

Neoplasia Maligna com Características de Adenocarcinoma Extrauterino: Estudo de caso clínico

Babo A^{1,2,*#}, Silva J^{2,3#}, Roque R^{4,5}

<https://doi.org/10.26537/citotech.vi9.6905>

¹Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, Porto, Portugal

²Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

³SynlabHealthII, Porto, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil - EPE, Lisboa, Portugal

⁵Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido: junho 2025/ Publicado: dezembro 2025

Estes autores contribuíram de forma igual para este trabalho.

*Autor correspondente:

Armanda Babo

armanda-babo@hotmail.com

RESUMO

As neoplasias malignas identificadas em citologia cervicovaginal com características de adenocarcinomas extrauterinos são neoplasias raras e agressivas, frequentemente diagnosticada em estadios avançados, devido a sua apresentação clínica pouco específica. Este tipo de carcinoma representa um desafio significativo para o diagnóstico, exigindo uma abordagem interdisciplinar. Neste estudo, apresentamos um caso clínico de uma mulher de 75 anos com extensa carcinomatose peritoneal de predomínio infraumbilical. A citologia cervicovaginal em meio líquido revelou uma neoplasia maligna compatível com adenocarcinoma extrauterino, mas a origem exata, não pode ser determinada com certeza. O exame histológico do tumor revelou tratar-se de um carcinoma misto com componente de carcinoma seroso de alto grau e um componente de carcinoma de células claras, não fazendo distinção entre ovário/trompa de Falópio/peritoneu ou origem endometrial.

Este caso salienta a capacidade de deteção da citologia em neoplasias extrauterinas, enfatizando a importância crítica da integração de técnicas complementares para a caracterização e diagnóstico definitivo destes carcinomas.

Palavras-chave: Adenocarcinoma Extrauterino, Citologia cervicovaginal, Carcinoma Misto, Carcinoma Seroso de Alto Grau, Carcinoma de Células Claras

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas com características de adenocarcinomas extrauterinos correspondem a tumores malignos derivados de células glandulares, sendo uma das variantes menos comuns de neoplasias ginecológicas. Este tipo de tumor pode surgir em diversas estruturas anatómicas, como nos ovários, nas trompas de Falópio, no endométrio ou nos órgãos extragenitais^{1,2}. O adenocarcinoma extrauterino é uma forma rara e agressiva de cancro ginecológico que apresenta desafios significativos no diagnóstico, uma vez que os seus sintomas iniciais podem ser inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico precoce³⁻⁵.

Este tipo de neoplasia pode ser originário de metástases de carcinomas primários de outros órgãos. Metástases no colo do útero são incomuns sendo frequente o diagnóstico em estadios avançados^{1,2}. Em muitos casos os sintomas iniciais incluem dor e distensão abdominal, sangramento vaginal anormal, citologias cervicovaginais com anomalias e lesões nodulares acompanhadas por ulceração que podem ser confundidos com outras condições benignas ou malignas, podendo ser até assintomáticos, adiando o diagnóstico. A faixa etária da ocorrência da neoplasia relatada é ampla, entre os 10 e os 86 anos².

As amostras citológicas desempenham um papel importante na deteção destas neoplasias. A citologia cervicovaginal pode ser um método eficaz na identificação das alterações sugestivas de adenocarcinoma extrauterino, no entanto a interpretação destas alterações citológicas exige um elevado grau de conhecimento, uma vez que estas células neoplásicas podem apresentar-se de forma heterogénea e imitar outras condições benignas ou malignas. Os aspetos citológicos mais comuns no adenocarcinoma extrauterino do colo do útero são a presença de células

glandulares atípicas, isoladas ou em agregados de células displásicas sem diátese tumoral, estruturas tubulares, mucinosas e displasia acentuada. A confirmação do diagnóstico é com recurso a exames complementares^{2,4}. É importante a distinção entre adenocarcinomas primários e os de origem metastática.

Este artigo apresenta um caso clínico de adenocarcinoma extrauterino, com revisão das principais características citológicas que permitem diagnóstico e a relação com as características histológicas. Neste contexto torna-se igualmente relevante aprofundar os desafios associados à interpretação das amostras citológicas, porque a identificação correta destes padrões morfológicos é essencial para distinguir lesões malignas de outras entidades que podem mimetizar adenocarcinomas⁵.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doente, do sexo feminino, com 75 anos de idade, foi referenciada para o Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO), após um diagnóstico inicial de extensa carcinomatose peritoneal de predomínio infraumbilical. Esta informação foi acompanhada por uma descrição da presença de globosidade bilateral das regiões anexiais, com imagem quística à direita com 3 centímetros e componente sólido bilateral. Foram também identificadas lesões neoforativas bilaterais em relação a implantes tumorais e nódulo sólido periférico subcapsular da vertente posterior do lobo direito do fígado, presente em biópsia.

No IPO de acordo com estas informações clínicas, foi realizado um estudo anatomopatológico e genética molecular para pesquisa de variantes oncogénicas e provavelmente oncogénicas. Foi realizado exame citológico cervicovaginal em meio líquido, que é apresentado neste estudo.

Na avaliação histológica da biópsia do endométrio observaram-se fragmentos de carcinoma (**Figura 1A**) constituídos por áreas de arquitetura papilar revestidas por células com núcleo ovalado, nucléolo evidente, com presença de aspetos em *hobnail* (**Figura 1B**) e por áreas de padrão sólido, constituídas por células cúbicas, de citoplasma claro a eosinofílico e núcleos de atipia moderada a marcada (**Figura 1C**).

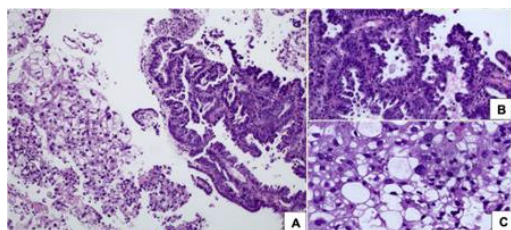


Figura 1 - Figuras representativas da avaliação histológica (10x). Observam-se fragmentos de carcinoma (**A**), presença de células em *hobnail* (**B**) e células cúbicas, de citoplasma claro a eosinofílico e núcleos de atipia moderada a marcada (**C**).

O estudo imunohistoquímico demonstrou positividade difusa para o antígeno PAX8 em ambos os componentes (**Figura 2D**), com expressão de WT1 extensamente positivo nas áreas papilares e negativo nas áreas sólidas de células claras (**Figura 2E**), expressão aberrante da p53 em ambos os componentes (**Figura 2F**) e napsina A negativa nas áreas papilares, mas com extensas áreas positivas no componente sólido de células claras (**Figura 2G**).

Os recetores de estrogénio (**Figura 2H**) e progesterona (**Figura 2I**) demonstraram positividade nas áreas papilares, 90 a 100% e 10 a 20%, respetivamente e foram negativos nas áreas sólidas de células claras. A avaliação da imunoposição de HER2 foi positiva (3+) em ambos os componentes (**Figura 2J**). Não se observaram alterações na expressão das proteínas de reparação dos erros de emparelhamento do DNA (MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6).

Os achados descritos permitiram estabelecer o diagnóstico de carcinoma seroso de alto grau e um componente de carcinoma de células claras^{4,7}.

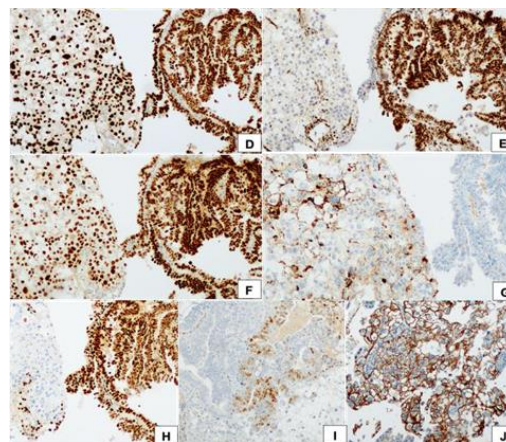


Figura 2 - Figuras representativas da avaliação imunohistoquímica (10x). Observa-se positividade difusa para PAX8 (**D**), WT1 positivo nas áreas papilares e negativo nas áreas sólidas de células claras (**E**), expressão aberrante de p53 (**F**), extensas áreas positivas no componente sólido de células claras (**G**). Os recetores de estrogénio (**H**) e progesterona (**I**) demonstraram positividade nas áreas papilares. A avaliação da imunoposição de HER2 foi positiva (**J**).

O perfil imunohistoquímico observado é mais frequente em carcinomas primários do ovário /trompa/peritoneu, contudo não permite distinguir com absoluta segurança estas localizações primárias de uma possível origem endometrial.

A avaliação da citologia cervical em meio líquido considerou a amostra adequada para interpretação, dado o número de células pavimentosas observadas e bem preservadas. Segundo as recomendações de Bethesda¹, este número deve ser superior a 5000 células, indicador cumprido após uma observação inicial com leitura automatizada (Sistema de Imagem ThinPrep, Hologic).

Foi também observada a presença do componente da zona de transformação. Os aspetos observados sugerem tratar-se de uma neoplasia maligna compatível com adenocarcinoma, favorecendo origem extra-uterina.

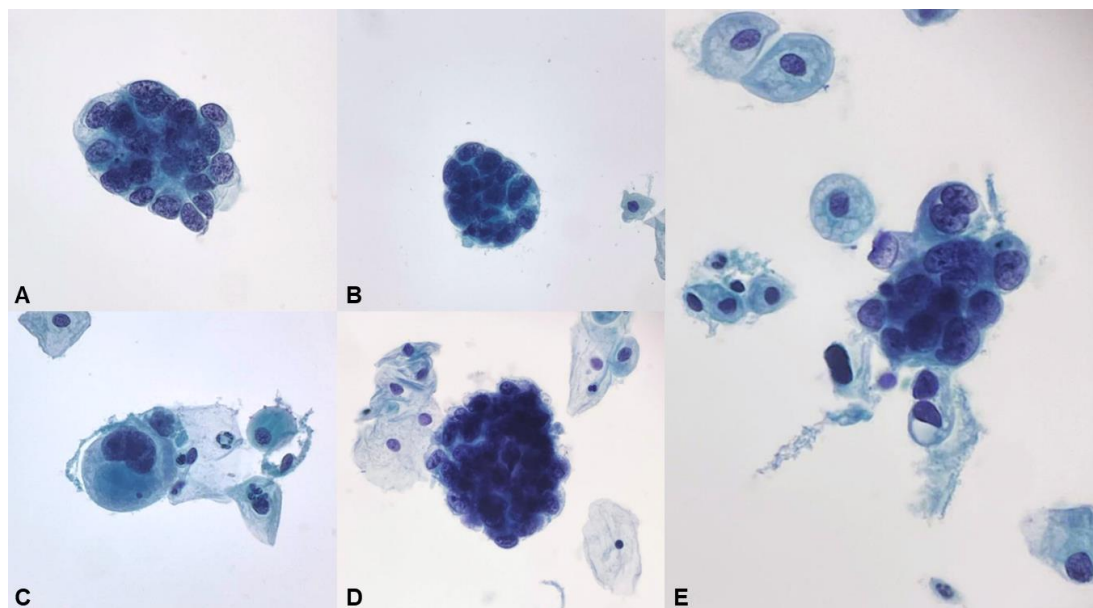


Figura 3 - Imagens representativas da avaliação citológica (10x). Presença de *clusters* de células glandulares de aspeto tridimensional e maligno (**A, B e C**), por vezes formando arranjos em mórula (**D**) e com acentuada vacuolização (**F**).

A morfologia celular de aspeto neoplásico demonstrou raros *clusters* de células de aspeto glandular formando grupos tridimensionais sob um fundo limpo (**Figura 3A, 3B, 3C, 3E**). Citoplasma abundante e finamente vacuolizado, com núcleos hiper cromáticos, pleomórficos, de contornos irregulares, cromatina granular e presença de nucléolos (**Figura 3E**). Alguns destes grupos tomam uma forma *raspberry-like*, comumente conhecida como agrupamentos em mórula (**Figura 3D**), presença de núcleos excêntricos com citoplasma clarificado em alguns casos (**Figura 3F**), devido à presença de vacuolização^{1,6,7}. Na citologia observam-se células neoplásicas com morfologia distinta. Colocou-se a questão se poderiam corresponder às duas neoplasias observadas na biópsia.

Para tal, efetuou-se imunocitoquímica na citologia, para deteção do antigénio WT1. Existem grupos com imunoexpressão deste antigénio e outros que não o expressam, sugerindo que podem estar presentes os dois tipos de componentes neoplásicas (carcinoma seroso de alto grau e carcinoma de células claras) observados na biópsia e na citologia (**Figura 4**).

Apesar de se observar imunomarcacão diferencial entre os grupos celulares analisados, a interpretação global do painel foi dificultada pela presença da imunomarcacão inespecífica nas células pavimentosas parabasais. Este tipo de marcação, frequentemente associado a reatividade cruzada, expressão basal fisiológica ou artefactos técnicos, compromete a distinção fiável entre verdadeira positividade tumoral e falso-positivo decorrente de células benignas reativas.

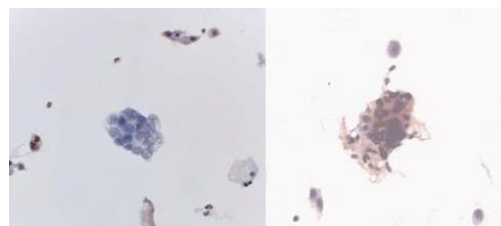


Figura 4 - Figuras representativas da avaliação imunocitoquímica (10x). Observa-se um agregado celular com morfologia de células claras que foi considerada com expressão negativa de WT1 (**A**) e um outro agregado celular que foi considerado com ligeira expressão positiva WT1 (**B**).

Como consequência, a especificidade diagnóstica do painel imunocitoquímico ficou reduzida, impedindo a confirmação inequívoca da natureza das células suspeitas. Assim,

apesar de alguns perfis imunorreativos sugerirem um padrão compatível com malignidade glandular, a sobreposição de padrão de imunomarcção entre células benignas e células suspeitas de neoplasias levou a classificar o teste como inconclusivo para diagnóstico.

CONCLUSÃO

A raridade de neoplasias extrauterinas/metastáticas em citologia cervicovaginal é um desafio diagnóstico para os citotecnologistas e citopatologistas. Este tipo de neoplasias deve ser reconhecido pelas suas características citológicas distintas ou pela existência de um “padrão citológico incomum” na amostra. A maioria destes doentes apresenta história clínica prévia e exames complementares de diagnóstico que apoiam a interpretação correta da amostra. Muito raramente, o envolvimento cervical é a primeira manifestação da doença.

Estas neoplasias podem estar representadas no cérvix de uma das seguintes formas: extensão direta do tumor primário (a forma mais comum); metastização linfática e ou hematogénica e células esfoliadas de tumor ovárico ou ascite maligna, que podem passar através da trompa, da cavidade endometrial e orifício cervical.

A correta interpretação e diagnóstico de neoplasias extrauterinas/metastáticas em citologia cervicovaginal em meio líquido é fundamental, dada a sua relevância no prognóstico e eventuais implicações terapêuticas.

AGRADECIMENTOS

A apresentação do estudo de caso clínico aqui descrito teve o contributo do Doutor João Lobo, Dra. Carla Renata Alves Dias, Dr. Luís Bettencourt Leça, Dra. Júlia Azevedo e a colaboração do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia do Porto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. New York:Springer;2015.
2. Herrington CS, editor; WHO Classification Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2020.
3. Marshall M, Elishaev E, Khader S. The diagnostic accuracy and prognostic implication of pelvic and peritoneal fluid cytology specimens in ovarian clear cell carcinoma. *J AM Soc Cytology*.2024;13(1):53-58. Doi:10.1016/j.jasc.2023.11.002
4. Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, Valli R, Aguzzoli L, La Sala GB. Primary extra-uterine and extra-ovarian Mullerian adenosarcoma: case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018;18:134. doi:10.1186/s12885-018-4037-y
5. Hoda RS, Goyal A, Alperstein SA. Extrauterine adenocarcinoma, cytological findings. In: Schmitt F, editor. *Cytopathology. Encyclopedia of Pathology*. Cham:Springer;2017
6. Vrdoljak-Mozetic D, Stankovic T, Vrdoljak E, Zauhar G, Brkic K. Intraoperative cytology of clear cell carcinoma of the ovary. *Cytopathology*.2006;17(6):390-395. doi:10.1111/j.1365-2303.2006.00349.x.
7. Parra-Herrán C. HPV associated adenocarcinoma (usual type and variants) [Internet]. *PathologyOutlines.com*; 2024. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixhvp adenocarcinoma.html>