

## CARCINOSSARCOMA DE COLO UTERINO - A DIFICULDADE EM SE ESTABELECE O DIAGNÓSTICO

### CARCINOSARCOMA OF UTERINE CERVIX - THE DIFFICULTY IN ESTABLISHING THE DIAGNOSIS

César Cauê Bassetto<sup>1</sup>; Gabriel Lucas Martins<sup>1</sup>; Welington Lombardi<sup>1</sup>.

#### RESUMO

O carcinossarcoma de colo uterino é uma neoplasia rara com cerca de 62 casos relatados na literatura de língua inglesa. A doença em questão é bastante agressiva, composta tanto por tecidos de origem epitelial quanto mesenquimatosa, sendo que o componente sarcomatoso é derivado do epitélio metaplásico maligno. Acomete mulheres com idade mais avançada, entre a sexta e sétima décadas de vida, e principalmente negras. A sintomatologia inclui sangramento vaginal anormal, dor pélvica e útero aumentado de tamanho. O diagnóstico é de difícil realização, necessitando da correlação entre os achados de biópsia e exame -. Trata-se de um estudo de uma paciente de 58 anos, branca, com carcinossarcoma de colo uterino diagnosticado no estágio IIb, apresentando como sintoma inicial o sangramento vaginal anormal. Os exames de pesquisa de Papiloma Virus Humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* foram ambos negativos, realizados através da técnica de captura híbrida. O diagnóstico foi estabelecido após a biópsia por histeroscopia e o exame imunohistoquímico.

**Descritores:** Neoplasias do Colo do Útero. Colo do Útero. Carcinossarcoma. Imuno-Histoquímica.

#### ABSTRACT

Cervical carcinosarcoma is a rare neoplasm with approximately 62 cases reported in the literature written in english. The disease in question is quite aggressive, composed by both tissues of epithelial and mesenchymal origin, and the sarcomatous component is derived from the malignant metaplastic epithelium. It affects women more advanced, between the sixth and seventh decades of life, and mainly black. Symptoms include abnormal vaginal bleeding, pelvic pain, and enlarged uterus. The diagnosis is difficult to perform, requiring a correlation between biopsy findings and immunohistochemical examination. This is a report of a 58-year-old white patient with uterine cervix carcinosarcoma diagnosed in stage IIb, presenting as an initial symptom abnormal vaginal bleeding. Human Papiloma Virus (HPV) and *Chlamydia trachomatis* were both negative, using the hybrid capture technique. The diagnosis was established after hysteroscopy biopsy and immunohistochemical examination.

**Keywords:** Uterine Cervical Neoplasms. Cervix Uteri. Carcinosarcoma. Immunohistochemistry.

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres, atrás apenas do câncer de mama e câncer de cólon e reto. Apresenta uma previsão de 16.370 novos casos para o ano de 2018, o que corresponde a 8,1% de todas as neoplasias na mulher<sup>1</sup>.

Os tipos histológicos do câncer de colo uterino são classificados pela organização mundial de saúde, sendo os mais frequentes: o carcinoma escamocelular, o carcinoma adenoescamoso e o adenocarcinoma.

Os carcinossarcomas cervicais são extremamente raros<sup>2</sup>, com cerca de 62 casos reportados na literatura em língua inglesa. Na Coreia, apenas dois casos foram reportados, no entanto, a origem do carcinoma não foi estabelecida<sup>3</sup>. O diagnóstico é difícil de ser estabelecido quando um carcinossarcoma de corpo de útero invade o colo uterino<sup>4</sup>.

Devido à infrequência dessa entidade, a maioria dos dados disponíveis sobre a história natural da doença é originária de relatos de casos e pequenos estudos de série. Em decorrência da escassa informação,

<sup>1</sup>Universidade de Araraquara, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Araraquara, SP, Brasil.

não existe consenso sobre o prognóstico e tratamento dessa malignidade<sup>5</sup>.

O carcinossarcoma é uma neoplasia bastante agressiva composta tanto por tecidos de origem epitelial quanto mesenquimatoso, sendo que o componente sarcomatoso é derivado do epitélio metaplásico maligno. O elemento epitelial geralmente é o responsável pela alta metastização desse tumor, que apresenta disseminação principalmente para linfonodos locais e implantes no fígado e pulmões<sup>6</sup>.

O carcinossarcoma acomete geralmente mulheres em idade mais avançada, entre a sexta e sétima década de vida, e principalmente negras. Entre os fatores de risco identificados, são citados a nuliparidade, obesidade, uso de estrogênio, bloqueadores hormonais como o tamoxifeno e radioterapia pélvica prévia. A sintomatologia dessa neoplasia é bastante semelhante ao leiomioma, e inclui sangramentos vaginais anormais, dor pélvica e útero aumentado de tamanho<sup>7</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente de 58 anos, sexo feminino e branca, buscou atendimento ginecológico em consultório particular devido a sangramento vaginal após menopausa. Realizava exames colpocitológicos a cada 3 anos, devido a negatividade de dois exames seguidos, como é preconizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Utilizou durante 20 anos contraceptivos orais, tendo descontinuado a medicação há pelo menos 10 anos.

Em relação ao histórico familiar não havia nenhuma neoplasia ginecológica em parentes de primeiro grau.

Iniciou-se a pesquisa para possíveis causas de sangramento vaginal pós-menopausa. Realizou-se primeiramente o exame colpocitológico convencional, revelando alterações em células epiteliais e possíveis alterações em células indeterminadas, não podendo se afastar a possibilidade de ser em células glandulares. Segundo a classificação do Papanicolau, a lesão recebeu categoria V - carcinoma invasor. Procedeu-se então, a pesquisa da presença de HPV e *Chlamydia trachomatis*, ambos por meio da técnica de captura híbrida. Os dois resultados foram negativos.

A ultrassonografia transvaginal revelou miométrio finamente heterogêneo com

conteúdo hipoecogênico com calcificação em cavidade uterina.

Foi realizada a ressonância magnética da pelve que teve como resultado neoplasia uterina provavelmente originária de colo uterino com sinais de comprometimento parametrial proximal à esquerda. Não se afastando a possibilidade de tumor de istmo.

Diante do quadro apresentado realizou-se o exame de biópsia por congelamento de fragmentos de tumor da endocérvix, através de histeroscopia. O exame microscópico revelou carcinoma sólido constituído por células com citoplasmas eosinofílicos ou claros e núcleos ovalados formando blocos em meio a células alongadas descoesas, com frequente multinucleação e intensas atípicas. Havia intensa variação do volume nuclear, sendo observada necrose focal e atividade mitótica, com presença de figuras atípicas. Como conclusão, o laudo evidenciou a presença de carcinoma sólido pouco diferenciado com áreas fusiformes e de células gigantes. Aventou-se a possibilidade de carcinossarcoma de colo uterino. Houve então, a necessidade de realização de exame imuno-histoquímico como forma de complementação do diagnóstico. Foi pesquisado AE1/3 (positivo em componente epitelioide e sarcomatoide), citoqueratina 8/18 (positivo em componente epitelioide e sarcomatoide), p63 (positivo intensa e difusamente), citoqueratina 5 (positivo moderadamente nos dois componentes) e EMA (positivo em componente epitelioide). Os anticorpos p16INK, desmina, alfa-1, receptor de estrógeno e progesterona foram todos negativos.

Através da integração dos achados morfológicos e imuno-histoquímicos, favoreceu-se o diagnóstico de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado com componente sarcomatoide na amostra da endocérvix.

A paciente foi tratada com quimioterapia (cisplatina semanal) e teleterapia com radioterapia de intensidade modulada guiada por imagem (IMGRT) em campos restritos ao tumor e drenagem linfática de risco e dose de 45 Gy em 25 frações. Posteriormente, foi submetida a uma nova ressonância magnética de abdome, como resultado foram encontradas duas formações nodulares circunscritas, junto ao plano peritoneal. Uma em situação subcapsular no dômus hepático e a outra junto à fâscia direita,

sugerindo implantes neoplásicos. A paciente foi submetida à biópsia por agulha grossa de lesão subcapsular em dômus hepático guiada por tomografia computadorizada. O resultado da biópsia foi de carcinoma não pequenas células metastáticas consistente com carcinoma de células escamosas pouco diferenciado. Novamente, devido à dificuldade de diagnóstico, foi realizado o exame imunohistoquímico, o resultado foi positividade para as citoqueratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa e resultado inconclusivo para proteína p63, P40, P16 (INK4) e PAX-8.

Iniciou-se novo tratamento quimioterápico e diante da progressão da doença peritoneal constatada pelo exame de tomografia computadorizada por emissão de prótons (PET/CT), foi solicitado o sequenciamento gênico tumoral (NGS) através da FOUNDATION ONE, técnica que pesquisa alterações em genes de neoplasias, para elucidação do caso. A única alteração genômica detectada foi em PTEN R130\*, sem nenhuma terapia específica aprovada para esse tipo de neoplasia pela "Food and Drug Administration" (FDA).

Uma ou mais variantes de significado indeterminado foram detectadas no tumor da paciente, sendo elas: EPHA5 - R356K, ROS1 - G1027D, KEL - R14H, SPEN - I2469V, LRP1B - C193R, NFE2L2 - REARRANJO, NOTCH1 - N1529I E PPP2R1A - P276T.

A paciente foi a óbito 18 meses após o diagnóstico, em decorrência da metástase hepática.

## DISCUSSÃO

Carcinossarcomas são neoplasias que se originam mais comumente no corpo uterino do que na cérvix<sup>8</sup>. Nesse caso raro, a apresentação da neoplasia foi cervical.

Quase todas as pacientes se queixam de sangramento anormal pós-menopausa e usualmente tem uma massa detectável no colo uterino<sup>8</sup>. A paciente, em questão, apresentou sangramento vaginal anormal e teve a massa detectável no colo uterino após a realização de exame de ressonância magnética nuclear (RNM) da pelve. A maioria dos carcinossarcomas de cérvix é diagnosticada no estágio IB<sup>8</sup>. No entanto, nessa paciente, a neoplasia já se encontrava no estágio IIB após o exame de RNM, devido ao comprometimento parametrial proximal à esquerda.

A presença de um componente sarcomatoso em uma neoplasia carcinomatosa, tem sido explicada por 3 teorias. A teoria da colisão, menos aceita, sugere a mistura de duas neoplasias independentes. A teoria da conversão afirma que um componente neoplásico é transformado em outro, geralmente o carcinoma se transforma e se diferencia em células sarcomatosas. A teoria da combinação propõe que um tumor monoclonal com as duas linhagens celulares neoplásicas vem de uma célula precursora tronco com capacidade divergente de diferenciação, essa é a teoria mais aceita<sup>9</sup>.

Caso o exame de biópsia não seja conclusivo, como nesse caso relatado, o diagnóstico deve ser realizado através do exame imuno-histoquímico.

O exame de imuno-histoquímica, em 95% dos casos nos quais o patologista está diante de um caso de diagnóstico difícil nas lâminas coradas em hematoxilina e eosina (HE), pode ajudá-lo a firmar se não o diagnóstico correto, pelo menos um diagnóstico apropriado<sup>10</sup>.

Os marcadores PAX2 e PAX8 são utilizados para diferenciar carcinossarcomas endometriais de carcinossarcomas cervicais, sendo menos prevalentes em cervicais<sup>11</sup>. Um estudo recente confrontando carcinomas endometriais versus endocervicais reportou positividade de 65% do PAX8 em tumores endocervicais, no entanto a maioria com uma fraca expressão. O PAX8 foi positivo em 85% dos carcinomas endometriais, sendo que 62% deles tiveram uma forte expressão<sup>12</sup>. No nosso estudo, o resultado inconclusivo sobre o marcador PAX8, ocorreu devido a falhas no processamento da amostra.

Em 5% dos casos a imuno-histoquímica não contribuiu para o diagnóstico final e isso decorre do mau processamento tecidual e da fixação inadequada em formol<sup>10</sup>. Outros motivos que contribuem de forma negativa para um bom resultado de exame são: extrema indiferenciação de algumas neoplasias, presença de necrose extensa em determinadas neoplasias e exiguidade da amostra<sup>10</sup>. O grau de utilidade e contribuição da imuno-histoquímica para resolução de problemas em patologia cirúrgica é diretamente proporcional à experiência das mãos que realizam as reações e dos olhos que interpretam os resultados<sup>13</sup>.

A qualidade final da reação depende, além da boa qualidade da fixação e do pro-

cessamento do tecido (fase pré-analítica), da escolha dos anticorpos primários e do sistema de visualização (fase analítica)<sup>14</sup>.

Os receptores de estrógeno e progesterona foram reportados em vários graus em carcinomas endometriais. Sendo que, em carcinomas endocervicais são negativos, e classicamente são utilizados para diferenciar essas duas lesões<sup>15</sup>. O exame imunohistoquímico do fragmento da endocérvix retirado da nossa paciente demonstrou que esses receptores eram negativos, corroborando a origem do colo do útero e não do endométrio, no entanto, a ressonância magnética nuclear inicialmente sugeriu a possibilidade de a neoplasia ser de istmo uterino.

Frente ao insucesso de qualquer terapia e poucas informações sobre o exame imuno-histoquímico, enviou-se um fragmento metastático de fígado para análise genômica, em busca de alterações que pudessem ser significativas e contribuíssem para algum tratamento imunoterápico. No entanto, nenhuma resposta efetiva foi conseguida.

## REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Normas e Recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(3):317-33.
2. Meguro S, Yasuda M, Shimizu M, Kurosaki A, Fujiwara K. Mesonephric adenocarcinoma with a sarcomatous componente, a notable subtype of cervical carcinosarcoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2013;8:74.
3. Sunwoo J, Cho IS, Jeon S, Bae DH, Shin YW, Kim CJ, et al. A case of malignant mixed Müllerian Tumor (MMMT) of the uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol.* 2008;51(3):350-4.
4. Guy JB, Trone JC, Casteillo F, Forest F, Pacaut C, Moncharmont C, et al. Carcinosarcomes gynécologiques: revue générale et principes de prise en charge. *Bull Cancer.* 2014;101(7-8):760-4.
5. Kim M, Lee C, Choi H, Ko JK, Kang G, Chun KC. Carcinosarcoma of the uterine cervix arising from Müllerian ducts. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(3):251-5.
6. Luz R, Ferreira J, Rocha M, Jorge AF, Félix A. Carcinossarcoma uterino: Características clínico-patológicas e fatores de prognóstico. *Acta Med Port.* 2016;29(10):621-8.
7. Ogata DC, Busato WSF, Almeida GL, Pereira Neto E, Moreira SGB, Santos JVV. Carcinossarcoma Uterino: Relato de um Caso com Invasão da Bexiga, Mimetizando Mullerianose com Transformação Maligna. *Rev Bras Cancerol.* 2012;58(1):79-83.
8. Bansal S, Lewin SN, Burke WM, Deutsch I, Sun X, Herzog TJ, et al. Sarcoma of the cervix: natural history and outcomes. *Gynecol Oncol.* 2010;118(2):134-8.
9. Roma AA, Malpica A, Deavers MT. Malignant melanoma arising in an ovarian carcinosarcoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):158-62.
10. Werner B; Campos AC, Nadji M, Torres LFB. Uso prático da imunohistoquímica em patologia cirúrgica. *J Bras Patol Med.* 2005;41(5):353-64.
11. Laury AR, Perets R, Piao H, Krane JF, Bartella J, French C, Chirieac L, Lis R, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(6):816-26.
12. Jones MW, Onisko A, Dabbs DJ, Elishaev E, Chiosea S, Bhargava R. Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):380-4.
13. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Beyond hematoxylin and eosin: the role of immunohistochemistry in surgical pathology. *Cancer Invest.* 2004;22(3): 445-65.
14. Gouvêa AP, Milanezi F, Olson SJ, Leitao D, Schmitt FC, Gobbi H. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in

invasive mammary carcinomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2006;14(1):103-8.

15. Staebler A, Sherman ME, Zaino RJ, Ronnett BM. Hormone receptor immunohistochemistry and human papillomavirus in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinomas. Am J Surg Pathol. 2002;26(8):998-1006.

Aceito para publicação: 28/02/2020

Conflito de interesses: Não

**Endereço para correspondência:**

César Cauê Bassetto

E-mail: [cesarvet.bassetto@gmail.com](mailto:cesarvet.bassetto@gmail.com)