasiva identificada somente microscopicamente. Há uma invasão medida do estroma com uma profundidade máxima de 5 mm e um diâmetro de até 7 mm.
Estádio IA1:	Invasão medida do estroma de até 3 mm de profundidade e 7 mm de diâmetro.
Estádio IA2:	Invasão medida do estroma maior que 3 mm mas de até 5 mm de profundidade e até 7 mm de diâmetro.
Estádio IB:	Lesões clínicas limitadas ao colo uterino ou lesões pré-clínicas maiores que no estágio IA. Todas as lesões macroscópicas, mesmo com invasão superficial, são consideradas neoplasias no estágio IIB.
Estádio IB1:	Lesões clínicas de até 4 cm.
Estádio IB2:	Lesões clínicas maiores de 4 cm.

Estádio II

O estágio II refere-se ao carcinoma que se estende mais além do colo uterino, mas não invade a parede pélvica. O carcinoma atinge a vagina, mas até o seu terço inferior.

Estádio IIA:	Não há comprometimento evidente do paramétrio. A invasão dá-se até os dois terços superiores da vagina.
Estádio IIB:	Comprometimento evidente do paramétrio, mas não à parede pélvica lateral.

Estádio III

O estágio III refere-se ao carcinoma que invadiu a parede pélvica lateral. Ao toque retal, não há espaço sem neoplasia entre o tumor e a parede pélvica lateral. O tumor ocupa o terço inferior da vagina. Todos os casos com hidronefrose ou rim não-funcionante são considerados neoplasias no estágio III.

Estádio IIIA:	Não há extensão à parede pélvica lateral, mas há invasão do terço inferior da vagina.
Estádio IIIB:	Extensão à parede pélvica lateral, hidronefrose ou rim não-funcionante.

Estádio IV

O estágio IV refere-se ao carcinoma que se estendeu mais além da pelve verdadeira ou invadiu clinicamente a mucosa da bexiga e/ou o reto.

Estádio IVA:	Disseminação do tumor para órgãos pélvicos adjacentes.
Estádio IVB:	Disseminação para órgãos a distância.

É impossível avaliar clinicamente se uma neoplasia do colo uterino invadiu o corpo do útero. Assim, a determinação da extensão ao corpo deve ser desconsiderada.

informações, mas essas não devem ser usadas para avaliar os estádios clínicos da FIGO, apesar de essas investigações poderem proporcionar informação valiosa para planejar o tratamento. Em muitos meios de poucos recursos, contudo, o exame especular, o exame vaginal e

o toque retal são as únicas abordagens factíveis para a classificação. A cistoscopia e a avaliação com radiografias esqueléticas e de tórax e urografias intravenosas devem também ser realizadas, se possível. Quando se descobre uma neoplasia invasiva do colo uterino, a classificação

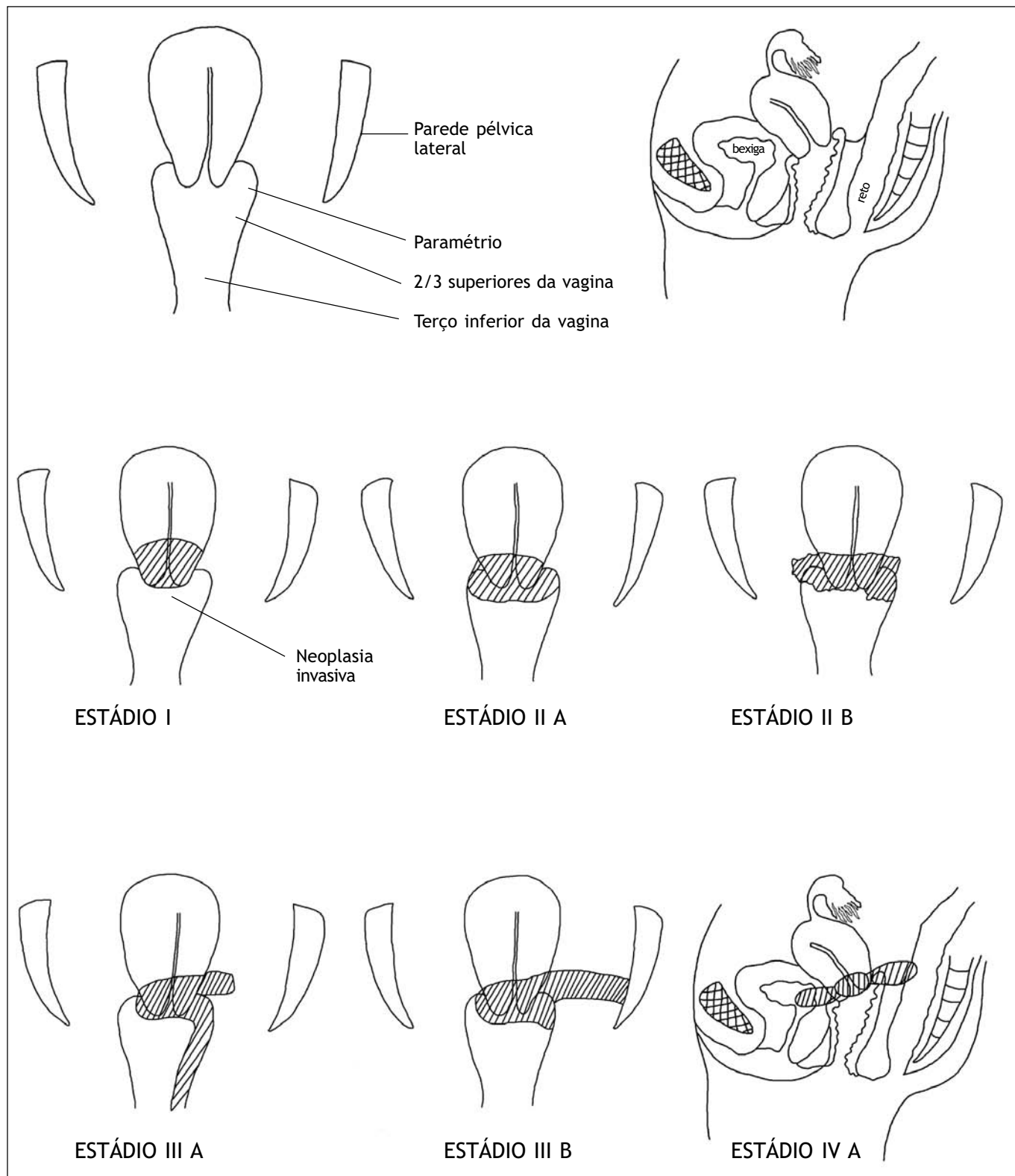


FIGURA 3.10: Diagrama esquemático dos estádios clínicos da neoplasia invasiva do colo uterino

deve habitualmente ser realizada e documentada no registro de casos com um diagrama descritivo. Deve-se também descrever as investigações e os procedimentos nos quais foi baseada a avaliação de classificação.

Tratamento e prognóstico

O tratamento convencional da neoplasia do colo uterino inclui cirurgia ou radioterapia ou uma combinação de ambas. As neoplasias iniciais do colo uterino (estádio I e IIA) podem ser tratadas com qualquer um dos procedimentos. A radioterapia é o tratamento de escolha, uma vez que a doença se espalhou além dos limites do colo uterino e dos fundos de sacos vaginais e a cirurgia não é eficaz. O tratamento da neoplasia do colo uterino com radioterapia inclui com frequência uma combinação de radioterapia externa (para toda a pelve) e radiação intracavitária (na parte central da neoplasia). A adição da radiação intracavitária à radioterapia externa resulta num melhor controle e sobrevida, quando comparado com a radioterapia externa exclusiva para a doença avançada localmente, como nos estádios IIB e III.

As mulheres com neoplasia microinvasiva (estádio IA) podem ser tratadas com conização ou histerectomia total ou histerectomia ampliada. As pacientes com neoplasias no estágio IIB e IIA podem ser tratadas com histerectomia radical (Wertheim) e linfadenectomia pélvica ou com radioterapia intracavitária, ou com uma combinação de radioterapia externa e intracavitária. Em determinados casos de carcinoma pequeno em estágio IIB (< 2 cm), faz-se a traquelectomia radical combinada com linfadenectomia laparoscópica para preservar a função reprodutiva da paciente. A radioterapia e a cirurgia produzem resultados semelhantes na neoplasia invasiva em estádios iniciais (IB e IIA). As neoplasias em estádios IIB e III podem ser tratadas com uma combinação de radioterapia externa e intracavitária. Mulheres com doença em estágio IV são tratadas paliativamente com radioterapia externa e/ou quimioterapia.

A quimioterapia concomitante com cisplatina fez melhorar os resultados da radioterapia na neoplasia do colo uterino avançado. Estudos clínicos aleatórios demonstraram um ganho significativo na sobrevida global e na sobrevida livre de doença para o tratamento baseado na cisplatina administrada simultaneamente à radioterapia (Thomas, 2000; Verde *et al.*, 2001). Observou-se um benefício significativo da quimioterapia e da radiação em relação tanto à recidiva local quanto a distância. O benefício

absoluto com a terapia combinada para a sobrevida global foi de 16%. Baseado nessa evidência, a quimioterapia usada simultaneamente com a radioterapia surge como um novo padrão de tratamento para a neoplasia avançada do colo uterino.

O estágio clínico da doença no momento do diagnóstico é o fator preditivo mais importante da sobrevida a longo prazo; taxas de sobrevida também decrescem com a idade. Outros fatores que influem na sobrevida são a saúde geral e o estado nutricional. Pacientes anêmicos respondem mal ao tratamento, assim como pacientes HIV-positivos. Vários estudos clínicos e populacionais demonstraram uma sobrevida de cinco anos uniformemente alta em 75% para as neoplasias do estágio I, diminuindo bastante essa sobrevida com a progressão para os estádios mais avançados (menos de 10% para o estágio IV) (Delgado *et al.*, 1990; Fagundes *et al.*, 1992; Kosary *et al.*, 1994; Gatta *et al.*, 1998; Sankaranarayanan *et al.*, 1998; Denton *et al.*, 2000). Em um grande número de pacientes com neoplasia do colo uterino tratadas com radioterapia, demonstrou-se que a frequência de metástase a distância (com maior frequência para gânglios linfáticos paraaórticos, pulmões, cavidade abdominal, fígado e aparelho digestivo) cresce com a progressão do estágio da doença: de 3% no estágio IA a 75% no estágio IVA (Fagundes *et al.*, 1992). Em um estudo de 1.028 pacientes tratadas com cirurgia radical, as taxas de sobrevida correlacionaram-se sistematicamente com o volume tumoral (Burghardt *et al.*, 1992). As taxas de sobrevida de 5 anos oscilaram entre 91% para pacientes com tumores de menos de 2,5 cm³ e 70% para aquelas com tumores de 10–50 cm³. A sobrevida livre de doença após três anos variou de 94,6% para tumores em estágio I, menores ou iguais a 5 mm, a 59,5% para tumores em estágio I, maiores ou iguais a 21 mm (Delgado *et al.*, 1990). Os estádios clínicos avançados associam-se a uma maior frequência de invasão e disseminação vascular para gânglios linfáticos pélvicos e paraaórticos e metástase a distância.