

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO ADENOCARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO: RELATO DE CASO

Allana Desirée Teixeira de Oliveira^I
Cecília Estrela Rodrigues de Castro^{II}
João Onofre Trindade Filho^{III}
Kaline Daniele de Souza Amaro^{IV}
Vinicius Nogueira Trajano^V
Hermann Ferreira Costa^{VI*}

RESUMO

O adenocarcinoma de colo uterino é responsável por 25% dos cânceres cervicais, assintomático no início, com pico entre 50 e 60 anos. O diagnóstico precoce ocorre a partir de exame histopatológico em colposcopia. Sem rastreamento por exame citopatológico, sua expansão pode se tornar mais agressiva que o carcinoma de células escamosas, necessitando de tratamento eficaz, que varia de histerectomia isolada a associada à radioterapia, ou quimioterapia, em busca de qualidade de vida e boa resposta terapêutica. O objetivo do trabalho foi relatar um caso clínico de adenocarcinoma invasivo de colo uterino por sua menor incidência e pior prognóstico. O presente trabalho trata-se de uma pesquisa quali-quantitativa, do tipo estudo de caso, em clínica particular, em João Pessoa-PB, com paciente do sexo feminino, 39 anos. A coleta de dados ocorreu em uma revisão de prontuário médico com enfoque nas condições relativas à sintomatologia, evolução do quadro clínico e tratamentos utilizados. A partir de uma revisão da literatura, foi realizada uma análise crítica com os dados coletados. Esta pesquisa respeitou os aspectos éticos preconizados pela Resolução CNS 466/2012 e o Código de Ética Médica, valendo-se de termo de consentimento livre e esclarecido. M. M. L., 39 anos, inicialmente em exame citopatológico de rotina apresentou atipias celulares, que em exame histopatológico inicial, não revelou alterações. Após persistência de investigação e seguimento clínico, foi diagnosticada com adenocarcinoma invasivo de colo uterino, sem sintomas evidentes, e tratada com cirurgia de Wertheim-Meigs. Logo, é essencial educação em saúde para melhor rastreamento e prevenção de fatores de risco das lesões de colo uterino a toda população, seja por sua alta incidência, seja pelo seu prognóstico ruim se não diagnosticado e tratado precocemente, principalmente se adenocarcinoma.

PALAVRAS-CHAVE: Adenocarcinoma. Neoplasias do colo uterino. Papillomaviridae. Histologia.

Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE^I
ORCID: 0000-0002-3439-9908

Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE^{II}
ORCID: 0000-0001-8567-1433

Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE^{III}
ORCID: 0000-0002-1174-6022

Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE^{IV}
ORCID: 0000-0003-1073-078X

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB), Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos (UFPB), Graduação em Farmácia (UFPB). ORCID: 0000-0001-7979-8921^V

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB), Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB), Graduação em Farmácia (UFPB). ORCID: 0000-0002-6120-9823^{VI}
Autor Correspondente: hermanncosta@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer é uma realidade cada vez mais preocupante no universo médico, devido aos índices de mortalidade e/ou de morbidade evidenciados, a depender do estágio evolutivo da doença quando detectada. Ainda mais perturbador que a taxa de mortalidade é o sofrimento emocional e físico dos portadores. Neoplasia significa “novo crescimento” (neoplasma), caracterizado por uma massa anormal de tecidos cujo crescimento é desordenado em relação aos tecidos normais e persiste de uma maneira excessiva e autônoma, após a interrupção dos estímulos que o originou. Esses tumores podem ser benignos ou malignos (câncer). Neste caso levando à invasão e comprometimento de órgãos vizinhos, ou à distância, ao lançar metástases responsáveis pela disseminação da neoplasia pelo organismo.¹

Dentre os tumores malignos, os carcinomas são de origem epitelial subdividindo-se em carcinomas escamosos, quando as células tumorais que o compõem derivam do epitélio estratificado escamoso. Constituem-se também em adenocarcinomas, quando essas células tumorais derivam do epitélio glandular.¹

Histologicamente, as células que compõem o tecido atingido exibem atipia, caracterizada pelo aumento nuclear, hiper cromasia, distribuição grosseira da cromatina, além de variações no tamanho e forma destes núcleos. Os adenocarcinomas endocervicais caracterizam-se por proliferação do epitélio glandular, composto por células endocervicais contendo núcleos atípicos, alongados, despolarizados, sobrepostos e hiper cromáticos, fugindo do arranjo que o caracteriza como derivação glandular, à medida que se torna menos diferenciado.¹

Com relação à etiopatogenia, o adenocarcinoma advém da infecção pelo *Papilomavirus Humano I* (HPV), um agente sexualmente transmissível, vírus de DNA. Dentre os quais,

os subtipos 16, 18 e 45 são os mais frequentes de estarem envolvidos neste processo neoplásico.^{1,2} Entre os fatores de risco para a infecção e carcinogênese viral estão a multiplicidade de parceiros sexuais, o início precoce da atividade sexual, a alta paridade, a infecção persistente por HPV de alto risco oncogênico, uso de contraceptivos orais com progestágenos, por mais de 10 anos, fumo (nicotina) e imunossupressão.^{1,3,4} Quanto à epidemiologia dos adenocarcinomas, predominaram entre a terceira e quarta década de vida. A infecção pelo HPV se dá por meio da entrada do vírus, através de microfissuras no epitélio, atingindo, no caso específico do adenocarcinoma, as células com alto poder de divisão celular denominadas células de reserva. Apresentam-se acima da camada basal do epitélio glandular endocervical e são consideradas células bipotentes pela sua capacidade em diferenciar-se em células escamosas bem como células glandulares. A reconhecida lesão pré-invasiva do adenocarcinoma é o adenocarcinoma *in situ*. Diferente dos carcinomas escamosos os adenocarcinomas ocorrem em uma frequência menor. Contudo, sua incidência tem aumentado, correspondendo hoje a cerca de 25% dos cânceres do colo uterino. Por atingir células bipotentes, a simultaneidade de ocorrência entre adenocarcinoma e carcinomas escamosos ocorre numa média de 50% dos casos. Também, o pico de incidência do câncer de colo uterino se faz entre 50 e 60 anos.

O eficaz diagnóstico se faz com o exame histopatológico a partir de colposcopia, após o rastreamento inicial com o citopatológico, pois a maioria dos casos é assintomático, apresentando queixas apenas em casos avançados, tais como dor, sangramento e corrimento do tipo “água de carne”. Conjuntamente, esse diagnóstico necessita de aprimoramento, visto que neoplasias de tal gravidade são muitas ve-

zes negligenciadas numa amostra citopatológica pela falta de vivência do analisador com as alterações desse tipo de epitélio glandular.⁵

A atipia histopatológica pode se apresentar restrita a espessura do epitélio acometido (carcinomas *in situ*) ou se tornar invasora, quando transpõe as células basais. Em consequência às dificuldades de interpretação do exame citopatológico, ainda preconizado para o rastreamento do câncer vigente no Brasil, a detecção dos adenocarcinomas endocervicais se dá quando estes já se mostram invasivos. Na rede pública de saúde, a morosidade para obtenção dos exames citopatológicos, além da conduta preconizada pelos profissionais inseridos na rede, muitos sem as necessárias informações quanto ao manejo dessas atipias, agravam o estágio de detecção da doença glandular.^{1, 4}

No que tange ao tratamento, o estágio *in situ* tem como conduta de eleição a histerectomia. Contudo, nos casos de prole não definida, a conização tem indicação se subtipo IA-1, realizada ou por bisturi a frio, ou por alças diatérmicas, através da cirurgia de alta frequência, bem como a traquelectomia radical em subtipos IA-2, após estadiamento histopatológico.⁵ Os cânceres invasivos são tratados por histerectomia com dissecação de linfonodos (Cirurgia de Wertheim-Meigs) e ainda quimioterapia e/ou radioterapia em casos mais avançados.^{1, 4}

O índice de recidiva é alto, aumentando-se a taxa de mortalidade quando se porta

adenocarcinoma em comparação a carcinoma escamoso (45% mais de chances). Caracteriza-se por ser radiosensível e não radiocurável. O seguimento deve ser realizado através de citopatologia e colposcopia por 5 anos.⁵ Estudos sugerem um seguimento maior, de aproximadamente 20 anos. A inserção de quimioterápico (cisplatina) no tratamento tem diminuído as recidivas e dado melhor prognóstico aos portadores.⁶

Diante disso, o adenocarcinoma de colo uterino é um câncer menos comum dentre os de colo uterino e ainda é diagnosticado tardiamente, em detrimento de sua potencial agressividade, gerando maior dificuldade terapêutica e menor eficiência nas respostas ao tratamento, o que culmina em pior prognóstico em pacientes afetadas. Uma doença passível de ser prevenida pela educação e informação da população para correto rastreamento e controle de fatores de risco.

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso clínico de uma paciente diagnosticada com adenocarcinoma invasivo de colo uterino, devido a sua menor incidência e pior prognóstico em relação aos cânceres de colo uterino, bem como avaliar as características histopatológicas, bem como as consequências clínicas da neoplasia, a partir de análise do prontuário, além das condutas médicas adotadas, confrontando-as com as melhores opções de tratamento segundo a literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

A partir do levantamento de dados encontrados na literatura, pesquisas bibliográficas na biblioteca Joacil de Brito Pereira da Faculdade de Medicina Nova Esperança e consulta a artigos originais nas bases de dados da Scielo e PubMed, foi realizado um

estudo de relato de caso de portadora de adenocarcinoma invasivo de colo uterino em uma paciente de 39 anos. O estudo se fez, através de revisão de prontuário médico registrado e devidamente autorizado, pelo laboratório e clínica Secicol Diagnósti-

cos. Após o levantamento de dados, procedeu-se o confronto com a literatura revisada

realizando-se análise crítica do caso estudado.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, M.M.L.S., 39 anos, branca, divorciada, do lar, G2 P2C, apresentou em exame citopatológico de rotina, realizado em maio de 2015, resultado compatível com ASC-US (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado), não descartando uma lesão intraepitelial de alto grau. Foi encaminhada a avaliação colposcópica cujo resultado mostrou a presença de área de epitélio acetobranco tênue, exibindo margens retificadas, dentro da zona de transformação, classificado, segundo a Nomenclatura Colposcópica Internacional (2011), como achado colposcópico anormal grau I-menor, cuja topografia mostrava-se preocupante por estender-se ao canal endocervical, tendo sido, contudo, totalmente estudado em seus limites. A biópsia dirigida da lesão revelou cortes histológicos correspondentes à zona de transformação, apresentando revestimento epitelial estratificado escamoso com segmentos imaturos, exibindo atipias nucleares com atividade mitótica nas camadas mais profundas e disqueratose nos terços superficiais do epitélio, caracterizando uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau em meio a metaplasia escamosa imatura.

Em fevereiro de 2016, a paciente foi encaminhada à colposcopia para coleta do citológico de ASC-US. Não foi evidenciado achado colposcópico anormal. Em junho do mesmo ano, relatou sangramento por via vaginal no período intermenstrual, procurando novamen-

te sua médica ginecologista. Ao exame especular, constatou-se a presença de formações polipoides que se exteriorizavam através do orifício externo do colo uterino. Na ocasião foi coletado novo material para exame citopatológico, que revelou atipias glandulares em células endocervicais, classificadas como adenocarcinoma *in situ*. Encaminhada para mais uma avaliação colposcópica, foi evidenciado na região do orifício cervical a presença de formações polipoides que se exteriorizaram ocupando todo o diâmetro do orifício cervical externo, composta por tecido friável, de aspecto glandular, com desgarramento espontâneo, em bloco, mediante manuseio local, sugestivo de invasão.

Procedeu-se a realização de biópsia do tecido atípico para estudo histopatológico em que foi detectada uma neoplasia de linhagem epitelial, formada por estruturas glanduliformes distorcidas, dispostas lado a lado, revestidas por epitélio colunar atípico, observando-se núcleos hiper cromáticos, estratificados e despolarizados, entremeados por mitoses, caracterizando um adenocarcinoma bem diferenciado. Diante de tal resultado, a paciente foi submetida à ressonância nuclear magnética para estadiamento aprimorado do tumor o qual estava localizado em região ístmica com extensão ao terço inferior da parede anterior da cavidade endometrial. A conduta preconizada para o caso foi a histerectomia ampliada tipo Wertheim Meigs.

DISCUSSÃO

O câncer de colo de útero é a terceira causa de câncer mais prevalente nas mulheres em todo o mundo, depois do câncer de mama e colorretal. A maior incidência nos países de baixa renda é reflexo da prevalência da infecção pelo HPV e pela qualidade e cobertura inferiores dos programas de rastreamento, como o Papanicolau. Até 80% das mulheres infectam-se com o HPV, mas este regride espontaneamente, sendo o tabagismo, imunidade e fatores genéticos alguns fatores de risco.⁷

O diagnóstico diferencial do adenocarcinoma é feito principalmente com o CEC (carcinoma espinocelular) e com o carcinoma adenoescamoso (misto). O adenocarcinoma representa 25% dos casos, já o carcinoma de células escamosas abrange a grande maioria, cerca de 77%, e o misto, 6%.⁸

Muitos fatores são associados ao carcinoma de células escamosas, como infecção pelo HPV, fumo, paridade, uso de contraceptivos orais, obesidade e infecção com outros agentes sexualmente transmissíveis, a exemplo do vírus *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2) e da *Chlamydia trachomatis*, cujo impacto no adenocarcinoma já é bem estabelecido. A falta de instrução, muitas variedades no comportamento sexual, uso de contraceptivos hormonais prolongados e positividade de HSV-2 estão relacionados significativamente aos riscos do adenocarcinoma.⁹

Já os adenocarcinomas, cerca de 94%, estão relacionados com os HPV 16, 18 e 45.⁸ Uma pesquisa realizada identificou a presença de HPV 16 em 47% das pacientes com adenocarcinoma e em 43% das pacientes com carcinoma adenoescamoso. Enquanto o HPV 18 foi encontrado em 34% e 35% das pacientes, respectivamente. O HPV 16 foi detectado mais frequentemente nas mulheres acima de 50 anos e o HPV 18 nas mulheres mais jovens.⁹

A utilização da citologia cervical e da colposcopia proporcionaram uma considerável diminuição dos carcinomas invasivos, assim

como de suas lesões precursoras. Contudo, a sensibilidade dos métodos de rastreamento nos adenocarcinomas é menor do que nas lesões epidermóides, especialmente na citologia, que detecta apenas 38 a 50% dos casos de adenocarcinoma *in situ* (AIS) antes da conização. Por isso, existem muitas discussões acerca da maior agressividade das lesões glandulares em relação à escamosa, principalmente por estar localizada no canal endocervical e, devido ao comportamento endofítico, dificulta o diagnóstico precoce.¹⁰ A conização é realizada para fins diagnósticos e terapêuticos, e confirma histologicamente neoplasias intraepiteliais cervicais e glandulares.¹¹

No caso, M.M.L.S realizou primeiramente um exame citopatológico cujo resultado foi LIE-AG (Lesões Intraepiteliais de Alto Grau), indicando uma colposcopia posterior, que apresentou um epitélio acetobranco tênue na zona de transformação (ZT), caracterizando o grau 1. A biópsia revelou a presença de metaplasia escamosa imatura. Na metaplasia escamosa, o epitélio da endocérvice (epitélio colunar simples) se transforma no epitélio da ectocérvice (epitélio escamoso), avançando a partir da junção escamo-celular (JEC) original em direção ao óstio externo do colo, formando uma nova JEC. A zona de transformação (ZT) é a área entre a JEC original e a JEC mais externa, e 90% das lesões encontram-se nessa área de transformação.¹¹ Apesar da metaplasia, a paciente optou por não adotar medidas terapêuticas.

No caso relatado, em um segundo exame citológico, provavelmente a lesão seria não neoplásica (ASC-US), pois a colposcopia não apresentou anormalidades. Diante disso, o Sistema Bethesda criou, em 1988, um termo para uniformizar as alterações na citologia cervical de caracterização indefinida, ou limítrofe entre reativas e neoplásicas, denominando ASCUS as de caracterização indefinida em células escamosas e AGUS são as alterações encontradas em células glandulares¹². Em 2001, o Instituto

Nacional do Câncer dos Estados Unidos reformulou um novo esquema, eliminando a categoria AGUS e dividindo a categoria ASCUS em duas: atipias de células escamosas (ASC) de significado indeterminado, mas possivelmente

não neoplásico (ASC-US), e atipias em células escamosas de significado indeterminado, em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H).¹³

QUADRO 1 - Terminologia Colposcópica do Colo Uterino (segundo IFCCP, 2011)¹⁴.

Achados Colposcópicos Anormais	Princípios gerais	<ul style="list-style-type: none"> - Localização da lesão: Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio - Tamanho da lesão: Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino
	Grau 1 (Menor)	<ul style="list-style-type: none"> - Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica; - Mosaico fino; - Pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	<ul style="list-style-type: none"> - Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido; - Orifícios glandulares espessados; - Mosaico grosseiro; - Pontilha do grosseiro; - Margem demarcada; - Sinal da margem interna; - Sinal da crista (sobrelevado).
	Não específico	<ul style="list-style-type: none"> - Leucoplasia (queratose, hiperqueratose); - Erosão; - Captação da solução de lugol: <ul style="list-style-type: none"> - Positiva (corado/teste de Schiller negativo) - Negativa (não corado/teste de Schiller positivo)

A lesão do adenocarcinoma *in situ* geralmente é multifocal, podendo envolver vários quadrantes do colo, incluindo ectocérvice e epitélio glandular. A maioria das lesões ocorre próxima a zona de transformação⁹, assim como ocorreu com M.M.L. S, que foi submetida à nova colposcopia na qual foram encontrados, só então, sinais sugestivos de invasão. A biópsia define a presença de um adenocarcinoma bem diferenciado, com um padrão de crescimento infiltrativo para o estroma, fazendo com que o colo tenha forma de barril e, às vezes, volumoso⁸, bem como ocorreu com a paciente que questão, confirmando seu diagnóstico.

Já o tratamento do câncer cervical depende do estágio clínico da doença e pode variar de histerectomia isolada a associada à

radioterapia, ou quimioterapia em situações especiais. Entretanto, os efeitos colaterais e a morbidade dessas terapias afetam bastante a qualidade de vida dos pacientes¹⁵. Exames de imagem como a ressonância magnética (RNM) e o PET/CT auxiliam na avaliação do volume tumoral e sua localização, e também propiciam um melhor planejamento da radioterapia e uma análise da resposta terapêutica⁸. A paciente foi submetida à cirurgia de Wertheim-Meigs, uma histerectomia radical ampliada com linfadenectomia pélvico-obturatória bilateral, assim como preconiza a literatura analisada, devido ao caráter invasivo da lesão, além do prognóstico ruim em casos muito avançados não devidamente tratados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As neoplasias de colo uterino são um problema de saúde pública por sua alta taxa de mortalidade, porém, têm boa probabilidade de cura quando diagnosticadas precocemente, além de passíveis de prevenção pela educação e informação da população, quanto ao rastreamento correto e controle de seus fatores de risco, principalmente o adenocarcinoma por sua menor incidência. Além disso, provocam alterações na qualidade de vida das mulheres acometidas, o que nos remete a discussão de como os serviços de saúde se organizam para contemplar a integralidade do cuidado, desde o rastreamento até diagnóstico e tratamento precoces.¹⁶ Logo, a educação em saúde torna-se

imprescindível para geração de qualidade de vida quando se fala em câncer de colo uterino, principalmente o adenocarcinoma.

Neste estudo de caso, houve um rastreamento correto da lesão a partir de exame citopatológico que permitiu diagnóstico histopatológico confirmatório, após colposcopia com biópsia como também houve insistência médica para repetição da técnica a partir da visão clínica da lesão. Assim, ocorreu identificação em tempo suficiente para realização do tratamento curativo cirúrgico ampliada e a oferta de maior qualidade de vida a paciente em questão.

HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF INVASIVE ADEMOCARCINOMA OF UTERINE COLUMN: CASE REPORT

ABSTRACT

Adenocarcinoma of the cervix is responsible for 25% of cervical asymptomatic cancers, at the beginning, with a peak between 50 and 60 years. Early diagnosis from histopathological examination in colposcopy after cytopathological examination usually does not occur, making it more aggressive than squamous carcinoma cell, requiring effective treatment, ranging from isolated hysterectomy to radiotherapy or chemotherapy, in search of quality of life and good therapeutic response. The objective of this study was to report a clinical case of invasive adenocarcinoma of the cervix due to its lower incidence and worse prognosis. The present study deals with a qualitative and quantitative research, of the case study type, in a private clinic, in João Pessoa, Paraíba state, with a female patient, 39 years old. The data collection took place in a review of medical records focusing on the conditions related to the symptomatology, evolution of the clinical picture and treatments used. From a review of the literature, a critical analysis was performed with the data collected. This research respected the ethical aspects advocated by CNS Resolution 466/2012 and the Code of Medical Ethics, having a free and informed consent form. M. M. L., 39 years old, initially routine cytopathological examination showed cellular atypia, which on initial histopathological examination revealed no alterations. After persistence of investigation and clinical follow-up, she was diagnosed with invasive adenocarcinoma of the cervix, without obvious symptoms, and treated with Wertheim-Meigs surgery. Therefore, health education is essential for better screening and prevention of risk factors for cervical lesions in the entire population, either because of its high incidence or because of its poor prognosis if not diagnosed and treated early, mainly adenocarcinoma.

KEYWORDS: Adenocarcinoma. Neoplasms of the cervix. Papillomaviridae. Histology.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Fausto N, Kumar V. Patologia - Bases Patológicas das Doenças 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
2. Ayres AR, Silva GAE. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. Rev. Saúde Pública 2010; 44(5):963-974.
3. Bosch Fx, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer a population-based case-control study in Colombia and Spain. Int J Cancer 1992; 52:743-749.
4. Thuler L. C., Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. Rev. Brasileira de Cancerologia, Instituto Nacional de Câncer 2012; 58(3):351-357.
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA; 2011.
6. Calazan CL, Ronir R, Ferreira I. O diagnóstico do câncer do colo uterino invasor em um centro

de referência brasileiro: tendência temporal e potenciais fatores relacionados. Rev. Brasileira de Cancerologia, Instituto Nacional de Câncer 2008; 53(4):325-331.

7. Barbosa IR, Souza DL, Bernal MM, Costa IC. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. Ciênc. saúde coletiva 2016; 21(1):253-262.

8. Teixeira JC, Carvalho NS, Esteves SC, Zeferino LC. Particularização do adenocarcinoma do colo frente ao conhecimento atual. Rev. FEMINA 2012; 40(5):269-274.

9. Castellsagué X, Diaz MS, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. Journal of the National Cancer Institute 2006; 98(5):303-315.

10. Campaner AB, Santos RE, Matos L, Carvalho CR, Nadais RF, Aoki T. Adenocarcinoma in situ do colo uterino: aspectos atuais. Rev. FEMINA 2007; 35(9):557-564.

11. Camargo AC, Departamento de Ginecologia.

Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica. São Paulo: FAP; 2010.

12. Sebastiao AP, Noronha L, Scheffel DL, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, Bleggi-Torres LF. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2004; 40(6):431-438.

13. Carvalho, MC, Queiroz, AB. Lesões Precursoras do Câncer Cervicouterino: Evolução Histórica e Subsídios para Consulta de Enfermagem Ginecológica. Revista da Escola de Enfermagem Anna Nery-EEAN/UFRJ 2010; 14(3):617-624.

14. Comitê de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia. Terminologia Colposcópica. Rio de Janeiro: IF-CPC; 2011.

15. Sadalla JC, Andrade JM, Genta ML, Baracat EC. Cervical cancer: what's new? Rev. Assoc. Med. Bras. 2015; 61(6):536-542.

16. Soares MC, Meincke SM, Meshima SM, Simino GPR. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. Esc Anna Nery Rev Enferm 2010; 14 (1):90-96.