

***INÊS LIGUORI PADRÃO***

***HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE:  
Estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53,  
CEA e Ki67 no diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma***

***CAMPINAS***

***2002***

**INÊS LIGUORI PADRÃO**

***HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE:  
estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53,  
CEA e Ki67 no diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas.*

***ORIENTADORA: Dra. Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade***

**CAMPINAS**

**2002**

UNIDADE	80
Nº CHAMADA	T7UNICAMP P136K
V	EX
TOMBO BC/	52313
PROC.	124108
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

CM00179768-7

279806

P136h

Padrão, Inês Liguori

Hiperplasia microglandular da endocérvice : estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53, CEA e ki67 no diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma / Inês liguori Padrão. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hiperplasia. 2. Colo uterino. 3. Adenocarcinoma. 4. Diagnóstico diferencial. I. Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

# **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

**Orientador(a) : Prof(a). Dr(a). Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade**

## **Membros:**

- 1. Prof. Dr. Celso di Loreto**
- 2. Profa. Dra. Eliane Maria Ingrid Amstalden**
- 3. Profa. Dra. Liliana Ap. Lucci De Angelo Andrade**

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Data: 15/08/2002**

**HOMENAGEM**

*Ao Prof. Dr. Walter Edgard Maffei, com quem tive o  
privilégio de aprender e trabalhar, na disciplina de  
Patologia da Faculdade de Medicina de Sorocaba.*

*É na genialidade desse Mestre que me inspiro, para  
melhor desempenhar e entender a arte  
e a ciência médica.*

***DEDICATÓRIA***

*Uma contribuição à melhoria dos serviços que assumem  
os cuidados de atenção à saúde das mulheres.*

**AGRADECIMENTO**

*À Prof. Dra. Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade, pela  
dedicação, generosidade e amizade.*

	<i>PÁG.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xiv</i>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
Lesões Glandulares do colo uterino.....	21
Conceito.....	21
Etiologia.....	21
Hiperplasia Microglandular da Endocervice (HMG).....	22
Conceito, Etiologia e Patogenia.....	22
Morfologia.....	24
Adenocarcinoma cervical.....	28
Etiologia.....	28
Clínica.....	29
Diagnóstico.....	30
Morfologia.....	30
Marcadores tumorais.....	33
p53.....	33
Antígeno Carcinoembrionário (CEA).....	35
Ki67.....	36
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	38
Objetivos.....	39

<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	40
Procedimento laboratorial para a aplicação da técnica imunoistoquímica...	42
Leitura das reações.....	45
Levantamento dos dados clínicos.....	46
<b>RESULTADOS</b> .....	47
Hiperplasia Microglandular da Endocervice.....	48
Frequência da HMG em material de conização.....	48
Frequência dos tipos histológicos.....	48
Características clínicas.....	49
Diagnóstico colpocitológico.....	51
HPV.....	52
Imunoistoquímica.....	52
Adenocarcinoma cervical.....	52
Tipos histológicos.....	52
Características clínicas.....	53
HPV.....	56
Imunoistoquímica.....	56
<b>DISCUSSÃO</b> .....	58
Faixa etária.....	59
Paridade.....	59
Métodos Anticoncepcionais e perfil hormonal.....	60
Colpocitologia oncótica.....	62
HPV.....	63
Estudo imunoistoquímico.....	65

<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>
Bibliografia de normatizações.....	80
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>81</b>

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1:</b> Diagnósticos anátomo-patológicos principais associados à HMG.....	48
<b>Tabela 2:</b> Distribuição da HMG nas faixas etárias.....	49
<b>Tabela 3:</b> Métodos anticoncepcionais (MAC) e perfil hormonal da HMG.....	50
<b>Tabela 4:</b> Diagnósticos citológicos prévios associados à HMG.....	51
<b>Tabela 5:</b> Distribuição dos tipos histológicos do Adenocarcinoma do colo uterino.....	52
<b>Tabela 6:</b> Distribuição do Adenocarcinoma cervical nas faixas etárias.....	53
<b>Tabela 7:</b> Métodos anticoncepcionais e perfil hormonal dos casos do Adenocarcinoma cervical.....	54
<b>Tabela 8:</b> Exame colpocitológico prévio dos casos de Adenocarcinoma cervical.....	55
<b>Tabela 9:</b> Imunoistoquímica dos 50 casos de adenocarcinoma cervical.....	56
<b>Tabela 10:</b> Imunoistoquímica do Adenocarcinoma cervical na literatura médica.....	67

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1:</b> HMG, padrão glandular.....	27
<b>Figura 2:</b> HMG, padrão trabecular.....	27
<b>Figura 3:</b> HMG, padrão reticular.....	27
<b>Figura 4:</b> HMG, padrão sódio.....	27
<b>Figura 5:</b> Distribuição da HMG nas faixas etárias.....	49
<b>Figura 6:</b> Distribuição do adenocarcinoma nas faixas etárias.....	53
<b>Figura 7:</b> HMG: positividade focal ao Ki67.....	57
<b>Figura 8:</b> Adenocarcinoma semelhante à HMG.....	57
<b>Figura 9:</b> Adenocarcinoma: Ki-67 positivo.....	57
<b>Figura 10:</b> Adenocarcinoma: CEA negativo.....	57
<b>Figura 11:</b> Adenocarcinoma: CEA positivo.....	57
<b>Figura 12:</b> Adenocarcinoma: p53 negativo.....	57
<b>Figura 13:</b> Adenocarcinoma: p53 positivo focal.....	57



*RESUMO*

Dentre as lesões glandulares não neoplásicas do colo uterino, a hiperplasia microglandular (HMG) pode ser confundida algumas vezes com o adenocarcinoma cervical. Foram objetivos deste trabalho: 1) avaliar a frequência da HMG em peças de conização; 2) caracterizar e classificar os tipos de HMG em um grupo de casos selecionados; 3) comparar a expressão dos marcadores p53, CEA e Ki67 em casos de HMG e de adenocarcinoma do colo uterino, para o diagnóstico diferencial entre as lesões; 4) avaliar os dados clínicos nos dois grupos.

Métodos: Foram revisados 223 cones de colo uterino para o diagnóstico da frequência da HMG. Além disso, outros casos de HMG foram selecionados a partir de biópsias ou de peças de histerectomia. Um total de 50 casos de HMG e 50 de adenocarcinoma foram estudados através da reação imunoistoquímica para os marcadores CEA, Ki67 e p53. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários das pacientes.

Resultados: A HMG ocorreu em 15,69% dos cones examinados e o padrão histológico glandular foi o mais frequente. Esteve associada a pacientes jovens, com média de idade de 38 anos, multiparidade e a efeito hormonal exógeno ou endógeno (gravidez) em 56% dos casos. O adenocarcinoma ocorreu em pacientes mais idosas, com média de 52 anos, multíparas e não associados a história hormonal. O perfil imunoistoquímico da HMG é caracterizado pela negatividade ao CEA e ao p53. O Ki67 foi fracamente positivo em 10% dos casos. O adenocarcinoma endocervical expressou CEA em 62% e Ki67 em 80%, entretanto o p53 foi positivo em apenas 10%. Conclusões: A HMG é lesão frequente em peças de conização, sendo o padrão glandular mais comum e com forte associação com estímulo hormonal; ocorre em pacientes mais jovens que o adenocarcinoma. O p53 não é um bom marcador para o diagnóstico diferencial e a co-expressão do CEA e do Ki67 favorecem o diagnóstico de adenocarcinoma.



***ABSTRACT***

Microglandular hyperplasia (MH) of the uterine cervix may arise diagnostic difficulties against cervical adenocarcinoma (CA). Our aims were: 1) to evaluate the frequency of MH in cone specimens; 2) classify cases of MH into subtypes; 3) verify the significance of p53, CEA and Ki67 expression in the differential diagnosis; 4) compare clinical data of the two entities.

**Methods.** The frequency of MH was assessed in 223 cones. Further cases of MH were also selected from biopsies or hysterectomy bringing the total to 50. Fifty cases of CA were used for comparison. All specimens were studied for reactivity to p53, CEA and Ki67 using conventional immunohistochemistry techniques. Clinical data were obtained from the patients' records.

**Results.** MH was detected in 15.69 % of the cones and the predominant histological pattern was glandular. It was more frequent in young women with a mean age of 38. It was associated with multiparity and in 56% with hormonal effects. Adenocarcinoma occurred in older patients with a mean age of 52, mostly multiparous and was not associated with hormonal effects. Immunohistochemical profile of MH was characterized by negativity for CEA and p53; Ki67 was weakly positive in 10% of the cases. By contrast, adenocarcinoma expressed CEA in 62% and Ki-67 in 80% but p53 only in 10% of the cases.

**Conclusions.** MH is a frequent lesion in cone specimens and predominates in patients younger than those with CA. p53 proved to be a poor marker for differential diagnosis. Coexpression of CEA and Ki67 favor adenocarcinoma.



## *INTRODUÇÃO*

As alterações glandulares não neoplásicas do colo uterino, há aproximadamente 40 anos, têm despertado interesse pela dificuldade diagnóstica pois, em alguns casos, podem ser confundidas com o adenocarcinoma (WELLS & BROWN, 1986; CLEMENT & YOUNG, 1989; DAYA & YOUNG, 1995; MARUYAMA, et al. 1995; YOUNG & CLEMENT, 2000; ZAINO, 2000).

Numerosos autores descreveram casos de erro diagnóstico, onde essas lesões glandulares, freqüentes, foram interpretadas como adenocarcinoma cervical, tratadas com procedimentos cirúrgicos desnecessários, ou com outras terapêuticas indicadas para as neoplasias malignas do colo uterino (TAYLOR, IREY, NORRIS, 1967; KYRIAKOS, KEMPSON, KONIKOV, 1968; GRAHAM, GRAHAM, HIRAKABAYASHI, 1968; GOVAN, BLACK, SHARP, 1969; WILKINSON & DUFOUR, 1976; YOUNG & SCULLY, 1989).

Trabalhos de revisão histológica em material de conização, histerectomia ou biópsia, para procura de lesões glandulares não neoplásicas (NICHOLS & FIDLER, 1991; CHADLI-DEBBICHE et al, 1997), como a hiperplasia microglandular da endocérvice (CHUMAS et al., 1985; DANIELE et al.1993) metaplasia tubária (OLIVA, CLEMENT, YOUNG,1995; MARQUES & ANDRADE, 1997), hiperplasia de restos mesonéfricos (AYROUD, GELFAND, FERENCZY, 1985; FERRY & SCULLY, 1990; AMIN-HANJANI et al.,1991; JONES, ANDREWS, TARRAZA, 1993), hiperplasia endocervical adenomatosa (“tunnel clusters”) (SHERRER, PARMLEY, WOODRUFF, 1977; SEGAL & HART, 1990; JONES & YOUNG, 1996), reação de Arias Stella (BENOIT & KINI, 1996), etc., caracterizaram a morfologia dessas lesões que podem simular carcinoma.

À medida que o estudo das lesões glandulares não neoplásicas do colo uterino torna mais fácil o seu reconhecimento, o diagnóstico histológico e citológico, mais se aprofundam os conhecimentos sobre sua etiologia, patogenia e caracteres clínicos.

Por outro lado, o adenocarcinoma cervical é raro, porém, mais recentemente, há evidências de um crescente aumento da sua freqüência. Há na literatura registros de aumento da incidência do adenocarcinoma cervical em mulheres jovens, enquanto que em mulheres idosas, ela se mantém estável (DALLENBACH-HELLWEG, 1984; JONES, SILVERBERG, KURMAN, 1993; ALFSEN et al., 2000).

Esse recente aumento da incidência do adenocarcinoma cervical nas faixas de idade mais baixas, pode estar relacionado aos programas de prevenção de câncer do colo uterino, embora se saiba que a efetividade da citologia oncótica é menor na detecção do adenocarcinoma cervical invasivo e nas suas lesões precursoras (ANDERSSON et al., 2001; SASIENI & ADAMS, 2001).

O uso de protocolos de amostragem do canal endocervical, proporcionou a possibilidade de amostras citológicas mais celulares e espécimes histológicos mais representativos.

Trabalhos para padronização de coleta, em diferentes alturas do colo uterino, detectaram um número de glândulas, profundidade e maior aglomerado de células localizadas no terço médio do canal (BABKOWSKI et al., 1996).

Assim, a partir das últimas décadas, com o maior enfoque dado à coleta citológica da endocérvice, começaram a verificar um aumento na frequência do adenocarcinoma endocervical em relação aos carcinomas do colo uterino (SASIENI & ADAMS, 2001).

A incidência do câncer de colo uterino tem declinado nos países desenvolvidos, em consequência dos programas de detecção precoce. Em contrapartida, há um aumento da detecção do câncer em mulheres mais jovens e um aumento da incidência de adenocarcinoma cervical (JONES & SILVERBERG, 1989; ALFSEN et al., 2000; ANDERSSON et al, 2001).

No Brasil, estima-se que o câncer do colo do útero seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de pele (do tipo não melanoma) e pelo de mama. Representa cerca de 10% de todos os tumores malignos em mulheres. É uma doença que pode ser prevenida, estando diretamente vinculada ao grau de subdesenvolvimento do país (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, INCA, 2002)

De acordo com dados absolutos sobre a incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2002), o câncer de colo do útero foi responsável pela morte de 3879 mulheres no Brasil em 1999.

Ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam elevadas no Brasil e, do ponto de vista temporal, vem aumentando: em 1979, a taxa era de 3,44/100.000 mulheres, enquanto em 1999 era de 4,64/100.000, correspondendo a uma variação percentual relativa de 36%. Os números de óbitos e casos novos esperados para o ano 2002 em todo o país são, respectivamente, 4005 e 17600. Estes números esperados correspondem às taxas brutas de mortalidade e incidência de 4,49/100.000 e 19,82/100.000, respectivamente (INCA, 2002).

Vários são os fatores de risco identificados para o câncer do colo do útero, sendo os principais: baixa condição sócio-econômica, atividade sexual precoce, antes dos 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, parceiro promíscuo, vício de fumar, poucos hábitos de higiene, uso prolongado de contraceptivos orais, fatores nutricionais, imunológicos e doenças sexualmente transmissíveis (SWAN & PETITTI, 1982; WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO 1993 ; PONTÉN et al.,1995). Estudos no decorrer do tempo mostram que o vírus do papiloma humano (HPV) e o Herpesvírus tipo II (HSV) têm papel importante no desenvolvimento da displasia cervical e na sua transformação em células cancerosas (SWAN & PETITTI, 1982; PONTÉN et al. ,1995).

O vírus do papiloma humano (HPV) está presente em até 94% dos casos de câncer do colo do útero (HELLAND et al., 1993; PONTÉN et al.,1995). Entretanto, ele sozinho não é suficiente para induzir transformação maligna e outros fatores estão envolvidos neste processo. A influência destes fatores, não virais, interagindo com o HPV na carcinogênese cervical, é objeto de estudos recentes (PATER et al., 1990; HELLAND et al., 1993; PONTÉN et al. ,1995).

Em diversos estudos, as mulheres que usavam métodos de barreira (diafragma, condom, condom feminino, capuz cervical) tiveram um risco menor de câncer de colo (SWAN & PETITTI, 1982). Entretanto, estes dados não têm sido confirmados por outros autores (PONTÉN et al. ,1995).

A presença de receptores de estrogênio e progesterona na cérvice e em lesões cervicais relacionadas ao HPV sugere que o epitélio cervical pode responder a hormônios exógenos. Assim, os hormônios poderiam contribuir no desenvolvimento e na evolução do

câncer do colo uterino (WHO, 1995; LA VECCHIA, 1994; THOMAS et al., 1995; SCHLESSELMAN, 1995).

Existem fortes evidências da relação entre o uso dos anticoncepcionais orais combinados (ACO) e o adenocarcinoma cervical (THOMAS, 1995). Alguns pesquisadores acreditam que o uso a longo prazo do ACO, por mais de 5 anos, poderia estar associado a um aumento no risco do câncer de colo (SCHLESSELMAN, 1995).

Outros discordam desta associação entre câncer de colo e uso de ACO e dizem que isso resultaria do fato de que estas mulheres recebem uma melhor atenção médica, com controles mais freqüentes (o que levaria a um viés na detecção). Também não usam métodos de barreira, tiveram mais parceiros sexuais, iniciaram suas relações sexuais em idade mais precoce, etc. Além disso, como os ACO podem favorecer o ectrópio do colo, pode ser mais fácil que a colpocitologia oncótica seja positiva nestas usuárias (SWAN & PETITTI, 1982).

O câncer de colo uterino é uma das formas mais fáceis de se prevenir mundialmente. As duas estratégias de saúde pública para isso são:

a) Prevenção primária:

Cuidar e educar as mulheres para que não desenvolvam a doença.

b) Prevenção secundária:

Buscar e diagnosticar as lesões pré-cancerosas para tratá-las precocemente.

Embora a colpocitologia oncótica seja altamente efetiva no diagnóstico precoce e na prevenção do câncer invasivo do colo do útero, as taxas de mortalidade e incidência mantêm-se entre as mais elevadas entre os tumores malignos que ocorrem nas mulheres brasileiras. (INCA, 2002).

No Brasil, a detecção em estádios avançados não constitui raridade e apenas 50% dos casos são diagnosticados em fase pré-invasiva (FOCCHI, RIBALTA, SILVA, 2000).

## LESÕES GLANDULARES DO COLO UTERINO

### *Conceito*

As lesões glandulares do colo uterino constituem um grupo de alterações hiperplásicas, não neoplásicas, que ocorrem na mucosa do canal endocervical e que podem ser confundidas com o adenocarcinoma ou alterações pré-neoplásicas (WELLS & BROWN, 1986; YOUNG & CLEMENT, 2000; ZAINO, 2000).

### *Etiologia*

A etiologia da maioria das lesões glandulares parece estar associada aos efeitos dos hormônios endógenos, como na gravidez, ou aos efeitos iatrogênicos da terapia hormonal, como na hormonioterapia prolongada com progesterona e estrógeno ou gestágenos, usados na clínica ginecológica com finalidade contraceptiva ou terapêutica, como na hiperplasia endometrial, endometriose, miomatose uterina ou reposição hormonal do climatério (WELLS & BROWN, 1986).

Frente a ação hormonal há um antagonismo entre a resposta da mucosa endometrial e endocervical (STANLEY et al., 1969; DALLENBACH-HELLWEG, 1997): a ação estrogênica em excesso (endógena ou exógena), resulta em hiperproliferação das células epiteliais endometriais, enquanto na endocérvice aumenta a diferenciação das células epiteliais produtoras de muco. Os gestágenos (endógenos ou exógenos) produzem hiperplasia das células epiteliais endocervicais, enquanto no endométrio determinam a atrofia.

São reconhecidos vários tipos de lesões glandulares no colo uterino (WRIGHT & FERENCZY, 2002):

- Hiperplasia Microglandular da Endocérvice
- Hiperplasia Glandular Endocervical Difusa Laminar
- Hiperplasia de Restos Mesonéfricos

- Endocervicite Papilífera
- Hiperplasia adenomatosa da endocérvice (“Tunnel Clusters”)
- Cistos de Naboth Profundos
- Metaplasia Tubária
- Metaplasia Intestinal
- Fenômeno de Arias Stella

Dentre estas diversas lesões, a Hiperplasia Microglandular da endocérvice (HMG) se destaca na rotina diagnóstica pela sua frequência e, apesar de ter aspecto histológico característico pode, em alguns casos mais complexos e exuberantes, ser confundida com o adenocarcinoma endocervical.

## **HIPERPLASIA MICROGLANDULAR DA ENDOCÉRVICE (HMG)**

### ***Conceito, Etiologia , Patogenia***

Trata-se de lesão caracterizada por hiperplasia de células da mucosa endocervical, frequentemente associada com terapia hormonal, contraceptivos ou gravidez, podendo também ocorrer em pacientes sem história de hormonioterapia (WILKINSON & DUFOUR, 1976).

Encontrada geralmente em mulheres jovens, pode ocasionalmente estar presente depois da menopausa (KYRIAKOS et al., 1968; CHUMAS et al. 1985; WELLS & BROWN, 1986).

Essa lesão exige familiaridade com o seu aspecto morfológico macroscópico, colposcópico e microscópico, para que não seja confundida com o adenocarcinoma ou lesão pré-neoplásica.

A HMG foi descrita pela primeira vez em 1967 por TAYLOR et al, em 13 pacientes com idade média de 25 anos, 12 das quais usavam anticoncepcionais orais, método terapêutico contraceptivo introduzido em maio de 1960 (COLTON, 1992). As lesões descritas por TAYLOR et al (1967) eram polipóides, e foram relacionadas à ação hormonal exógena, com finalidade contraceptiva, e ação hormonal endógena, mais especificamente representada pela gestação. Desde então, ficou sugerido que a dosagem de progestógenos em preparações do tipo combinado favorecia a proliferação glandular.

O aspecto morfológico microscópico habitual dessa lesão apresenta características de benignidade, porém alguns casos interpretados erroneamente como adenocarcinoma do colo uterino, determinaram a necessidade de estabelecer parâmetros para o diagnóstico diferencial com a neoplasia maligna. A denominação da lesão, Hiperplasia Microglandular, foi proposta por KYRIAKOS e cols, em 1968, em trabalho de revisão de 30 pacientes, com idade média de 35 anos. Em 25 desses casos havia a associação com terapia hormonal, prevalentemente do tipo estro-progestínico (22 casos) e três pacientes estavam grávidas. A lesão se originava de uma proliferação glandular, seguida de uma proliferação mista, glandular e escamosa. A progressão da lesão estava relacionada à duração da terapia hormonal.

Em 1968, GRAHAM e al., publicaram relato de caso como "Câncer reversível e a pílula anticoncepcional" em mulher de 24 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma avançado da endocérvice que regrediu gradualmente no seguimento, após a suspensão do anticoncepcional.

Casos semelhantes foram também diagnosticados como adenocarcinoma, inclusive carcinoma de células claras e tratados com histerectomia, cujo estudo anátomo-patológico não evidenciou neoplasia (WILKINSON et al., 1975).

A partir destas descrições, os autores revisaram todos os diagnósticos de "proliferação polipóide", "hiperplasia adenomatosa", "hiperplasia atípica da endocérvice" de um período de 11 anos, juntamente com os dados clínicos, encontrando alta associação ao uso de hormônio .

Em maio de 1969, o editorial do periódico “The Lancet” definiu a resposta da mucosa cervical frente à gravidez, como frequentemente anormal, mostrando exuberância em glândulas, que secretam demais, hipertrofiam e pólipos frequentemente se desenvolvem, podendo recidivar em gestações subsequentes.

Frente à ação hormonal de estimulação estrogênica, a mucosa do colo uterino responde com a proliferação de células colunares da endocérvice, redução do tamanho das células colunares, fluidez aquosa do muco, enquanto que a estimulação progestínica faz proliferar o epitélio escamoso e aumenta a consistência do muco, tornando-o espesso (ZANARTU, 1964; KYRIAKOS, KEMPSON, KONIKOV, 1968; GORODESKI, 1998).

Quando em combinação, a progesterona exerce efeito inibidor da ação estrogênica, enquanto o estrógeno acentua os efeitos progestínicos (STANLEY, et al., 1969).

A HMG foi encontrada em mulheres que usavam drogas hormonais combinadas, ou naquelas submetidas apenas ao estrógeno ou apenas à progesterona. Altas doses desses hormônios entraram na composição dos primeiros contraceptivos orais, apontados desde o reconhecimento da lesão por TAYLOR e cols (1967), como desencadeadores da HMG, muitas vezes apresentada com caracteres morfológicos especiais, que foram interpretados erroneamente como adenocarcinoma.

### ***Morfologia da HMG***

Macroscopicamente pode apresentar-se como uma erosão, ou como um pólipo cervical, ou ainda como massa polipóide friável (TAYLOR et al., 1967; KYRIAKOS et al., 1968; WILKINSON & DUFOUR, 1976; DANIELE et al., 1993; YOUNG & CLEMENT, 2000; ZAINO, 2000).

Microscopicamente caracteriza-se por espaços glandulares, geralmente de pequeno calibre, variáveis na forma: redondos, pequenos ou irregulares, ou cisticamente dilatados. Os espaços glandulares muito próximos, parecem amoldar-se uns aos outros, conferindo à imagem microscópica aspecto crivoso. As glândulas tendem a confluir umas nas outras constituindo assim, espaços císticos revestidos pelo epitélio glandular que prolifera insinuando-se na luz e formando pontes; essas cavidades císticas assim como as luzes glandulares, contêm muco fluido onde estão imersos neutrófilos, macrófagos, detritos

nucleares e células de revestimento descamadas (TAYLOR et al., 1967; KYRIAKOS et al., 1968; WILKINSON & DUFOUR, 1976; YOUNG & CLEMENT, 1993; DANIELE et al., 1993; ZAINO, 2000).

O epitélio glandular mostra-se colunar, análogo ao epitélio endocervical normal, ou cubóide, achatado, freqüentemente sem atípias, disposto em uma única camada ou com aspecto pseudo-estratificado.

O núcleo, oval ou alongado, exhibe cromatina granular e nucléolo às vezes proeminente; raramente exhibe figuras de mitose.

O citoplasma é granular ou vacuolizado e, em alguns casos, engloba grande quantidade de muco, que rechaça o núcleo para a periferia, mimetizando as células em anel de sinete.

A maioria dos casos mostra a hiperplasia localizada nas porções mais superficiais da mucosa endocervical, com a protusão da lesão, o que resulta em relevo, podendo chegar até o aspecto polipóide.

As formações glandulares podem estar circundadas por manguitos de células de reserva, ou mais freqüentemente, por células epiteliais metaplásicas imaturas, que são o resultado da transformação das células de reserva.

Ninhos e cordões de células epiteliais podem estar presentes em meio ao estroma de aspecto mixóide; algumas vezes as células assumem forma alongada em estroma dissociado por edema. O estroma é frouxo e edematoso, ricamente vascularizado às costas de rede capilar; exhibe processo inflamatório crônico ou agudo, ao lado de pequenos focos de hemorragia. Fibrose ou hialinização são encontrados na lesões polipóides.

A HMG é subclassificada em 4 padrões histológicos, conforme predominem os seguintes aspectos (DANIELE et al., 1993):

1- glandular (Fig. 1)

2- trabecular (Fig. 2)

3- reticular (Fig. 3)

4- sólido (Fig. 4)

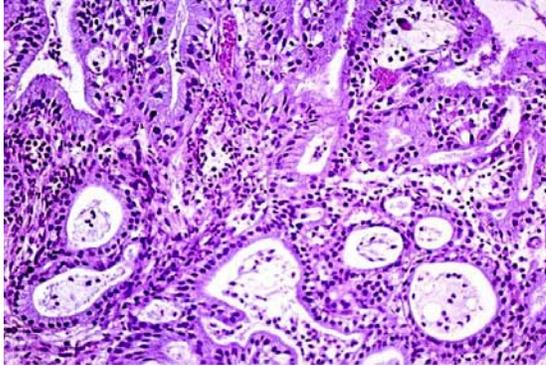
O padrão glandular é o mais freqüente e representa a estrutura fundamental da HMG. O tipo trabecular é caracterizado pela proliferação celular em lâminas ou cordões sólidos, anastomosados de maneira a delimitar espaços com conteúdo mucoso, detritos celulares e células inflamatórias. O tipo reticular se caracteriza pelo acúmulo de muco intercelular, o que associado ao edema do estroma, dissocia o epitélio glandular, dispondo as células em linhas tortuosas. O sólido, menos freqüente, mostra acentuada celularidade sem formação glandular ou, com raras figuras glandulares de luz exígua, pouco estroma, quadro hiperplásico homogêneo e monomorfo, com células semelhantes às em anel de sinete.

Qualquer tipo pode ser confundido com o adenocarcinoma, entretanto é o padrão sólido da HMG que oferece maior dificuldade no diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma de células claras ou mucoso de células em anel de sinete, podendo conduzir o patologista não familiarizado com a lesão a erro diagnóstico.

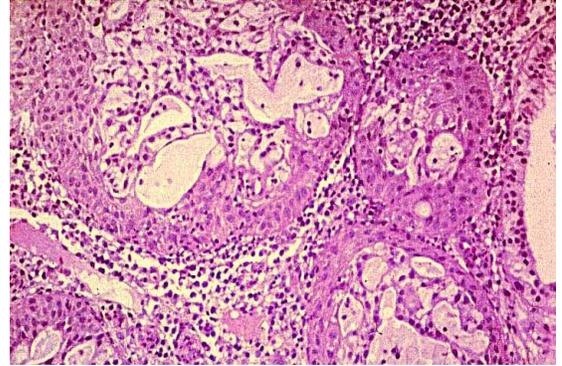
#### *Aspecto da HMG na Citologia*

A HMG não tem um diagnóstico de certeza na citologia mas, pode ser sugerida, quando nos esfregaços estão presentes aglomerados de células endocervicais isoladas e degeneradas em arranjo linear. As células têm núcleo picnótico, citoplasma orangiofílico na coloração de Papanicolaou, lembrando as células paraceratóticas do epitélio escamoso, chamadas de células pseudo-paraceratóticas (COLLEMAN & EVANS, 1999; De MAY, 1996). Nas proximidades, células endocervicais normais podem estar presentes, o que auxilia a identificação. Outro aspecto auxiliar nos esfregaços é a presença de vacúolos ou granulações citoplasmáticas. Núcleos hipercromáticos e atípicas celulares, nucléolos, mitoses, podem mimetizar neoplasia endocervical ou lesões intraepiteliais de alto grau, o que pode ser afastado quando é possível identificar, elementos pertencentes às células endocervicais, como a presença de cílios ou barra terminal.

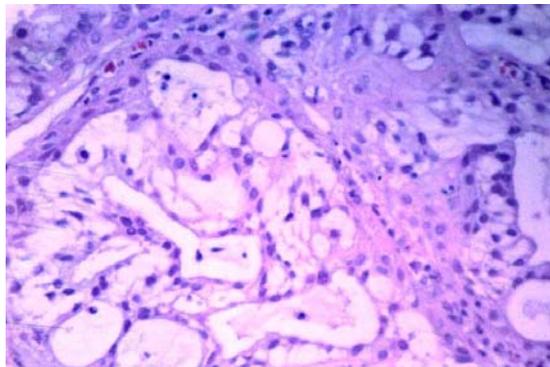
São portanto, diagnosticadas freqüentemente como células epiteliais atípicas de significado indeterminado, de provável natureza não neoplásica, como sugere a Nomenclatura Brasileira para laudos de Citopatologia Cervical Uterina de Novembro de 2001, adaptada do consenso de Bethesda 2001 (SMITH, 2002).



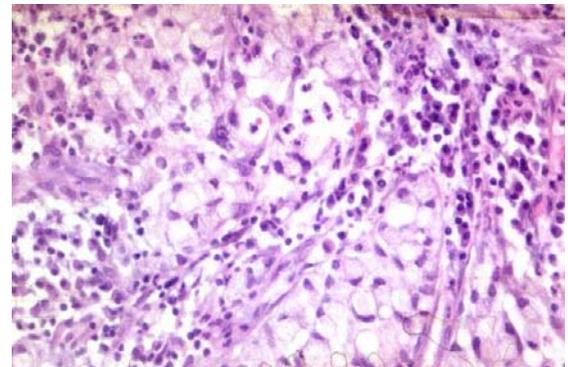
**Fig. 1:** HMG, padrão glandular



**Fig. 2:** HMG, padrão trabecular



**Fig. 3:** HMG, padrão reticular



**Fig. 4:** HMG, padrão sólido

## **O ADENOCARCINOMA CERVICAL**

O carcinoma do colo uterino origina-se tanto do epitélio cilíndrico endocervical quanto das células subcolunares ou células de reserva.

O adenocarcinoma do colo uterino foi durante muito tempo considerado de pouca importância, por sua baixa incidência, o que segundo DALLENBACH-HELLWEG, 1984, em publicações de 1949, 1952 e 1962, respectivamente representavam: 3,4% , 4,5% e 5,0% dos cânceres do colo de útero. A partir da década de 80, trabalhos como o de YOUNG & SCULLY (1989) registram incidência de 15%; registros do ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY, Washington (AFIP) em 1992, falam de 8 a 26% e, ZAINO et al em 2000, 15% a 20%.

Mais recentemente a proporção do adenocarcinoma em relação ao carcinoma escamoso do colo varia, nos diferentes serviços, entre 9,5 e 34% e, representa, de acordo com a literatura, cerca de 1/3 de todas as neoplasias malignas do colo uterino (De MAY, 1996).

### ***Etiologia***

Quanto à etiologia, existem evidências associando o adenocarcinoma à infecção pelo HPV, principalmente pelo tipo 18 (FOCCHI et al, 2000; SASIENI & ADAMS, 2001). Os índices de associação com o HPV, não são tão altos como nos casos de carcinoma escamoso (70% X 90% nas lesões escamosas) (De MAY, 1996). Essa associação do adenocarcinoma com o HPV é mais freqüente nas jovens, com trabalhos relatando uma freqüência de 89% em mulheres com menos de 40 anos e 43% naquelas com mais de 60 anos (SASIENI & ADAMS, 2001).

Está menos associado com iniciação sexual precoce, atividade sexual, fumo, como ocorre com o carcinoma escamoso (De MAY, 1996). Outros fatores também apontados como agentes etiológicos são os anticoncepcionais (JONES & SILVERBERG, 1989; PATER et al., 1990; WHO, 1995; SCHLESSELMAN, 1995), progesterona, hipertensão arterial, distúrbios metabólicos do tipo obesidade e diabete melito (KURMAN, NORRIS, WILKINSON, 1992; FOCCHI et al, 2000). Antes do uso dos ACO o adenocarcinoma era quase exclusivo das mulheres menopausadas (DALLENBACH-HELLWEG, 1984).

Esses achados sugerem haver duas condições ligadas à origem do adenocarcinoma do colo uterino: uma associada a hormônios como as neoplasias endometriais; outra associada ao HPV, como nas lesões escamosas.

Para PATER et al (1990) a transformação do epitélio cervical é iniciada pela combinação da ativação do oncogen *ras* na infecção pelo HPV, na presença da ação hormonal endógena ou exógena, relacionada aos progestógenos.

Essa possível evidência de transformação do epitélio cervical na relação do HPV e ação da progesterona pode também ser demonstrada pela prevalência do HPV no trato genital inferior de gestantes, que pode estar relacionada às mudanças hormonais dessa condição, além de haver um risco maior para a neoplasia cervical em múltiparas (PATER et al., 1990; FOCCHI et al., 2000).

### ***Clínica***

O adenocarcinoma cervical pode manifestar-se com sangramento anormal ou mucorréia; 15% a 20% são assintomáticos e 1/3 tem colo macroscopicamente normal. Pode, muitas vezes, passar despercebido devido à sua localização mais alta no canal endocervical. Surge do epitélio de revestimento endocervical e pode crescer para dentro da endocérvice, assumindo a forma endofítica, ou localizar-se nas glândulas profundas do colo uterino. Em 15% dos casos não aparece no exame ginecológico externo habitual; 50% dos adenocarcinomas cervicais são exofíticos, formando massas papilares ou polipóides (KURMAN, NORRIS, WILKINSON, 1992; De MAY, 1996).

### ***Faixa etária***

O adenocarcinoma afeta mulheres de todas as faixas etárias, com predomínio de jovens, na 3ª ou 4ª décadas da vida, com média que varia entre os autores de 39 a 42 anos, podendo ocorrer eventualmente em adolescentes (GALLUP et al., 1977; DALLEMBACH-HELLWEG, 1984; JONES & SILVERBERG, 1989; PATER et al., 1990; SHLESSELMAN, 1995; ALFSEN et al. 2000; SASIENI & ADAMS, 2001). Alguns trabalhos mostram redução da incidência em mulheres com 55 anos ou mais, quando são comparados períodos subseqüentes (DALLEMBACH-HELLWEG, 1984).

### ***Diagnóstico***

O diagnóstico pode ser feito a partir da citologia oncótica, embora sua detecção não seja tão eficaz como a que ocorre no carcinoma escamoso (PATER et al., 1990); esse exame é muitas vezes negativo, particularmente em mulheres com mais de 35 anos, pelo recuo da junção escamo-colunar para dentro do canal endocervical (PATER et al., 1990; De MAY, 1996). Resultados citológicos falso-negativos atingem proporções maiores que 50% em pacientes com lesões macroscópicas e chegam a 80% quando não há lesão aparente (De MAY, 1996). É confirmado através de biópsia ou curetagem do canal endocervical. O diagnóstico definitivo pode ser obtido apenas na conização cervical. Isso faz com que o encontro dessa neoplasia seja tardio, em consequência de sua localização (WRIGHT & FERENCZY, 2002).

Acredita-se que o adenocarcinoma in situ do colo uterino, seja o precursor do adenocarcinoma invasivo, e não é de surpreender que os dois frequentemente coexistam (De MAY, 1996; WRIGHT & FERENCZY, 2002).

A célula originária pode ser a de reserva, a mesma implicada nas displasias e carcinoma escamoso do colo uterino. Frequentemente o adenocarcinoma endocervical está associado às lesões intraepiteliais escamosas (NIC). Além disso, a NIC ou o carcinoma invasivo também ocorrem em 30 a 50% associados aos adenocarcinomas cervicais e, metade dos adenocarcinomas in situ mostra displasia ou carcinoma escamoso in situ associado (KURMAN, NORRIS, WILKINSON, 1992).

### ***Morfologia***

Macroscopicamente pode mostrar-se como lesão ulcerada, ou como crescimento exofítico, polipóide, vegetante ou endofítico que muitas vezes confere o aspecto de colo em barril.

Microscopicamente a variedade mais comum é o adenocarcinoma mucoso do tipo endocervical e os outros tipos histológicos ou formas variantes são (WRIGHT, FERENCZY, KURMAN, 2002):

Adenocarcinoma in situ  
Adenocarcinoma mucinoso ou tipo endocervical  
Adenocarcinoma mucinoso do tipo intestinal  
Adenocarcinoma endometrióide  
Adenocarcinoma de células claras  
Adenocarcinoma seroso papilífero  
Adenocarcinoma papilífero viloglandular  
Adenoma maligno ou adenocarcinoma de desvio mínimo  
Carcinoma adenoescamoso

De todos os tipos, o adenocarcinoma mucinoso do tipo endocervical é a forma clássica e mais freqüente, constituindo 80% dos adenocarcinomas cervicais (WRIGHT, FERENCZY, KURMAN, 2002). Caracterizado pela proliferação de células mucossecretoras com arranjo glandular, de forma irregular, estroma escasso, células geralmente dispostas de forma estratificada, com grau de polimorfismo variável, relação núcleo/citoplasma alterada, núcleos hipercondensados com nucléolo grande e evidente, freqüentes mitoses e citoplasma contendo variável quantidade de mucina. A diferenciação semelhante ao epitélio endocervical tende a ser preservada. Os demais 20% são constituídos por células endometrióides, células claras, células mucosas do tipo intestinal ou, por uma mistura de mais de uma forma de diferenciação celular. Alguns tumores são indistinguíveis daqueles adenocarcinomas do ovário ou endométrio (WRIGHT, FERENCZY, KURMAN, 2002).

Dentro da categoria de adenocarcinoma puro, os tumores são muito heterogêneos com ampla variedade de tipo celular, padrões de crescimento e diferenciação.

Em cada tipo histológico, os padrões de crescimento e as anormalidades nucleares, variam de acordo com o grau de diferenciação (KURMAN, NORRIS, WILKINSON, 1992).

Em tumores bem diferenciados, as células cilíndricas altas revestem as glândulas ramificadas, bem formadas, e as estruturas papilares, enquanto que nas neoplasias mal diferenciadas, necessitamos de coloração para mucina (mucicarmim ou PAS) para a constatação da diferenciação glandular (BENDA et al., 1985).

O adenocarcinoma pode ainda ser misto, com diferenciação para células escamosas, denominado carcinoma adenoescamoso. Mais de 1/3 dos adenocarcinomas são adenoescamosos. Quando bem diferenciados, eles não oferecem dificuldade de diagnóstico, pois os elementos escamosos e glandulares são facilmente identificados. Entretanto nos carcinomas adenoescamosos pouco diferenciados ou imaturos, a diferenciação glandular só pode ser observada em colorações especiais para mucina.

Em estudo realizado por BENDA et al (1985), 30% dos carcinomas de células escamosas demonstraram secreção de mucina quando corados com mucicarmim. Estes carcinomas de células escamosas com secreção de mucina possuem maior tendência para metástases para linfonodos pélvicos do que os carcinomas de células escamosas sem secreção de mucina. São semelhantes à forma de adenocarcinoma com células em anel de sinete (WRIGHT, FERENCZY, KURMAN, 2002).

Uma forma recentemente descrita de adenocarcinoma é o papilífero viloglandular (YOUNG & SCULLY, 1989), que afeta principalmente mulheres jovens, gestantes ou usuárias de contraceptivos orais. Histologicamente a neoplasia é muito bem diferenciada, exibe ramificações glandulares exageradas com papilas e criptas. As papilas mostram-se delgadas ou espessas, revestidas por epitélio colunar estratificado contendo esporadicamente células mucinosas. É comum o aspecto de pseudoestratificação nuclear e as atipias são mínimas. As células podem ser do tipo endocervical, endometrióide ou intestinal. O estroma pode variar de desmoplásico a mixóide e o componente de adenocarcinoma in situ endocervical está freqüentemente presente. As bordas da lesão são geralmente bem definidas e estão associados a bom prognóstico e evolução, não sendo observadas metástases na maioria dos casos descritos (KURMAN, NORRIS, WILKINSON, 1992; JONES, SILVERBERG, KURMAN, 1993; LAKHTAKIA et al., 2000; KUNAMORNPOONG et al., 2001).

## MARCADORES TUMORAIS

São moléculas que ocorrem no sangue ou tecidos, associadas à neoplasia maligna e cuja dosagem ou identificação é útil para o diagnóstico ou definição do tratamento em oncologia.

O marcador ideal deveria apontar resultado positivo unicamente nos pacientes com neoplasia maligna, estar correlacionado com estágio e resposta ao tratamento, e ser facilmente reproduzível e aferível. Nenhum marcador tumoral disponível atualmente preenche esses requisitos ideais.

Marcadores tumorais incluem muitas categorias de substâncias:

- 1- produtos da célula neoplásica
- 2- indicador de produção tumoral aberrante de um elemento normal
- 3- marcadores produzidos pelo organismo em resposta à presença da neoplasia.
- 4- substâncias oncofetais, presentes no embrião ou feto, diminuindo para níveis baixos no adulto e reaparecendo nos tumores (BHAN, 1995).

Dentre os marcadores tumorais mais estudados temos:

### ***p53:***

O gen *p53*, localizado no braço curto do cromossomo 17, codifica a proteína de 53kDa, fosfoproteína nuclear com níveis fisiologicamente baixos, também denominada *p53*, presente virtualmente em todos os tecidos normais. Atua na proliferação celular como regulador negativo, sendo um supressor tumoral fundamental no processo de apoptose e defesa da célula contra o desenvolvimento tumoral (LEVINE, MOMAND, FINLAY, 1991; HASHISUGA et al., 1996; ITAYA et al., 1999).

É um regulador da transcrição do DNA e, ao parar o ciclo celular em G1, a proteína *p53* permite que os mecanismos de reparação atuem sobre os erros espontâneos ou induzidos no DNA (FERRINI, 2001).

Se estes mecanismos falharem, o p53 pode acionar eventos apoptóticos levando à destruição da célula danificada. Este efeito controlador parece ser inativado pelas mutações do gen, o que confere propriedades proliferativas a essas células, favorecendo o desenvolvimento da neoplasia (SHAFER, 1998).

A ativação de p53 ocorre, ao menos em parte, pela fosforilação de sua proteína, estimula a transcrição de um gene que codifica a Ciclina quinase dependente (Cdk), proteína inibidora, chamada p21, que bloqueia o ciclo de divisão celular em G1 (LEVINE, MOMAND, FINLAY, 1991).

Nas células normais, a proteína p53 tem meia vida muito curta e não se acumula em níveis detectáveis. A inativação funcional do p53, seja por mutação ou por deleção, representa uma das anormalidades genéticas mais frequentemente encontrada em neoplasias humanas.

O acúmulo de p53 ocorre no núcleo e é detectado pela reação imunistoquímica; é resultante frequentemente de mutações. As alterações do gen p53, podem determinar estabilização e acúmulo da proteína p53, formação de complexos proteicos com proteínas celulares ou virais ou outros mecanismos que determinam aumento de sua meia vida. (BHAN, 1995). Entretanto, a detecção do p53 pela imunistoquímica nem sempre corresponde a mutações (BARTEK et al., 1993; KUPRYJANCZY et al., 1994; KING & CIDLOWSKI, 1998).

A proteína p53 pode ser estabilizada por interação com outros fatores e acumular-se nas células mesmo na ausência de mutações. Este fato é bastante relevante, desde que em algumas séries, a análise das mutações por métodos como PCR ou seqüenciamento do gen, têm maior valor prognóstico que a sua determinação imunistoquímica (BARTEK et al., 1993; KUPRYJANCZY et al., 1994; KING & CIDLOWSKI, 1998).

Embora as alterações do gen p53 sejam a causa mais frequente do acúmulo da proteína p53, a imunoreação positiva foi observada em tumores sem mutação detectável, assim como em tecido normal de familiares de pacientes portadores de neoplasia maligna (BARNES et al., 1992; KUPRYJANCZYK et al., 1994) e em tecidos com processo inflamatório (BOSARI et al., 1993).

Alguns trabalhos de análise do comportamento do colo uterino normal ou portador de lesão benigna, pré-maligna e maligna ( HOLM et al., 1993; HUNT et al., 1996) descrevem a expressão do p53, onde a negatividade está relacionada à cervice normal, aos condilomas, às NIC e adenocarcinomas in situ. As alterações do p53 parecem estar associadas ao desenvolvimento de carcinoma uterino de comportamento mais agressivo (TSUDA et al., 1995), embora sua expressão no adenocarcinoma cervical, varie entre os autores.

Encontramos também autores que não acharam correlação significativa entre a expressão do p53 e o tipo histológico dos carcinomas do colo uterino, embora tenha sido mais freqüente no carcinoma escamoso do que no adenocarcinoma (29% X 11% respectivamente) (DIMITRAKAKIS et al., 2000). Por outro lado CINA et al. (1997), descrevem a positividade do p53 em lesões glandulares não neoplásicas, como a HMG florida e a metaplasia tubária, sendo tal expressão considerada de significado incerto.

#### ***Antígeno Carcinoembrionário (CEA):***

CEA foi um dos primeiros antígenos oncofetais descrito e explorado clinicamente. A família do antígeno CEA foi caracterizada inteiramente e compreende 29 genes dos quais 18 são transcricionalmente ativos. Esses genes são aglomerados no braço longo do cromossomo 19 (HAMMARSTROM, 1999; BHAN, 1995).

A família do CEA pertence à superfamília das imunoglobulinas. Codifica a glicoproteína de 180kDa, identificada como antígeno cea1 ou cd 66e, que é sintetizada durante o desenvolvimento do trato digestivo primitivo e é re-expressa, em quantidades aumentadas, nos carcinomas do intestino e muitos outros tumores (HAMMARSTROM, 1999).

Trata-se de uma glicoproteína complexa que é associada à membrana plasmática de células tumorais, que pode ser liberada e dosada na circulação sanguínea ou marcada pelo método imunoistoquímico. Elevados níveis sanguíneos de CEA são encontrados em uma variedade de cânceres não colônicos, incluindo o pancreático, gástrico, do pulmão, mama e ovário (BHAN, 1995).

Em imunistoquímica, o CEA é um marcador de diferenciação epitelial localizado num dos polos do citoplasma, na borda citoplasmática das células, nas microvilosidades das células caliciformes do intestino, no muco e organelas sintetizadoras de proteínas das células colunares, sendo que o tipo policlonal cora o epitélio de revestimento do trato gastrointestinal, das glândulas écrinas, epitélio pulmonar e testículo (THOMPSON, 1995).

Apesar da grande similaridade da seqüência, os membros da família CEA revelam testes padrões variáveis na expressão, indicando funções diferentes (THOMPSON, 1995).

A ocorrência de reação cruzada com os vários anticorpos do CEA policlonal, determinou a necessidade do desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-CEA, com reatividade restrita, como por exemplo: o COL, com especificidade para o carcinoma do cólon, o C234, que reconhece tumores do trato gastrointestinal (BHAN, 1995).

De maneira geral, o CEA tem expressão elevada nos adenocarcinomas, e é usado como auxiliar no diagnóstico diferencial. É visto em tecidos originados do endoderma (trato gastrointestinal e pulmão), muitos adenocarcinomas, tumores pulmonares, carcinoma de células transicionais. É negativo no mesotelioma. São usualmente negativos para o CEA: fígado, adrenais, rim, próstata e tumores de tireóide (DABBS, 2002).

No colo uterino, os anticorpos monoclonais aos isoantígenos CEA: A, B, H, mostraram positividade nos adenocarcinomas ao redor de 60% (SPEERS, PICASO, SILVERBERG, 1983), auxiliando no diferencial com a hiperplasia microglandular da endocérvice, em séries com pequeno número de casos, descritas na literatura (CINA et al., 1997; KEATING, INCE, CRUM, 2001).

### ***Ki67***

Apesar de não ser considerado um marcador tumoral, o antígeno humano definido pelo anticorpo monoclonal KiS5, a proteína Ki67, é uma proteína nuclear localizada no braço longo do cromossomo 10, relacionada estritamente à proliferação celular. É associado à matriz nuclear, localizado no córtex nucleolar, com meia vida de 90 minutos (HEIDEBRECHT, 1996).

Experimentos de marcação com fósforo radioativo ( $P^{32}$ ) revelam que as proteínas Ki67 são fosforiladas e esta fosforilação está aumentada nas células em ciclo celular (HEIDEBRECHT,1996).

O Ki67 no ciclo celular está presente nas fases S, G2, M e ausente em G0. Entretanto resultados variam em G1: células passando pelos eventos precoces da mitose, na transição de G0 para G1 perdem o Ki67, enquanto células em G1, após mitose são constantemente Ki67 positivas (GARZETTI et al., 1996).

No colo uterino, o Ki67 exibe expressividade limitada a poucas células em glândulas normais, moderada expressão na metaplasia endometrióide e na hiperplasia microglandular, distribuição difusa nas displasias e em alta porcentagem no carcinoma in situ e adenocarcinoma invasivo (HEIDEBRECHT, 1996).

Muitos reagentes que detectam o Ki67 não podem ser utilizados em material fixado em formol e incluído em parafina, o que representa uma desvantagem para o seu uso. O anticorpo monoclonal KiS5 pode ser usado em tecidos fixados em formol e incluídos em parafina e reconhece proteínas com a mesma massa molecular de Ki67. A imunorreatividade do KiS5 está confinada ao núcleo em atividade de divisão, à semelhança do Ki67.

Em estudo do epitélio endocervical, LETEURTRE et al. (1998) encontraram positividade para o KiS5 numa média de 2% das células normais, 4% nos casos de metaplasia endometrióide e hiperplasia microglandular. À medida que as lesões glandulares progrediam em atipia, o KiS5 foi muito mais expresso: 40% nas atipias glandulares, 50% na displasia glandular e índices maiores que 60% foram observados no adenocarcinoma.

Outros autores também encontram significativa variação da expressão do KiS5 nas lesões glandulares benignas e malignas do colo uterino, com a maior expressão sempre associada ao adenocarcinoma, embora os resultados variem de 20 a 80% nos diferentes relatos (VAN HOEVEN et al., 1997).



***OBJETIVOS***

No presente trabalho, a Hiperplasia Microglandular da endocérvice (HMG), pela sua maior frequência entre as lesões glandulares, foi escolhida para estudo comparativo no diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma endocervical.

São , portanto, os objetivos do presente trabalho:

### **OBJETIVOS:**

#### ***Objetivo geral:***

- diferenciar a HMG do adenocarcinoma endocervical do ponto de vista morfológico e da expressão de alguns marcadores, pela imunohistoquímica.

#### ***Objetivos específicos:***

- avaliar a frequência da HMG em material de conização
- caracterizar morfológicamente e classificar os tipos de HMG em um grupo de casos selecionados
- avaliar e comparar a expressão do p53, CEA e Ki-67 em 2 grupos de casos: na HMG e no adenocarcinoma do colo uterino para fins de diagnóstico diferencial
- comparar as características clínicas das pacientes nos 2 grupos estudados



***MATERIAS E  
MÉTODOS***

Foram revistas as lâminas coradas em Hematoxilina e Eosina (HE) dos arquivos de Patologia Cirúrgica do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, de biópsias de colo uterino, cones e peças de histerectomia dos anos de 1995 a 2001, de maneira não sequencial. Os melhores fragmentos correspondentes aos diagnósticos de HMG (50 casos) e de adenocarcinoma (50 casos) foram selecionados para posterior estudo imunoistoquímico.

Para o estudo da frequência da HMG em material de conização do colo uterino, foram revistas as lâminas coradas em HE de 223 cones de colo uterino, indicados em sua maioria para o diagnóstico ou tratamento de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).

As pacientes, atendidas em Unidades Básicas de Saúde, portadoras de lesões neoplásicas ou displásicas detectadas em exames Colpocitológicos, foram encaminhadas ao Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP, serviço de referência de patologia ginecológica da região.

Os cinquenta casos de Hiperplasia Microglandular da Endocérvice selecionados nessa amostra, tanto dos cones como de peças de histerectomia ou biópsia, foram classificados de acordo com os quatro tipos histológicos descritos: glandular, trabecular, reticular e sólido.

A escolha dos melhores fragmentos foi baseada na extensão da lesão, com pelo menos 1mm no corte histológico, a fim de que ela não desaparecesse nos cortes seriados para as reações imunoistoquímicas.

Os cinquenta casos de adenocarcinoma cervical selecionados na amostra foram classificados de acordo com o tipo histológico e o grau de diferenciação.

Após a caracterização morfológica, avaliamos o comportamento das duas lesões frente às reações imunoistoquímicas.

As reações imunoistoquímicas foram processadas no Laboratório de Imunoistoquímica do Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP.

Foram realizadas reações para localização dos antígenos CEA, p53 e Ki67. Para isso a partir dos melhores blocos de ambas as lesões estudadas, três novos cortes foram feitos, para cada caso, em lâminas silanizadas.

A recuperação antigênica foi efetuada em panela a vapor.

Os anticorpos primários específicos CEA monoclonal anti-humano (clone A5B7, cód. M 773, DAKOPATTS, Carpinteria, USA), p53 monoclonal anti-camundongo (DO-7, cód. M7001, DAKOPATTS, Carpinteria, USA) e Ki67 monoclonal anti-camundongo (clone KiS5, cód. M 7187, DAKOPATTS, Carpinteria, USA), foram utilizados nas concentrações de 1/20, 1/100 e 1/50, respectivamente. Usamos ainda o amplificador de reação Sistema Envision, polímero marcado com peroxidase (cód. K 1491, DAKOPATTS, Carpinteria, USA), que consiste em suporte de dextran com anticorpo secundário e molécula enzimática conjugados.

***Procedimento laboratorial para a aplicação da técnica imunoistoquímica:***

- Desparafinização:

Lâminas em estufa a 110° C por uma hora;

lavagem das lâminas em Xilol I a 110° C;

lavagem em Xilol II e III em temperatura ambiente;

lavagem em Álcool absoluto I, II, III em temperatura ambiente;

lavagem em água corrente;

lavagem das lâminas em água destilada.

- Bloqueio da Peroxidase endógena com:

3 banhos em H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 10% com duração de 5 minutos cada;

lavagem das lâminas em água corrente;

lavagem em água destilada.

- Recuperação antigênica (desnaturação de proteínas para a exibição ou exposição de antígenos): permanência das lâminas em Tampão Citrato 10nM pH 6,0, em panela elétrica a vapor por 30 minutos a 95° C. Findo o tempo, esperar esfriar por 15 minutos.

Lavagem das lâminas em água destilada.

Imersão das lâminas em tampão fosfato (PBS)

- Aplicação do Anticorpo primário específico:

Depois de enxugar o PBS da lâmina com papel filtro, gotear o anticorpo (Ac) primário com pipeta sobre os cortes histológicos.

Incubação em câmara úmida por 30 minutos a 37° C.

Permanência dos cortes histológicos com anticorpo primário em refrigerador “*overnight*”.

Retirada das lâminas da incubação com Ac primário;

3 lavagens em PBS à temperatura ambiente, em agitador, com duração de 5 minutos para cada lavagem.

- Aplicação do Anticorpo secundário:

Depois de enxugar o PBS das lâminas com papel filtro, gotear o amplificador de reação (Envision) sobre os cortes histológicos.

Incubação do anticorpo secundário por 1 hora em estufa a 37° C ;

imersão das lâminas em PBS.

- Revelação:

Retirada das lâminas da imersão em PBS;

imersão das lâminas na solução:

- Diaminobenzidina (DAB) 60 mg
- PBS aquecido a 37°C 100 ml
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30% 500 µl
- Dimetilsulfóxido (DMSO) 1ml

Permanência nessa solução durante cinco minutos em estufa a 37° C, quando haverá a precipitação da DAB com a coloração castanha.

Lavar as lâminas em água corrente; depois em água destilada.

- Contracorar os cortes histológicos com Hematoxilina de Mayer por 30 a 60 segundos, de acordo com sua concentração.

Lavar as lâminas em água corrente.

Passar por alguns segundos em água amoniacal.

Lavar as lâminas em água corrente e depois em água destilada.

- Desidratação :

Lavagem em Álcool absoluto I, II e III em temperatura ambiente.

Lavagem das lâminas em xilol I, II e III em temperatura ambiente.

Montagem das lâminas em Resina Entelan <sup>TM</sup>

Para todas as reações foram feitos controles positivos e negativos.

Como controle positivo foram usados:

do p53: Carcinoma ductal infiltrante da mama

do CEA: Adenocarcinoma do colon

do KiS5: Centro germinativo de gânglio linfático.

- Leitura e interpretação das reações:

Foi realizada segundo os seguintes critérios da literatura (SEIDAL, BALATON, BATTIFORA, 2001):

- p53 (KOHLENER et al., 1996; CINA et al, 1997):

A reação foi considerada positiva quando a expressão do anticorpo se traduziu pelo núcleo corado em mais de 10% das células, independente da intensidade.

- Ki67(KiS5) (CINA et al. , 1997):

A reação foi considerada positiva quando a expressão do anticorpo se traduziu pelo núcleo corado: reatividade insignificante quando menos de 5% dos núcleos foram corados; baixa reatividade quando de 5% a 10% dos núcleos foram corados; moderada reatividade quando 11% a 40% dos núcleos foram corados; alta reatividade quando o índice de coloração nuclear excedeu 40%.

Nos casos positivos para o p53 e o Ki67, foram avaliados 2 campos de 100 células, quando as dimensões da lesão permitiram.

CEA (CINA et al. , 1997):

Selecionada a área onde se localizava a lesão, a reação, que se expressa no citoplasma, foi considerada positiva quando este mostrou-se corado tanto focal quanto difusamente.

#### ***Levantamento dos dados clínicos:***

Através do levantamento dos prontuários, avaliamos as seguintes características clínicas das pacientes com HMG e Adenocarcinoma cervical: idade, paridade, uso de anticoncepcionais orais (ACO), outras formas de hormonioterapia, presença de gravidez na vigência de tratamento de lesão cervical e resultados de exames citológicos. Estes dados foram digitados em tabela apresentada no apêndice.

#### **Método estatístico:**

Optamos por uma análise descritiva dos dados encontrados.



***RESULTADOS***

## Hiperplasia Microglandular da Endocérvice (HMG)

### *Freqüência da HMG em material de conização*

A avaliação das 223 peças de conização mostrou HMG em 35 casos, o que indica uma freqüência de 15,69% da lesão neste tipo de material. O diagnóstico de HMG esteve associado a vários outros diagnósticos principais, relacionados principalmente aos motivos da conização, ou seja, às neoplasias intraepiteliais (NIC).

Os outros 15 casos estudados de HMG foram obtidos através de biópsias do colo uterino ou histerectomias, onde a lesão estava bem representada. Os principais diagnósticos associados à HMG estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Diagnósticos anátomo-patológicos principais associados à HMG

<b>diagnósticos</b>	<b>n°</b>
NIC	29
Ca microinvasivo	6
Adenocarcinoma	1
HMG	6
pólipo endocervical	3
cervicite crônica	1
leiomioma	3
condiloma plano viral	1
Total	50

HMG: Hiperplasia Microglandular;

Ca: carcinoma

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

### *Freqüência dos tipos histológicos de HMG:*

Em cada caso o tipo predominante foi o assinalado. Assim 32 casos (64%) eram do tipo glandular, 8 (16%) do tipo trabecular, 10 (20%) do tipo reticular; nenhum (0%) do tipo sólido. Alguns casos mostraram concomitância de dois e raramente três tipos de HMG, particularmente nos multifocais, com o predomínio de um deles.

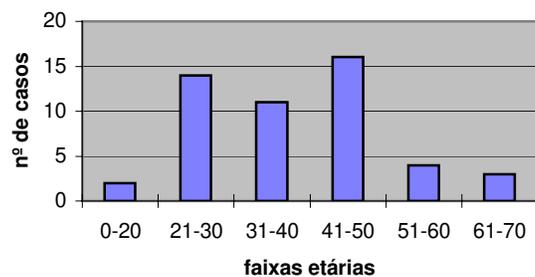
***Características clínicas:***

*Faixa Etária*

A faixa etária das pacientes portadoras de HMG variou de 16 a 69 anos, com média de idade de 38,34 anos (Tabela 2; Fig. 5).

**Tabela 2:** Distribuição da HMG nas faixas etárias

Faixas etárias	nº de casos
0-20	2
21-30	14
31-40	11
41-50	16
51-60	4
61-70	3
<b>Total</b>	<b>50</b>



**Fig. 5:** Distribuição da HMG nas faixas etárias

### *Perfil obstétrico*

A paridade das pacientes variou de 0 a 12 filhos, com média de 3,4 filhos. A média de idade do último parto foi de 26,6 anos. Cinco pacientes eram nuligestas.

### *Métodos Anticoncepcionais e História hormonal*

O método de anticoncepção mais usado entre as pacientes portadoras de HMG foi o ACO (18 = 36%), seguido da laqueadura (5 casos=10%), DIU (3 casos = 6%), condom (3 casos= 6%). Onze pacientes (22%) não usavam nenhum método de anticoncepção .

Cinco pacientes relataram hormonioterapia: três (12%) com progestágenos e dois casos (4%) em terapia de reposição hormonal (TRH).

Como eventos hormonais fisiológicos foram encontrados 2 (4%) pacientes gestantes, e 3 (6%) histórias de parto recente.

A concomitância da HMG e o evento hormonal endógeno ou exógeno ocorreu em 28 dos 50 casos (56%): 2 pacientes grávidas, 3 com história de parto recente, 3 sob efeito de hormonioterapia de finalidade não contraceptiva com progestágenos, duas em TRH e 18 em uso de ACO (Tabela 3).

**Tabela 3:** Métodos anticoncepcionais (MAC) e perfil hormonal da HMG

MAC	nº	estados hormonais fisiológicos	nº	Hormonioterapia	nº
ACO	18	gravidez	2	Progestágenos injetáveis	3
Laqueadura	5	parto recente	3	TRH	2
DIU	3				
Condom	3				
Nenhum MAC	11				
<b>Total</b>	<b>40</b>		<b>5</b>		<b>5</b>

DIU: dispositivo intra-uterino; TRH: terapia de reposição hormonal; ACO: anticoncepcional oral

### ***Diagnóstico Colpocitológico dos casos de HMG***

Na revisão dos prontuários das pacientes, observamos que os exames citopatológicos do colo uterino, que precederam os exames anátomo-patológicos, apresentaram uma grande variedade de diagnósticos, com predomínio das NICs. Oito (16%) dos cinquenta exames citológicos, mostraram lesões em epitélio glandular (Tabela 4).

**Tabela 4:** Diagnósticos citológicos prévios associados à HMG

<b>diagnósticos citológicos</b>	<b>nº</b>
NIC	32
Ca invasivo	2
Adenocarcinoma	1
Adenocarcinoma + CIS	1
AIS + Ca invasivo	1
NIC + AGUS	2
AGUS	1
AGUS+ ASCUS	2
Atipia colócítica	1
ASCUS	1
Inflamatório	4
sem exame citológico	2
<b>Total</b>	<b>50</b>

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

Ca : Carcinoma; CIS: Carcinoma In Situ

AIS : Adenocarcinoma In Situ

AGUS : Atipias Glandulares de Significado Indeterminado

ASCUS : Atipias em Epitélio Escamoso de Significado Indeterminado

## ***HPV***

Foram descritas alterações citoarquiteturais compatíveis com infecção pelo HPV no epitélio escamoso em 24 casos (48%). Todos esses casos estavam relacionados à NIC com exceção de um caso onde a lesão principal era condiloma plano viral.

## ***Imunoistoquímica***

O estudo imunoistoquímico dos 50 casos de HMG mostrou negatividade para o p53 e CEA. O Ki-67 (KiS5) mostrou baixa positividade (5 a 10% das células) em 5 casos ou 10% (Fig. 7).

## **Adenocarcinoma Cervical**

### ***Tipos Histológicos***

Foram selecionados 50 adenocarcinomas do colo uterino e classificados segundo os seguintes tipos histológicos e grau de diferenciação predominante (Tabela 5).

**Tabela 5:** Distribuição dos tipos histológicos do Adenocarcinoma do colo uterino

<b>Tipo histológico</b>	<b>nº de casos</b>	<b>%</b>
Adenocarcinoma mucoso bem diferenciado	15	30%
Adenocarcinoma mucoso moderadamente diferenciado	15	30%
Adenocarcinoma mucoso pouco diferenciado	3	6%
Adenocarcinoma mucoso tipo intestinal	1	2%
Adenocarcinoma endométróide	2	4%
Adenocarcinoma viloglandular	1	2%
Adenocarcinoma de células claras	2	4%
Adenocarcinoma de células em anel de sinete	2	4%
Adenocarcinoma seroso papilífero	1	2%
Carcinoma adenoescamoso	8	16%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Nos 50 casos estudados, a maior porcentagem (60%), foi representada pelo tipo mucoso endocervical, com 15 casos bem diferenciados e 15 casos moderadamente diferenciados, seguida do carcinoma adenoescamoso, com 8 casos (16%).

### ***Características clínicas:***

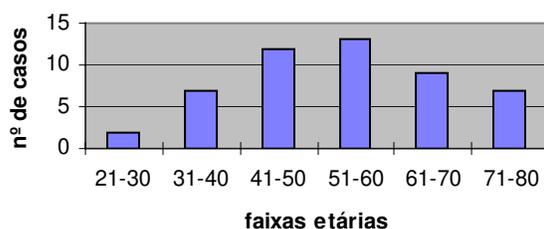
Dos 50 casos estudados, conseguimos avaliar os prontuários de apenas 44 pacientes, por problemas de recuperação de dados do arquivo.

#### ***Faixa Etária***

A faixa etária das pacientes portadoras de Adenocarcinoma variou de 26 a 79 anos, com média de idade de 52,66 anos. A distribuição das pacientes segundo a faixa etária está representada na Tabela 6 e na Figura 6.

**Tabela 6:** Distribuição do Adenocarcinoma cervical nas faixas etárias

<b>Faixas etárias</b>	<b>nº</b>
21-30	2
31-40	7
41-50	13
51-60	12
61-70	9
71-80	7
<b>Total</b>	<b>50</b>



**Fig. 6:** Distribuição do adenocarcinoma nas faixas etárias

### *Perfil obstétrico*

A paridade das pacientes variou de 0 a 14 filhos, com média de 4,4 filhos. A média de idade do último parto foi de 31,4 anos.

### *Métodos Anticoncepcionais e perfil hormonal (Tabela7)*

O método de anticoncepção mais usado entre as pacientes portadoras de adenocarcinoma foi a laqueadura (13 casos=29,54%), seguido do ACO (5 casos=11,36%) e DIU (2 casos = 4,54 %). Vinte e uma pacientes (47,72%) não usavam nenhum método de anticoncepção. Uma paciente relatou o uso de gel espermicida. Duas (4,54%) pacientes eram gestantes.

**Tabela 7:** Métodos anticoncepcionais e perfil hormonal dos casos do Adenocarcinoma cervical

MAC	nº	Eventos hormonais	nº
Laqueadura	13	Gravidez	2
ACO	5		
DIU	2		
gel espermicida	1		
Nenhum MAC	21		
<b>Total</b>	<b>42</b>		<b>2</b>

ACO: Anticoncepcional Oral

DIU : Dispositivo Intra-Uterino

MAC: Método Anticoncepcional

### *Colpocitologia oncótica*

O registro dos exames citológicos realizados em serviços públicos de prevenção de câncer ginecológico, nas pacientes portadoras de adenocarcinoma, que antecederam o exame anátomo-patológico, mostraram os resultados demonstrados na tabela abaixo (Tabela 8).

Os exames citológicos mostraram uma grande variedade de diagnósticos, com predomínio do adenocarcinoma, que ocorreu em 12 dos 44 casos (27,27%) onde os prontuários foram avaliados. Em 8 casos (18,18%) não havia exames colpocitológicos; estas pacientes foram encaminhadas ao Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) com diagnóstico anátomo-patológico por biópsia das lesões constatadas em exame ginecológico.

**Tabela 8:** Exame colpocitológico prévio dos casos de Adenocarcinoma cervical

Diagnóstico citológico	nº de casos
Adenocarcinoma	12
Carcinoma invasivo	3
NIC	6
Adenocarcinoma in situ	2
ASCUS	5
AGUS	4
Inflamatório	3
Hemorragia	1
Ausência de citologia	8
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>

## *HPV*

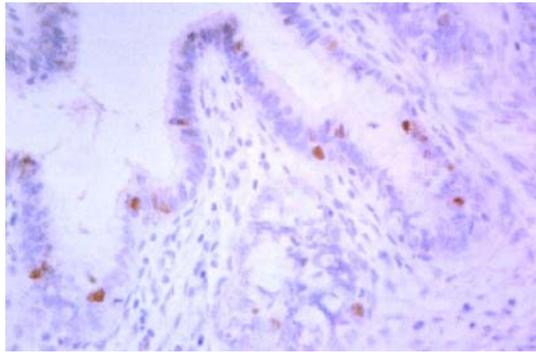
Houve, na amostra estudada, apenas um registro de alteração citoarquitetural em epitélio escamoso compatível com infecção pelo HPV.

## *Imunoistoquímica (Tabela 9)*

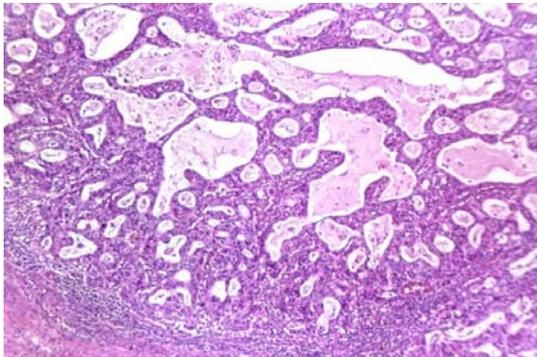
O estudo imunoistoquímico realizado em 50 casos do Adenocarcinoma cervical (Fig. 8) com os marcadores Ki67, CEA e p53 mostrou positividade em 40 casos (80%) (Fig. 9), 31 (62%) (Fig. 10 e Fig. 11) e 5(10%) (Fig. 12 e Fig 13) respectivamente. É digno de registro a positividade simultânea do Ki67 e do CEA em 23 (46%) casos.

**Tabela 9: Imunoistoquímica dos 50 casos de adenocarcinoma cervical**

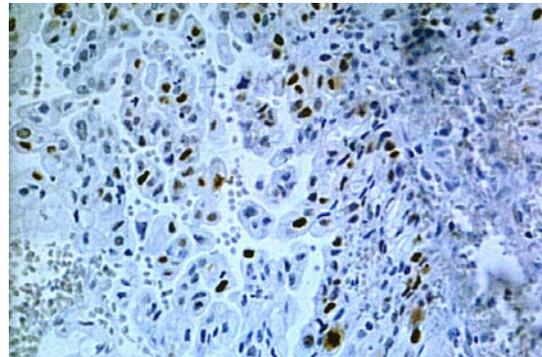
Marcadores	Casos positivos	%
Ki67	40	80%
CEA	31	62%
p53	05	10%
CEA e Ki-67	23	46%



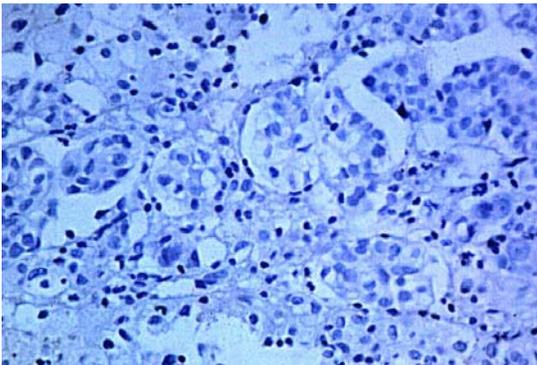
**Fig.7:** HMG: positividade focal ao Ki67



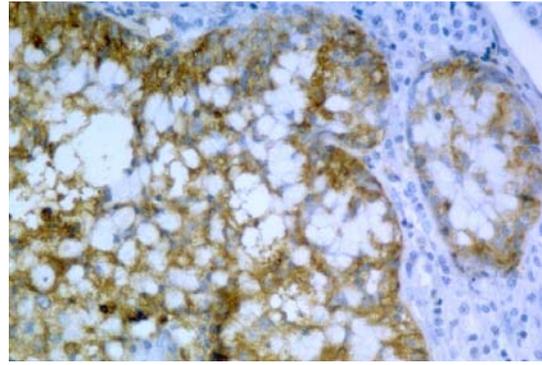
**Fig. 8:** Adenocarcinoma semelhante à HMG



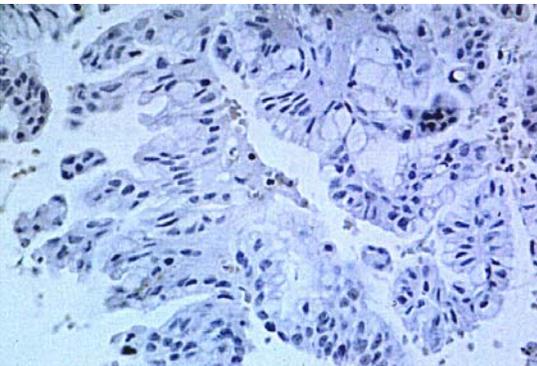
**Fig. 9:** Adenocarcinoma: Ki-67 positivo



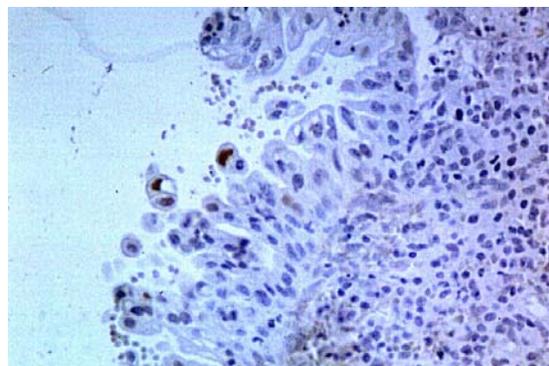
**Fig. 10:** Adenocarcinoma: CEA negativo



**Fig. 11:** Adenocarcinoma: CEA positivo



**Fig. 12:** Adenocarcinoma: p53 negativo



**Fig. 13:** Adenocarcinoma: p53 positivo focal



*DISCUSSÃO*

### *Faixa etária*

A média de idade das portadoras de HMG foi de 38,34 anos, com maior frequência em mulheres jovens, estando o maior número de pacientes nas faixas dos 21 aos 50 anos (82%). A lesão também esteve presente em sete mulheres acima de 50 anos. Nossos dados de HMG estão de acordo com a literatura, onde a média etária, relatada para a HMG, é de 25 anos nas primeiras publicações (TAYLOR et al. 1967) e 37 anos em publicações posteriores (KYRIAKOS et al. 1968; GOVAN et al., 1969 ; DANIELE et al. 1993).

A amostra de casos de adenocarcinoma cervical pesquisada, revelou maior incidência localizada na quinta e sexta décadas de vida, com média de 52,6 anos. A literatura médica atual, aponta tendência de aumento de incidência do adenocarcinoma cervical em mulheres jovens, entre a terceira e quarta décadas da vida e incidência estável nas faixas etárias maiores.

Nesta amostra, nove pacientes, entre a terceira e quarta décadas de vida, representaram 20,4% dos casos.

Esta média de idade mais avançada para os adenocarcinomas, poderia estar relacionada à falta de detecção das lesões precursoras, tanto pela não execução do exame citológico periódico, como também pela maior dificuldade de sua interpretação.

Vemos que há uma grande diferença da média de idade do diagnóstico da HMG e do Adenocarcinoma cervical, o que pode ser utilizado para o diagnóstico diferencial das lesões de HMG que se confundem com o adenocarcinoma.

### *Paridade*

As amostras da HMG e de adenocarcinoma cervical utilizadas neste trabalho, estão constituídas por um grande número de múltiparas (paridade acima de 2). A paridade das pacientes portadoras de HMG variou de 0 a 12 filhos, com média de 3,4 filhos. Cinco pacientes eram nuligestas e a média de idade do último parto foi de 26,6 anos. A

multiparidade encontrada nesta casuística de HMG, é compatível com a relação do efeito hormonal fisiológico da gravidez sobre o colo uterino, determinante de alterações morfológicas, que incluem a HMG, o que é apontado desde os primeiros trabalhos da literatura (TAYLOR et al., 1967; GRAHAM et al., 1967; GOVAN et al., 1969).

O grupo de portadoras de adenocarcinoma cervical mostrou paridade média de 4,4 filhos (variação de 0 a 14 filhos), semelhante aos dados da literatura consultada (GALLUP et al, 1977; PATER et al., 1990) que referem paridade média acima de 3 filhos nos casos de adenocarcinoma cervical. A média de idade do último parto, neste grupo, foi de 31,4 anos. Nesta amostra havia quatro nuligestas. Assim do ponto de vista da paridade, os dois grupos estudados são muito semelhantes.

#### *Métodos Anticoncepcionais (MAC) e perfil hormonal*

Na HMG, a associação de eventos hormonais endógenos ou exógenos, ocorreu em 56% dos casos. Tanto a relação dos efeitos hormonais fisiológicos, como os efeitos iatrogênicos das terapias hormonais com finalidade contraceptiva ou terapêutica estão assinaladas desde os primeiros trabalhos a respeito da HMG.

Sabe-se que sob a ação hormonal estrogênica, a mucosa do colo uterino responde com proliferação de células colunares endocervicais, fluidez aquosa do muco, redução do volume das células epiteliais (GORODESKI, 1998). A estimulação progestínica faz proliferar o epitélio escamoso e aumenta a consistência do muco, tornando-o espesso. A manutenção das modificações histológicas do colo uterino induzidas pela progesterona, parecem não depender da continuidade do uso desse hormônio, ou seja, permanecem as alterações por longos períodos, mesmo após a sua retirada. (NICHOLS & FIDLER, 1971).

Nas décadas de 60 e 70 a incidência de HMG associada ao uso de ACO ou outras formas de terapia hormonal e gravidez alcançavam índices superiores a 90% (TAYLOR et al., 1967; KYRIAKOS et al. 1968; ROBBOY, 1977).

Os primeiros ACOs tinham doses muito altas de esteróides, o que foi sendo modificado pela indústria farmacêutica no decorrer de mais de 40 anos, desde o seu surgimento. As modificações químicas destas substâncias permitiram reduzir drasticamente a quantidade de gestágenos usados. As pílulas anticoncepcionais mais recentes tem na sua composição química, um décimo da dose de estrógeno e cento e cinquenta vezes menos progestágenos quando comparadas à primeira pílula.

Pela literatura mais recente, nos casos de HMG há redução na concomitância do uso de ACOs (CHUMAS et al. 1985).

DANIELE et al., em trabalho de 1993, descreve 28 casos de HMG das quais 11 (39,28%) são usuárias de ACO e 5 (17,85%) gestantes, com total de 57,13% das pacientes sob ação de eventos hormonais endógenos ou exógenos. Seus dados são muito semelhantes aos nossos resultados.

Alguns autores contestam a relação entre a HMG e uso de ACO: GREELEY et al. em 1995, concluíram não haver relação estatisticamente significante entre a HMG e exposição aos progestágenos, encontrando em 38 casos de HMG, 57,9% associados ao uso de ACO e 47,4% constituído por usuárias de ACO, sem HMG, que ele chama de grupo-controle.

Os nossos dados se assemelham às porcentagens relatadas nas publicações mais recentes. A redução do número casos de HMG relacionados ao uso de ACO, na literatura mais recente, pode ser atribuída à modificação dos esteróides e redução considerável da dosagem hormonal na composição dos hormônios atualmente utilizada.

A associação da HMG com o uso de hormonioterapia ou gestação, apesar de grande na nossa amostra (56%), não comprova a sua ação da patogênese da lesão em todos os casos.

Interrogamos se os efeitos das terapêuticas hormonais ou também de gestações prévias, não poderiam ser mais duradouros, o que poderia explicar a existência de HMG em pacientes não submetidas recentemente aos efeitos hormonais endógenos ou exógenos, por ocasião do exame anátomo-patológico. É digno de registro que entre as 5 pacientes nuligestas portadoras de HMG, só uma não estava submetida a efeito hormonal exógeno.

A esse respeito em 1971, NICHOLS e FIDLER, em trabalho de levantamento da HMG em 128 peças de conização do colo uterino afirmam que a HMG seria o resultado de estimulação progestínica sobre a mucosa endocervical, e que a persistência da lesão após a interrupção da terapia, observada em cinco casos da sua amostra, indicava que a estimulação progestínica é necessária para a indução da modificação, mas não para a sua manutenção.

Na nossa amostra de adenocarcinoma cervical foi encontrado baixo índice de uso de métodos anticoncepcionais (MAC), com 47,72% não referindo uso de MAC, o que é compatível com a alta taxa de paridade encontrada. Estudos recentes têm apontado para as pacientes usuárias de ACO e portadoras de adenocarcinoma cervical, procurando uma possível relação com efeitos hormonais iatrogênicos isolados ou associados ao HPV na gênese do adenocarcinoma cervical (DALLENBACH et al., 1984; LA VECCHIA, 1994; WHO, 1995; ANDERSSON et al., 2001). Neste nosso trabalho, a associação do adenocarcinoma cervical e uso de ACO ou hormonioterapia não ocorreu. O número de pacientes sob influência hormonal exógena foi baixo (11,36% fizeram uso de ACO), o que também parece estar justificado pela faixa etária desta amostragem, onde a maioria das pacientes está além do climatério.

### *Colpocitologia oncótica*

Nos casos de HMG a colpocitologia foi eficiente na detecção das NIC, que constituíram a maioria dos diagnósticos (32 casos = 64%). Não havendo parâmetros específicos, a HMG não é um diagnóstico citológico de certeza e, os achados sugestivos de HMG podem ser diagnosticados como AGUS (células epiteliais glandulares atípicas de significado indeterminado, de natureza não neoplásica).

Nesta casuística, encontramos 16% de diagnósticos citológicos de lesões em epitélio glandular, associados ao diagnóstico histológico de HMG. No grupo de adenocarcinoma cervical, apenas 12 dos resultados (27,27%) eram indicadores da presença de adenocarcinoma e 3 casos tinham o diagnóstico genérico de carcinoma invasivo (6,81%).

Há concordância entre os resultados apontados nos exames colpocitológicos desta amostragem com a literatura: a colpocitologia oncótica é pouco eficiente para a detecção precoce do adenocarcinoma cervical (SASIENE et al., 2001).

Em oito casos (18,18%) deste trabalho, o exame colpocitológico prévio não estava presente no prontuário; essas pacientes, quando procuraram o atendimento ginecológico, já apresentavam lesões macroscopicamente denunciadoras de neoplasia invasiva, sendo submetidas à biópsia para a caracterização diagnóstica.

### *HPV*

A amostragem de HMG estudada, onde a média de idade foi de 38,34 anos, mostrou associação de 48% de lesões em epitélio escamoso compatíveis com infecção pelo HPV, relacionadas às NIC e a um caso de condiloma viral.

A amostragem de adenocarcinoma cervical estudada, onde a média de idade foi de 52,6 anos, mostrou a existência de um único caso com de sinais morfológicos de alterações citoarquiteturais em epitélio escamoso nos exames citológico e anátomo-patológico que sugerissem infecção pelo HPV.

Trabalhos recentes sobre a carcinogênese do Adenocarcinoma cervical apontam o HPV como fator associado a essa neoplasia, cujos índices, embora mais baixos quando comparados ao carcinoma escamoso, (70% no adenocarcinoma X 94% no carcinoma escamoso) estão presentes, principalmente nas mulheres mais jovens (ANDERSSON et al., 2001).

A infecção pelo HPV é facilitada por um comportamento sexual, geralmente caracterizado pelo não uso dos métodos anticoncepcionais de barreira e/ou por relacionamento com múltiplos parceiros. Além disso a prevalência do HPV varia com a idade. Em mulheres com menos de 40 anos ANDERSSON et al. (2001) identificaram o HPV em 89%, enquanto em mulheres com mais de 60 anos o HPV estava presente em apenas 43%. Estes mesmos autores afirmam ainda que o adenocarcinoma que é HPV positivo, tem distribuição etária similar ao carcinoma escamoso cervical, enquanto a frequência do adenocarcinoma HPV negativo aumenta com a idade.

Entretanto, devemos ressaltar que neste estudo, os nossos dados são apenas descritivos, morfológicos e não foi objeto deste trabalho a pesquisa do antígeno viral do HPV nestas lesões.

### *Morfologia*

A HMG é geralmente lesão de fácil caracterização morfológica, sendo o tipo glandular, sua forma morfológica clássica e também a mais freqüente nesta amostra. O tipo sólido, que oferece maior dificuldade diagnóstica é o menos freqüente, e esteve ausente nesta casuística.

A HMG é achado incidental, constituindo-se raramente em diagnóstico principal. Esteve associada a outras lesões em 88,8% dos casos desta amostragem, em material de biópsia cervical, conização e hysterectomia.

A frequência de 15,69% de HMG nas peças de conização, demonstra como a lesão é comum e concorda com os dados de WELLS & BROWN (1986), que a encontram em até 27% das peças de conização ou hysterectomia. Os aspectos histológicos característicos a diferenciam do adenocarcinoma, principalmente pela falta ou raras mitoses ou atipia celular.

O adenocarcinoma do tipo mucoso endocervical, foi o mais freqüente, representado por 15 casos bem diferenciados e 15 moderadamente diferenciados, sendo este resultado concordante com a literatura (GALLUP & ABELL, 1977; WRIGHT, FERENCZY, KURMAN, 2002). Sua estrutura histológica imita o epitélio glandular endocervical, contendo freqüentes figuras de mitose, estratificação de núcleos, com polimorfismo celular, que o distingue das lesões glandulares não neoplásicas do colo uterino, como a HMG. A invasão também é dado decisivo no diagnóstico.

Os tipos bem diferenciados, como o adenocarcinoma viloglandular, com poucas atipias e raras mitoses, são de difícil diagnóstico, principalmente em material de biópsia.

Apesar de menos comum, devemos lembrar que em material de curetagem uterina podemos também encontrar o adenocarcinoma mucoso bem diferenciado do endométrio que se assemelha à HMG (ZALOUDEK, 1997). A idade da paciente é dado muito importante para o diferencial, pois a maioria dos carcinomas do corpo uterino ocorre em pacientes idosas. Além disso, o tipo de material enviado, correspondente à curetagem em 2 tempos (colo e corpo uterino), geralmente auxilia no diagnóstico diferencial. As reações imunoistoquímicas podem ser muito úteis na diferenciação, pois o adenocarcinoma endometrial geralmente expressa a vimentina (DABBS, 2002).

#### *Estudo imunoistoquímico*

Na amostra de HMG o estudo imunoistoquímico mostrou negatividade para CEA em todos os casos estudados, indicando ausência de diferenciação para neoplasia epitelial maligna e negatividade para o p53 em todos os casos, com significado de ausência de mutação, deleção ou estabilização da proteína p53.

O Ki67 foi positivo fraco (5 a 10% de núcleos corados) em 5 casos (10%), fato interpretado como baixo índice de proliferação da lesão, não relacionado a crescimento neoplásico rápido e independente. A fraca positividade do Ki67, (5-10%), é um aspecto que pode ser encontrado na mucosa cervical normal e em lesões glandulares não neoplásicas (CINA et al. , 1997). Índices de positividade moderados e altos para o Ki67, são descritos nas lesões neoplásicas do colo uterino (CINA et al. 1997; KEATING, INCE, CRUM, 2001).

O diferencial nos casos mais difíceis pode ser feito com o uso concomitante do CEA, que é negativo no citoplasma da mucosa endocervical normal e das lesões glandulares não neoplásicas do colo uterino (CINA et al. 1997).

Eventualmente, a metaplasia escamosa imatura e células de reserva do colo uterino podem mostrar positividade focal para o CEA em lesões benignas: nesses casos o uso do Ki67, que resultará negativo ou positivo fraco, é o auxiliar no diagnóstico diferencial (CINA et al. , 1997).

Nos nossos casos de adenocarcinoma, o baixo índice de positividade para o p53 (10%), foi interpretado como ausência de acúmulo da proteína p53 em decorrência de mutações, deleções ou estabilização da proteína p53. A esse respeito HOLM et al. (1993), afirmam que nos adenocarcinomas do colo uterino a expressividade do p53 costuma ser mais baixa quando comparada à expressão encontrada no carcinoma escamoso invasivo, o que também é observado com a expressão do p53 nos tumores de pulmão, mais associada a carcinomas escamosos do que aos adenocarcinomas (DABBS, 2002).

Quanto ao comportamento do adenocarcinoma cervical frente ao Ki67 e ao CEA, a positividade dos marcadores (80% e 62% respectivamente), foi interpretada respectivamente como: alto índice de proliferação e crescimento da lesão e diferenciação epitelial para neoplasia maligna. O Ki67 mostrou nos casos positivos, índices de expressão moderado e alto (maior do que 10%).

Vimos que o CEA foi positivo em 62% dos adenocarcinomas, ou seja, há uma grande quantidade de casos em que o CEA não se expressa. Assim, quando o CEA é positivo, é de muita ajuda no diagnóstico diferencial com a HMG. Porém, se for negativo, há maior chance de ser uma lesão benigna, embora o diagnóstico de adenocarcinoma ainda não possa ser afastado.

Por outro lado, houve concomitância de positividade do CEA e Ki67 em 46% dos adenocarcinomas. Corroboram com o resultado encontrado, os trabalhos de CINA (1997) e KEATING, INCE, CRUM (2001) que apontam os dois marcadores em uso concomitante, como indicadores de malignidade, na diferenciação do adenocarcinoma cervical com as lesões mimetizadoras que com ele se confundem. CINA (1999) preconiza no diagnóstico diferencial do adenocarcinoma cervical com outras lesões glandulares não neoplásicas do colo uterino, o uso concomitante do CEA e Ki67: a positividade do Ki67 com índice de coloração de grau moderado a alto (maior do que 10%) e CEA positivo é aspecto de malignidade; se CEA for negativo, um alto índice de Ki67 é virtualmente diagnóstico de malignidade.

O desempenho dos marcadores CEA (62 %) e Ki67 (80%) que usados em concomitância revelaram positividade de 46%, apontam, neste trabalho, maior eficiência na definição de malignidade, quando comparados ao uso do p53, tendo em vista o baixo índice de positividade apresentado por este último.

Quanto aos resultados apresentados no estudo imunoistoquímico, é importante ressaltar que o tamanho da nossa amostragem (50 casos) é maior do que a de várias séries encontradas na literatura.

Na Tabela 10 fazemos uma listagem de trabalhos encontrados, que estudam nos adenocarcinomas do colo uterino os mesmos marcadores, isolados ou em conjunto, em reduzido número de casos, o que explica a grande variedade de expressão encontrada. Valores para o CEA variam de 55 a 100%; para o p53 de 2 a 69%, e para o Ki67, de 60 a 80%. A maior expressão do p53 foi encontrada na série de MC CLUGGAGE et al.(1997) em 69%, porém este índice não é confirmado pela maioria dos autores.

Nossos resultados concordam com os valores apresentados por HUNT et al. (1996) e HOLM et al. (1993) e depreendemos que a expressão do p53 não é eficiente para o diagnóstico de adenocarcinoma cervical.

**Tabela 10:** Imunoistoquímica do Adenocarcinoma cervical na literatura médica

Referência	Adenocarcinom a cervical (n)	CEA +	p53 +	Ki-67 +	Observações
Cina	7	5	3	7	CEA policolnal
Hunt CR	35		5 (14%)		
Holm R	36		2 (6%)		
Bosari S	1		1		
Leteurtré	3			60%	
McCluggage	33		23 (69%)		
Speers	14	9 (64%)			
Van Hoven	10			80	8 AIS e 2 Adenoca
Wells		“alta”			Trabalho de revisão
Steeper	6	6 (100%)			
Kudo R	20	11 (55%)			CEA policolnal
Yoon HK	19		31,6%		14 Adenoca e 5 AIS

AIS: adenocarcinoma in situ; Adenoca: adenocarcinoma



*CONCLUSÕES*

Frente aos dois grupos estudados nesta amostra, podemos concluir que:

- 1) A HMG é achado freqüente no material de conização e o tipo histológico glandular é o mais comum..
- 2) A HMG foi encontrada em pacientes sob efeitos hormonais atuais endógenos ou exógenos em mais da metade dos casos estudados, o que embora não comprove a ação hormonal na patogênese da lesão, indica uma alta associação. Os adenocarcinomas estudados não estiveram associados ao uso de hormonioterapia.
- 3) A HMG apresenta um perfil imunoistoquímico característico: marcadores CEA e p53 não mostram reatividade e o Ki67 é fracamente positivo em pequeno número de casos.
- 4) As duas lesões estudadas diferiram do ponto de vista do grupo etário, predominando o adenocarcinoma nas pacientes com mais de 50 anos (média de 52 anos) e a HMG nas mais jovens (média de 38 anos).
- 5) O p53 não é um bom marcador para o diagnóstico de Adenocarcinoma cervical.
- 6) Apesar do diagnóstico diferencial entre HMG e adenocarcinoma cervical ser geralmente fácil, feito apenas com os critérios morfológicos, a co-expressão dos marcadores CEA e Ki67 no adenocarcinoma pode auxiliar nos casos mais problemáticos



*REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS*

- ALFSEN, GC; THORESEN, SO; KRISTENSEN, GB; SKOVLUND, E; ABELER, VM. - Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveal increasing incidences rates of endometrioid tumors in all age groups. **Cancer**, **89** (6):1291-1299, 2000.
- ANDERSSON, S; RYLANDER, E; LARSSON, B; STRAND, A; SILFVERSVARD, C; WILANDER, E. - The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. **Euro. J. Cancer**, **37**:246-250, 2001.
- AMIN-HANJANI, S; PAULSON, J; HENIEN, S; HANJANI, P - Mesonephric rest hyperplasia. A potential diagnostic pitfall. **Arch Pathol Lab Med**, **115** (10):1059-61,1991.
- AYROUD, Y; GELFAND, MM; FERENCZY, A - Florid mesonephric hyperplasia of the cervix: a report of a case with review of the literature. **Int J Gynecol Pathol**, **4** (3):245-54, 1985.
- BABKOWSKI, RC; WILBUR, DC; RUTKOWSKI, MA; FACIK, MS; BONFIGLIO, TA. The effects of endocervical canal topography, tubal metaplasia, and high canal sampling on the cytologic presentation of nonneoplastic endocervical cells. **Am J Clin Pathol**, **105** (4):403-10, 1996.
- BARNES, DM; HARUBY, AM; GILLET, CE; MOHAMED, S et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cells of a cancer family patient. **Lancet**, **340** (8814): 259-63, 1992.
- BARTEK, J; JIRINA, B; LUKAS, J; STAKOVA, Z; VOJTESEK, B; LANA, DP. - Immunohistochemical analysis of the p53 oncoprotein on paraffin sections using a series of novel monoclonal antibodies. **J Pathol**, **169**:27-34, 1993.
- BENDA, JA; PLATZ, CE; BUSHBAUM, H; LIFSHITZ, S. Mucin production in defining mixed carcinoma of the uterine cervix: a clinical pathologic study. **Int J Gynecol Pathol**, **4** (4): 314-27, 1985.
- BENOIT, JL & KINI, SR. - "Arias-Stella reaction-like" changes in endocervical glandular epithelium in cervical smears during pregnancy and postpartum states--a potential diagnostic pitfall. **Diagn Cytopathol**, **14** (4):349-55, 1996.

- BHAN, AK. - Diagnostic strategies based on differentiation antigens. In Colvin, RB, Bhan AK; McCluskey, RT editors. **Diagnostic Immunopathology** 2nd ed., New York, Raven Press Ltda (chapter 26), pp 455-478, 1995.
- BOSARI, S; RONCALLI, M; VIALE, G; BOSSI, P; COGGI, G. - p53 immunoreactivity in inflammatory and neoplastic diseases of uterine cervix. **J Pathol**, **169** (4): 425-430, 1993.
- CHADLI-DEBBICHE, A; PHILIPPE, E; RITTER, J; BALDAUF, JJ; BADRE, L; BRETZ-GRENIER, MF; RIVASI, F. - Non-invasive lesions of the cervical glands. A proposal of a study of 431 conization specimens. **Arch Anat Cytol Pathol**, **45** (1):5, 1997.
- CHUMAS, JC; NELSON, B; MANN, W; CHALAS, E; KAPLAN, CG. - Microglandular hyperplasia of the uterine cervix. **Obstet & Gynecol**, **66** (3):406-409, 1985.
- CINA, SJ; RICHARDSON, MS; AUSTIN, RM; KURMAN, RJ. - Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen, carcinoembryonic antigen, and p53 in the differential diagnosis of glandular lesions of the cervix. **Mod Pathol**, **10** (3):176-80, 1997.
- CLEMENT, PB & YOUNG, RH. - Deep nabothian cysts of the uterine cervix. A possible source of confusion with minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum). **Int J Gynecol Pathol**, **8** (4):340-8, 1989.
- COLLEMAN, DV & EVANS, DMD. Metaplastic, hyperplastic and reactive changes in cervical epithelium. In Coleman, DV & Evans DMD. **Biopsy Pathology and cytology of the cervix**. 2nd ed. London: Arnold. pp 175-214, 1999.
- COLTON, FB. Steroids and "the pill" : early steroid research at Searle. **Steroids**, **57** (12): 624-30, 1992.
- DABBS, DJ. **Diagnostic Immunohistochemistry**. Churchill Livingstone, New York, 2002.
- DALLENBACH-HELLWEG, G. - Histopathology of functional and neoplastic changes in cervix and endometrium. **Verh Dtsch Ges Pathol**, **81**:240-4, 1997.

- DALLENBACH-HELLWEG, G. - On the origin and histological structure of adenocarcinoma of endocervix in women under 50 years age. **Path Res Pract**, **179**: 38-50, 1984.
- DANIELE, E; NUARA, R; MORELLO, V; NAGAR, C; TRALONGO, V; TOMASINO, RM. - Micro-glandular hyperplasia of the uterine cervix. Histo-cytopathological evaluation, differential diagnosis and review of literature. **Pathologica**, **85** (1100):607-35, 1993.
- DAYA, D & Young, RH - Florid deep glands of the uterine cervix. Another mimic of adenoma malignum. **Am J Clin Pathol**, **103** (5):614- 17, 1995.
- De MAY, RM. – The Pap smear. In: De May, RM. **The art & science of Citopathology**. Chicago: ASCP Press, 1995. pp 61- 205.
- DIMITRIKAKIS, C; KYMIONIS G; DIAKOMAMOLIS, E; PAPASPYROU, I et. al. The possible role of p53 and bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions. **Gynecol Oncol**, **77** (1): 129-36, 2000.
- FERRY, JA & SCULLY, RE. - Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. **Am J Surg Pathol**, **14** (12):1100-11, 1990.
- FERRINI, FS; ROSSI, MA; MOURÃO NETO, M; SOARES, FA. - Schirrous invasive ductal carcinoma of the breast overexpress p53 oncoprotein . **São Paulo Med J**; **119** (1):4-6, 2001.
- FOCCHI, J; RIBALTA, JCL; SILVA, IDCG. Câncer do colo do útero: importância, epidemiologia e fatores de risco. In HALBE, HW, ed. **Tratado de Ginecologia**, 3<sup>a</sup> ed, São Paulo, Editora Roca, 2000. pp 2120-2211.
- GALLUP, DG & ABEL, MR. - Invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. **Obstet & Gynecol.**, **49** (5): 586-603, 1977.
- GARZETTI, GG; CIAVATTINI, A; DE NICTOLIS, M; LUCARINI, G; GOTERJ, G; ROMANINI, C; BIAGINI, G. - MIB 1 immunostaining in cervical intraepithelial neoplasia: prognostic significance in mild and moderate lesions. **Gynecol Obstet Invest**, **42**(4):261-6, 1996.

- GORODESKI, GI – Estrogen increases the permeability of the human cervical epithelium by modulating celular deformability. **Am J Physiol**, **275** (3): 888-899, 1998.
- GOVAN, ADT; BLACK, WP; SHARP, JL. - Aberrant glandular polypi of the uterine cervix associated with contraceptive pills: Pathology and pathogenesis. **J Clin Pathol**, **22**: 84-89, 1969.
- GRAHAM, J; GRAHAM, R; HIRABAYASHI. - Reversible “ Cancer” and the contraceptive pill. **Obst & Gynecol**, **31**(2):190-192, 1968.
- GREELEY, C; SCHROEDER, S; SILVERBERG, SG. - Microglandular hyperplasia of the cervix: a true “pill” lesion? **Int J Gynecol Pathol**, **14**:50-54, 1995.
- HACHISUGA, T; MATSUO, N; IWASAKA, T; SUGIMORI, H; TSUNEOYOSHI, M. - Human papilloma virus and p53 overexpression in carcinomas of the uterine cervix, lower uterine segment and endometrium. **Pathology**, **28** (1):28-31, 1996.
- HAMMARSTROM, S. - The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. **Semin Cancer Biol**, **9** (2):67-81, 1999.
- HEIDEBRECHT, HJ; BUCK, F; HAAS, K; WACKER, HH; PARWARESCH, R. - Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yeld new data on the Ki-67 proteins. **Cell Prolif**, **29** ( 7):413-25, 1996.
- HELMERHORST, TJ; DIJKHUIZEN, GH; VELDHUIZEN, RW; STOLK, JG. - Microglandular hyperplasia -a complicating factor in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, **17**(1):53-9, 1984.
- HELLAND, A; HOLM, R; KRISTENSEN, G; KAERIN, J; KARLSEN, F; TROPE, C; NESLAND, JM; BORRENSEN, AL. Genetic alterations of the TP53 gene p53 protein expression and HPV infection in primary cervical carcinomas. **J Pathol**, **171**: 105-114, 1993.
- HOLM, R; SKOMEDAL, H; HELLAND, A; KRISTENSEN, G; BORRENSEN, AL; NESLAND, JM. - Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in normal, premalignant, and malignant tissues of the cervix uteri. **J Pathol**, **169** (1):21-6, 1993.

- HUANG, C; MA, WY; MAXINER, A; SUN, Y; DONG, Z. - p38 Kinase Mediates UV-induced Phosphorylation of p53 Protein at Serine 389. **J Biol Chem**, **30**;274(18):12229-12235, 1999.
- HUNT, CR; HALE, RJ; BUCKLEY, CH; HUNT, J. - p53 expression in carcinoma of the cervix . **J Clin Pathol**, **49** :971-74, 1996.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2002/brasil/>>, citado em 17 maio 2002.
- ITAYA, M; YOSHIMOTO, J; KOJIMA, K; FUTAGAWA, S. - Usefulness of p53 protein, Bcl-2 protein and Ki-67 as predictors of chemosensitivity of malignant tumors. **Oncol Rep**, **6** (3):675-682 , 1999.
- JONES, MA; ANDREWS, J; TARRAZA, HM. - Mesonephric remnant hyperplasia of the cervix: a clinicopathologic analysis of 14 cases. **Gynecol Oncol**, **49** (1):41-7, 1993.
- JONES, MA & YOUNG, RH. - Endocervical type A (noncystic) tunnel clusters with cytologic atypia. A report of 14 cases. **Am J Surg Pathol**, **20** (11):1312-8 ,1996.
- JONES, MW & SILVERBERG, SG. - Cervical adenocarcinoma in young women: possible relationship to microglandular hyperplasia and use of oral contraceptives. **Obstet & Gynecol**, **73** (6): 984-988, 1989.
- JONES, MW; SILVERBERG, SG; KURMAN, RJ, - Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. **Int J Gynecol Pathol**, **12** (1):1-7, 1993.
- KEATING, JT; INCE, I; CRUM, CP. - Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. **Adv Anat Pathol**, **8** (2);83-92, 2001.
- KUNAMORNPOONG, S; MALEEMONKOL, S; SIRIAUNKGUL, S; PANTUSART, A. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a report of 15 cases including two with limphonode metastasis. **J Med Ass Thai**, **84** (6): 882-8, 2001.
- KING, KL; & CIDLOWSKI JA. - Cell cycle regulation and apoptosis. **Annu Rev Physiol**, **60**:601-17, 1998.

- KOHLER, M; CARNEY, P; DODGE, R; SOPER, JT; CLARKE -PEARSON, DL; MARKS, JR; BERCHUCK, A. - p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. **Am J Obstet Gynecol**, **175** (5):1246-1252, 1996.
- KUDO, R; SASANO, H; KOIZUMI, M; ORENSTEIN, JM; SILVERBERG, SG. - Immunohistochemical comparison of new monoclonal antibody 1C5 and Carcinoembryonic Antigen in the differential diagnosis of adenocarcinoma of the uterine cervix. **Int J Gynecol Pathol**, **9** (4):325-336, 1990.
- KURMAN, RJ; NORRIS HJ; WILKINSON EJ. Tumors of the cervix, vagina , and vulva. **Armed Forces Institute of Pathology**, Washington , DC, 1992.
- KUPRYJANCZYC, J; BELL, DA; YANDEL, DW; SCULLY, RE; THOR, AD. - p53 expression in ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. **Anat Pathol**, **102** (5):671-76, 1994.
- KYRIAKOS, M; KEMPSON, RL; KONIKOV, NF. - A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. **Cancer**, **22** (1): 99-110,1968.
- LAKHTAKIA, R; SINGH, MK; TANEJA, P; KAPILA, K; KUMAR, S. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix: Case report. **J Surg Pathol**, **74**: 297-99, 2000.
- LA VECCHIA, C. - Depot-Medroxyprogesterone Acetate, other injectable contraceptives, and cervical neoplasia. **Contraception**, **49**:223-230, 1994.
- LEADING ARTICLE. - Interpretation of changes in the uterine cervix, **Lancet**, 927-929, 1969.
- LEVINE, AJ; MOMAND, J; FINLAY, CA. - The p53 tumour suppressor gene. **Nature**, **351**(6326):453-6,1991.
- LETEURTRE, E; BOSMAN,F; FARINE, MO; LEROY, JL; GOSSELIN, B. -Importance of the study of the expression of MIB-1 (Ki-67) for the diagnosis of endocervical glandular lesions. **Ann Pathol**, **18** (3):172-7, 1998.

- MARQUES, T & ANDRADE, LA. - Endocervical tubal metaplasia: morphological concepts and practical importance. **Rev Assoc Med Bras**, **43** (1):21-4, 1997.
- MARUYAMA, R; NAGAOKA, S; TERAOKA, K; HONDA, M; KOITA, H. - Diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia. **Pathol Int**, **45** (4):283-6, 1995.
- McCLUGGAGE, G; McBRIDE, H; MAXWELL, P; BHARUCHA, H. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in neoplastic and non-neoplastic endocervical glandular lesions. **Int J Gynecol Pathol**, **16** (1):22-7, 1997.
- NICHOLS, TM; FIDLER, HK. Microglandular hyperplasia in cervical cone biopsies taking for suspicious and positive cytology. **Am J Clin Pathol**, **56**: 424-429, 1971.
- OLIVA, E; CLEMENT, PB; YOUNG, RH. - Tubal and tubo-endometrioid metaplasia of the uterine cervix. Unemphasized features that may cause problems in differential diagnosis: a report of 25 cases. **Am J Clin Pathol**, **103** (5):618-23, 1995.
- PATER, A; BAYATPOUR, M; PATER, MM. - Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol**, **162**(4): 1099-1102, 1990.
- PONTÉN, J; ADAMI, H-O; BERGSTROM, R; DILLNER, J; FRIBERG, L-G; GUSTAFSSON, L; MILLER, AB; PARKIN, DM; SPAREN, P; TRICHOPOULOS, D. - Strategies for global control of cervical cancer. **Int J Cancer**, **60**:1-26,1995.
- ROBBOY, SJ & WELCH, WR. - Microglandular hyperplasia in vaginal adenosis associated with oral contraceptives and prenatal diethylstilbestrol exposure. **Obst Gynecol**, **49**: 430-435, 1977.
- SASIENI, P & ADAMS J. - Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. **Lancet**, **357**:1490-1493, 2001.
- SCHLESSLMAN, JJ. - Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. **Obstet & Gynecol**, **85** (5): 793-801, 1995.

- SEGAL, GH; HART, WR. - Cystic endocervical tunnel clusters. A clinicopathologic study of 29 cases of so-called adenomatous hyperplasia. **Am J Surg Pathol**, **14** (10):895-903,1990.
- SEIDAL, T; BALATON, AJ; BATTIFORA, H. - Interpretation and quantification of imunostains. **Am. J. Surg. Pathol.**, **25** (9):1204-1207, 2001.
- SHAFER, KA. - The cell cycle: a review. **Vet Pathol**, **35**:461-478, 1998.
- SHERRER, CW; PARMLEY, T; WOODRUFF, JD. - Adenomatous hyperplasia of the endocervix. **Obstet Gynecol**, **49** (1):65-8, 1977.
- SMITH, JH. Bethesda 2001. **Cytopathology**, **13**(1): 4-10, 2002.
- SPEERS, WC; PICASO, LG; SILVERBERG, SG. - Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in microglandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endocervix. **Am J Clin Pathol**, **79** (1):105-7, 1983.
- STANLEY, CPT; GALL, SA; BOURGEOIS, CH; MAGUIRE, R. - The morphologic effects of oral contraceptive agentes on the cervix. **JAMA**, **207**(12):2243-7, 1969.
- STEEPER, TA & WICK, MR. - Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix ("adenoma malignum"). An immunohistochemical comparison with microglandular endocervical hyperplasia and conventional endocervical adenocarcinoma. **Cancer** **1**; 58 (5):1131-8, 1986.
- SWAN, SH & PETITTI, D. - A review of problems of bias and confounding in epidemiologic studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. **Am J Epidem**, **115** (1):10-19, 1982.
- THOMPSON, JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. **Tumour Biol**, **16** (1):10-6, 1995.
- TAYLOR, HB; IREY, NS; NORRIS HJ. - Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. **JAMA**, **202** (7):185-187, 1967.
- THOMAS, DB. Depot-medroxiprogesterone acetato (DMP) and risk of invasive adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. **Contraception**, **52** (5): 307-312, 1995.

- THOR, AD & EDGERTON, SM. - Cellular markers of proliferation and oncogenes. In Colvin, RB, Bhan, AK, McCluskey, RT editors. **Diagnostic Immunopathology** . 2nd Edition, New York , Raven Press, Ltd (chapter 35) 669-684, 1995.
- TSUDA H, JIKO, K; TSUGANE, S; YAJIMA, M; YAMADA et al. Prognostic value of p53 proteins accumulation in cancer cell nuclei in adenocarcinoma of the uterine cervix. **Jpn J Cancer Res**, **86** (11): 1049-53, 1995.
- van HOEVEN, KH; RAMONDETTA, L; KOVATICH, AJ; BIBBO, M; DUNTON CJ. - Quantitative image analysis of MIB-1 reactivity in inflammatory, hyperplastic, and neoplastic endocervical lesions. **Int J Gynecol Pathol**, **16**: 15-21, 1997.
- WELLS, M & BROWN, LJ. - Glandular lesions of the uterine cervix: the present state of our knowledge. **Histopathology**, **10** (8):777-92, 1986.
- WILKINSON, E & DUFOUR, R. - Pathogenesis of microglandular hyperplasia of the cervix uteri. **Obstet & Gynecol.**, **47**(2):189-195, 1976.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) COLLABORATIVE STUDY OF NEOPLASIA AND STEROID CONTRACEPTIVES . Invasive squamous cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: results from a multinational study. **Int J Cancer**, **55** (2)228-236, 1993.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) COLLABORATIVE STUDY OF NEOPLASIA AND STEROID CONTRACEPTIVES. - Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) and risk of invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. **Contraception**, **52**:307-312, 1995.
- WRIGHT, TC & FERENCZY, A. Benign diseases of the cervix. In Kurman RJ ed. **Blaustein's Pathology of the female genital tract**. pp 225-252, 5<sup>th</sup> ed. Springer Verlag. New York, 2002.
- WRIGHT, TC, FERENCZY, A, KURMAN, RJ. Carcinoma and other tumors of the cervix. In Kurman RJ ed. **Blaustein's Pathology of the female genital tract**. pp 325-382, 5<sup>th</sup> ed., Springer Verlag. New York, 2002.

- YOON, H-K; KIM, Y-J; KANG, M-S. - Human papillomavirus 16/18 expression of endocervical glandular lesions: Relationship with p53 and MIB-1 expressions. **J Korean Med Sci**, **16** (2): 169-74, 2001.
- YOUNG, RH & CLEMENT PB. Tumorlike lesions and benign epithelial tumors of the uterine cervix. New York: WB Saunders Co. Philadelphia , pp 63-89. 2000
- YOUNG, RH & SCULLY RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. **Cancer**, **63**:1773-1779, 1989.
- YOUNG, RH & SCULLY RE. -Atypical forms of microglandular hyperplasia of the cervix simulating carcinoma. **Am J Surg Pathol**, **13** (1):50-56, 1989.
- ZAINO, RJ. - Glandular lesions of the uterine cervix. **Mod Pathol**, **13** (3):261-274, 2000.
- ZALOUDEK, C; HAYASHI, GM; RYAN, IP; POWEL, B; MILLER, TR. - Microglandular adenocarcinoma of the endometrium: a form of mucinous adenocarcinoma that may be confused with microglandular hyperplasia of the cervix. **Int J Gynecol Pathol**, **16** (1): 52-59, 1997.
- ZAÑARTU, J. - Effect of synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm penetration. **Internat J Fertil**, **9**:225-230, 1964.

#### **BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES:**

HERANI, MLG – Normas para a apresentação de dissertações e teses.

BIREME, São Paulo, 1991, 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e tese. Faculdade de

Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIRC./ PRPG/ 06/95 –

Normas ABNT. DELIBERAÇÃO CCPG – 01/98. 6p.



*APÊNDICES*

## CASOS DE HMG

Caso	raça	paridade	MAC							
Nº da lâmina	idade	Idade último parto	Hormonioterapia	Diag.principal	HPV	Tipo	citologia	P53	CEA	Ki55
1-161	B/ 47	5 / 38	0	Ca micro	+	G	AIS+Ca inv	N	N	N
2- 720	B/ 35	2 - 27	ACO	CIS	+	G	CIS	N	N	N
3- 981	B/ 35	2-28	0	NIC II	+	G	NIC III	N	N	N
4- 1052	B/37	4- 26	DIU	NIC I	+	G	NIC III	N	N	N
5-1592	B/ 31	3-27	condon	NICII	+	R	NIC III	N	N	N
6-1746	B/ 46	9- 38	0	Ca Micro	-	G	AdenoCa	N	N	N
7- 2044	P/ 28	2-27	ACO	CIS	-	G	NIC III	N	N	N
8-2338	B/ 22	2- 19	DIU	Cervicite	-	G	NIC II	N	N	N
9-3190	P/ 27	2-25	0	CIS	-	G	NIC III	N	N	N
10-3847	B/45	5- 32	ACO	Ca micro	-	G	Ca invasor	N	N	N
11-4232	B/30	0-0	primovlar	HMG	-	T	inflamatório	N	N	N
12-4870	B/ 42	3- 22	0	Ca Micro	+	G	Adeno e ca inv	N	N	N
13- 5000	B/ 32	2- 16	ACO	CIS	+	R	CIS	N	N	N
14- 5514	P/ 46	2-24	ACO	CIS	+	G	CIS+ gland	N	N	N
15- 5679	B/45	11- 35	0	Adenoesc	-	G	CIS	N	N	N
16- 6658	B/ 39	1-20	ACO	CIS	-	G	CIS	N	N	N
17- 8526	B/ 26	2-22	ACO	NIC II	+	T	NIC II	N	N	N
18-8679	B/ 41	1-21	0	CIS	+	G	Agus ,ascus	N	N	N
19-8784	B/ 21	1-gravida	Gravida/0	Ca micro	-	T	Agus NICIII	N	N	N
20-9235	P/27	2-25	0	CIS	-	G	NIC III	N	N	N
21- 13045	B/ 28	2-28	Perlutan	CIS	-	G	NIC II	N	N	N
22-6426	B- 27	2-23	ACO	NIC II	+	G	CIS	N	N	N
23-1903	B- 53	6- 33	0	NIC I	+	R	NIC III	N	N	N
24- 2251	B-32	3-21	0	Ca micro	+	G	NIC III agus	N	N	P
25- 2470	B/ 44	4- 30	LAQUE	metaplasia	+	T	NIC II	N	N	P
26-2899	B/69	3- 40	0	CIS	-	R	NIC III	N	N	N
27- 4866	B/38	3-33	ACO	CIS	+	R	NICIII	N	N	N
28-6381	B/ 41	3-29	LAQUE	CIS	+	G	NIC II	N	N	N
29-6469	P/37	2-28	ACO	CIS	-	G	Ascus,agus	N	N	N
30-7171	B/20	1-16	ACO	CIS	+	R	NIC III	N	N	N
31-9616	B/35	5-28	LAQUE	CIS	-	R	NIC III	N	N	N
32-2234	B/44	3-32	ACO	CIS	+	G	Ca inv	N	N	N
33-888	B/48	3-23	DIU	CIS	+	T	CIS	N	N	P
34-10820	B/16	1-16	DIU	NIC II	+	G	NIC I	N	N	N
35-10496	B/30	2-24	ACO	NIC I	+	G	NIC I	N	N	N
36-446	B/27	1-gravida	Grav/condon	NIC III	+	T	NIC III	N	N	N
37-2470	B/44	4/30	LAQUE	NICIII	+	T	Atipia coilocit	N	N	P
38-1836	B/58	12/31	Postoval	leiomioma		G	NICII	N	N	N
39-10986	B/43	2/26	Depoprovera	HMG		G	INFLAM	N	N	N
40-7982	B/54	4/36	Primociston	Leiomioma		G	não tem	N	N	N
41-696	B/62	9/26	Provera	Leio,polipo endoc		G	NICII	N	N	N
42-11419	B/46	0/0	TRH	Polipo endoc		R	INFLAM	N	N	N
43-453	B/42	5/35	LAQUE	CIS	+		NICIII	N	N	N
44-5472	B/39	1/26	Depoprovera	Leiomioma		G	NICII	N	N	N
45-6769	B/51	4/34	ACO	HMG/polipo endoc		R	NICII	N	N	N
46-2349	B/28	0/0	CONDON	NICI		G-T	ASCUS	N	N	N
47-4867	B/65	2/26	TRH	Polipo endoc		G-T	não tem	N	N	N
48-9623	B/26	0/0	ACO	HMG		G	INFLAM	N	N	N
49-10038	B/27	0/0	ACO	HMG		R-T	NICII	N	N	P
50-4916	B/41	3/36	CONDON	HMG		T-G	AGUS	N	N	N

## CASOS DE ADENOCARCINOMA

Caso	Nº lamina	raça idade	paridade idade ultimo parto	MAC Hormoni oterapia	HPV	tipo	citologia	P53	CEA	KiS5
1	757	b/64	4/35	0		mucoso pap	adenoca	n	p	p
2	2475	b/63	4/30	0		bem =	adeno	n	n	p
3	5823 *	b/42				Mucoso		n	p	n
4	7680 *	b/64	2/40	0		muc bem =	ca invasivo	p	n	p
5	8497	b/37	3/38	aco		mod/pouco	adeno	n	p	n
6	9408 *	b/50	4/26	aco		muc bem =	adeno	n	p	p
7	11531 *	b/70	2/37	0		muc mod =	adeno	n	p	p
8	11696 *	b/66	3/27	0		pouco=	atipias incon	n	p	p
9	309	b/78	8/46	0		cell claras	atipias incon	n	n	n
10	326	b/51	4/22	0		mod =	CIS	n	n	p
11	886	b/42	4/38	0	+	bem =	agus	n	n	n
12	6904	b/47	3/29	0		anel sinete	não há	n	p	n
13	7169	b/59	5/30	0		mod =	carc invasivo	n	p	n
14	11781	b/42	5/34	laque		muc mod =	atipias incon	n	p	p
15	12112	b/40	2/24	aco		mod =	agus	n	p	n
16	3833	b/61	4/27	prejel		bem =	não há	n	p	p
17	11604	b/79	0/0	0		endometri	não há	n	n	p
18	4627 *	b/54	7/31	laque		muc pouco	ascus	n	n	p
19	9041	b/57	3/40	aco		muc bem =	adenoca	n	n	p
20	7237	b/75	7/35	laque		muc bem =	inflamatorio	p	p	p
21	4082	b/39	2/20	laque		muc mod =	ais	n	n	p
22	8918	b/56	2/21	0		vilogland	adenoca	n	p	p
23	4213	b/43	4/35	laque		intestinal	ais	n	n	p
24	9026	b/78	13/45	0		mod =	atipias incon	n	p	p
25	7176	b/78	6/34	0		cell claras	não há	n	p	p
26	7483	B/46				Muc endoc		n	n	p
27	8660 *	N/55				Mod =		n	p	p
28	11368 *	B/66				Mod =		n	n	p
29	11762 *	b/75	6/44	0		Seroso pap	não há	p	n	p
30	5679	b/45	11/35	0		adenoescam	cis	n	n	p
31	10053	b/42	1/25	laque		Muc bem =	Adenoca	n	n	p
32	11331 *	b/43	0/0	0		Adenoescam	adenoca	n	p	p
33	2411	b/44	8/35	laque		soe + ca inv	agus	n	p	n
34	4082	b/39	2/20	laque		muc bem =	inflamatorio	n	n	p
35	2811 *	b/53				Muc mod =		n	p	p
36	235 *	n/31	4/28	laque		muc mod =	adenoca	n	p	p
37	6557	b/54	3/25	laque		muc mod =	adenoca	n	p	p
38	8219	b/54	3/24	0		Endometri	não há	n	p	p
39	5999	b/78	5/41	“botão”		muc mod =	inflamatório	n	n	p
40	11486	b/35	2/30	laque		Adenoescam	agus	n	p	p
41	11869	b/59	2/24	0		Adenoescam	cis	n	p	n
42	5759	b/45	3/35	laque		Adenoescam	ca invasivo	n	n	p
43	1444	b/66	5/32	0		Adenoescam	adenoca	p	p	p
44	3078	b/43	4/29	gravida		Adenoescam	cis	n	p	p
45	463	n/68	0/0	0		muc bem =	não há	p	p	p
46	3367	b/29	2/20	gravida		Muc mod =	NICI	n	p	n
47	7004	b/52	14/38	laque		anel sinete	não há	n	p	p
48	8320	b/52	1/27	diu		muc mod =	hemorragico	n	n	p
49	7450	b/37				adenoescam		n	p	p
50	6373	b/26	0/0	aco		muc bem =	NICII	n	p	p