

Carcinoma Pavimento-celular versus Adenocarcinoma do Colo do Útero: Descrição de um Caso com Discrepância Diagnóstica entre Citologia e Histologia

Domingues R^{1,2,3 *} #, Campos E¹ #, Monteiro M⁴ #, Carvalho S¹ #, Lopes C^{1,5,6}

<https://doi.org/10.26537/citotech.vi9.6909>

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

²Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil - EPE, Coimbra, Portugal

³Laboratório de Citopatologia Dra. Odete Real, Coimbra, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Cascais, Grupo Ribera, Lisboa, Portugal.

⁵Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁶IMP Diagnostics, Porto, Portugal

Recebido: janeiro 2025/ Publicado: dezembro 2025

Estes autores contribuíram de forma igual para este trabalho.

*Autor correspondente:

Rita Domingues

anaritadomingues32@gmail.com

RESUMO

O cancro do colo do útero é uma das principais causas de morte nas mulheres em todo mundo, com dois subtipos histológicos predominantes: o carcinoma pavimento-celular e o adenocarcinoma.

O presente trabalho tem como objetivo abordar um caso com diagnóstico citológico de adenocarcinoma, que após análise histológica foi classificado como carcinoma pavimento-celular.

O diagnóstico citológico baseou-se na presença de numerosos grupos celulares tridimensionais com células de morfologia glandular na periferia, pseudoestratificação e ocasionalmente parecendo formar lúmens. No entanto, a histologia mostrou neoplasia constituída por células pavimentosas que se estendia aos recessos glandulares. Os exames complementares de histoquímica e imunohistoquímica confirmaram a origem pavimentosa da neoplasia.

A revisão da lámina citológica, posterior ao diagnóstico histológico, permitiu identificar agregados celulares constituídos por células de citoplasma denso e limites angulares, com núcleos hiperchromáticos e pleomorfismo elevado, compatíveis com o diagnóstico histológico de carcinoma pavimento-celular.

Este estudo demonstra a importância da citologia na deteção precoce de neoplasias do colo do útero, assim como da correlação cito-histológica e das técnicas auxiliares de diagnóstico na caracterização precisa das neoplasias cervicais.

Palavras-chave: Cancro colo útero, Imunohistoquímica, Rastreio

INTRODUÇÃO

O cancro constitui um grave problema de saúde pública, com um impacto significativo na sociedade, sendo responsável por uma em cada seis mortes em todo o mundo¹. Em Portugal, é a segunda causa de morte mais frequente, precedido apenas pelas doenças cardiovasculares².

Segundo dados da Globocan, em 2022 o cancro do colo do útero (CCU) constituía o quarto cancro mais comum na mulher a nível mundial, tanto em termos de incidência como de mortalidade, com cerca de 660 000 novos casos e 350 000 mortes estimadas¹. Em Portugal, segundo dados de 2023, constitui o oitavo cancro mais comum na mulher, com uma incidência de 865 novos casos e 379 mortes por ano³.

O CCU comprehende neoplasias que se desenvolvem nas células epiteliais do colo do útero e na maioria dos casos (99,7%) está associada à infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV)⁴. Dos 448 subtipos de HPV conhecidos, 14 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) são considerados carcinogénicos, sendo designados HPVs de alto risco^{1,5}. A infecção persistente pelos genótipos de alto risco é considerada um evento crucial para o desenvolvimento de lesões de alto grau do colo do útero que podem evoluir para malignidade⁶. Fatores como outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), tabagismo e elevado número de partos aumentam o risco de desenvolvimento da doença¹. Também o uso prolongado de contracetivos hormonais, principalmente por mais de 5 anos, tem sido apontado como fator de risco para o desenvolvimento de CCU. A ação hormonal pode levar ao aumento da exposição da zona de transformação (ZT), mais suscetível à infecção pelo vírus, e condicionar a imunidade local⁶.

Para a prevenção do CCU têm vindo a ser implementadas medidas de prevenção primárias, com a introdução de vacinas contra o HPV, e secundárias, onde se enquadram os programas de rastreio organizado⁵.

A implementação de programas de rastreio do CCU tem levado a uma diminuição da incidência e mortalidade associada a este tipo de neoplasia, principalmente nos países desenvolvidos. Desde 2017 que as diretrizes europeias recomendam o teste para HPV de alto risco como primeira linha de rastreio, uma vez que apresenta maior sensibilidade e valor preditivo negativo do que a citologia^{7,8}. Essas recomendações foram progressivamente implementadas no rastreio organizado em Portugal, recorrendo-se primariamente ao teste de HPV, com realização de citologia apenas nos casos com HPV positivo para alto risco.

Os subtipos histológicos mais comuns de carcinoma do cérvix são o carcinoma pavimento-celular (CPC), o adenocarcinoma (ADC) e o carcinoma adenoescamoso, um subtipo mais raro constituído por elementos pavimentosos e glandulares⁹. Estes subtipos apresentam etiologias e prognóstico distintos, assim como diferenças na eficácia da sua deteção pela citologia. O teste de Papanicolaou é útil na deteção de lesões pré-neoplásicas e estádios iniciais de CPC, contudo, a deteção de lesões precursoras de ADC é mais desafiante nomeadamente pela sua localização numa região mais superior do canal cervical com consequente menor probabilidade de representação na amostra citológica⁸.

A nível mundial, o CPC continua a ser o subtipo mais frequente de CCU, sendo que os ADCs representam apenas cerca de um oitavo destes tumores^{9,10}. No entanto, tem-se verificado um aumento de casos de ADCs nas últimas décadas, especialmente em pacientes mais jovens⁹.

O ADC e o CPC do colo do útero são entidades distintas na sua patogénese, aparência histológica e comportamento clínico/prognóstico. O diagnóstico preciso destas neoplasias é, por este motivo, de extrema importância para ser possível elaborar estratégias de tratamento adequadas a cada paciente.

Neste trabalho apresenta-se um caso de citologia cervico-vaginal com diagnóstico citológico de ADC que após receção de amostras para estudo histopatológico foi revisto e reclassificado como CPC.

APRESENTAÇÃO DO CASO

História clínica

No âmbito do programa de rastreio do CCU (RCCU), foi recebida em 2018 uma citologia cervico-vaginal convencional de uma mulher de 52 anos que utilizava um método contraceptivo hormonal e cujo colo do útero se apresentava alterado, muito friável e sangrante.

As citologias anteriores da paciente, realizadas em 2011 e 2014 também no âmbito do programa de RCCU, foram satisfatórias para avaliação sem ZT e tiveram diagnóstico citológico negativo para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM), tendo a de 2014 apenas alterações reativas a inflamação.

Achados Citológicos

A lâmina de citologia do caso em estudo foi corada com coloração de Papanicolaou. A análise microscópica revelou um esfregaço com elevada celularidade, satisfatório para avaliação e com presença de ZT, com fundo hemático e presença de abundante exsudado inflamatório.

Na análise microscópica, foram observados grupos celulares em arranjos tridimensionais (**Figuras 1 e 2**), com pseudoestratificação, sobreposição celular e células com núcleos alongados localizadas na periferia (**Figura 3**). Em alguns dos arranjos as células dispunham-se em torno de um espaço

central, sugerindo a formação de lúmenes (**Figura 3**). Observou-se ainda perda de coesão, sendo visíveis na periferia células com citoplasma escasso (**Figura 4**).

Em geral as células apresentavam aumento da relação núcleo/citoplasma, pleomorfismo, anisocariose, cromatina granular e irregularidades da membrana nuclear (**Figuras 1 e 3**). Tendo em conta os achados, foi atribuído a este caso o diagnóstico citológico de ADC sem outra especificação (SOE).

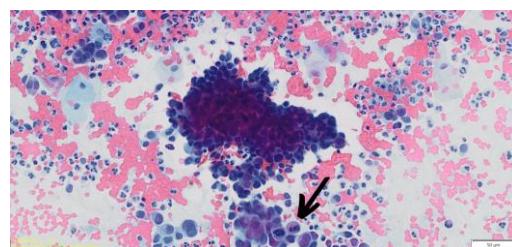


Figura 1 - Imagem microscópica da lâmina do caso onde se observa centralmente um grupo celular tridimensional, hiperchromático, com alguma sobreposição celular. Na zona inferior é possível observar uma figura de mitose (seta preta). O fundo apresenta aspecto hemático e abundante exsudado inflamatório.

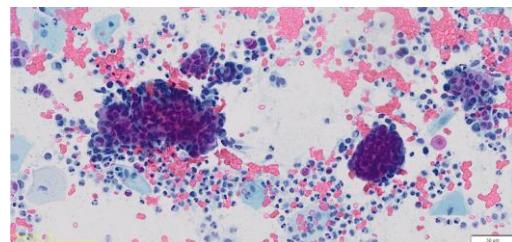


Figura 2 - Imagem microscópica da lâmina de citologia onde se mostra a presença de dois agregados celulares tridimensionais, um com estrutura similar a uma mórula de contornos bem definidos, cromatina ligeiramente granular e escasso citoplasma. O outro grupo apresenta-se mais desorganizado, com marcado pleomorfismo e anisocariose. Na periferia podemos observar algumas células de morfologia glandular, com núcleo arredondado e mantendo a polaridade.

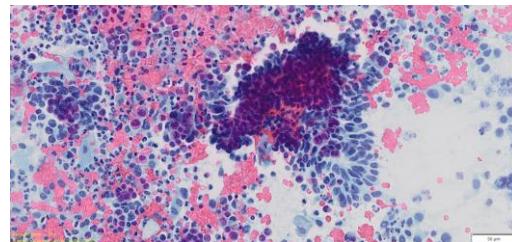


Figura 3 - Imagem microscópica da lâmina de citologia mostrando celularidade abundante, sobreposição celular, arranjos em paliçada com

pseudoestratificação e formação de rosetas. As células apresentam núcleos alongados com aumento da relação núcleo/citoplasma.

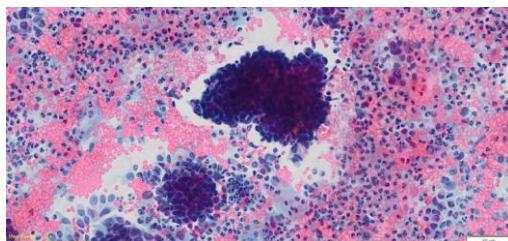


Figura 4 - Imagem microscópica da lâmina de citologia mostrando um grupo celular tridimensional, hiperchromático, com sobreposição nuclear. As células da periferia apresentam perda da coesão e escasso citoplasma.

Análises Histológicas Posteriores

No seguimento do resultado citológico, a utente foi encaminhada para a Unidade de Patologia Cervical (UPC), onde efetuou uma biópsia do colo. O resultado histológico desta foi discrepante do resultado citológico, tendo sido

reportada em corte histológico corado com hematoxilina-eosina (HE) a existência de aspectos morfológicos consistentes com lesão pavimentosa intraepitelial de alto grau (HSIL)/CPC (**Figura 5A**). Foi realizado o estudo histoquímico com a coloração ácido periódico de Schiff (PAS) que se revelou negativa nas zonas onde estava presente tecido tumoral, marcando apenas a mucina presente nas glândulas normais (**Figura 5B**) e com PAS após diastase que, sendo também negativo confirmou não se tratar de uma lesão com origem glandular. Foi ainda feito estudo imunohistoquímico que revelou marcação intensa e difusa citoplasmática para a citoqueratina 34 β E12 (**Figura 5C**), e nuclear para p63 (**Figura 5D**) e ainda positividade de 50% de Ki-67.

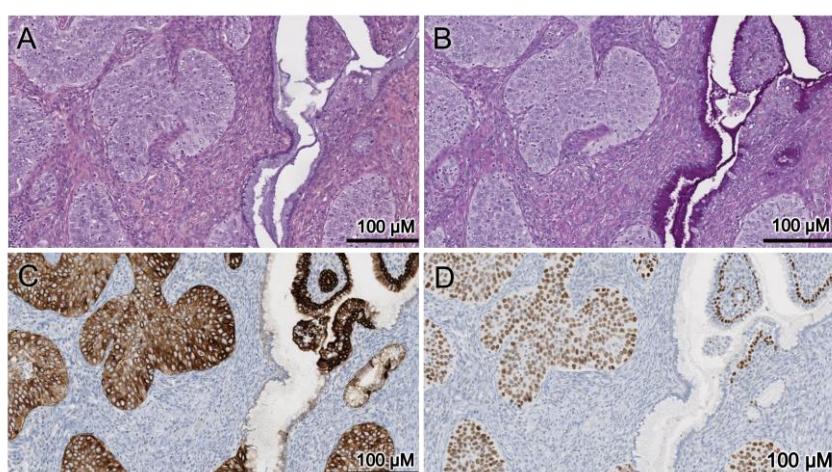


Figura 5 - Aspectos histológicos da neoplasia em biópsia. **(A)** Coloração com Hematoxilina-eosina (HE) onde se observa tecido neoplásico a invadir o espaço glandular; **(B)** Coloração com Ácido periódico de Schiff (PAS) negativa no tecido tumoral; **(C)** Imunomarcação citoplasmática positiva para 34 β E12; **(D)** Imunomarcação nuclear positiva para p63.

A paciente foi posteriormente submetida a uma conização, cujo estudo anatomo-patológico concluiu a presença de aspectos histopatológicos consistentes com carcinoma de células pavimentosas invasivo, moderadamente diferenciado, com invasão vascular identificada.

Ainda em 2018, foi realizada hysterectomia com anexectomia bilateral, cujo diagnóstico histológico foi de CPC invasor residual, não

queratinizante, bem diferenciado, com alterações estruturais compatíveis com a presença de HPV na mucosa malpighiana.

A utente continua a ser seguida na UPC e realiza citologias de controlo com tipificação de HPV. As citologias de seguimento foram sempre normais, com diagnóstico citológico de NILM. Os testes de HPV foram negativos em abril de 2019 e setembro de 2022 e positivos

para HPV de alto risco outros que não 16/18 em novembro de 2019 e setembro de 2020.

Revisão da lâmina de citologia

Mediante os resultados histológicos obtidos, foi revista a lâmina de citologia. Verificou-se que, para além dos agrupamentos já descritos, havia também agregados celulares com limites mal definidos constituídos por células com

citoplasma denso, cianófilo, de limites mais angulares. Os núcleos destas células eram irregulares, com indentações e com cromatina grosseira e mal distribuída, delimitados por uma membrana nuclear reforçada. No geral, observou-se um aumento da relação núcleo-citoplasma e elevado pleomorfismo e hipercromasia. Observavam-se ainda aspectos de *cell in cell* e células fusiformes (**Figura 6**).

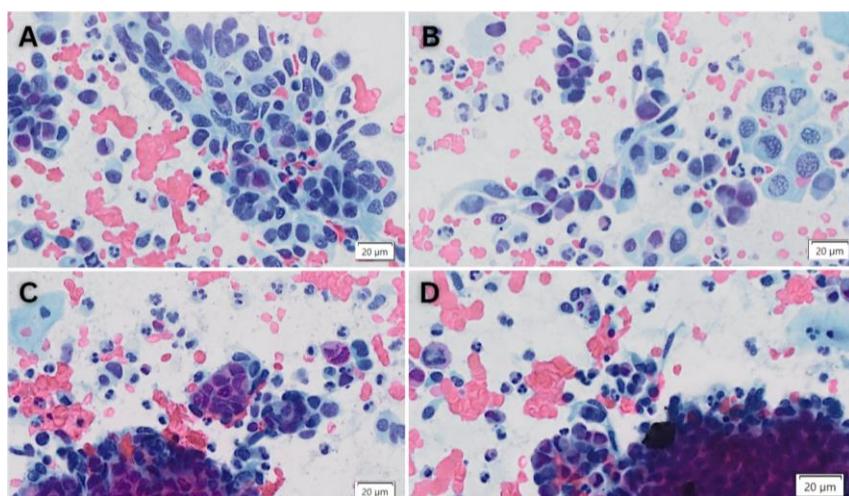


Figura 6 - Achados citológicos observados na revisão da lâmina. **(A)** Células com membranas nucleares irregulares, cromatina grosseira, anisocariose, disposição celular em folheto; **(B)** Células grandes, arredondadas e poligonais com citoplasma denso, cromatina granular com áreas mais claras, pleomorfismo celular; **(C)** Aspetto de *cell in cell* e agrupamento com bordos indefinidos, hipercromasia e anisocariose; **(D)** Agregado celular de bordos irregulares. Observam-se também células fusiformes.

DISCUSSÃO DO CASO

O diagnóstico citológico do caso descrito, realizado em citologia convencional por ter sido realizado previamente à implementação do teste de HPV como rastreio primário, baseou-se na presença de numerosos grupos celulares tridimensionais e hipercromáticos, com algumas zonas a formarem lúmens, pseudoestratificação e compostos por células com citoplasma vacuolizado, delicado e esponjoso, com pleomorfismo e anisocariose. O fundo do esfregaço continha sangue e células inflamatórias em abundância. Tendo em conta os achados descritos o diagnóstico atribuído foi de ADC SOE.

O processo de desenvolvimento de uma neoplasia pode demorar entre 10 e 12 anos¹¹, o que permite detetar, vigiar e tratar lesões pré-

malignas, prevenindo a sua evolução para neoplasias invasivas, sendo este o principal objetivo dos programas de rastreio^{12,13}. Embora a paciente estivesse incluída no programa de RCCU, não foram detetadas lesões pré-neoplásicas nas citologias prévias à do caso em estudo, a última das quais realizada 4 anos antes da aqui discutida. É importante referir que ambas foram também realizadas por esfregaço convencional– por esse motivo, sem testagem de HPV– e que essas citologias anteriores foram revistas confirmado-se o diagnóstico de NILM e que nenhuma delas tinha representação de ZT.

A presença de ZT é considerada pelo Sistema de Bethesda como um fator de qualidade da amostra, embora não seja determinante para a considerar adequada para

avaliação¹⁴. Apesar de a maioria das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas se desenvolver nesta região anatómica, não existe um consenso sobre a relação entre a sua ausência numa amostra citológica e um resultado falso negativo. Embora existam estudos que encontraram um maior número de resultados NILM em amostras sem ZT e uma elevada incidência de biópsias posteriores com HSIL, sugerindo que a presença de ZT confere maior sensibilidade do teste, outros afirmam não encontrar qualquer relação entre a presença de anomalias e uma citologia prévia NILM sem ZT^{15,16}. No caso apresentado, fica a questão se a ausência de ZT nos exames prévios pode ter contribuído para o diagnóstico tardio da neoplasia ou lesão precursora.

Tendo por base a classificação segundo as características histológicas, as neoplasias invasoras do colo do útero mais comuns são o CPC (queratinizante ou não queratinizante), o ADC e o carcinoma adenoescamoso¹⁷. A frequência destes tipos de tumores varia entre estudos, mas, em geral, o CPC representa cerca de 70% dos diagnósticos, o ADC contempla 15 a 20%¹⁸ e o carcinoma adenoescamoso cerca de 4% dos tumores cervicais¹⁹. No entanto, a percentagem de diagnósticos de ADC tem aumentado, principalmente em mulheres mais jovens. Este aumento é justificado por vários autores pela diminuição de diagnósticos de CPC em virtude da implementação dos programas de rastreio, sendo as lesões pré-neoplásicas pavimentosas detetadas mais eficazmente pela citologia quando comparadas com as lesões glandulares pré-malignas^{13,17,18}.

O diagnóstico citológico dos três subtipos de neoplasias referidos por vezes é desafiante. Embora o CPC seja uma neoplasia de células pavimentosas, o ADC de células glandulares e o carcinoma adenoescamoso uma variante mista, dependendo do grau de diferenciação os achados encontrados em contexto de citologia podem ser semelhantes. O ADC caracteriza-se

pela presença de células glandulares atípicas, com núcleos aumentados redondos a ovalados e ligeiramente irregulares, hipercromáticos e com cromatina fina a granular uniformemente dispersa, sendo frequente a observação de macronucléolos únicos ou múltiplos e, por vezes, figuras de mitose. O citoplasma é delicado, esponjoso e por vezes vacuolizado. Estas células podem surgir isoladas ou dispostas em agregados tridimensionais redondos a ovais, com limites bem definidos, num fundo com diátese tumoral^{14,20}. Por sua vez, num CPC não queratinizante é comum observarem-se células dispostas em agregados sinciais, em folhetos ou isoladas, num fundo com diátese tumoral. As células apresentam núcleos muito irregulares e com indentações angulares, com cromatina grosseira e irregularmente distribuída, podendo ser observadas áreas mais claras entre os grânulos de cromatina e macronucléolos únicos ou múltiplos. Possuem citoplasma denso, homogéneo e irregular, conferindo aos agregados bordos mal definidos. Algumas vertentes mais indiferenciadas do CPC não queratinizante podem apresentar características como o predomínio de células dispostas em agregados sinciais hipercromáticos, sem um citoplasma denso abundante, que tornam o diagnóstico diferencial entre estes dois subtipos um desafio¹⁴.

No caso aqui apresentado, os exames histológicos, subsequentes ao diagnóstico citológico de ADC SOE, revelaram que a lesão se tratava de um CPC não queratinizante. A utilização de um painel de técnicas de histoquímica e imunohistoquímica permite aumentar a sensibilidade e a especificidade da diferenciação entre CPC e ADC. Assim, este diagnóstico foi feito tendo em conta não só a morfologia da lesão, mas também a aplicação de técnicas complementares de diagnóstico, nomeadamente a marcação imunohistoquímica positiva para os marcadores p63 e 34βE12,

marcadores específicos do epitélio pavimentoso^{21,22}. A percentagem de positividade para Ki-67 sugere elevada proliferação celular nas células do tumor, fornecendo informação sobre o prognóstico da doença. A hipótese de poder tratar-se de um carcinoma adenoescamoso foi rejeitada pela realização das colorações histoquímicas PAS e PAS após diastase que, sendo negativas na região do tumor, descartam a origem glandular.

Na revisão posterior da lâmina de citologia foram observados aspectos celulares compatíveis com o diagnóstico de CPC não queratinizante, tais como a presença de células com núcleos muito irregulares, com cromatina grosseira com áreas mais claras e citoplasma denso, por vezes vacuolizado, que sugerem a sua origem pavimentosa. Estes aspectos eram mais evidentes em células isoladas ou em agregados com limites mal definidos. No entanto, os grupos observados eram predominantemente agregados tridimensionais com células colunares claramente visíveis na periferia, sem citoplasma denso abundante. Tendo isto em conta e todas as outras características de células glandulares já descritas, estes aspectos não foram valorizados no primeiro diagnóstico citológico, o que levou ao diagnóstico de ADC. Tal como foi observado nos cortes histológicos, existia a presença de lesão pavimentosa a preencher os recessos glandulares, o que pode justificar o facto de estas características mimetizarem os aspectos glandulares¹⁵.

Apesar de a infecção por HPV ser a principal causa, nem todas as neoplasias malignas do colo do útero são dependentes do HPV. Estas contemplam tanto CPCs como ADCs e não são conhecidas lesões pré-malignas quando os tumores são independentes do HPV²³. Tratando-se do caso em estudo um tumor para o qual não foram detetadas lesões pré-neoplásicas em citologias anteriores, e não tendo sido realizado o teste de HPV por se tratar de uma citologia convencional, podia

pensar-se que se trata de um destes casos raros. Contudo, apesar de não ter sido realizada a marcação imunohistoquímica de p16, um marcador fortemente associado à presença do vírus, foram identificadas na peça de histerectomia alterações morfológicas compatíveis com a presença de HPV, pelo que se descarta a suposição anterior. Além disto, a paciente teve testes de HPV positivos posteriormente ao diagnóstico, o que corrobora a hipótese de existência de infecção já na altura do diagnóstico.

A tipificação do HPV assume um papel fundamental na estratificação do risco e na identificação precoce de infecções persistentes, associadas ao desenvolvimento de neoplasias do colo do útero²⁴. Ao detetar a infecção viral numa fase mais precoce, mesmo na ausência de alterações citológicas evidentes, permite uma vigilância mais apertada e uma abordagem clínica mais dirigida²⁴.

Neste contexto, importa salientar que a citologia de base líquida, associada a co-teste de HPV poderia ter tido um impacto significativo no percurso diagnóstico deste caso. Este método, ao promover melhor preservação celular e a redução de artefactos, diminui o número de amostras insatisfatórias e aumenta a sensibilidade na deteção de alterações citomorfológicas, nomeadamente em lesões glandulares e pavimentosas de difícil interpretação. Permite ainda a realização de testes complementares usando a mesma amostra, designadamente a pesquisa e tipificação do HPV, o que não é viável em citologia convencional^{25–27}. A ausência de teste de HPV no momento das citologias prévias à descrita neste caso constitui uma limitação no acompanhamento desta doente.

CONCLUSÃO

A citologia desempenha um papel chave no rastreio do CCU, contribuindo de forma decisiva para a deteção e tratamento precoce de lesões pré-neoplásicas. No entanto, o diagnóstico

citológico, baseia-se exclusivamente na avaliação morfológica de células exfoliadas e, principalmente na sua vertente convencional, enfrenta desafios inerentes à representatividade da amostra e à complexidade interpretativa de certos padrões morfológicos, particularmente quando existem sobreposições citomorfológicas entre diferentes entidades neoplásicas.

Apesar da discordância cito-histológica, este caso reforça o papel da citologia na deteção de lesões neoplásicas. Ilustra também, que o diagnóstico citológico deve ser integrado com a avaliação histológica e técnicas complementares, nomeadamente a imunohistoquímica, para garantir um diagnóstico preciso e definitivo, essencial para a correta orientação clínica do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
2. OECD (2023), EU Country Cancer Profile: Portugal 2023, EU Country Cancer Profiles, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/2f84bf79-en>.
3. Portugal: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023 [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Dec 28]. Available from: www.hpvcentre.net
4. Okunade KS. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Jul 3;40(5):602–8.
5. Rosário A, Sousa A, Marinho-Dias J, Medeiros R, Lobo C, Leça L, et al. Impact of high-risk Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Disease in the Northern Region of Portugal: Real-world Data from Regional Cervical Cancer Screening Program. *J Med Virol.* 2023 Jan 1;95(1).
6. Peixoto C. (2016) Papel do HPV e Cofatores no Cancro do Colo do Útero. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10316/32546>
7. Salta S, Sequeira JP, Lobo J, Sousa A, Sousa H, Baldaque I, et al. Preliminary outcomes of the Cervical Cancer Screening Program of Northern Portugal: A snapshot. *J Infect Public Health.* 2024 Jun 1;17(6):1057–64.
8. Wang M, Huang K, Wong MCS, Huang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods. *J Epidemiol Glob Health.* 2024 Mar 1;14(1):94–101.
9. Meng Y, Chu T, Lin S, Wu P, Zhi W, Peng T, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Cervical Cancer with Different Histological Types: A Population-based Cohort Study. *Gynecol Oncol.* 2021 Dec 1;163(3):545–51.
10. Chakravarthy A, Reddin I, Henderson S, Dong C, Kirkwood N, Jeyakumar M, et al. Integrated Analysis of Cervical Squamous Cell Carcinoma Cohorts from Three Continents Reveals Conserved Subtypes of Prognostic Significance. *Nat Commun.* 2022 Oct 7;13(1):5818.
11. Sharma S, Chauhan D, Kumar S, Kumar R. Impact of HPV Strains on Molecular Mechanisms of Cervix Cancer. *Microb Pathog.* 2024 Jan 1;186:106465.
12. Bhatia N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the Cervix Uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 155(Suppl. 1): 28–44.
13. Teixeira C, Pereira AM, Anes E, Rodrigues C, Castanheira MJ. Evolução Temporal da Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Portugal [Time-Trends in Cervical Cancer Mortality in Portugal]. *Acta Med Port.* 2019 Jun 28;32(6):427–433.
14. Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Cham: Springer International Publishing; 2015.
15. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of Transformation Zone in Cervical Pap Tests, Should it be a Concern? A Quality Assurance Initiative. *Diagnostic Cytopathology.* 2018; 46: 584–588.
16. Zago RA, Camilo-Júnior DJ, Pires D'Ávila SCG, Xavier-Júnior JCC. The Impact of Transformation Zone Representation on the Frequency of Abnormal Cervical Cytological Results. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2023 Oct 1;289:173–6.
17. Spaans VM, Trietsch MD, Peters AA, Osse M, Ter Haar N, Fleuren GJ, Jordanova ES. Precise Classification of Cervical Carcinomas Combined with Somatic Mutation Profiling Contributes to Predicting Disease Outcome. *PLoS One.* 2015 Jul 21;10(7):e0133670.
18. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Why is it Different? *Curr Oncol Rep.* 2014 Dec;16(12):416.
19. Pote, A., Sousa, R., & Mendonça, P. (2019). Carcinoma Adenoescamoso: um Estudo de Caso em

- Citología Ginecológica. Citotech Online - Case Review, (4), 7–11.
20. Di Bonito L, Bergeron C. Cytological Screening of Endocervical Adenocarcinoma. Ann Pathol. 2012 Dec 1;32(6):e8–14.
21. Houghton O, McCluggage WG. The Expression and Diagnostic Utility of p63 in the Female Genital Tract. Adv Anat Pathol. 2009 Sep;16(5):316-21.
22. Pu RT, Pang Y, Michael CW. Utility of WT-1, p63, MOC31, Mesothelin, and Cytokeratin (K903 and CK5/6) Immunostains in Differentiating Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Malignant Mesothelioma in Effusions. Diagn Cytopathol. 2008 Jan;36(1):20-5.
23. Höhn A K, Brambs C E, Hiller G G et al. WHO-Klassifikation 2020 für Tumoren des unteren weiblichen Genitales. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2021; 81(10): 1145 - 1153.
24. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2020 Jan;24(1):1-13.
25. Maheshwari Y, Handa U, Aggarwal P, Goel B. Comparative Analysis of Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Detection of Carcinoma Cervix and its Precursor Lesions. J Cytol. 2023 Jul-Sep;40(3):114-118.
26. Singh S, Gupta A, Nath D, Shobha HJ. A study of comparison of liquid-based cytology versus conventional pap smear for evaluation of cervical cytology at a tertiary healthcare hospital. Int J Res Med Sci. 2019 Apr 26;7(5):1869–76.
27. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(10).