

Adenocarcinoma Endocervical: O Ponto de Partida para o Adenocarcinoma do Cólon

Araújo A^{1,2 #}, Pires C^{1,2 #}*, Teixeira C^{1,3}, Dias C^{1,4 #}, Freitas C^{1,5}, Lino I^{1,6 #}

<https://doi.org/10.26537/citotech.vi9.6904>

¹Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

²Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

³Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

⁵Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

⁶Serviço de Anatomia Patológica, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

Recebido: janeiro 2025/ Publicado: dezembro 2025

Estes autores contribuíram de forma igual para este trabalho.

*Autor correspondente:

Carolina Pires

carolina.alexandra.pires@gmail.com

RESUMO

O adenocarcinoma endocervical é uma neoplasia cuja incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Uma grande percentagem está associada à infeção por HPV de alto risco.

O presente caso de estudo refere-se a uma citologia cervicovaginal em meio líquido, realizada a uma mulher de 60 anos referenciada pela médica de medicina geral e familiar, de forma a investigar a origem de uma anemia ferropénica crónica.

A citologia cervical, inicialmente desenvolvida para o rastreio de lesões pavimentosas, tem demonstrado uma importância crescente na deteção de lesões glandulares, apesar dos desafios inerentes e da sua menor sensibilidade.

O objetivo deste caso é reforçar a importância da citologia cervicovaginal na deteção de neoplasias glandulares do colo do útero de forma atempada. O resultado citológico do presente estudo de caso foi adenocarcinoma endocervical. Sendo que este resultado foi confirmado através da biópsia realizada simultaneamente com a citologia cervicovaginal, cujo diagnóstico histológico foi adenocarcinoma endocervical associado a HPV, tipo Silva B.

O diagnóstico do adenocarcinoma endocervical levou à realização de outros exames complementares de diagnóstico, que permitiram a deteção e identificação de uma neoplasia colorretal concomitante.

Palavras-chave: Adenocarcinoma, Endocervical, Citologia cervicovaginal, Vírus do Papiloma Humano, Imunohistoquímica

INTRODUÇÃO

O cancro cervical é o quarto mais comum entre as mulheres^{1,2}, sendo que a maioria dos casos está etiologicamente associada à infeção por HPV de alto risco^{3,4}. Destes, o carcinoma pavimento-celular (CPC) é o tipo mais prevalente. No entanto, os adenocarcinomas representam cerca de 25% de todos os cancros cervicais⁵⁻⁷, contrariamente ao CPC, constituem um grupo mais heterogéneo de tumores⁴.

A infeção por HPV de alto risco está presente em aproximadamente 85% dos adenocarcinomas cervicais^{4,8}, com os tipos 16, 18 e 45 a serem responsáveis por cerca de 94% dos casos^{3,8-10}. Destes, o HPV 18 destaca-se como o mais associado ao desenvolvimento deste tipo de cancro^{3,11,12}.

A citologia cervical é amplamente reconhecida como um teste essencial para a deteção de lesões intraepiteliais pavimentosas e do CPC^{13,14}. Contudo, a sua sensibilidade na identificação de lesões glandulares é limitada devido a desafios relacionados à amostragem e à interpretação microscópica¹⁵. Como resultado, o diagnóstico de adenocarcinoma através da citologia cervical continua a ser um desafio significativo^{13,16,17}.

HISTÓRIA CLÍNICA

O caso em estudo diz respeito a uma citologia cervicovaginal, em meio líquido, recebida no serviço de anatomia patológica do Hospital CUF Descobertas, classificada como urgente. A utente, uma mulher de 60 anos, dirigiu-se à consulta de ginecologia, referenciada pela médica de medicina geral e familiar, devido à existência de uma anemia ferropénica crónica de origem indeterminada. Em consulta, realizou-se uma citologia ginecológica em meio líquido e biópsia, uma vez que o colo apresentava uma lesão friável, irregular e facilmente sangrante.

Face aos achados encontrados durante a realização do *screening* da lâmina de citologia, foi atribuído o resultado citológico de adenocarcinoma endocervical. Este resultado foi confirmado histologicamente pela biópsia.

A utente realizou uma ressonância abdominal pélvica com o intuito de determinar o envolvimento ganglionar pélvico. O exame imagiológico detetou a presença de um tumor uterino e levantou a suspeita para a existência de um tumor no cólon sigmoide. Foi realizada colonoscopia com biópsia.

Tendo em conta a possibilidade de metastização do adenocarcinoma endocervical inicialmente diagnosticado, foram realizadas técnicas imunohistoquímicas (IHQ) que revelaram a existência de dois tumores primários distintos.

A terapêutica passou pela realização de histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral e colectomia esquerda com anastomose colorretal.

ACHADOS CITOLÓGICOS

A amostra foi processada pelo método de citologia em meio líquido *Thinprep*®.

A lâmina obtida apresentava baixa celularidade, presença de sangue, pequenos grupos celulares com alteração da relação núcleo-citoplasmática e irregularidades na membrana nuclear (**Figura 1**). Grupos celulares sinciciais com escasso citoplasma, cromatina irregularmente distribuída e figura de mitose (**Figura 2**). Agregados com perda da organização celular e polaridade, bem como a presença de macronúcleos (**Figura 3**). Grupos tridimensionais de células com cromatina clara, reforço e irregularidade da membrana nuclear (**Figura 4**). Agrupamentos celulares com núcleos nus, cromatina granular e diátese tumoral a envolver os grupos (**Figura 5**).

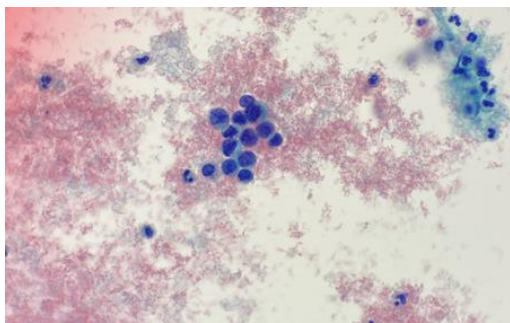


Figura 1 - Citologia cervicovaginal em meio líquido (400x): grupo de células endocervicais com alteração da relação núcleo-citoplasmática, membranas nucleares irregulares e presença de sangue.

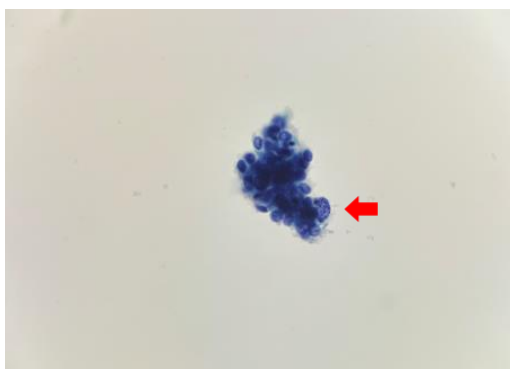


Figura 2 - Citologia cervicovaginal em meio líquido (400x): grupo celular sincicial com escasso citoplasma, cromatina irregularmente distribuída e figura de mitose (seta).

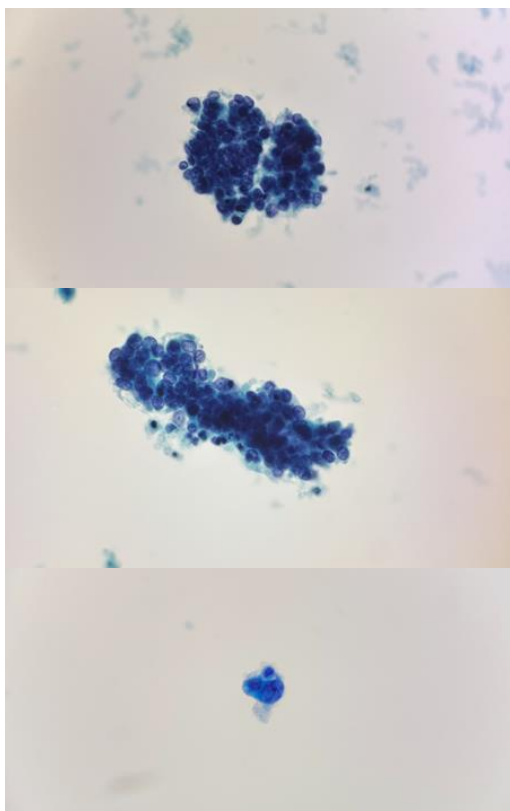


Figura 3 - Citologia cervicovaginal em meio líquido (400x): agrupamentos com perda da organização celular e da polaridade, macronúcleolos.

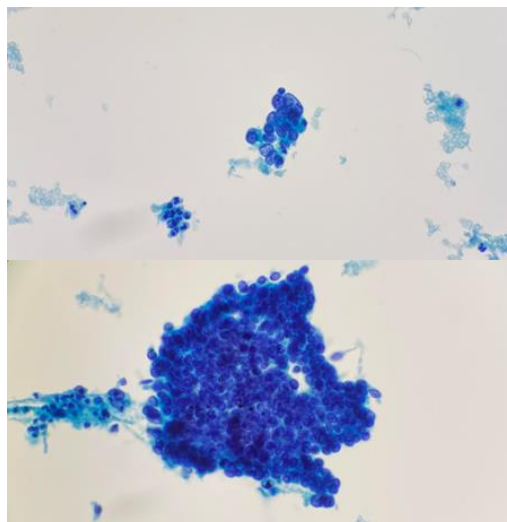


Figura 4 - Citologia cervicovaginal em meio líquido (400x): grupos de células endocervicais tridimensionais com cromatina clara, reforço e irregularidade da membrana nuclear.

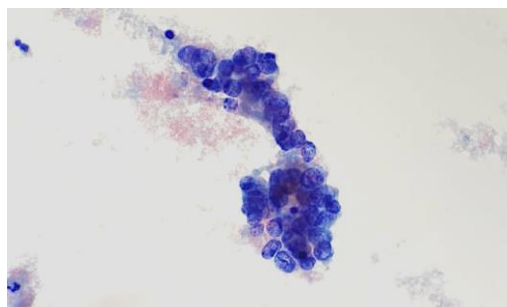


Figura 5 - Citologia cervicovaginal em meio líquido (400x): agrupamento celular com núcleos nus, cromatina granular e diátese tumoral a envolver o grupo.

ACHADOS HISTOLÓGICOS E TÉCNICAS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO - BIÓPSIA DO COLO DO ÚTERO

O exame histológico confirmou a presença de um adenocarcinoma endocervical associado a HPV, tipo Silva B (**Figura 6**). A classificação/sistema Silva permite uma melhor avaliação da probabilidade de metastização dos adenocarcinomas endocervicais associados ao HPV^{18,19}.

Este sistema de classificação é simples, fácil de aplicar e clinicamente significativo²⁰, estabelecendo três padrões (A, B e C) tendo em conta a presença ou ausência tanto de invasão estromal destrutiva como de invasão linfovascular. Tem ainda em atenção o grau de invasão estromal destrutiva, se presente, e o grau de atipia citológica. Por outro lado, não tem

em consideração a profundidade da invasão ou a relação do tumor com grandes vasos do estroma cervical²¹.

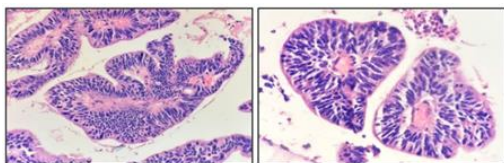


Figura 6 - Biópsia de colo do útero (400x) - H&E: adenocarcinoma endocervical associado a HPV, tipo Silva B.

O padrão B foi identificado no caso em estudo, caracterizando-se pela presença de invasão estromal destrutiva localizada (precoce e limitada), podendo a invasão linfovascular estar ou não presente²¹.

Nesta biópsia foram realizadas técnicas de IHQ, anti-P16, anti-Ki67, anti-RE e anti-Vimentina. Verificou-se marcação positiva para P16 e Ki67. A marcação para recetores de estrogénio foi fraca e não se verificou marcação para vimentina (**Figura 7**).

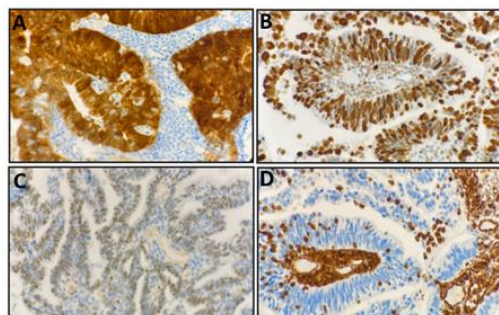


Figura 7 - Biópsia de colo do útero (400x) - IHQ: (A) marcação positiva intensa para P16; (B) marcação positiva intensa para Ki67; (C) marcação positiva fraca para RE; (D) marcação negativa para Vimentina, observa-se marcação positiva para o controlo interno.

ACHADOS HISTOLÓGICOS E TÉCNICAS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO - BIÓPSIA DO CÓLON

O exame histológico confirmou a presença de um adenocarcinoma do cólon de baixo grau (**Figura 8**).

Nesta biópsia foram realizadas técnicas de IHQ de forma a compreender qual a origem da neoplasia do cólon. Verificou-se marcação positiva para CK20 e CDX2 e negativa para CK7 e P16. Conclui-se assim que a utente

apresentava dois tumores primários de diferentes origens (**Figura 9**).

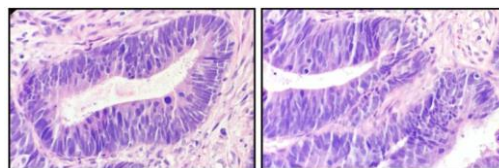


Figura 8 - Biópsia de cólon (400x) - H&E: adenocarcinoma de baixo grau.

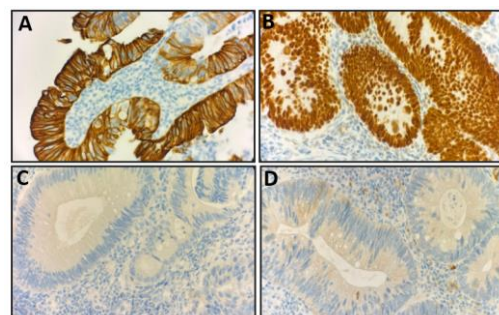


Figura 9 - Biópsia do cólon (400x) - IHQ: (A) marcação positiva CK20; (B) marcação positiva CDX2; (C) marcação negativa CK7; (D) marcação negativa P16.

DISCUSSÃO

O caso em estudo destaca a importância da citologia ginecológica como um método de diagnóstico essencial para a identificação de neoplasias glandulares. Apesar das limitações conhecidas na deteção destas lesões^{13,22,23}, o exame citológico desempenhou um papel crucial ao identificar alterações citológicas compatíveis com adenocarcinoma endocervical.

O resultado citológico foi sustentado pela presença de células isoladas, agregados celulares sinciciais e tridimensionais. Núcleos aumentados, membranas nucleares irregulares, cromatina granular, presença de “clearing”, macronúcleos e diátese.

Apesar dos critérios glandulares citomorfológicos pré-estabelecidos^{13,16,24}, nem sempre é fácil a identificação destas características no diagnóstico citológico¹⁷. Este obstáculo reforça a importância da experiência do observador¹³, bem como, a correlação com exames complementares, como a histopatologia e a IHQ²⁵.

A abordagem multidisciplinar que inclui a realização de várias técnicas complementares

de diagnóstico, revelou-se indispensável neste caso. A biópsia do colo uterino confirmou a presença de um adenocarcinoma endocervical associado ao HPV, com padrão Silva B, enquanto que a biópsia do cólon identificou um adenocarcinoma de baixo grau. A IHQ forneceu dados essenciais para diferenciar as origens tumorais, com marcação positiva para CK20 e CDX2 no tumor colorretal²⁶ e marcação positiva para P16 e Ki67 no tumor endocervical²⁷. Esta distinção foi crucial para definir o diagnóstico e estratégias terapêuticas adequadas, confirmando a coexistência de tumores primários distintos, uma situação rara na prática clínica.

Embora as lesões precursoras de origem no epitélio pavimentoso do colo uterino possam ser consideradas clinicamente importantes, o adenocarcinoma endocervical representa uma percentagem significativa dos casos de cancro cervical^{5,28}, sendo fundamental reconhecer a importância do adenocarcinoma in situ (AIS) como lesão precursora^{3,29}. Estudos sugerem que existe um intervalo médio de cinco anos, entre o diagnóstico de AIS e a progressão para adenocarcinoma invasivo, oferecendo uma janela temporal crítica para a intervenção precoce^{17,30}.

Este caso destaca a importância da abordagem integrada na anatomia patológica. A combinação dos resultados da citologia, da histologia e dos testes imunohistoquímicos permitiu um diagnóstico preciso e a aplicação da terapêutica apropriada, possibilitando a cura.

A literatura mais recente sugere o aumento da sensibilidade na deteção de lesões glandulares utilizando outras tecnologias como a deteção de HPV^{22,31}. No entanto, este caso reforça o papel central da citologia ginecológica no diagnóstico de neoplasias glandulares do colo do útero.

CONCLUSÃO

O cancro do colo do útero é o sexto mais frequente nas mulheres europeias, sendo os adenocarcinomas responsáveis por cerca de 25% dos casos, dos quais 85% estão relacionados com a infeção por HPV^{4,8}. A citologia cervical, inicialmente desenvolvida para o rastreio de lesões pavimentosas, tem demonstrado uma importância crescente na deteção de lesões glandulares, apesar dos desafios inerentes e da sua menor sensibilidade³².

Os avanços nos critérios citomorfológicos, aliados à correlação com biópsia, têm contribuído para uma maior precisão do diagnóstico^{16,33}. Por outro lado, as classificações histológicas permitem avaliar o risco de metastização dos adenocarcinomas endocervicais associados ao HPV³⁴.

Este caso clínico ilustra a relevância da citologia na identificação precoce de neoplasias glandulares, assim como, a interligação essencial entre as diferentes áreas da anatomia patológica, como a citologia, a histologia e a IHQ.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hospital CUF Descobertas pela cedência do caso clínico e dos respetivos relatórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ezzelarab S, El-Husseiny A, Nasreldin M, Ali R, Nabhan A, Abdel-Razek M, et al. Cervical cancer screening by cytology and the burden of epithelial abnormalities in low resource settings: a tertiary-center 42-year study. *BMC Womens Health*. 2024 Dec 1;24(1).
2. Tatiana Ramírez A, Valls J, Baena A, David Rojas F, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study on behalf of the ESTAMPA Study Group. *Lancet Reg Health Am*. 2023;26:100593.
3. Andersson S, Mints M, Wilander E. Results of cytology and high-risk human papillomavirus testing

- in females with cervical adenocarcinoma in situ. *Oncol Lett.* 2013 Jul;6(1):215–9.
4. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. Vol. 76, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 112–27.
 5. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, Oliva E, McCluggage WG, Soslow RA. Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma: Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021 Mar 1;40:S75–91.
 6. Benesch MGK, Ramos-Santillan VO, Rog CJ, Nelson ED, Takabe K. Epidemiology of Adenosquamous Carcinomas. *World J Oncol*. 2024;15(3):432–53.
 7. Cleveland AA, Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008–2015. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):810–8.
 8. Pulkkinen J, Kares S, Huhtala H, Kholová I. Detection and outcome of endocervical atypia in cytology in primary hpv screening programme. *Diagnostics*. 2021 Dec 1;11(12).
 9. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Modern Pathology*. 2014 Dec 11;27(12):1559–67.
 10. Alemany L, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Guimera N, Clavero O, et al. Articles Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11:1048–56. Available from: www.thelancet.com/oncology
 11. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NWJ, Zielinski GD, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006 Jan 16;94(1):171–5.
 12. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*. 1999;189(1):12–9.
 13. Sung JA, Nikas IP, Kim H, Ryu HS, Lee C. Diagnostic distribution and pitfalls of glandular abnormalities in cervical cytology: a 25-year single-center study. *J Pathol Transl Med*. 2022 Nov 15;56(6):354–60.
 14. Reynolds JP, Salih ZT, Smith AL, Dairi M, Kigen OJ, Nassar A. Cytologic parameters predicting neoplasia in Papanicolaou smears with atypical glandular cells and histologic follow-up: a single-institution experience. *J Am Soc Cytopathol*. 2018 Jan 1;7(1):7–15.
 15. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1040–5.
 16. Ritu Nayar, David C. Wilbur. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Third. Cham: Springer International Publishing; 2015.
 17. Niu S, Molberg K, Thibodeaux J, Rivera-Colon G, Hinson S, Zheng W, et al. Challenges in the Pap diagnosis of endocervical adenocarcinoma in situ. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 May 1;8(3):141–8.
 18. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Oncologia. *Consensos Nacionais: Cancro Ginecológico 2020*. 2022.
 19. Singh N, Gilks CB. Annual Review Issue: *Gynaecological Pathology: WHO 2020 and Beyond*. Vol. 76. 2020. 112–127 p.
 20. De Vivar AD, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: Proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: A multi-institutional study. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2013 Nov;32(6):592–601.
 21. Alvarado-Cabrero I, Parra-Herran C, Stolnicu S, Roma A, Oliva E, Malpica A. The Silva Pattern-based Classification for HPV-associated Invasive Endocervical Adenocarcinoma and the Distinction Between In Situ and Invasive Adenocarcinoma: Relevant Issues and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021 Mar 1;40(suppl 1):S48–65.
 22. Miller RA, Mody DR, Tams KC, Thrall MJ. *Glandular Lesions of the Cervix in Clinical Practice A Cytology, Histology, and Human Papillomavirus Correlation Study From 2 Institutions*.

23. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *Cytojournal*. 2016 Feb 22;13:3.
24. Wilbur DC. Practical issues related to uterine pathology: In situ and invasive cervical glandular lesions and their benign mimics: Emphasis on cytology-histology correlation and interpretive pitfalls. Vol. 29, *Modern Pathology*. Nature Publishing Group; 2016. p. S1–11.
25. Hussain I, Howard RS, Syed V, Allgäuer M, Gong H, Xing D, et al. A Cell Line-based Immunohistochemical p53 Expression Pattern Control Panel. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 Sep 1;38(5):449–58.
26. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: Cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol*. 2012 Jan 23;7(1).
27. Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. Vol. 10, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2019. p. 2654–60.
28. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the Cervix: Should We Treat It Differently? Vol. 17, *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2015.
29. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the Duration of the Preclinical Phase of Cervical Adenocarcinoma Suggests That There Is Ample Opportunity for Screening [Internet]. 1999. Available from: <http://www.idealibrary.com>
30. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstetrics and Gynecology*. 2020 Apr 1;135(4):869–78.
31. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Vol. 8, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008. p. 599–605.
32. Fernandes H, Devaraju S, Bhat A, Ramachandra P. Role of cervical cytology in the detection of uterine glandular lesions. *Medical Journal of Dr DY Patil Vidyapeeth*. 2021 Sep 1;14(5):538–42.
33. Maria Correia Katz L, Rolland Souza S, Oliveira Fittipaldi S, De G, Santos M. Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical Agreement between cytology, colposcopy and cervical histopathology.
34. Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr 1;141(1):36–42.