

# Importância da citologia na identificação do adenocarcinoma viloglandular

Correia A<sup>†1</sup>, Vilar M<sup>\*†1</sup>, Teixeira C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Saúde– Instituto Politécnico do Porto (ESS-P.PORTO), Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

† Estes autores contribuíram de igual modo na realização do trabalho

Recebido: março 2017/ Publicado: novembro 2017

<https://doi.org/10.26537/citotech.v0i3.2285>

## **\*Autor correspondente:**

Madalena Vilar

[madalenavilar@gmail.com](mailto:madalenavilar@gmail.com)

## **RESUMO**

O adenocarcinoma viloglandular do endocolo é um subtipo raro de adenocarcinoma cervical. Surge maioritariamente em mulheres jovens e em idade reprodutiva e apresenta menor incidência e melhor prognóstico quando comparado com o adenocarcinoma cervical. O presente caso de estudo refere-se a uma citologia convencional realizada a uma mulher de 48 anos no âmbito do programa de rastreio efetuado num centro de saúde da Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

O objetivo deste estudo é verificar a importância do método de colheita da amostra citológica para uma melhor observação e interpretação dos achados citológicos em entidades neoplásicas raras, assim como reforçar a importância da aplicação de testes complementares para a elaboração de um diagnóstico conclusivo.

O resultado citológico do presente estudo de caso foi células glandulares atípicas (AGC) do tipo endocervical. Posteriormente foi realizada biópsia do colo uterino, conização e curetagem de endocolo, cujo diagnóstico histológico foi adenocarcinoma viloglandular bem diferenciado do endocolo.

**Palavras-chave:** adenocarcinoma viloglandular bem diferenciado, endocolo, citologia convencional, rastreio

## INTRODUÇÃO

A frequência relativa do adenocarcinoma tem vindo a aumentar, essencialmente, devido à diminuição da frequência do carcinoma pavimentoso invasor, ao contrário do que acontecia anteriormente, em que aproximadamente 95% dos carcinomas cervicais invasivos eram carcinomas pavimentosos e apenas 5% adenocarcinomas<sup>1</sup>.

As pacientes com adenocarcinoma e carcinoma pavimentoso apresentam sintomas semelhantes, sendo que cerca de 75% das pacientes apresentam corrimento e hemorragia vaginal. Em termos epidemiológicos, os fatores de risco são também idênticos, sendo exemplos, um intervalo superior a 5 anos desde o último teste de *Papanicolaou*, número elevado de parceiros sexuais, início da atividade sexual em idade muito jovem, historial de infeções genitais, obesidade e hábitos tabágicos. Para além disso, está descrito que cerca de 60% dos adenocarcinomas estão associados a lesões intraepiteliais de baixo grau ou carcinoma pavimentoso invasor<sup>2</sup>.

Cerca de 90% dos adenocarcinomas estão associados a infeções pelo vírus do papiloma humano (HPV), sendo o tipo 18 o mais frequente<sup>1</sup>.

O adenocarcinoma viloglandular do endocolo uterino é um subtipo raro de adenocarcinoma cervical, correspondendo a 9% dos seus subtipos histológicos<sup>2</sup>. Comparativamente com o adenocarcinoma do tipo endocervical, este subtipo está associado a uma menor incidência e a um melhor prognóstico, afetando mulheres em fase reprodutiva<sup>3</sup>.

O adenocarcinoma viloglandular bem diferenciado do endocolo é um carcinoma bem diferenciado, com uma arquitetura papilar, que faz lembrar o adenoma viloglandular do cólon e o adenocarcinoma endometrial primário<sup>1</sup>.

O adenocarcinoma viloglandular do endocolo caracteriza-se por uma proliferação exofítica com estruturas papilares longas e estreitas e uma atipia celular leve a moderada. Por se tratar de um tumor bem diferenciado, a atipia celular identificada na citologia não é muito evidente, fazendo com que do estudo citológico possa resultar a atribuição de um resultado de lesão benigna<sup>4</sup>.

Apesar do diagnóstico final de adenocarcinoma viloglandular do endocolo depender de confirmação histológica<sup>3</sup>, revela-se de extrema importância perceber se a citologia permite a identificação deste tipo de lesão glandular rara.

## HISTÓRIA CLÍNICA

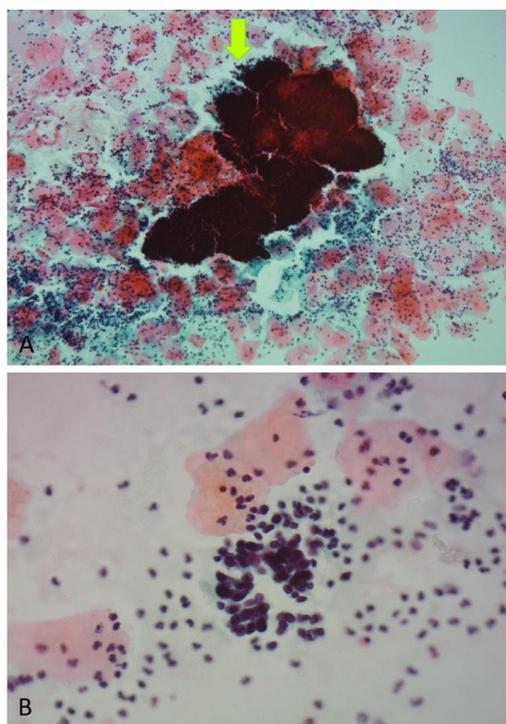
O presente caso diz respeito a uma citologia cervicovaginal convencional, realizada a uma mulher de 48 anos, no âmbito do programa de rastreio efetuado num centro de saúde da Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Por se tratar de uma preparação convencional, não foi possível realizar o teste de deteção de HPV na amostra.

No seguimento do resultado citológico atribuído, a paciente realizou uma biópsia de colo uterino, seguida de conização e curetagem uterina, cujo diagnóstico histológico remeteu para a realização de uma histerectomia com anexetomia unilateral direita.

## ACHADOS CITOLÓGICOS

A citologia cervicovaginal convencional de rastreio apresentava-se obscurecida por sangue, identificando-se, contudo, a presença de um epitélio pavimentoso maduro e a presença de abundantes polimorfonucleares neutrófilos (**Fig. 1A**). Adicionalmente, salientavam-se alguns grupos celulares tridimensionais com aspeto glandular, citomorfologicamente compatíveis com células endocervicais (**Fig. 1B**). Estes grupos celulares

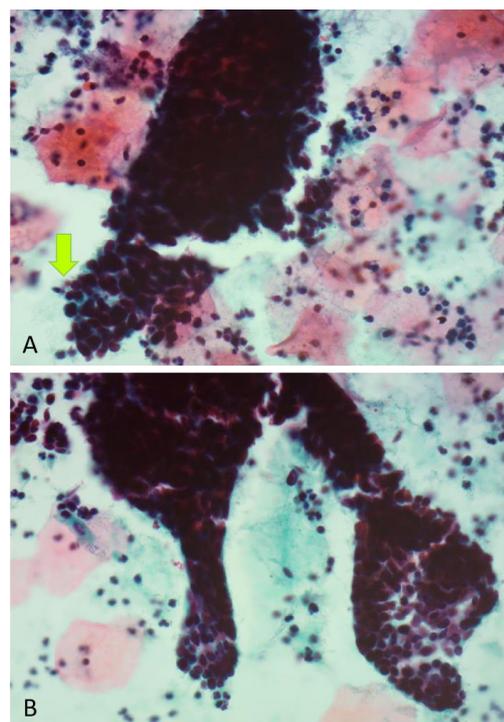
apresentavam-se coesos com formação papilar, bordos celulares perceptíveis e, em grande parte, regulares, sendo ainda visível alguma sobreposição nuclear, pseudoestratificação e *feathering*. Para além disso, foi ainda possível observar a existência de fundo em diátese tumoral (**Fig. 1 e Fig. 2**).



**Fig. 1** – Citologia cervicovaginal com células glandulares atípicas de tipo endocervical (AGC): **A** - Grupo de células endocervicais de aspeto papilar, obscurecido por sangue. Relação núcleo-citoplasmática aumentada, núcleos hiper cromáticos. *Feathering* (seta). Fundo com polimorfonucleares (10x); **B**- Grupo de células endocervicais com citoplasma escasso, núcleos hiper cromáticos, formação em pseudoglândula (100x). Esfregaço convencional, coloração de *Papanicolaou*,

Os grupos com aspeto papilar destacavam-se pela acentuada hiper cromasia que os núcleos apresentavam (**Fig. 2**).

Ainda no que diz respeito às características nucleares, para além do ligeiro aumento de tamanho, observou-se alguma irregularidade da membrana nuclear e nucléolos evidentes em algumas células. O citoplasma era geralmente escasso, pelo que a relação núcleo/citoplasma era elevada (**Fig. 3**).

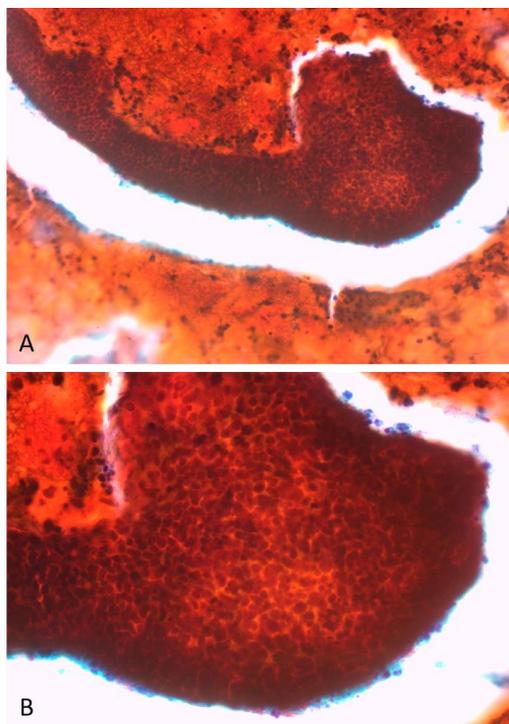


**Fig. 2** – Células glandulares atípicas de tipo endocervical (AGC): **A**- Grupo de células endocervicais com elevada relação núcleo-citoplasmática, hiper cromasia nuclear, irregularidade da membrana nuclear. *Feathering* (seta); **B**- Grupo de células endocervicais de aspeto papilar, núcleos hiper cromáticos, elevada relação núcleo-citoplasmática. Diátese tumoral. Esfregaço convencional, coloração de *Papanicolaou*, 40x.

## PROPOSTA INICIAL DE DIAGNÓSTICO

Com base nas características citológicas acima descritas foi atribuído um resultado citológico de células glandulares atípicas (AGC) de tipo endocervical. Para além da atipia nuclear, do fundo inflamatório e com alguma diátese e da presença de formações papilares características que excedem o padrão compatível com alterações reativas e reparativas, não foram reunidos todos os critérios para ser possível a atribuição de um resultado citológico de adenocarcinoma endocervical *in situ* ou de adenocarcinoma invasor. São exemplos de características destas entidades, o aumento do tamanho do núcleo, hiper cromasia, irregularidade da cromatina, pseudoestratificação, *feathering* e atividade mitótica, para o adenocarcinoma

endocervical *in situ*; e núcleos aumentados e pleomórficos, distribuição irregular da cromatina, presença de macronúcleolos e diátese tumoral evidente, para o adenocarcinoma endocervical invasor<sup>5</sup>.



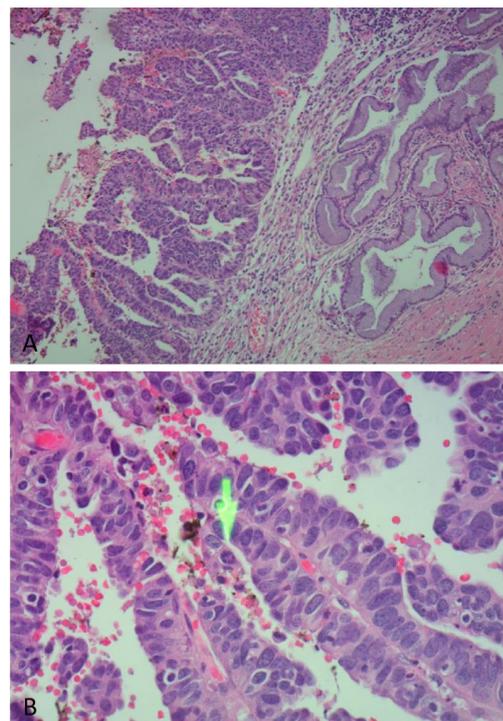
**Fig. 3** – Células glandulares atípicas de tipo endocervical (AGC): **A**- Formação papilar coesa, elevada relação núcleo-citoplasmática, núcleos hiper cromáticos, fundo hemático (20x); **B**- Formação papilar coesa, elevada relação núcleo-citoplasmática, núcleos hiper cromáticos, fundo hemático. Maior ampliação (100x). Esfregaço convencional, coloração de *Papanicolaou*.

### ACHADOS HISTOLÓGICOS

No exame histológico realizado à peça de conização foi possível observar a porção do colo uterino que englobava a zona de transição, com lesões de adenocarcinoma de aspeto viloglandular, microinvasor, de tipo endocervical (invasão em profundidade inferior a 3 mm; em extensão inferior a 7 mm) em coexistência com glândulas endocervicais normais (**Fig. 4A**). Para além das figuras de mitose observadas, foi também possível a visualização de corpos apoptóticos, que

surtem associados ao efeito citopático da infeção por HPV<sup>1</sup> (**Fig. 4B**). Não se observaram, contudo, imagens de permeação vascular.

Adicionalmente, observaram-se áreas de tecido com lesão intraepitelial de alto grau (CIN 3) com extensão às glândulas e ainda alterações citopáticas associadas à infeção por HPV.



**Fig. 4** – Representação histológica de adenocarcinoma viloglandular: **A**- Crescimento viloglandular, coexistindo com glândulas endocervicais normais (10x); **B**- Maior ampliação revela diferenciação típica do adenocarcinoma viloglandular, com figuras de mitose e corpos apoptóticos, que estão associados ao efeito citopático da infeção pelo HPV (40x). Peça de conização, coloração de Hematoxilina e Eosina.

### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O adenocarcinoma viloglandular é um tipo de adenocarcinoma cervical bem diferenciado e trata-se de uma entidade patológica muito rara. Este tipo de adenocarcinoma apresenta um prognóstico mais favorável quando comparado com o adenocarcinoma convencional, devido à sua

progressão lenta e invasão linfovascular rara<sup>6</sup>. Poucos estudos evidenciam recidivas deste subtipo de adenocarcinoma cervical após um *follow-up* a longo prazo<sup>4</sup>. Apesar desta patologia afetar mulheres de uma ampla faixa etária, quando comparado com outros subtipos de adenocarcinoma cervical, a incidência do adenocarcinoma viloglandular prevalece em mulheres jovens e em idade reprodutiva. Há, no entanto, estudos que relatam o desenvolvimento desta patologia em mulheres na faixa etária dos 40 aos 70 anos<sup>3</sup>, à semelhança do que se verifica no caso em estudo, que refere uma paciente de 48 anos de idade.

A citologia de rastreio não permite a identificação do adenocarcinoma viloglandular, visto ser uma entidade diagnosticada através da histologia. Contudo, apesar das características citológicas serem pouco evidentes e a atipia exibida pelas células ser aparentemente ligeira<sup>4</sup>, o estudo citológico permite a atribuição de um resultado suspeito de malignidade e, conseqüentemente, sugere a realização de exames mais direcionados.

A citologia cervicovaginal continua a ser o método mais eficaz na prevenção do cancro do colo do útero<sup>7</sup>. No entanto, o esfregaço convencional apresenta algumas limitações, nomeadamente, no que diz respeito à rentabilização do material colhido e à sobreposição do material celular<sup>8</sup>. Para além disso, a presença no esfregaço de alguns elementos como sangue e muco, dificulta a observação ao microscópio e pode comprometer o resultado citológico, revelando-se também uma limitação da citologia convencional no diagnóstico de lesões cervicais<sup>9,10</sup>.

No presente caso, é evidente a presença de sangue em excesso, o que provoca o obscurecimento de grande parte da amostra. Adicionalmente, um dos problemas que contribuiu para a dificuldade em obter um resultado final foi o facto da citologia de

rastreio ter sido realizada sob a forma de preparação convencional. A utilização da citologia de base líquida considera-se uma mais valia nestes casos por apresentar uma maior sensibilidade e maior especificidade na identificação de lesões glandulares endocervicais, quando comparada com a citologia convencional<sup>11</sup>.

Em alguns estudos anteriores, a citologia de base líquida auxiliou no diagnóstico de adenocarcinoma viloglandular, permitindo a observação das características citomorfológicas específicas desta entidade, como é o caso da presença de grupos tridimensionais papilares com contornos bem definidos, sobreposição nuclear, pseudoestratificação e ainda células isoladas com aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear, nucléolos proeminentes e escassas figuras mitóticas<sup>4,12</sup>.

O resultado da citologia convencional foi células glandulares atípicas (AGC) do tipo endocervical com atipia nuclear que excedia o padrão citológico de alterações reativas e reparativas, mas que era insuficiente para atribuição de um resultado de adenocarcinoma endocervical *in situ* ou invasor. Por outro lado, a amostra apresentava também grupos tridimensionais de células endocervicais com alguma pseudoestratificação, núcleos ligeiramente hiper cromáticos, nucléolo pouco evidente, compatíveis com o diagnóstico de AGC endocervical<sup>5</sup>.

Na generalidade, a citologia cervicovaginal é uma ferramenta importante e relativamente eficaz na prevenção e deteção precoce do carcinoma pavimentoso. Contudo, não há consenso no que diz respeito à sua eficácia na prevenção do adenocarcinoma cervical, existindo vários fatores que dificultam a deteção adequada de lesões glandulares. A colheita é um dos principais fatores, e prende-se essencialmente com a localização do epitélio glandular. Assim, se a lesão ocorrer dentro das glândulas cervicais ou no canal

endocervical, a sua identificação numa amostra citológica será mais difícil. Estas dificuldades estão, muitas vezes, na origem da atribuição de diagnósticos diferenciais que incluem células glandulares atípicas (AGC), lesões intraepiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), presença de células endometriais, cervicite folicular e metaplasia tubar<sup>4,13</sup>.

Perante a baixa sensibilidade da citologia para a deteção de lesões glandulares, torna-se necessária a realização de exames complementares, nomeadamente exames histológicos e o teste de deteção do HPV. O facto do adenocarcinoma viloglandular ser um subtipo bem diferenciado de adenocarcinoma torna difícil a sua caracterização na citologia, devido à atipia pouco marcada que as células apresentam<sup>4,13</sup>. Apesar de se encontrar descrito que o HPV está frequentemente associado ao subtipo de adenocarcinoma em causa, no presente caso não foi realizado o teste de deteção do vírus, pelo facto de se tratar de uma citologia convencional.

Assim, com o presente estudo de caso pretende-se alertar para a necessidade dos citotécnicos e patologistas adquirirem experiência, capacidade diagnóstica, bem como uma maior sensibilidade para a deteção de características citológicas relacionadas com este tipo de lesões glandulares.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dr<sup>a</sup>. Mrinalini Honavar, diretora do Serviço de Anatomia Patológica e à Dr<sup>a</sup>. Fátima Magalhães pela disponibilização dos relatórios dos exames histológicos realizados.

Agradecemos também às técnicas Cátia Fialho, Paula Leite e Rute Dominguez pela orientação do estágio curricular em que se inseriu o presente estudo de caso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. 1st ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
2. Marinova P, Marinov E, Veselinova T, Ivanov I, Kolnikova G. Clinico-morphological study of 68 cases of invasive endocervical adenocarcinoma. *Akush Ginekol (Sofia)* 2016; 55(1): 33-9.
3. Zhao L, Xu T, Cui M, Fu Z. A retrospective review of 11 cases of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix and a review of the literature. *Oncology Letters* 2016 Mar; 11(3): 2164-2168.
4. Choi Y, Kim H, Choi H, Hwang D, Choe G, Chung J et al. Liquid-Based Cytology of Villoglandular Adenocarcinoma of the Cervix: A Report of 3 Cases. *Korean Journal of Pathology* 2012;46(2):215.
5. Nayar R, Wilbur D. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 3rd ed. Switzerland: Springer; 2015.
6. Dilley S, Newbill C, Pejovic T, Munro E. Two cases of endocervical villoglandular adenocarcinoma: Support for conservative management. *Gynecologic Oncology Reports* 2015;12:34-36.
7. Dilley S, Newbill C, Pejovic T, Munro E. Two cases of endocervical villoglandular adenocarcinoma: Support for conservative management. *Gynecologic Oncology Reports* 2015;12:34-36.
8. Zhou Q, Chen H, Yang S, Li Y, Wu X. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of 4 cases and a review of the literature. *Oncology Letters* 2016 Jan; 11(1): 837-841.
9. Popescu CF, Badulescu A, Badulescu F, Cotarcea S, Gavanescu M. Preliminary study concerning the Cytoscreen system importance (Liquid Based Cytology) in gynecologic cytology. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2005;46(1):23-7.
10. Deshou H, Changhua W, Qinyan L, Wei L, Wen F. Clinical utility of Liqui-Prep[™] cytology system for primary cervical cancer screening in a large urban hospital setting in China. *Journal of Cytology* 2009;26(1):20.

11. Kim H, Sung J, Lee E, Ahn S, Song S, Choi C et al. Prognostic Factors Influencing Decisions About Surgical Treatment of Villoglandular Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24(7):1299-1305.
12. Belsley N, Tambouret R, Misdraji J, Muzikansky A, Russell D, Wilbur D. Cytologic features of endocervical glandular lesions: Comparison of SurePath, ThinPrep, and conventional smear specimen preparations. *Diagnostic Cytopathology* 2008; 36(4): 232-237.
13. Nandini N, Nandish S, Pallavi P, Akshatha S, Chandrashekhar A, Anjali S et al. Manual Liquid Based Cytology in Primary Screening for Cervical Cancer - a Cost Effective Proposition for Scarce Resource Settings. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012;13(8):3645-3651.
14. Miller R, Tams K, Janssen B, Mody D, Thrall M. Glandular Lesions of the Cervix in Clinical Practice. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2014;3(5):S35.