

**A.C.CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

EDIEL VALÉRIO DA SILVA FILHO

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, PATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS
ADENOCARCINOMAS INVASIVOS DO COLO UTERINO**

Tese de Doutorado, apresentada à Fundação Antônio Prudente como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde. Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Louise De Brot Andrade

Co-orientadora: Grazielle Bovolim

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva Filho, Ediel Valério.

Caracterização clínica, patológica e imuno-histoquímica dos adenocarcinomas invasivos do colo uterino . / Ediel Valério Silva Filho. São Paulo, 2025.

105f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Louise De Brot Andrade .

1. Adenocarcinoma endocervical/Endocervical Adenocarcinoma, 2. Papilomavírus Humanos / Human papillomavirus, 3. Biomarcadores Tumoriais / Tumor biomarkers

CDU 616

Ediel Valério da Silva Filho

**Caracterização clínica, patológica e imuno-histoquímica dos adenocarcinomas
invasivos do colo uterino**

Aprovado em: 27/08/2025

Banca Examinadora

Orientador: Louise De Brot Andrade

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Karla Calaca Kabbach Prigenzi

Instituição: _____

Membro da banca: Rafael Malagoli Rocha

Instituição: _____

Membro da banca: Gustavo Rubino de Azevedo Focchi

Instituição: _____

Membro da banca: Glauco Baiocchi Neto

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

A Jesus Cristo, o meu único, legítimo e suficiente Salvador, por ser o fundamento da minha fé e fonte de inspiração em todas as minhas jornadas.

À minha mãe, Ivanilda Almeida de Souza e meu irmão, Ricardo Messias Almeida Valério, que me serviram de exemplo máximo de superação, de cidadão trabalhador e de um coração generoso e sedento por Cristo. Vocês sempre me apoiaram nos meus estudos e foram exemplos de que eu poderia chegar onde eu quisesse. Este doutorado é fruto do amor e apoio incondicional de vocês, sem os quais eu certamente não teria chegado até aqui.

À melhor instituição que eu poderia escolher, o A.C.Camargo Cancer Center, por todo o apoio, estrutura e oportunidades que me foram dadas. Hoje sei que não poderia ter feito escolha melhor. Estudar nessa instituição foi uma experiência completa, desde a residência médica e a convivência com os residentes com quem dividi tantos aprendizados até o desenvolvimento desta tese.

Aos chefes patologistas do A.C.Camargo Cancer Center, cuja ajuda sigo contando até hoje. Ter sido residente de vocês foi uma honra e um privilégio. Sinto-me extremamente grato por todas as vezes que me deram forças para persistir e concluir esse caminho tão árduo. Jamais serei capaz de agradecê-los como merecem.

Aos meus amigos e a todos os demais familiares, por nunca terem duvidado das minhas escolhas e por proporcionarem o apoio nos momentos de dúvida e companhia nos momentos de alegria.

A todas as mulheres que lutam, ou já lutaram contra o câncer, dedico a execução e defesa deste projeto.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e chefe do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, Dra. Louise De Brot Andrade, minha mais profunda gratidão. Foi ainda durante a residência médica que recebi seu convite generoso para ingressar no doutorado, num gesto de confiança que marcou o início desta trajetória. Você me apresentou ao mundo da ginecopatologia com entusiasmo e seriedade, indicando possibilidades de investigação e confiando em minha capacidade quando eu mesmo ainda não tinha plena consciência dela. Sua dedicação, sensibilidade, paciência e compromisso com a minha formação serviram como verdadeiros pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho. Obrigado por sua escuta atenta, pelo auxílio na germinação das ideias, pela liberdade intelectual que me foi concedida e pela orientação sempre respeitosa e cuidadosa. Sou imensamente grato por não permitir que minhas fragilidades me fizessem desistir e por me compreender diante das necessidades de ausência para a realização deste projeto.

À minha co-orientadora, Dra. Grazielle Bovolim, pela disponibilidade em responder às dúvidas que surgiram ao longo da elaboração deste projeto.

À Bruna Tirapelli Gonçalves, enfermeira de pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, pelo auxílio na aquisição das informações clínicas e cirúrgicas da forma mais precisa e adequada.

Ao Dr. Alexandre André Balieiro da Costa, médico do Departamento de Oncologia do A.C.Camargo Cancer Center, pelo suporte estatístico, incluindo a interpretação dos dados.

Ao Dr. Glauco Baiocchi, médico e líder do Centro de Referência de Tumores Ginecológicos do A.C.Camargo Cancer Center, pela constante disponibilidade e valiosa contribuição, fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Dr. Felipe D'Almeida Costa que, ao me convidar para participar do desenvolvimento de alguns artigos científicos, demonstrou sua confiança em meu potencial e, com isso, proporcionou-me uma valiosa oportunidade de aprendizado. Agradeço também por transmitir seu vasto conhecimento de forma clara, objetiva, democrática e harmoniosa. Sua atuação profissional exemplar, pautada pela

responsabilidade, competência e notável inteligência, é uma inspiração e referência que levarei comigo ao longo da minha trajetória.

Ao Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg, por me mostrar o caminho das obras científicas.

Ao Dr. Antônio Geraldo do Nascimento, pela autorização em executar este projeto no departamento.

Ao Dr. Victor Piana de Andrade, por ter sido o primeiro patologista a despertar em mim, já no primeiro dia de residência médica, o encanto pela patologia revelado no brilho dos meus olhos.

Ao médico patologista João Henrique Coelho Quintão, pela apoio na separação e envio das lâminas para escaneamento, contribuindo de forma importante para a documentação e qualidade deste trabalho.

Ao Laboratório de Patologia Investigativa do A.C.Camargo Cancer Center, em especial à Natalia Santana de Souza, Keila Taira Macedo e Severino da Silva Ferreira, por todo o suporte técnico para a execução deste projeto.

Ao professor de patologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Ricardo Santana de Lima, por ter sido instrumento de Deus no dia em que me chamou para assistir a uma aula de patologia dos tumores com os patologistas do A.C.Camargo Cancer Center. Naquele momento, Deus me fez enxergar claramente o propósito dEle na minha vida profissional.

Aos diretores e funcionários do Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente, pelo trabalho de excelência que desempenham e pelo constante estímulo aos seus pós-graduandos.

A todos os técnicos e funcionários do arquivo de lâminas e blocos de parafina do Laboratório de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

A Igor Malu Tabert Marcondes de Moura Gomes, bibliotecário do A.C. Camargo Cancer Center, pelo apoio prestativo e atencioso na orientação da aplicação das normas de organização técnica deste projeto.

“E, tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração, como ao Senhor, e não aos homens”. (Colossenses 3:23)

RESUMO

Silva Filho, EV. **Caracterização clínica, patológica e imuno-histoquímica dos adenocarcinomas invasivos do colo uterino** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

O câncer de colo uterino é a quarta neoplasia mais comum em mulheres em todo o mundo, sendo o adenocarcinoma endocervical (AE) responsável por 20 a 25% dos carcinomas cervicais. A última edição da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2020 classifica os AEs em HPV associados (HPVA) ou independentes (HPVI), incorporando ainda um novo sistema de estratificação das pacientes com AEs HPVAs em categorias de risco de acordo com o padrão de invasão (Sistema Silva). Embora diferentes tipos histológicos sejam reconhecidos há muito tempo, alterações no padrão de expressão das proteínas dos genes de reparo do DNA, PD-L1 e HER2 para esse tipo de neoplasia ainda não foram totalmente definidas. O presente estudo teve como objetivos estratificar os casos de AEs em categorias de risco segundo o Sistema Silva, reclassificar segundo as diretrizes da OMS 2020 e estabelecer o padrão de expressão imuno-histoquímica das proteínas dos genes de reparo do DNA, PD-L1, HER2 e p16. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com AEs invasivos submetidas a tratamento cirúrgico no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo/SP, no período de 2002 a 2024. Os casos foram revisados pelos patologistas responsáveis pelo estudo para realizar os testes para avaliação dos objetivos definidos. No total, 104 casos foram identificados. A mediana de idade foi de 41,5 anos, a profundidade de infiltração variou de 0,25 mm a 35 mm, e invasão linfovascular esteve presente em 32 casos (30,8%). Treze pacientes apresentaram metástase linfonodal (ML) (12,5%), 11 apresentaram recidivas (10,6%) e 3 evoluíram a óbito (2,9%). A mediana do tempo de seguimento foi de 57,3 meses (IC95%: 43,8 – 73,7 meses). Os AEs HPVAs foram os mais comuns (99 casos – 95,2%), dos quais a histologia usual foi predominante (74 casos – 71,1%), seguida pelo mucinoso SOE (11 casos – 10,6%), Carcinoma Estratificado produtor de Mucina (11 casos – 10,6%) e mucinoso intestinal (3 casos – 2,9%). Nove pacientes apresentaram padrão A (9,1%) e 11 padrão B (11,1%) (todos estágio I), nenhum dos quais com ML. Dos 79 casos de padrão C (79,8%), 12 pacientes demonstraram ML (15,2%). Dentro desse grupo, os padrões de crescimento arquitetural foram destrutivo difuso em 69 casos (87,3%),

confluente em 5 (6,3%), sólido (1,3%), infiltrado linfocítico similar à faixa (1,3%) e micropapilar em 1 (1,3%) e misto em 2 (2,5%). Cinco casos foram classificados como OHPVIs (4,8%): 3 células claras (2,9%), 1 gástrico (1%) e 1 mesonéfrico (1%). Na análise imuno-histoquímica, dos casos classificados como HPVAs, 92 apresentaram positividade para p16 (92,9%) e 7 foram negativos para esse marcador (7,1%). Um caso apresentou expressão duvidosa do HER2 (2+) (1%) e três mostraram superexpressão (3+) (2,9%). Foi identificada perda de expressão das proteínas MLH1 e PMS2 em apenas um caso (1%). Nenhum dos casos avaliados para PD-L1 apresentou positividade (0%). Os achados reforçam a heterogeneidade morfológica e imuno-histoquímica dos AEs, com destaque para a predominância dos tumores HPVAs de padrão C, frequentemente vinculados à ML. A identificação da superexpressão de HER2 e da perda de expressão das proteínas dos genes de reparo do DNA em casos isolados demonstra que, embora infrequentes, tais alterações reforçam a relevância da avaliação imuno-histoquímica na distinção de subgrupos de pacientes elegíveis a terapias-alvo, na seleção de casos candidatos à imunoterapia, assim como na investigação de síndromes hereditárias. Esses achados destacam a necessidade de integrar a avaliação de biomarcadores ao manejo clínico dos AEs, ampliando as possibilidades de estratificação e de direcionamento terapêutico individualizado.

Palavras-chave: 1. Adenocarcinoma endocervical. 2. Padrão de invasão Silva. 3. HPV associados. 4. HPV independentes. 5. Proteínas dos genes de reparo do DNA. 6. PD-L1. 7. HER2. 8. p16

ABSTRACT

Silva Filho, EV. **Clinical, pathological, and immunohistochemical characterization of invasive adenocarcinomas of the uterine cervix** [Thesis]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Cervical cancer is the fourth most common malignancy among women worldwide, with endocervical adenocarcinoma (ECA) accounting for 20–25% of cervical carcinomas. The latest 2020 edition of the World Health Organization (WHO) classification categorizes ECAs as either HPV-associated (HPVA) or HPV-independent (HPVI), and introduces a new risk stratification system for HPVA ECAs based on the pattern of invasion (Silva System). Although various histological types have long been recognized, alterations in mismatch repair (MMR) protein expression (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2), PD-L1, and HER2 in this tumor type have not yet been fully elucidated. The present study aimed to stratify ECA cases into risk categories according to the Silva System, reclassify them according to the 2020 WHO guidelines, and to establish the immunohistochemical expression profiles of MMR proteins, PD-L1, HER2, and p16. This is a retrospective cohort study involving patients with invasive ECAs who underwent surgical treatment at A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil, between 2002 and 2024. All cases were reviewed by the study pathologists, and appropriate tests were performed to meet the defined objectives. A total of 104 cases were identified. The median patient age was 41.5 years. Depth of invasion ranged from 0.25 mm to 35 mm, and lymphovascular invasion was present in 32 cases (30.8%). Lymph node metastasis (LNM) was observed in 13 patients (12.5%); 11 experienced recurrence (10.6%), and 3 died (2.9%). The median follow-up time was 57.3 months (95% CI: 43.8 – 73.7 months). HPVA ECAs were the most common (99 cases – 95.2%), with usual-type histology predominating (74 cases – 71.1%), followed by mucinous NOS (11 cases – 10.6%), Stratified Mucin-producing Carcinoma (11 cases – 10.6%), and intestinal-type mucinous carcinoma (3 cases – 2.9%). Nine patients presented with Silva pattern A (9.1%) and 11 with pattern B (11.1%) (all stage I), none of whom had LNM. Among the 79 pattern C cases (79.8%), 12 exhibited LNM (15.2%). Within this group, the architectural growth patterns included diffuse destructive (69 cases) (87.3%), confluent (5) (6.3%), solid (1) (1.3%), band-like

lymphocytic infiltrate (1) (1.3%), micropapillary (1) (1.3%), and mixed (2) (2.5%). Five cases were classified as HPV+ ECAs (4.8%): 3 clear cell carcinomas (2.9%), 1 gastric-type (1%), and 1 mesonephric (1%). Immunohistochemical analysis revealed 92 p16-positive cases (92.9%) and 7 negative (7.1%) for this marker among the HPV+ cases. One case with equivocal HER2 expression (2+) (1%) and three with HER2 overexpression (3+) (2.9%). Loss of MLH1 and PMS2 expression was observed in a single case (1%). None of the cases evaluated for PD-L1 showed positivity (0%). The findings reinforce the morphological and immunohistochemical heterogeneity of ECAs, highlighting the predominance of HPV+ tumors with pattern C, often associated with LNM. The identification of HER2 overexpression and the loss of DNA repair protein expression in isolated cases demonstrates that, although infrequent, such alterations reinforce the relevance of immunohistochemical evaluation in distinguishing subgroups of patients eligible for targeted therapies, in the selection of cases for immunotherapy, as well as in the investigation of hereditary syndromes. These findings highlight the need to integrate biomarker assessment into the clinical management of ECAs, broadening the possibilities for stratification and individualized therapeutic guidance.

Key words: 1. Endocervical Adenocarcinoma. 2. Silva invasion pattern. 3. HPV-associated. 4. HPV-independent. 5. Mismatch repair proteins. 6. PD-L1. 7. HER2. 8. p16.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Proporção global dos seis principais cânceres femininos por número de casos novos em 2022.....	20
Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes entre as mulheres no Brasil estimados para 2023	21
Figura 3 - Ranking regional da incidência do câncer do colo uterino no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025.....	21
Figura 4 - Dr Hans Hinselmann e seu colposcópio original	23
Figura 5 - Dr. Arnaldo de Moraes e a capa da primeira edição dos Anais Brasileiros de Ginecologia	24
Figura 6 - Fluxograma do manejo cirúrgico do câncer cervical estágio IA1	35
Figura 7 - Fluxograma do manejo cirúrgico do câncer cervical estágio IA2 e IB1	36
Figura 8 - Padrão de invasão estromal Silva A	57
Figura 9 - Padrão de invasão estromal Silva B	58
Figura 10 - Padrão de crescimento arquitetural destrutivo difuso	59
Figura 11 - Padrão de crescimento arquitetural confluyente	60
Figura 12 - Padrão de crescimento arquitetural sólido	61
Figura 13 - Padrão de crescimento arquitetural do tipo infiltrado linfocítico similar à faixa.....	62
Figura 14 - Padrão de crescimento arquitetural micropapilar	63
Figura 15 - Imuno-histoquímica demonstrando expressão heterogênea do HER2 no adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso SOE	66
Figura 16 - Heterogeneidade glandular da expressão imuno-histoquímica de HER2 com transição abrupta entre áreas positivas e negativas.....	67
Figura 17 - Expressão imuno-histoquímica difusa e intensa (3+) de HER2	68
Figura 18 - Perda de expressão imuno-histoquímica do MLH1 e PMS2 no adenocarcinoma endocervical HPV1, tipo células claras	69
Figura 19 - Adenocarcinoma endocervical HPVA, tipo usual	72
Figura 20 - Invasões linfovasculares do adenocarcinoma endocervical usual com padrão micropapilar	73

Figura 21 - Comprometimento do parênquima linfonodal subcapsular por micrometástase de adenocarcinoma endocervical usual de padrão micropapilar.....	74
Figura 22 - Adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso SOE	75
Figura 23 - Adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso intestinal.....	76
Figura 24 - Características histológicas do Carcinoma estratificado produtor de mucina (SMC) HPVA.....	77
Figura 25 - Adenocarcinoma endocervical usual com morfologia simulando endometrióide primário do colo uterino	79
Figura 26 - Adenocarcinoma endocervical HPV, tipo gástrico.....	80
Figura 27 - Adenocarcinoma endocervical HPV, tipo mesonéfrico.....	81
Figura 28 - Adenocarcinoma endocervical HPV, tipo células claras	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre a classificação da OMS de 2014 e 2020	29
Tabela 2 - Estadiamento da FIGO 2018 do carcinoma cervical – versão revisada com a errata de 2019	33
Tabela 3 - Critérios dos padrões de invasão estromal do Sistema Silva.....	37
Tabela 4 - Distribuição dos anticorpos utilizados nas reações de IHQ, técnica de recuperação antigênica e método de amplificação e revelação das reações.....	50
Tabela 5 - Distribuição dos adenocarcinomas endocervicais de acordo com a IECC e padrão Silva	54
Tabela 6 - Comparação dos adenocarcinomas endocervicais por padrão de invasão Silva (HPVA) e HPVIs com base em parâmetros clínico-patológicos.....	55
Tabela 7 - Distribuição dos padrões de crescimento arquitetural Silva C e variáveis prognósticas	64
Tabela 8 - Perfil imuno-histoquímico dos adenocarcinomas endocervicais HPVAs segundo os padrões de invasão Silva	70
Tabela 9 - Perfil imuno-histoquímico dos adenocarcinomas endocervicais HPVIs segundo os tipos histológicos.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Variante filogenética do HPV do tipo ázio-americano

AE - Adenocarcinoma endocervical

AEU - Adenocarcinoma endocervical, tipo usual

Af1 - Variante filogenética do HPV do tipo africano 1

Af2 - Variante filogenética do HPV do tipo africano 2

As - Variante filogenética do HPV do tipo asiático

ASCO - Sociedade Americana de Oncologia Clínica (do inglês *American Society of Clinical Oncology*)

CAF - Cirurgia de Alta Frequência

CAP - Colégio Americano de Patologistas (do inglês *College of American Pathologists*)

CDK - Quinase dependente de ciclina (do inglês *Cyclin-Dependent Kinase*)

CDKN2A - Inibidor da quinase dependente de ciclina 2A (do inglês *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*)

CEC - Carcinoma de células escamosas

CISH - Hibridização *in situ* cromogênica (do inglês *Chromogenic In Situ Hybridization*)

CON - Confluente

CONE - Conização cervical

CPS - Escore Combinado Positivo (do inglês *Combined Positive Score*)

DD - Destrutivo difuso

DES - Dietilestilbestrol

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic Acid*)

E (filogenética) - Variante filogenética do HPV do tipo europeu

E (genômica) - Região precoce do DNA do HPV (do inglês *Early*)

E2F - Fator de transcrição E2 (do inglês *E2 promoter-binding factor*)

EH - Extensão horizontal

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

G1 (ciclo celular) - Primeiro intervalo da interfase do ciclo celular

G1 (diferenciação) - Grau 1 de diferenciação histológica

G2 (diferenciação) - Grau 2 de diferenciação histológica

G3 (diferenciação) - Grau 3 de diferenciação histológica

H&E - Hematoxilina & Eosina

H2TC - Sistema de Informação Eletrônica da Instituição

HER2 - Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (do inglês *Human epidermal growth factor receptor 2*)

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*)

HPV - Papilomavírus Humano (do inglês *Human Papillomavirus*)

HPVA - HPV Associado

HPVI - HPV Independente

HPVNA - HPV não associado

HR-HPV - HPV de alto risco (do inglês *High-risk human papillomavirus*)

HTR - Histerectomia radical

HTS - Histerectomia simples

IECC - Classificação e Critérios Internacionais dos adenocarcinomas Endocervicais (do inglês *International Endocervical adenocarcinoma Criteria and Classification*)

IHQ - Imuno-histoquímica

ILSF - Infiltrado linfocítico similar à faixa

ILV - Invasão linfovascular

INCA - Instituto Nacional do Câncer

INK4A - Inibidor da quinase dependente de ciclina 4, isoforma A (do inglês *Inhibitor of Kinase 4, isoform A*)

L - Região tardia do DNA do HPV (do inglês *Late*)

LCR - Região Longa de Controle do DNA do HPV (do inglês *Long Control Region*)

LDE - Linear destrutivo extenso

LNS - Linfonodo sentinela

ML - Metástase linfonodal

MLH1 - Homólogo mutL 1 (do inglês *mutL homolog 1*)

MMR - Reparo de incompatibilidade (do inglês *mismatch repair*)

MP - Micropapilar

MS - Ministério da Saúde

MSH2 - Homólogo mutS 2 (do inglês *mutS homolog 2*)

MSH6 - Homólogo mutS 6 (do inglês *mutS homolog 6*)

MSI - Instabilidade de Microssatélites (do inglês *microsatellite instability*)

NCCN - Rede Nacional Abrangente de Câncer (do inglês *National Comprehensive Cancer Network*)

OMS - Organização mundial da saúde

p53 - Proteína supressora tumoral codificada pelo gene *TP53*

PCA - Padrão de crescimento arquitetural

PCR - Reação em cadeia da polimerase

PD-1 - Proteína de morte celular programada 1 (do inglês *Programmed cell Death 1*)

PD-L1 - Ligante da proteína de morte celular programada 1 (do inglês *Programmed-Death Ligand 1*)

PI - Profundidade de Infiltração

PMS2 - Segregação pós-meiótica 2 (do inglês *postmeiotic segregation increased 2*)

PNCCCU - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero

pRb - Proteína do Retinoblastoma

RA - Recuperação Antigênica

RGH - Registro geral hospitalar

S - Fase de Síntese da interfase do ciclo celular

SHAPE - Histerectomia Simples e Avaliação de Gânglios Pélvicos (do inglês *Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment*)

SL - Síndrome de Lynch

SMC - Carcinoma Estratificado produtor de Mucina (do inglês *Stratified Mucin-producing Carcinoma*)

SMILE - Lesão Intraepitelial estratificada produtora de mucina (do inglês *Stratified Mucin-producing Intraepithelial Lesion*)

SOE - Sem outras especificações

SOL - Sólido

SPIS - Sistema de padrão de invasão Silva

SS - Sistema Silva

SUS - Sistema Único de Saúde

T-DXd - Trastuzumabe-deruxtecan

TERT - Transcriptase Reversa da Telomerase (do inglês *Telomerase Reverse Transcriptase*)

TMA - Arranjo em matriz de amostras teciduais (do inglês *Tissue Microarray*)

TNM - Classificação de Tumor, Linfonodo e Metástase (do inglês *Tumor*, *Node*, *Metastasis*)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Panorama epidemiológico e marcos históricos das ações de prevenção do câncer do colo uterino.....	20
1.2	Mecanismos etiopatogênicos da infecção pelo HPV	25
1.3	Adenocarcinoma endocervical invasivo	27
1.3.1	Perfil epidemiológico e particularidades etiológicas.....	27
1.3.2	Evolução classificatória da OMS de 2014 e 2020.....	28
1.3.3	Gradação histológica	32
1.3.4	Estadiamento.....	32
1.3.5	Aspectos gerais do tratamento cirúrgico.....	34
1.3.6	Sistema do padrão de invasão Silva.....	36
1.3.7	Aspectos moleculares.....	40
1.4	Sistema de reparo do DNA e instabilidade de microssatélites.....	41
1.5	Complexo PD-1/PD-L1	42
1.6	HER2	43
1.7	p16.....	45
2	OBJETIVOS	47
2.1	Objetivo primário.....	47
2.2	Objetivos secundários.....	47
3	METODOLOGIA	48
3.1	Casuística.....	48
3.2	Materiais e métodos.....	48
3.3	Marcadores imuno-histoquímicos	49
3.3.1	Proteínas dos genes de reparo do DNA	51
3.3.2	PD-L1.....	51
3.3.3	HER2	52
3.3.4	p16.....	52
4	RESULTADOS	53
4.1	Descrição geral da casuística	53
4.2	Caracterização dos adenocarcinomas endocervicais HPV associados segundo os padrões de invasão Silva	57

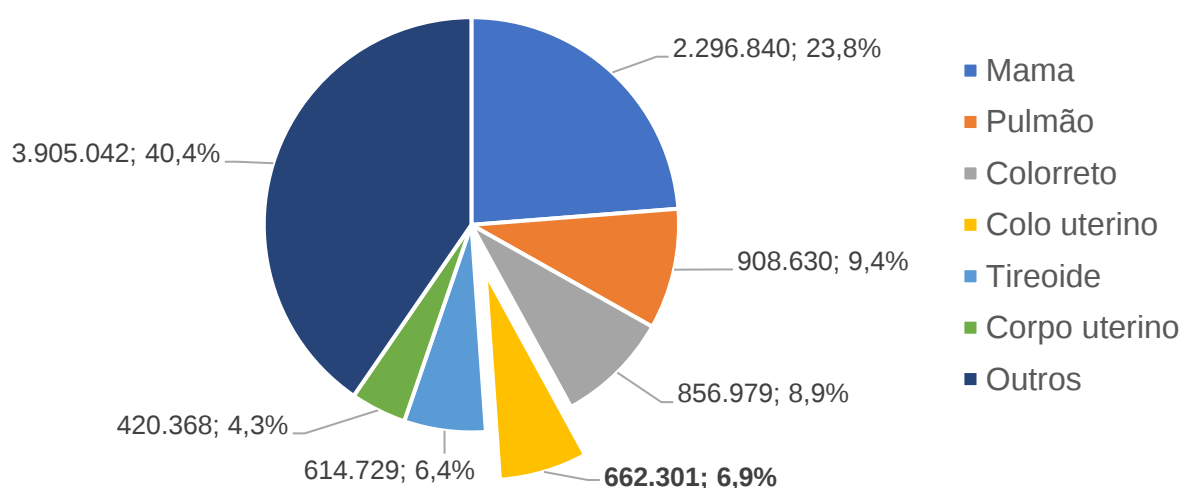
4.2.1	Padrão A.....	57
4.2.2	Padrão B.....	58
4.2.3	Padrão C.....	59
4.3	Caracterização dos adenocarcinomas endocervicais HPV independentes	65
4.4	Análise imuno-histoquímica	65
5	DISCUSSÃO	71
5.1	Dados clínico-patológicos dos adenocarcinomas endocervicais HPV associados	71
5.2	Dados clínico-patológicos dos adenocarcinomas endocervicais HPV independentes	78
5.3	Padrões de invasão estromal	83
5.4	Achados imuno-histoquímicos	86
5.4.1	p16.....	86
5.4.2	HER2	87
5.4.3	PD-L1.....	88
5.4.4	Proteínas dos genes de reparo do DNA	89
5.4.5	Limitações do estudo	90
6	CONCLUSÃO	91
7	REFERÊNCIAS	93

1 INTRODUÇÃO

1.1 Panorama epidemiológico e marcos históricos das ações de prevenção do câncer do colo uterino

Globalmente, o câncer do colo uterino permanece sendo a quarta neoplasia mais comum em termos de incidência e mortalidade em mulheres, depois dos cânceres de mama, pulmão e colorretal. O GLOBOCAN 2022 estimou que, em todo o mundo, ocorreram 662.301 novos casos (Figura 1) e 348.874 mortes pela doença (1).

Figura 1 – Proporção global dos seis principais cânceres femininos por número de casos novos em 2022

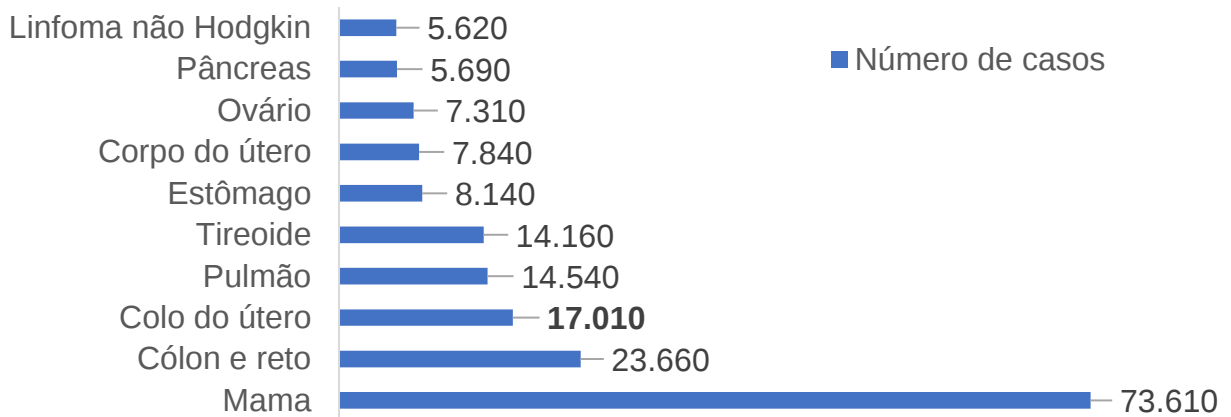


Fonte: Adaptado e traduzido do Globocan (2022) (1)

Conforme estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos dessa neoplasia no Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025, é de 17.010, correspondendo a um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, ocupa a sexta posição entre os tipos mais frequentes de câncer e é o terceiro mais incidente entre as mulheres (Figura 2). Quanto à distribuição geográfica, a maior incidência é observada na Região Norte (20,48 por 100 mil), seguida pelas regiões Nordeste (17,59 por 100 mil), Centro-Oeste

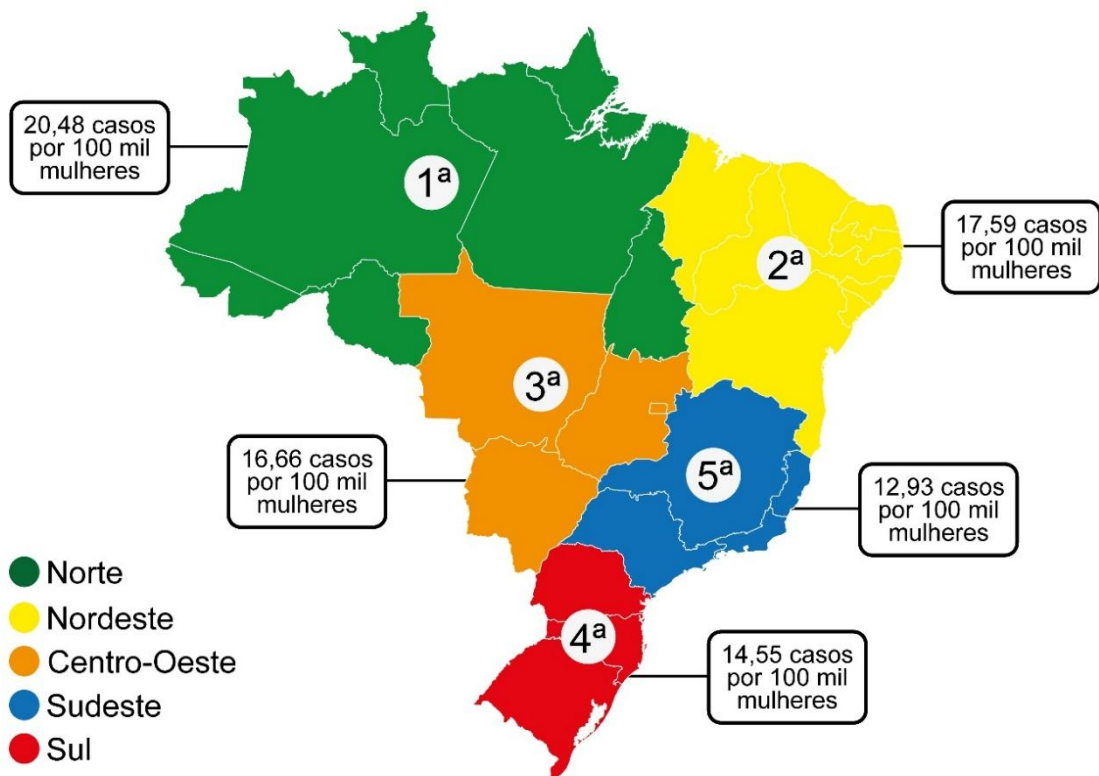
(16,66 por 100 mil), Sul (14,55 por 100 mil) e Sudeste (12,93 por 100 mil) (Figura 3) (2).

Figura 2 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes entre as mulheres no Brasil estimados para 2023



Fonte: Adaptado do INCA / Ministério da Saúde (2023) (2)

Figura 3 – Ranking regional da incidência do câncer do colo uterino no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025



Fonte: Adaptado do INCA / Ministério da Saúde (2023) (2)

Em termos de mortalidade em 2020, ocorreram 6.627 óbitos no país, com taxa bruta de 6,12 mortes por 100 mil mulheres (2). Apesar dessa elevada incidência e mortalidade, o câncer do colo uterino é uma neoplasia passível de prevenção, rastreamento e cura. O início do controle efetivo dessa doença remonta a 1921, quando o médico alemão Hans Hinselmann desenvolveu o colposcópio – equipamento que, por meio de lentes de aumento, permitia a detecção precoce de lesões cervicais ainda não visíveis a olho nu (Figura 4). Essa abordagem possibilitou o diagnóstico de alterações iniciais, com melhores chances de tratamento e prognóstico (3). Anos depois, em 1941, outro avanço decisivo foi introduzido pelo médico grego George Papanicolaou, que demonstrou ser possível identificar alterações celulares indicativas de displasia através da análise citológica de amostras cervicais. O método, posteriormente difundido como exame de Papanicolaou, tornou-se a principal estratégia de rastreamento populacional, sendo amplamente adotado por diversos países que conseguiram, com sua aplicação sistemática, reduzir significativamente a incidência e a mortalidade por essa neoplasia (4).

Na década de 1970 um novo marco na história do câncer cervical foi estabelecido com a descoberta de sua associação com o papilomavírus humano (HPV). Pesquisadores como Harald Zur Hausen, Meisels e Fortin publicaram evidências que relacionavam o HPV à presença de coilócitos e displasia leve em exames citológicos. Contudo, somente anos depois, os primeiros tipos virais de risco oncogênico foram isolados de amostras cervicais (5).

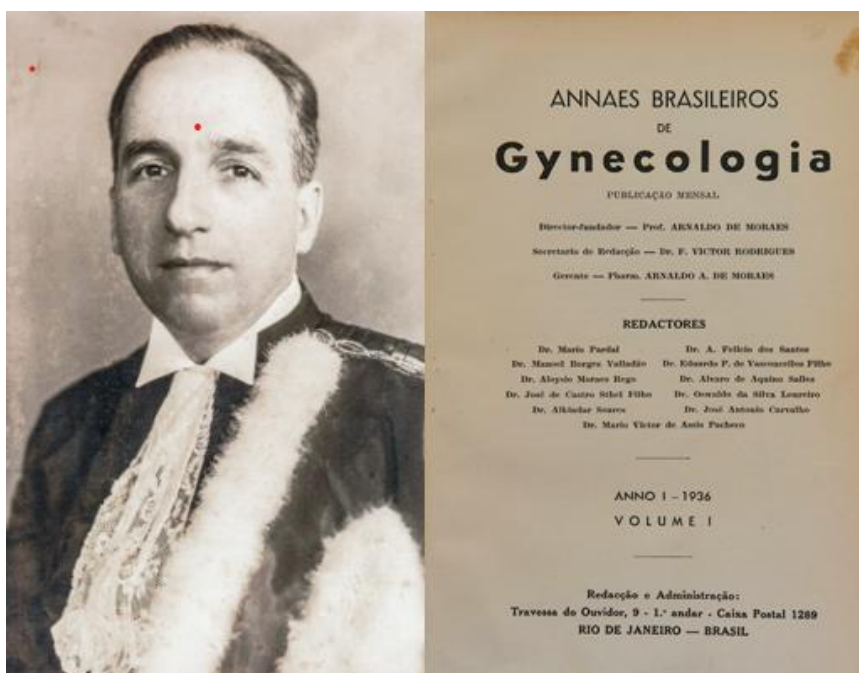
Figura 4 – Dr Hans Hinselmann e seu colposcópio original



Fonte: Boletim informativo digital da Sociedade Indiana de Colposcopia e Patologia Cervical (2014) (6)

No Brasil, o pioneirismo nos estudos sobre o câncer do colo uterino também teve início ainda na primeira metade do século XX, com destaque para o trabalho do médico sanitarista Arnaldo de Moraes. Discípulo direto de Hans Hinselmann, com quem estudou colposcopia na Alemanha, Moraes foi responsável por introduzir essa técnica no país, sendo uma das primeiras vozes a defender a importância do diagnóstico precoce e do controle sistemático dessa neoplasia no cenário nacional (7,8). Além de sua atuação clínica e formativa, Arnaldo de Moraes teve papel central na consolidação da pesquisa científica em ginecologia, sendo editor da primeira edição dos *Annaes Brasileiros de Gynecologia*, publicada em 1934 – periódico que simboliza o esforço da institucionalização do saber ginecológico no Brasil (Figura 5) (9). Seu legado foi igualmente fundamental para a difusão da colposcopia como método diagnóstico, bem como para a sensibilização da comunidade médica brasileira quanto à importância da prevenção e do rastreamento do câncer cervical, décadas antes da implementação de programas públicos estruturados de controle da doença (7–9).

Figura 5 – Dr. Arnaldo de Moraes e a capa da primeira edição dos Anais Brasileiros de Ginecologia



Fonte: Adaptado do Boletim informativo digital da revista *Pesquisa FAPESP* (2017) (9)

Nas décadas seguintes, o rastreamento deixou de ser um esforço isolado e passou a ser reconhecido como política de saúde pública no Brasil, especialmente com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1988 (10) e, posteriormente, com o lançamento do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino (PNCCCU), em 1998. Esse programa estabeleceu diretrizes nacionais para a realização do exame citopatológico (Papanicolaou) em mulheres de 25 a 64 anos com vida sexual ativa, com coletas periódicas a cada três anos após dois exames anuais negativos consecutivos (11).

Em 2014, em um movimento adicional voltado à prevenção primária, o Brasil passou a ofertar pelo SUS a vacina quadrivalente contra o HPV para meninos e meninas de 9 a 14 anos. Essa vacina, utilizada desde então, protege contra os tipos 6, 11, 16 e 18 – principais responsáveis pelas lesões precursoras e pelo câncer do colo uterino (12). Até 2024, o esquema vacinal consistia em três doses aplicadas nos intervalos de 0, 2 e 6 meses. A partir desse ano, passou-se a recomendar a administração em dose única, com o objetivo de ampliar a cobertura vacinal e simplificar a logística de aplicação (13). Ainda em 2024, como parte da estratégia

nacional de eliminação do câncer do colo uterino como problema de saúde pública, o Ministério da Saúde (MS) incorporou oficialmente ao SUS o teste molecular para detecção do HPV (DNA-HPV), método com sensibilidade e valor preditivo negativo superiores à citologia convencional. Esse exame, realizado por meio da técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), permite a identificação precoce da presença do vírus, mesmo antes do desenvolvimento de lesões. Com isso, o intervalo entre os exames pôde ser ampliado para cinco anos em comparação ao Papanicolaou. Essa mudança visou não apenas aumentar a eficácia do rastreamento, mas também facilitar o acesso e a adesão das mulheres ao programa de prevenção, consolidando um modelo de rastreamento mais eficaz, organizado e baseado em evidências (14).

1.2 Mecanismos etiopatogênicos da infecção pelo HPV

O HPV pertence à família *Papillomaviridae* que possui 16 gêneros. Dentre eles, o gênero *Alphapapillomavirus* é o principal responsável pela infecção das mucosas anogenitais e está associado ao desenvolvimento de tumores nessas regiões. Trata-se de um vírus pequeno, constituído por DNA de fita dupla, circular, não envelopado, com 7.000 a 8.000 pares de bases. Seu material genético está organizado em três regiões principais: a região regulatória não codificante, denominada *Long Control Region* (LCR), responsável pelo controle da replicação e expressão gênica; a região precoce (*early*, E), que codifica proteínas envolvidas na replicação viral e na oncogênese, como as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7; e a região tardia (*late*, L), que codifica as proteínas estruturais do capsídeo viral, L1 e L2 (15,16).

Atualmente, são reconhecidos mais de 200 genótipos distintos de HPV (com base na sequência do DNA) (17), dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente as células da mucosa da região anogenital. Esses genótipos são classificados em grupos de baixo e alto risco oncogênico. Os tipos de baixo risco, como os HPVs 6 e 11, estão geralmente associados a lesões benignas, como as verrugas genitais. Em contrapartida, os genótipos de alto risco (HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66) estão implicados na gênese do câncer do colo uterino, além de tumores da região anogenital e cabeça e pescoço (15,16).

A infecção pelo HPV ocorre, preferencialmente, nas células basais do epitélio metaplásico da zona de transformação, que possuem capacidade replicativa. A penetração do vírus é facilitada por abrasões ou microerosões, permitindo que o DNA viral entre na célula hospedeira, dirigindo-se ao núcleo onde permanece inicialmente na forma episomal (extracromossômica). Nessa fase, o vírus pode estabelecer uma infecção latente ou ativa. Na infecção latente, o DNA viral replica-se junto com o DNA celular, mas sem a produção de novas partículas virais ou expressão de seus genes. Já na infecção ativa, há expressão dos genes virais e formação de novas partículas que são liberadas nas camadas superficiais do epitélio (15,16).

Quando a infecção pelo HPV é persistente, especialmente pelos genótipos de alto risco, ocorre a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira. Essa integração resulta na perda da continuidade na leitura do gene *E2*, cuja função normal é inibir a expressão de *E6* e *E7*. Com a perda da função repressora da *E2*, há uma superexpressão dessas oncoproteínas, que figuram entre os principais responsáveis pela desregulação dos mecanismos da integridade genética da célula hospedeira. Especificamente, a proteína *E6* se liga à *p53*, marcando-a para a degradação em proteassomos. Como a *p53* reduz a progressão do ciclo celular, estimula a apoptose e favorece o reparo do DNA, essas funções ficam abolidas. Com isso, a célula perde o controle indispensável à sua normalidade. Ademais, a *E6* também estimula a expressão da *TERT*, a subunidade catalítica da telomerase, contribuindo para a imortalização das células. Já a proteína *E7* se liga à forma hipofosforilada da proteína do retinoblastoma (*pRB*). Tal ligação desfaz o complexo formado entre a *pRB* e o fator de transcrição *E2F*, permitindo que o *E2F* liberado estimule a transcrição de genes cujos produtos são necessários para as células entrarem na fase *S* do ciclo celular (15,16).

Portanto, ao promover a desregulação dos mecanismos de controle do ciclo celular e do reparo do DNA, as proteínas virais *E6* e *E7* levam ao desenvolvimento de instabilidade genômica nas células epiteliais infectadas. Como resultado, essas células acumulam progressivamente danos no DNA que não são corrigidos, gerando mutações que, ao longo do tempo, podem se somar e favorecer a transformação neoplásica. Assim, embora o HPV não induza mutações diretas no material genético,

sua ação cria um microambiente favorável para que mutações somáticas se estabeleçam e avancem na gênese tumoral (15,16).

Ao que tudo indica, a infecção pelo HPV sozinha não é suficiente para explicar todos os eventos relacionados à carcinogênese. Fatores exógenos e endógenos devem atuar em conjunto com o vírus na progressão das lesões. Entre os *fatores associados ao vírus*, tipo e carga virais, coinfecção por mais de um tipo, variantes do HPV e taxa de integração são os mais importantes. A oncogenicidade de variantes específicas de HPV pode ainda ser diferente de acordo com a região geográfica e com grupos étnicos. Com base em variações nas sequências dos genes do HPV-16, são conhecidos 5 grupos filogenéticos de ocorrência natural: E (europeu), As (asiático), AA (ásio-americano), Af1 (africano 1) e Af2 (africano 2). Variantes europeias têm maior atividade transcricional. *Fatores relacionados ao hospedeiro* referem-se à resposta imunitária, hábitos (especialmente tabagismo, vários parceiros e multiparidade) e coinfecção com HIV ou outros agentes sexualmente transmissíveis. Assim, o desenvolvimento do câncer do colo uterino representa o resultado da interação complexa entre a infecção viral persistente, a instabilidade genômica provocada pela ação das oncoproteínas virais e a influência de múltiplos fatores exógenos e endógenos que promovem a transformação maligna e a progressão tumoral (15,16).

1.3 Adenocarcinoma endocervical invasivo

1.3.1 Perfil epidemiológico e particularidades etiológicas

O adenocarcinoma endocervical (AE) é o segundo tipo histológico mais comum de câncer do colo uterino, superado apenas pelo carcinoma de células escamosas (CEC) (17). Sua incidência aumentou dramaticamente ao longo das últimas décadas especialmente em mulheres jovens, compreendendo cerca de 20 a 25% de todos os carcinomas cervicais em todo o mundo (18). Razões apontadas para essa mudança vão desde a redução relativa na incidência de CEC invasivo – que é mais facilmente identificado em seus estágios pré-invasivos através do teste de Papanicolaou – até a consideração de que a realização desse método na detecção de AE é limitada, particularmente devido à dificuldade de visualização e amostragem de lesões

localizadas no canal endocervical. Além disso, lesões glandulares *in situ* têm sido descritas e reconhecidas de forma menos consistente na prática citopatológica (18–20).

Diferentemente dos CECs, cuja associação com o HPV é praticamente universal, 10% a 25% dos AEs não estão relacionados à infecção pelo vírus (21). Nos casos HPV-associados, o tipo 18 é identificado mais frequentemente que o 16 – padrão inverso ao observado nos CECs. Além disso, os AEs apresentam características epidemiológicas distintas, sendo mais comumente associados à obesidade, nuliparidade e uso de contraceptivos hormonais orais (22).

1.3.2 Evolução classificatória da OMS de 2014 e 2020

Os AEs passaram por uma grande atualização na edição de 2020 da classificação dos tumores genitais femininos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), substituindo o modelo anterior de 2014, até então baseado apenas em características morfológicas citoplasmáticas do epitélio glandular neoplásico. Isso porque nem todos os AEs são causados por infecção por HPVs e cada tipo histológico tem morfologia, patogênese e desfechos distintos (23).

A categorização dos AEs segundo a OMS de 2014 tem limitações importantes, pois as definições são subjetivas, pouco reprodutíveis, imprecisas e difíceis de serem aplicadas na prática diária. Nessa classificação, por exemplo, o AE usual (AEU) é definido como um tumor constituído por glândulas com “relativa depleção de mucina”; os mucinosos com “evidência de diferenciação mucinosa” e os endometrioides com “características morfológicas endometrioides” (24). Inclusive, definições igualmente vagas utilizadas no passado levaram a uma classificação incorreta de muitos carcinomas endometriais e ovarianos (25–30).

Como resposta a essas limitações conceituais, em 2018 um grupo de especialistas em patologia ginecológica de diversos países estudou 409 casos de AEs invasivos de sete instituições distintas, com pelo menos 5 anos de seguimento e sem tratamento prévio, caracterizando-os através da avaliação de lâminas de hematoxilina e eosina (H&E) e validando os achados por imuno-histoquímica (IHQ) e hibridização *in situ* cromogênica (CISH) para HPV. Com isso, eles desenvolveram um método de

classificação (IECC, do inglês *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification*) puramente morfológico baseado em apenas duas características relacionadas à presença de HPV (presença de mitoses flutuantes na porção apical das glândulas e corpos apoptóticos). Se esses aspectos fossem facilmente visualizados em pequeno aumento microscópico, os tumores eram classificados como HPV associados (HPVA). Caso contrário, se identificados em grande aumento microscópico ou não visíveis de forma alguma, eram chamados de HPV não associados (HPVNA) (31). Estudos subsequentes corroboraram esses achados, confirmando que a IECC é simples, prática e reprodutível, com melhor concordância interobservador em comparação com a OMS 2014 e que isso tem importantes aplicações clínicas, uma vez que os AEs HPVNA apresentam sobrevida global e livre de doença significativamente piores quando comparados aos AEs HPVAs (32–34).

À luz dessas novas perspectivas, a OMS 2020 integrou os conceitos da IECC, mantendo a nomenclatura HPVA e substituindo a terminologia HPVNA pelo termo HPV independente (HPVI) (35). A Tabela 1 apresenta uma comparação entre as classificações da OMS de 2014 e 2020, destacando suas principais diferenças conceituais e particularidades diagnósticas.

Tabela 1 – Comparação entre a classificação da OMS de 2014 e 2020

(continua)

OMS 2014	OMS 2020
Tipo/subtipo histológico	
Característica(s) definidora(s) e particularidades	
Usual	HPVA Usual
Caracterizado por relativa depleção de mucina	Células com mucina intracitoplasmática constituem 0-50% do tumor
Villoglandular	HPVA Villoglandular
Lesão com atipias <u>leves a moderadas</u>	Variante do tipo usual exibindo papilas revestidas por epitélio colunar do tipo usual (na maioria das vezes) com atipias <u>leves</u>

Tabela 1 – Comparação entre a classificação da OMS de 2014 e 2020

(continuação)

OMS 2014	OMS 2020
Tipo/subtipo histológico	
Característica(s) definidora(s) e particularidades	
Mucinoso SOE Evidência de diferenciação mucinosa	HPVA Mucinoso SOE Presença de mucina intracitoplasmática em ≥50% das células tumorais, tipicamente com um menor componente do tipo usual
Mucinoso intestinal Áreas de diferenciação intestinal	HPVA Mucinoso intestinal Presença de ≥50% de células caliciformes em fundo usual
Mucinoso com células em anel de sinete Diferenciação focal ou difusa de células em anel de sinete	HPVA Mucinoso com células em anel de sinete Presença de ≥50% com morfologia em anel de sinete em fundo usual
Não reconhecido	Carcinoma Estratificado produtor de Mucina HPVA Ninhos invasivos de células estratificadas com mucina intracitoplasmática, frequentemente associados à Lesão Intraepitelial Estratificada produtora de Mucina (<i>SMILE</i>)
Mucinoso Gástrico Evidência de diferenciação gástrica Adenocarcinoma de desvio mínimo / adenoma maligno (se extremamente bem diferenciado)	HPVI Gástrico Evidência de diferenciação gástrica (pilórica) <u>não relacionada à infecção pelo HPV</u> <u>Terminologias não recomendadas:</u> adenocarcinoma de desvio mínimo, adenoma maligno, adenocarcinoma mucinoso da endocérvice
Células claras	HPVI Células claras
Seroso	Removido como entidade distinta por representar, na maioria dos casos, extensão direta ou metástase de carcinomas serosos endometriais ou anexiais
Mesonéfrico	HPVI Mesonéfrico

Tabela 1 – Comparação entre a classificação da OMS de 2014 e 2020

(conclusão)

OMS 2014	OMS 2020
Tipo/subtipo histológico	
Característica(s) definidora(s) e particularidades	
Endometrióide	HPVI Endometrióide
Características morfológicas endometrioides	Deve apresentar características endometrioides <u>confirmatórias</u> : pelo menos glândulas endometrioides focais de baixo grau revestidas por células colunares com citoplasma eosinofílico claro e núcleos pseudoestratificados, com ou sem diferenciação escamosa e/ou endometriose cervical
Quando esse tumor é uma variante morfológica do tipo usual, ele é associado a HR-HPV (p16 forte e difuso)	O p16 pode ser positivo (padrão “em bloco”) em lesões de alto grau. Porém, a maioria apresenta positividade irregular para p16 (<i>patchy</i>) e todos são negativos para HPV.
Tumores raros que se acredita surgirem de endometriose cervical não estão associados a HR-HPV	O adenocarcinoma endometrióide verdadeiro da endocérvice não deve ser diagnosticado reflexivamente na presença de um adenocarcinoma endocervical pobre em mucina, mesmo na presença de arquitetura cribriforme. Esse diagnóstico só pode ser estabelecido após a exclusão de carcinoma endometrial primário e infecção por HPV
	Acredita-se que surja na endometriose
Adenocarcinoma SOE	Adenocarcinoma SOE
Entidade diagnóstica autônoma, sem restrições classificatórias	A categoria SOE deve ser usada apenas raramente É um diagnóstico de exclusão Quando não for possível uma subclassificação tumoral, os termos “adenocarcinoma SOE associado ao HPV” ou “adenocarcinoma SOE independente” são aceitáveis

Fonte: Autoria própria com base na Classificação dos tumores dos órgãos reprodutivos femininos da OMS (2014, 2020) (24,35)

Legenda: HR-HPV (HPV de alto risco); SOE: Sem Outras Especificações

Apesar dessas novas classificações conceituais, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) preconiza um tratamento universal para os AEs, independentemente dos tipos histológicos (36).

1.3.3 Graduação histológica

Além da distinção entre AEs HPVAs e HPVIs, a graduação tumoral permanece um aspecto ainda controverso no contexto prognóstico. Embora tenha sido relatada uma correlação entre graus mais elevados e desfechos adversos – especialmente em tumores pouco diferenciados – esse achado não foi universal. A maioria dos sistemas de graduação baseia-se na avaliação da arquitetura tumoral (áreas glandulares e papilares versus áreas sólidas) e nas características nucleares. Diferentemente do que se observa no CEC, a maioria dos autores que classificaram os AEs identificaram valor prognóstico para a sua graduação. Nesse sentido, tumores de grau 1 (G1) apresentam pequeno componente de crescimento sólido com atipia nuclear leve a moderada; os de grau 2 (G2) caracterizam-se por padrão intermediário entre os graus 1 e 3; e os de grau 3 (G3) exibem padrão predominantemente sólido com atipia nuclear acentuada (37).

1.3.4 Estadiamento

O estadiamento – e, conseqüentemente, o tratamento – do câncer cervical é baseado primariamente no sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) que, em 1958, atribuiu ao colo uterino o primeiro sistema de estadiamento clínico para câncer (38). Inicialmente dependente apenas do exame clínico, esse sistema visava garantir aplicabilidade global, mesmo em locais com acesso limitado a exames anatomopatológicos e de imagem (39). No entanto, foi apenas em sua revisão mais recente, publicada em 2018, que a FIGO passou oficialmente a incorporá-los para a definição formal do estágio, o que possibilitou uma avaliação mais acurada da extensão da doença (40).

O sistema proposto nessa revisão foi objeto de uma errata publicada em 2019, na qual os próprios autores identificaram a presença de 12 erros na grafia dos *cut-offs* dos estágios I e II, relacionados ao uso inadequado do símbolo de igualdade (“=”), o que poderia gerar interpretações incorretas. Além da correção desses erros, a errata também esclareceu que, mesmo na forma de micrometástases, o envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos deve ser considerado para a definição do estágio IIIC. Adicionalmente, foi reafirmado que, sempre que disponíveis, os dados

patológicos devem prevalecer sobre os achados clínicos e de imagem na determinação do estadiamento da FIGO, cuja versão revisada incorporou mudanças relevantes em relação à edição anterior (2009), entre as quais se destacam: a exclusão da extensão horizontal como critério para a definição da lesão invasiva precoce (IA1 e IA2 sem invasão linfovascular – ILV); a subdivisão do estágio IB em três categorias (IB1, IB2 e IB3); e a inclusão da categoria IIIC aos casos com metástases linfonodais. Esse sistema encontra-se amplamente alinhado com a classificação TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase, do inglês *Tumor, Node, Metastasis*) mais recente, sendo o estágio final definido após a análise conjunta dos achados clínico-patológicos e de imagem, sem ser alterado em função de recorrências ou eventos subsequentes. O estadiamento revisado encontra-se detalhado na Tabela 2 (41).

Tabela 2 – Estadiamento da FIGO 2018 do carcinoma cervical – versão revisada com a errata de 2019

(continua)

Estágio	Descrição
I	O carcinoma está estritamente confinado ao colo do útero (a extensão para o corpo do útero deverá ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo diagnosticável apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão ≤ 5 mm
IA1	Medida de invasão estromal ≤ 3 mm de profundidade
IA2	Medida de invasão estromal > 3 mm e ≤ 5 mm de profundidade
IB	Carcinoma invasivo com medida de invasão estromal mais profunda > 5 mm (maior que o estágio IA); lesão limitada ao colo uterino com tamanho determinado pelo maior diâmetro tumoral
IB1	Profundidade de invasão estromal > 5 e dimensão máxima ≤ 2 cm
IB2	Dimensão máxima > 2 cm e ≤ 4 cm
IB3	Dimensão máxima > 4 cm
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estende ao terço inferior da vagina nem à parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina, sem invasão parametrial
IIA1	Dimensão máxima ≤ 4 cm
IIA2	Dimensão máxima > 4 cm
IIB	Invasão parametrial, mas sem atingir a parede pélvica

Tabela 2 – Estadiamento da FIGO 2018 do carcinoma cervical – versão revisada com a errata de 2019

(conclusão)

Estágio	Descrição
III	O carcinoma acomete o terço inferior da vagina e/ou se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou acomete linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	Carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja devido a uma outra causa)
IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (incluindo micrometástases), independentemente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástase apenas em linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástase em linfonodos para-aórticos
IV	O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou compromete (com comprovação histológica) a mucosa da bexiga ou do reto. A presença de edema <i>bullous</i> , por si só, não configura critério para o estágio IV
IVA	Disseminação do tumor para órgãos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes

Fonte: Adaptado e traduzido da FIGO (2019) (41)

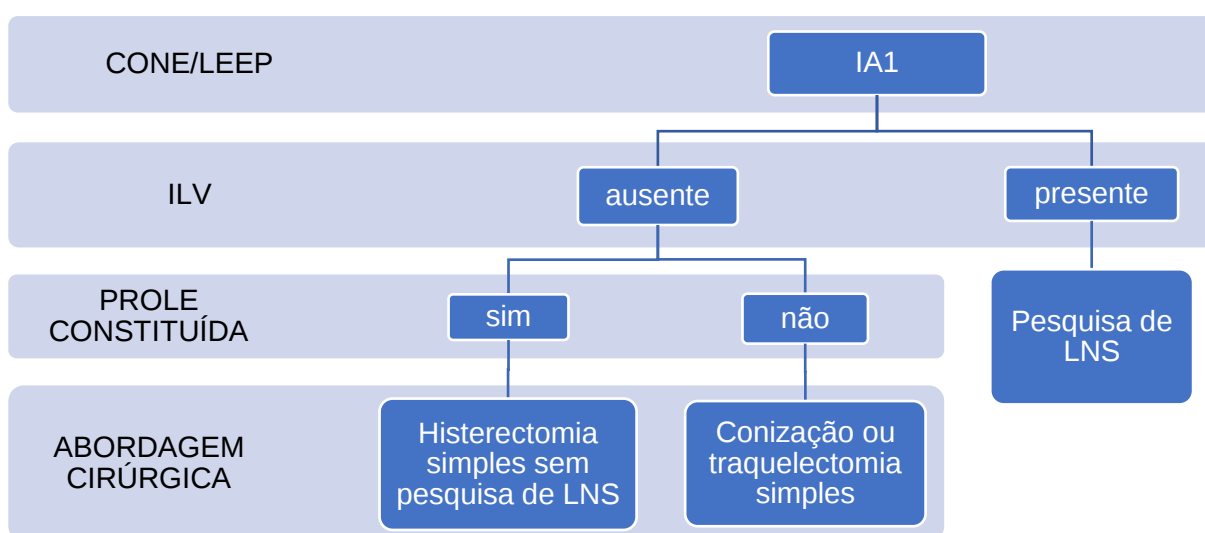
1.3.5 Aspectos gerais do tratamento cirúrgico

Com base nas diretrizes atualizadas da versão 4.2025 do NCCN para o câncer do colo uterino, a mensuração da profundidade de infiltração (PI) estromal permanece como parâmetro fundamental na estratificação do estadiamento e na definição da conduta terapêutica, sobretudo nos estágios iniciais da doença. Através da análise das recomendações para os estágios IA1 a IB1, a PI assume papel decisivo na distinção entre abordagens conservadoras e cirurgias mais radicais (36).

Em geral, no estágio IA1 (definido por uma PI ≤ 3 mm) a ausência de ILV autoriza, em pacientes sem prole constituída, a adoção de tratamentos preservadores de fertilidade, como conização ou traquelectomia simples, dada a baixa taxa de metástases linfonodais e recorrência. Em contrapartida, para pacientes com prole constituída, recomenda-se a histerectomia simples (HTS), dispensando a avaliação linfonodal. No entanto, na presença de ILV, a pesquisa de linfonodo sentinela (LNS)

torna-se indicada – condutas essas esquematizadas na Figura 6. Já nos estágios IA2 e IB1, a PI ≤ 10 mm figura como um dos critérios obrigatórios para a adoção de cirurgias com preservação de fertilidade (como traquelectomia radical ou conização associada à avaliação de LNS), bem como para a indicação de HTS em pacientes sem desejo reprodutivo (36). Essa última conduta, inclusive, foi respaldada pelos resultados do estudo *SHAPE* (do inglês, *Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment*), publicado em 2024, que demonstrou a não inferioridade da HTS em relação à histerectomia radical (HTR) quanto à recorrência pélvica em três anos, desde que respeitados critérios patológicos e de imagem específicos - entre eles, a limitação da PI (≤ 10 mm). As estratégias correspondentes estão representas na Figura 7. A HTS se mostrou comparável à HTR em termos de controle oncológico e menor morbidade, reforçando a relevância da estratificação cirúrgica individualizada em casos de baixo risco (42). Dessa forma, com base nessas evidências atuais, a mensuração da PI não se limita apenas a um parâmetro morfométrico, mas representa também um dos critérios decisivos na escolha de condutas cirúrgicas mais conservadoras capazes de reduzir complicações sem comprometer a efetividade terapêutica.

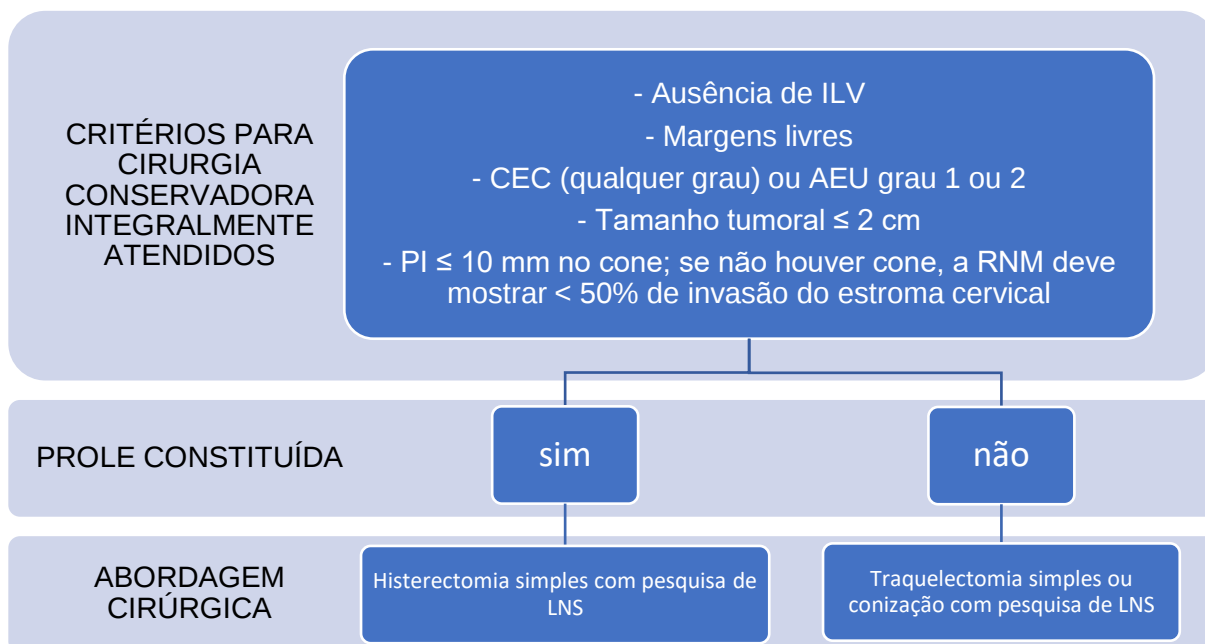
Figura 6 – Fluxograma do manejo cirúrgico do câncer cervical estágio IA1



Fonte: Autoria própria segundo a versão 4.2025 do NCCN (36)

Legenda: CONE: Conização; LEEP (do inglês, *Loop Electrosurgical Excision Procedure* – Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Alça); ILV: Invasão linfovascular; LNS: Linfonodo sentinela

Figura 7 – Fluxograma do manejo cirúrgico do câncer cervical estágio IA2 e IB1



Fonte: Autoria própria segundo a versão 4.2025 do NCCN (36)

Legenda: ILV: Invasão linfocavascular; CEC: Carcinoma de células escamosas; AEU: Adenocarcinoma endocervical, tipo usual; PI: Profundidade de infiltração; RNM: Ressonância nuclear magnética; LNS: Linfonodo sentinela

1.3.6 Sistema do padrão de invasão Silva

O estadiamento clínico e manejo dos carcinomas de colo uterino dependem amplamente da avaliação histopatológica precisa do tumor excisado, uma vez que o estágio I da FIGO é determinado com base na medição da PI estromal em relação à mucosa (40). No entanto, essa mensuração pode ser difícil nos AEs por diversos motivos: primeiro, porque a distinção entre os componentes *in situ* e invasivo muitas vezes não é clara (43). Além disso, a orientação do tecido pode não estar adequada e a integridade da mucosa nem sempre se encontra preservada (44). Essas dificuldades refletem limitações mais amplas do sistema de estadiamento da FIGO quando aplicado aos AEs, sobretudo por não oferecer orientações específicas sobre como medir a PI nesse tipo histológico. Ao contrário do epitélio escamoso que possui uma membrana basal bem definida além da qual a invasão é óbvia, a mucosa endocervical é irregular em praticamente toda sua extensão, dificultando assim a determinação do ponto exato de onde se inicia a invasão (45).

Apesar dessas limitações, os AEs continuam a ser tratados segundo as mesmas diretrizes do CEC de colo uterino, seguindo o estadiamento da FIGO e as recomendações do NCCN. No entanto, essa abordagem generalizada pode resultar em intervenções excessivas (*overtreatment*), razão pela qual é fundamental aprimorar a avaliação do comportamento biológico dos AEs (46). Nesse contexto, tornou-se evidente a necessidade de ferramentas adicionais que melhor reflitam o comportamento tumoral e orientem condutas terapêuticas mais individualizadas (47).

Com esse objetivo, um novo método de estratificar pacientes com AE em categorias de risco foi então proposto. Esse novo sistema, nomeado Sistema Silva (SS), estratifica os AEs HPVAs em 3 grupos distintos baseados no padrão de invasão estromal em vez da PI. O padrão A é caracterizado por glândulas neoplásicas bem delimitadas exibindo um padrão de invasão estromal expansivo, na ausência de qualquer uma das seguintes características: ILV, atipia citológica de alto grau, arquitetura sólida ou células neoplásicas isoladas. O padrão B tem um aspecto similar ao padrão A; porém, há invasão estromal destrutiva focal, sendo possível a presença de ILV. Por fim, o padrão C demonstra extensa invasão estromal destrutiva com ou sem ILV (48). Os detalhes morfológicos de cada padrão estão sistematizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios dos padrões de invasão estromal do Sistema Silva

(continua)

Padrão Silva	Aspectos histológicos
A	Glândulas bem delimitadas com contornos arredondados, frequentemente formando grupos
	Ausência de invasão estromal destrutiva
	Ausência de células isoladas ou brotamentos celulares
	Ausência de ILV
	Crescimento intraglandular complexo (arquitetura cribriforme ou papilífera) aceitável
	Ausência de crescimento sólido

Tabela 3 – Critérios dos padrões de invasão estromal do Sistema Silva

(conclusão)

B	Invasão estromal destrutiva localizada (limitada / inicial) num <i>background</i> de padrão A
	Células tumorais individuais ou formando pequenos grupos, separados das glândulas arredondadas, frequentemente em um estroma focalmente desmoplásico ou inflamado
	Os focos podem ser únicos, múltiplos ou lineares na base do tumor
	Presença ou ausência de ILV
	Ausência de crescimento sólido
C	Invasão estromal destrutiva difusa, caracterizada por glândulas difusamente infiltrativas, com extensa resposta desmoplásica associada
	Glândulas frequentemente anguladas ou com padrão canalicular
	Crescimento confluyente preenchendo um campo de 4x (5 mm): glândulas, papilas (separadas por escasso estroma no componente endofítico) ou lagos de mucina
	Padrão de crescimento sólido
	Presença ou ausência de ILV

Fonte: Adaptado e traduzido de Roma AA, et al (2015) (48)

Legenda: ILV: Invasão linfovascular

Ainda no âmbito dos tumores classificados como padrão C, reconhecidamente associados à maior agressividade, foi proposta uma subclassificação baseada em padrões de crescimento arquitetural (PCA), com o objetivo de melhor estratificar o risco de metástase linfonodal (ML) e recorrência nesse subgrupo. Essa divisão contemplou seis PCAs distintos: destrutivo difuso (DD), confluyente (CON), linear destrutivo extenso (LDE), infiltrado linfocítico similar à faixa (ILSF), sólido (SOL) e micropapilar (MP). Nos casos em que um desses PCAs apresentou um segundo componente histológico apreciável ($\leq 50\%$), utilizou-se a designação de AE misto. Os subgrupos DD, CON, SOL, MP e misto foram associados a um maior risco de ILV, ML e recorrência. Por outro lado, os PCAs LDE e ILSF apresentaram comportamento menos agressivo, com o primeiro associado à ausência de ML e o segundo respondendo por apenas 2,2% de todas as MLs identificadas. Além disso, nenhum caso com esses dois padrões evoluiu com recorrência. Essa diferenciação “intra-

padrão” C pode fornecer informações prognósticas valiosas e impactar diretamente nas condutas terapêuticas, especialmente no que diz respeito à necessidade de linfadenectomia e ao seguimento oncológico mais rigoroso em casos de maior risco (49).

O SS mostrou correlação com o risco de ML e desfechos clínicos. No artigo original envolvendo 352 pacientes, nenhum caso dentre todos os tumores padrão A (73 – 20,7%) apresentou ML ou recorrência mesmo alcançando uma PI de até 10 mm e não houve nenhum óbito devido à doença durante o tempo de seguimento. Em relação ao estadiamento clínico, 14 casos eram estadios IA1 (19%), 8 IA2 (11%) e 51 IB (70%). Do grupo de tumores padrão B (90 – 25,6%), apenas 4 casos (4,4%) apresentaram ML e 1 (1,2%) recorreu, sem nenhum óbito relatado. Além disso, a maioria (86 – 95,6%) era estadios I, com a PI variando de 0,2 mm a 18 mm. Em contrapartida, dos tumores padrão C (189 – 53,7%), 45 casos (23,8%) demonstraram ML e 38 (22,1%) recorreram, com 16 (8,8%) óbitos relacionados à doença. Um total de 152 pacientes (80,4%) eram estadios I, enquanto os 37 casos remanescentes (19,6%) eram estadios II ou mais, com uma PI máxima de 27 mm (48).

Um dos pré-requisitos para a aplicação do SS é a avaliação histológica de todo o tumor no espécime de ressecção cirúrgica. Porém, a decisão para realização de histerectomia e linfadenectomia é frequentemente baseada na biópsia pré-operatória, onde pode não ser possível determinar definitivamente o padrão de invasão estromal (45). Sendo assim, foi proposto que se defina inicialmente se existe qualquer característica excludente de padrão A nos espécimes de biópsias. Caso alguma seja identificada, a paciente se submeteria a histerectomia e linfadenectomia ou pesquisa de LNS. Do contrário, se a biópsia for consistente com adenocarcinoma padrão A puro, as pacientes requereriam conização ou Cirurgia de Alta Frequência (CAF) com margens cirúrgicas livres a fim de excluir focos de padrão B ou C (50).

Existem vários benefícios com a aplicação do SS. Além de melhor predizer o prognóstico e o risco de ML (50), alguns trabalhos mostram uma boa reprodutibilidade entre os patologistas (46,51). Dado o excelente prognóstico dos tumores padrão A, o SS foi responsável por reduzir consideravelmente o número de procedimentos radicais desnecessários em pacientes com doença em estadios precoces (45),

eliminando ainda a necessidade de diferenciar esses tumores do adenocarcinoma *in situ*, que pode ser inviável em até 20% dos casos (43).

Por fim, a classificação vigente da OMS de 2020 incorporou e integrou não só os critérios morfológicos e etiológicos da IECC, mas também os padrões do SS por demonstrarem correlação prognóstica, maior concordância inter-observador, melhor reprodutibilidade e maior relevância clínica e terapêutica (31,50).

Nos anos seguintes, entretanto, acumulou-se evidência de que a classificação em três padrões poderia ser simplificada. Em 2024, um estudo multicêntrico conduzido pela Sociedade Internacional de Patologia Ginecológica (ISGyP) propôs e validou um modelo binário, agrupando os padrões A e B sem ILV como tumores de baixo risco, e os padrões B com ILV e C como de alto risco. Esse modelo demonstrou poder prognóstico superior tanto ao sistema de três níveis quanto ao estadiamento FIGO, além de maior reprodutibilidade interobservador e aplicabilidade clínica. Assim, o sistema binário vem se consolidando como refinamento natural do SS, com potencial para orientar decisões terapêuticas de forma mais objetiva e padronizada (52).

1.3.7 Aspectos moleculares

Com o avanço das técnicas moleculares de sequenciamento, evidenciou-se que os diferentes padrões morfológicos de invasão Silva apresentam assinaturas moleculares distintas, com implicações clínicas relevantes. Nesse contexto, estudos demonstram que tumores com padrão de invasão Silva A exibem escassa ou ausente carga mutacional oncogênica, com raras mutações em *MET*. Em contraste, padrões B e C concentram a maioria das alterações genômicas, incluindo mutações em *PIK3CA*, *KRAS*, *RB1*, *MET*, *PTEN* e *CDKN2A*, além de ganhos em *ERBB2*, *TP53* e *HNF1A*. Mutações em *KRAS* correlacionaram-se com doença em estágio avançado da FIGO, enquanto alterações em *ERBB2* foram associadas a mau prognóstico, particularmente em casos associados a MLs. Esses dados sugerem que os tumores de padrão A são biologicamente distintos dos padrões B e C, com um possível modelo de progressão tumoral no qual as mutações se acumulam à medida que o tumor invade o estroma circundante. Nessa perspectiva, uma abordagem baseada em padrões de invasão estromal poderia servir como uma ferramenta de triagem para identificar casos para testes moleculares a fim de avaliar o prognóstico e identificar

pacientes passíveis de tratamentos direcionados. No entanto, limitações amostrais reforçam a necessidade de validação por estudos colaborativos com maior casuística e plataformas genômicas mais abrangentes (22,23,53,54).

Considerando o grupo dos AEs HPVIs, o tipo gástrico se destaca por apresentar mutações frequentes no gene *STK11*, algumas das quais germinativas e associadas à síndrome de Peutz-Jeghers (55). Alterações em *TP53* são também recorrentes nesse tipo, assim como amplificações nos genes *ERBB2* e *MDM2* (56). No tipo células claras, há relatos isolados de mutação envolvendo o gene *POLE* associada à exposição ao dietilestilbestrol (DES) (57), bem como casos relacionados à síndrome de Lynch (SL), caracterizada por mutações germinativas no genes de reparo do DNA (58). No AE mesonéfrico, predominam mutações em *KRAS* e ganho do braço longo do cromossomo 1, com um subconjunto de casos também apresentando perda concomitante de 1p. Cerca de dois terços desses tumores mostram mutações em genes relacionados ao remodelamento da cromatina (*ARID1A/B* ou *SMARCA4*), enquanto aproximadamente um terço exibe alterações em *BCOR* ou *BCORL1* (59). Além disso, apresentam baixa carga mutacional e ausência de instabilidade de microssatélites (MSI) (60). Na classificação da OMS 2020, os aspectos moleculares do tipo endometrióide não são considerados clinicamente relevantes e, por isso, não são abordados (35).

1.4 Sistema de reparo do DNA e instabilidade de microssatélites

Erros de pareamento ocorrem inevitavelmente durante a replicação do DNA, podendo ser corrigidos por diversos mecanismos como o sistema de reparo de incompatibilidade (do inglês, *mismatch repair* – MMR) (61–65). Os genes que compõem esse sistema traduzem proteínas cuja função primordial é corrigir erros de pareamento de bases, impedindo a transmissão destas mutações a futuras gerações celulares (65). Dentre os principais genes de reparo destacam-se o *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e o *PMS2* (66). A perda de expressão de uma ou mais dessas proteínas caracteriza a deficiência do sistema MMR (*dMMR*), um evento comum em diversos tipos de câncer, com importantes implicações terapêuticas e em estratégias de vigilância familiar, especialmente nos casos associados à Síndrome de Lynch (SL) (67).

Uma das principais características dos tumores com defeitos no MMR é a MSI. Os microssatélites são regiões do DNA constituídas por repetições de um a seis nucleotídeos que se mantêm estáveis à medida que ocorre a replicação do DNA. No entanto, quando ocorre um defeito neste sistema que zela pela integridade do mecanismo de replicação do DNA, o comprimento dos microssatélites se torna instável, com expansões e contrações, constituindo então um marcador indireto de deficiência do MMR (68).

Pacientes com MSI decorrente de mutações germinativas em um dos genes do MMR são considerados portadores da SL, consistindo num grupo com risco muito elevado para o desenvolvimento de neoplasias, principalmente câncer colorretal (80%) e endometrial (60%) (69). Já os casos de MSI esporádica estão relacionados à hipermetilação da região promotora do gene *MLH1*, não havendo transmissibilidade entre gerações (70).

Do ponto de vista terapêutico, a deficiência do MMR e a presença de MSI têm sido propostas como marcadores preditivos de resposta a inibidores de *checkpoint* imunológico (71). Isso se deve ao fato de que a falha na correção de erros de replicação pode gerar grande quantidade de proteínas aberrantes que atuam como neoantígenos tumorais, tornando o tumor mais imunogênico. Assim, a avaliação do status de MSI e MMR é essencial para a seleção de pacientes candidatos à imunoterapia, sobretudo com inibidores do eixo PD-1/PD-L1 (72).

1.5 Complexo PD-1/PD-L1

PD-L1 é uma proteína transmembrana que pode ser expressa pelas células tumorais. Quando ligada ao seu receptor PD-1 nas células T inflamatórias, promove a supressão da resposta imunológica antitumoral (73). A expressão do PD-L1 pelas células tumorais demonstrou correlação com resposta terapêutica a inibidores da via, servindo então como método de rastreio para identificar pacientes candidatos ao tratamento em neoplasias específicas, destacando-se o câncer de pulmão não pequenas células. O papel da análise da via de PD-1/PD-L1 tem se tornado alvo de estudo em diversas neoplasias, considerando-a como um potencial biomarcador para tratamentos eficazes e pouco tóxicos (74).

Nos últimos anos, o PD-L1 tem se consolidado como um biomarcador de interesse clínico no câncer do colo do útero, especialmente por seu papel como critério de seleção para imunoterapia com inibidores da via PD-1/PD-L1. Em pacientes com doença recorrente ou metastática, o uso de pembrolizumabe foi aprovado em 2018 para casos com escore combinado positivo (CPS) ≥ 1 baseado no ensaio clínico KEYNOTE-158 (75), reforçando a importância da realização da IHQ em cenários com potencial impacto terapêutico. Embora a expressão de PD-L1 utilizando o CPS tenha sido relatada de forma mais frequente nos CECs (397/437; 91%), o mesmo estudo também identificou positividade significativa entre os AEs, com taxas que variaram entre 50% e 100%, abrangendo tanto AEs HPVAs quanto HPVIs. Em alguns casos, entretanto, o número absoluto de amostras positivas foi reduzido, o que limita a generalização desses resultados para certos tipos mais raros (76). Adicionalmente, a positividade para PD-L1 tem sido associada a padrões de invasão destrutivos (B e C) e pior sobrevida livre de progressão (77).

1.6 HER2

O fator do receptor de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) é um receptor transmembrana tirosina quinase envolvida na estimulação da proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (78). Sua superexpressão pode ocorrer em diversos tumores sólidos, incluindo mama, estômago, trato biliar, bexiga, pâncreas e tumores ginecológicos (79), estando associada a um fenótipo tumoral biologicamente agressivo, com aumento do risco de recorrência e limitados benefícios de quimioterapia (78,80–82). No colo uterino, ocorre em cerca de 5,7% dos casos utilizando os critérios do CAP (*College of American Pathologists*) / ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) (83), sendo os AEs os mais frequentemente HER2 positivos (84). Dentre esses, o tipo gástrico tem se mostrado o mais comumente positivo (85,86). Nessa topografia, não há associação entre a amplificação do HER2 e sua superexpressão (85).

A terapia anti-HER2 é o tratamento padrão para o câncer de mama HER2 positivo irrissecável ou metastático, cânceres gástricos metastáticos ou localmente avançados, adenocarcinomas colorretais e da junção gastroesofágica, além do câncer de pulmão HER2 mutante não pequenas células (87–90). Porém, muitos desses

pacientes progridem com a terapia padrão, tendo mau prognóstico e limitadas alternativas (82,91–94). Isso representa uma oportunidade para expandir a possibilidade de tratamento com novas terapias direcionadas ao HER2, como o trastuzumabe-deruxtecan (T-DXd) (95).

O T-DXd é um conjugado droga-anticorpo que se liga ao receptor HER2 em células-alvo tumorais para internalizar o inibidor da topoisomerase chamado deruxtecan, promovendo a morte dessas células. Segundo o estudo clínico DESTINY-PanTumor02, dentre todos os tipos de tumores sólidos, as maiores taxas de resposta com essa droga foram observadas nos carcinomas ginecológicos (57,5% para os carcinomas endometriais, 50% para os carcinomas de colo uterino e 45% para os carcinomas ovarianos), com tumores HER2 3+ exibindo o maior benefício (95).

A expressão da proteína HER2 vem ganhando destaque no contexto dos tumores ginecológicos, especialmente no carcinoma seroso uterino HER2-positivo irresssecável ou metastático, para o qual a terapia direcionada com trastuzumab constitui o tratamento padrão. Evidências clínicas que sustentam essa conduta foram demonstradas em um ensaio clínico randomizado de fase II (NCT01367002), no qual a associação de trastuzumabe com quimioterapia resultou em melhora significativa da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em pacientes com doença avançada ou recorrente (96). Nesse contexto, a escolha do algoritmo de avaliação da expressão imuno-histoquímica do HER2 varia conforme a droga a ser utilizada. Quando o tratamento indicado envolve apenas trastuzumabe, recomenda-se seguir o *guideline* para tumores ginecológicos publicado pelo CAP em dezembro de 2024, o qual define como positiva a marcação intensa e completa ou basolateral/lateral da membrana em mais de 30% das células tumorais (97). Esse critério demonstrou 98% de concordância com as diretrizes da ASCO/CAP originalmente estabelecidas para o câncer de mama (98). Por outro lado, quando a terapia indicada é com trastuzumabe-deruxtecan, a recomendação é utilizar o sistema de escore do CAP para tumores gastroesofágicos, onde o HER2 é considerado positivo quando apresenta o mesmo padrão de coloração, porém com o *cut-off* reduzido para $\geq 10\%$ (99).

Para os demais tumores ginecológicos, como as neoplasias de ovário e colo uterino, as diretrizes disponíveis derivam do estudo DESTINY-PanTumor02, que avaliou o uso de trastuzumabe-deruxtecan como tratamento de segunda linha em

tumores sólidos avançados HER2-positivos. Nesses casos, também se aplica o escore do CAP para tumores gastroesofágicos, sendo consideradas elegíveis apenas as pacientes com tumores HER2 3+. Casos de HER2 2+ não devem ser submetidos a teste reflexo com ISH, pois a aprovação da droga é restrita à superexpressão através da imuno-histoquímica (95).

As diretrizes mais recentes do NCCN (versão 4, 2025) recomendam a testagem por imuno-histoquímica para HER2 em pacientes com câncer cervical avançado, recorrente ou metastático (36). Paralelamente, dados da literatura mostram que, nessa localização, a prevalência da superexpressão dessa proteína varia amplamente entre 8,8% e 77% (100–106), sendo geralmente maior nos AEs (103,105). Contudo, poucos estudos exploraram essa alteração nesse tipo tumoral. Em uma das primeiras publicações, a marcação intensa de membrana foi observada em 11 de 44 casos (25%), associando-se a estágio avançado e pior prognóstico (84). Estudos posteriores relataram taxas variáveis de superexpressão – 31,4% (22/70), 11% (23/209) e 3,9% (7/179) – com resultados heterogêneos quanto à correlação com desfechos clínicos (85,107,108).

1.7 p16

O gene *CDKN2*, também referido como *INKA4*, é um gene supressor de tumor que codifica a proteína p16 relacionada à regulação negativa do ciclo celular. Esse mecanismo ocorre através do bloqueio da atividade das quinases dependentes de ciclina (CDKs, do inglês *cyclin dependente kinases*) e da interação com a ciclina D1 (109).

Em condições normais, a ciclina D1 se liga e ativa as CDKs 4 e 6, formando o complexo ciclina D1/CDK4-6 que fosforila e inativa a proteína do retinoblastoma (pRb). No estado hipofosforilado, a pRb impede a progressão do ciclo celular ao formar um complexo com o fator de transcrição E2F. Porém, quando fosforilada, a pRb se dissocia do E2F, resultando na ativação da transcrição de genes relacionados à progressão da fase G1 para a fase S do ciclo celular (110).

Durante a infecção por HPVs de alto risco, a oncoproteína viral E7 interage e degrada a pRb induzindo a liberação do E2F. Isso estimula a superexpressão de p16

que tenta bloquear o ciclo, porém, esse feedback não funciona porque a proliferação das células infectadas não depende do complexo ciclina D1/CDK4-6, o que leva ao acúmulo de p16 no núcleo e no citoplasma (111). Portanto, a imunorreatividade dessa proteína serve como marcador substituto para infecção por HPVs de alto risco no contexto apropriado (112).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Estabelecer o padrão de expressão dos principais biomarcadores – proteínas dos genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), PD-L1, HER2 e p16 – em espécimes de ressecções cirúrgicas de adenocarcinomas endocervicais primários e invasivos, por meio de testes imuno-histoquímicos.

2.2 Objetivos secundários

- Estratificar os adenocarcinomas endocervicais segundo o Sistema de Silva e verificar sua associação com características clínicopatológicas e imunofenóticas.
- Reclassificar os espécimes segundo a classificação da OMS de 2020 (HPVA ou HPVI) e comparar as principais mudanças decorrentes da adoção desse sistema.
- Tentar estabelecer correlação entre achados morfológicos e características imunofenóticas com desfechos clínicos, incluindo variáveis de sobrevida e de resposta a tratamento.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo que incluiu 104 pacientes portadoras de adenocarcinoma de colo uterino primário, submetidas a tratamento cirúrgico no A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo/SP, no período de 2002 a 2024. Determinou-se a frequência de casos em relação à expressão dos genes de reparo do DNA, PD-L1, HER2 e p16 identificados entre os casos já disponíveis e analisados previamente. Foram propostos os seguintes critérios de inclusão:

- Ter diagnóstico histológico de adenocarcinoma de colo uterino invasivo;
- Ter disponibilidade de material tumoral (blocos de parafina) nos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center;
- Ter sido submetida a tratamento oncológico cirúrgico para a neoplasia primária no A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 Materiais e métodos

Os dados clínicos e anatomopatológicos foram obtidos a partir dos prontuários médicos e laudos anatomopatológicos disponíveis no Sistema de Informação Eletrônica da Instituição (via pesquisa no sistema H2TC). Foram obtidos os seguintes dados (fichas de registros com variáveis clínicas e patológicas): registro geral hospitalar (RGH); data de nascimento; idade ao diagnóstico; data da cirurgia; tipo do espécime (conização, traquelectomia ou histerectomia); data do diagnóstico; tipo e subtipo histológicos; relação com o HPV (associado ou independente); padrão Silva (A, B ou C); extensão horizontal; profundidade de infiltração; invasão linfovascular e perineural; comprometimento parametrial e ístmico; margens cirúrgicas; metástase linfonodal; estadiamento clínico da FIGO 2018; tratamento adjuvante ou neoadjuvante (quimioterapia, radioterapia); tipo de adjuvância; data da última consulta e/ou óbito; recidiva locorregional e/ou à distância; tratamento instituído na recidiva (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia de resgate); tempo de seguimento clínico; causa do óbito e o status imunofenotípico.

Os casos selecionados contidos nas lâminas originais coradas pelo método de H&E foram primeiramente dicotomizados em HPVAs ou HPVIs e em seguida classificados com base nas características citoplasmáticas mais acuradas e quantificáveis segundo a classificação delineada pela OMS 2020. Em seguida, as lâminas coradas por H&E foram reavaliadas por dois patologistas do estudo, a fim de selecionar o bloco de parafina mais representativo da neoplasia para a realização da pesquisa da expressão das proteínas de genes de reparo do DNA, PD-L1, HER2 e p16 através de estudo imuno-histoquímico por meio da técnica de *tissue microarray* (TMA). Embora essa técnica otimize recursos e padronize as reações, reconhece-se que pode apresentar limitações inerentes à representatividade tumoral, especialmente em marcadores de expressão heterogênea. Nesses casos, cortes histológicos inteiros foram também analisados, quando necessário, para garantir adequada avaliação dos marcadores. As lâminas de TMA foram então analisadas e verificados quais casos houve perda de expressão das proteínas de reparo e quais possuíam positividade para PD-L1, HER2 e p16.

Os resultados foram apresentados em termos de frequência. Variáveis contínuas foram apresentadas como medianas e intervalo interquartil e variáveis categóricas apresentadas como frequência absoluta e porcentagens. Para testar a associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para testar a associação entre variáveis categóricas e variáveis numéricas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. As análises de sobrevida não foram realizadas devido ao baixo número de eventos entre as pacientes incluídas. A análise estatística foi realizada por meio do programa R. Consideramos o valor de p estatisticamente significativo como $< 0,05$.

3.3 Marcadores imuno-histoquímicos

A pesquisa imuno-histoquímica das proteínas dos genes de reparo do DNA, PD-L1, HER2 e p16 foi realizada utilizando-se o dispositivo técnico chamado de “Tissue Microarray” (TMA) (*Beecher Instruments, silver springs, EUA*). Para construção do TMA, os patologistas selecionaram nas lâminas de H&E as áreas do tumor a serem amostradas nos blocos de parafina. Foram obtidos cilindros de 0,6 mm da área tumoral e montados em um novo bloco de parafina com posição bidimensional

separada por um espaço de 0,2 mm, determinada e gravada pelo equipamento. A partir do novo bloco receptor, foram preparados cortes histológicos duplicados em cada uma das lâminas (num total de sete, uma para cada anticorpo a ser avaliado) separados por pelo menos 125 µm de distância entre eles, a fim de garantir amostras celulares distintas para cada tumor. Os cortes foram realizados com micrótomo manual e posicionados lado a lado numa mesma lâmina adesiva (Instrumentics Inc, Hackensack, NJ). Após essa etapa, as lâminas foram submetidas às reações imuno-histoquímicas para os sete marcadores (MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS-2, PD-L1, HER2 e p16).

As condições ideais do ensaio para cada um dos antígenos pesquisados foram determinadas mediante avaliação das variáveis envolvidas na execução das reações imuno-histoquímicas, referentes às condições de recuperação antigênica (RA) e sistemas de amplificação e revelação (Tabela 4). A leitura das lâminas foi realizada em microscópio ótico comum. As reações foram sempre acompanhadas de controle positivo em tecido sabidamente positivo para o anticorpo testado e um controle negativo.

Tabela 4 – Distribuição dos anticorpos utilizados nas reações de IHQ, técnica de recuperação antigênica e método de amplificação e revelação das reações

(continua)

Anticorpo	Clone	Recuperação Antigênica	Amplificação e Revelação
Anti-MLH1	M1	Ultra Cell Conditioning, 80 minutos, 100°C/1H20 AB/AMP 4 MIN	OptiView DAB IHC Detection Kit
Anti-MSH2	G219-1129	Ultra Cell Conditioning, 80 minutos, 100°C/60 MIN AB/AMP 4 MIN	OptiView DAB IHC Detection Kit
Anti-MSH6	SP93	Ultra Cell Conditioning, 1,8 minutos, 100°C/40 MIN AB/AMP 4 MIN	OptiView DAB IHC Detection Kit
Anti-PMS2	A16-4	Ultra Cell Conditioning, 1,92 minutos, 100°C/56 AB/AMP 8 MIN	OptiView DAB IHC Detection Kit

Tabela 4 – Distribuição dos anticorpos utilizados nas reações de IHQ, técnica de recuperação antigênica e método de amplificação e revelação das reações

(conclusão)

PD-L1	22C3	Recuperação 20 MIN Ph baixo/ 97°C	PD-L1 IHC 22C3 PHARMA DX
HER2	4B5	Ultra Cell Conditioning, 1,20 minutos, 100°C/32 MIN AB	Ultraview DAB IHC Detection Kit
p16	E6H4	Ultra Cell Conditioning 1,64 minutos, 100°C/32 MIN AB/	Ultraview DAB IHC Detection Kit

Fonte: Autoria própria

3.3.1 Proteínas dos genes de reparo do DNA

Os resultados da expressão imuno-histoquímica dos genes de reparo foram classificados em relação à expressão preservada ou perda de expressão. Expressão preservada foi assinalada para as amostras em que foi identificada real positividade nuclear nas células tumorais com intensidade igual ou superior a dos controles internos positivos correspondentes a linfócitos e células estromais. Perda de expressão foi atribuída quando a marcação nuclear estava ausente ou inferior a dos controles internos, mesmo diante de eventual positividade citoplasmática, desde que os controles internos positivos estivessem presentes. Para os casos com perda de expressão, a reação foi realizada em lâmina inteira para confirmar ou afastar esse padrão.

3.3.2 PD-L1

As amostras foram avaliadas para expressão de PD-L1 em relação à positividade na membrana das células tumorais e inflamatórias segundo recomendações do teste PD-L1 IHC 22C3 pharmDx para câncer de colo uterino. O resultado do nível de expressão do PD-L1 foi determinado por um escore chamado CPS (do inglês, *combined positive score*), que é o resultado do número de células com marcação para PD-L1 (tumorais, linfócitos e macrófagos) dividido pelo número

total de células tumorais viáveis e multiplicado por 100. Uma amostra avaliada por esses critérios é considerada positiva para expressão de PD-L1 se o CPS for ≥ 1 e negativa se o CPS for < 1 .

3.3.3 HER2

Para análise da expressão da proteína HER2 foram utilizados os critérios para avaliação de espécimes cirúrgicos de pacientes com adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica de acordo com as diretrizes propostas pelo CAP:

- Resultado negativo: escore 0 (ausência de marcação de membrana nas células neoplásicas ou reatividade de membrana de qualquer intensidade em menos de 10% das células neoplásicas) ou escore 1+ (coloração de intensidade fraca e de extensão incompleta na membrana celular, em 10% ou mais das células neoplásicas).
- Resultado duvidoso: escore 2+ (coloração de intensidade fraca a moderada e extensão completa, basolateral ou lateral na membrana celular, em 10% ou mais das células neoplásicas).
- Resultado positivo: escore 3+ (coloração de intensidade forte e extensão completa, basolateral ou lateral na membrana celular, em 10% ou mais das células neoplásicas).

3.3.4 p16

O marcador p16 foi interpretado como positivo para as amostras em que foi identificada coloração nuclear e citoplasmática forte e difusa (padrão “em bloco”); enquanto nenhuma coloração, ou coloração irregular, foi considerado como negativo.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição geral da casuística

Foi feita uma revisão de 104 casos elegíveis de AE invasivo entre os anos de 2002 e 2024 provenientes do banco de dados do A.C.Camargo Cancer Center. Esses foram classificados em HPVAs ou HPVIs – de acordo com a nomenclatura do sistema de classificação da OMS 2020 – e avaliados quanto ao tipo/subtipo histológico, ILV e padrão de invasão Silva.

Na análise descritiva, a mediana de idade foi de 41,5 anos (p25 - p75, 35,3 - 48,0). Na análise estatística, não houve associação significativa entre os diferentes estratos etários das pacientes e o tipo de AE (HPVA e HPV), considerando os pontos de corte de 60 anos ($p = 1$), 50 anos ($p = 0,4169$), 40 anos ($p = 0,4213$) e 30 anos ($p = 0,2033$). Em relação à classificação etiológica dos tumores, os HPVAs foram os mais comuns (99 casos – 95,2%), dos quais o tipo histológico usual foi predominante (74 casos – 71,1%), seguido pelo mucinoso SOE (11 casos – 10,6%), Carcinoma Estratificado produtor de Mucina – SMC – (11 casos – 10,6%) e mucinoso intestinal (3 casos – 2,9%), enquanto 5 casos (4,8%) foram HPVIs: células claras (3 casos – 2,9%), gástrico (1 caso – 0,9%) e mesonéfrico (1 caso – 0,9%) (Tabela 5).

Os tumores classificados como padrão C apresentaram uma extensão horizontal acima da mediana de 16 mm com maior frequência (55,7%) quando comparados aos tumores de padrão A (11,1%) e B (9,1%). Os tumores HPVIs apresentaram a maior prevalência de extensão horizontal acima da mediana (80%). Contudo, por se tratarem de apenas 5 casos, não se pode depreender informações relevantes do ponto de vista estatístico. De todo modo, a análise da correlação entre os padrões C, de maior frequência, em comparação aos demais padrões, apresenta significância estatística ($p = 0,0006$), denotando associação do padrão com tumores de maior extensão horizontal.

A PI estromal acima da mediana de 7 mm também foi mais prevalente nos tumores padrão C (57%), enquanto que essa ocorrência foi muito menor no padrão A (11,1%), B (18,2%) e HPVIs (40%). Novamente, HPVIs apresentam pequena representatividade da amostra. A análise da correlação entre os padrões e a PI

também demonstra significância estatística ($p = 0,006$) na associação do padrão C com maiores PI estromais.

Tabela 5 – Distribuição dos adenocarcinomas endocervicais de acordo com a IECC e padrão Silva

Tipo/subtipo histológico	HPVA			HPVI	Total
	Silva A (%)	Silva B (%)	Silva C (%)		
Usual	7(9,4%)	9(12,2%)	58(78,4%)		74(71,1%)
Mucinoso SOE	1(9,1%)	1(9,1%)	9(81,8%)		11(10,6%)
Mucinoso intestinal	1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)		3(2,9%)
SMC			11(100%)		11(10,6%)
Gástrico				1	1(0,9%)
Mesonéfrico				1	1(0,9%)
Células claras				3	3(2,9%)
Total	9(8,6%) ^a	11(10,6%) ^a	79(76%) ^a	5(4,8%) ^a	104

Fonte: Autoria própria

Legenda: ^a % considerando o total dos adenocarcinomas endocervicais invasivos HPVAs e HPVIs

A ILV foi detectada em 0% dos casos padrão A, 9,1% dos casos padrão B, 34,2% dos casos padrão C e em 80% dos HPVIs. A ILV foi mais frequentemente observada em HPVIs (80% contra 43,3% dos HPVAs; $p = 0,0044$), mesmo quando comparada apenas com os casos padrão C (34,2%). Da mesma forma, os HPVIs foram mais frequentemente associados à ML (20% contra 15,2% dos HPVAs; $p = 0,3093$). Nenhum dos casos padrão A e B foi associado à ML. As informações gerais sobre os AEs com padrões de invasão Silva (HPVAs) e HPVIs, assim como os parâmetros clínico-patológicos, estão sumarizadas na Tabela 6, que também serve de base para a apresentação dos padrões Silva nos subitens seguintes. A mediana do tempo de seguimento foi de 57,3 meses (IC95%: 43,8 – 73,7 meses).

Tabela 6 – Comparação dos adenocarcinomas endocervicais por padrão de invasão Silva (HPVAs) e HPVIs com base em parâmetros clínico-patológicos

(continua)

Parâmetro	HPVA			HPVI	
FIGO	Padrão A (n=9)	Padrão B (n=11)	Padrão C (n=79)	n=5	p
IA1	0	1(9,1%)	0(0%)		
IA2	1(11,1%)	1(9,1%)	3(3,8%)		
IB1	7(77,8%)	9(81,8%)	59(74,7%)	4(80%)	
IB2	1(11,1%)		4(5,1%)		
IB3			1(1,3%)		
IIA1			1(1,3%)	1(20%)	0,7947
IIA2			3(3,8%)		
IIB			2(2,5%)		
IIIA			1(1,3%)		
IIIB			1(1,3%)		
IIIC			2(2,5%)		
Desconhecido			2(2,5%)		
EH (mediana=16 mm)					
> mediana	1(11,1%)	1(9,1%)	44(55,7%)	4(80%)	0,0006
< mediana	8(88,9%)	10(90,9%)	35(44,3%)	1(20%)	

Tabela 6 – Comparação dos adenocarcinomas endocervicais por padrão de invasão Silva (HPVAs) e HPVIs com base em parâmetros clínico-patológicos

(conclusão)

Parâmetro	HPVA			HPVI	p
	Padrão A	Padrão B	Padrão C	n=5	
	(n=9)	(n=11)	(n=79)		
PI					
(mediana=7mm)					
> mediana	1(11,1%)	2(18,2%)	45(57%)	2(40%)	0,006
< mediana	8(88,9%)	9(81,8%)	34(43%)	3(60%)	
ILV					
Presente	0(0%)	1(9,1%)	27(34,2%)	4(80%)	0,0044
Ausente	9(100%)	10(90,9%)	52(65,8%)	1(20%)	
IP					
Presente	0(0%)	0(0%)	14(17,7%)	1(20%)	0,2571
Ausente	9(100%)	11(100%)	65(82,3%)	4(80%)	
CP					
Presente	0(0%)	0(0%)	3(3,8%)	2(40%)	0,0415
Ausente	9(100%)	11(100%)	76(96,2%)	3(60%)	
ML					
Presente	0(0%)	0(0%)	12(15,2%)	1(20%)	0,3093
Ausente	9(100%)	11(100%)	67(84,8%)	4(80%)	

Fonte: Autoria própria

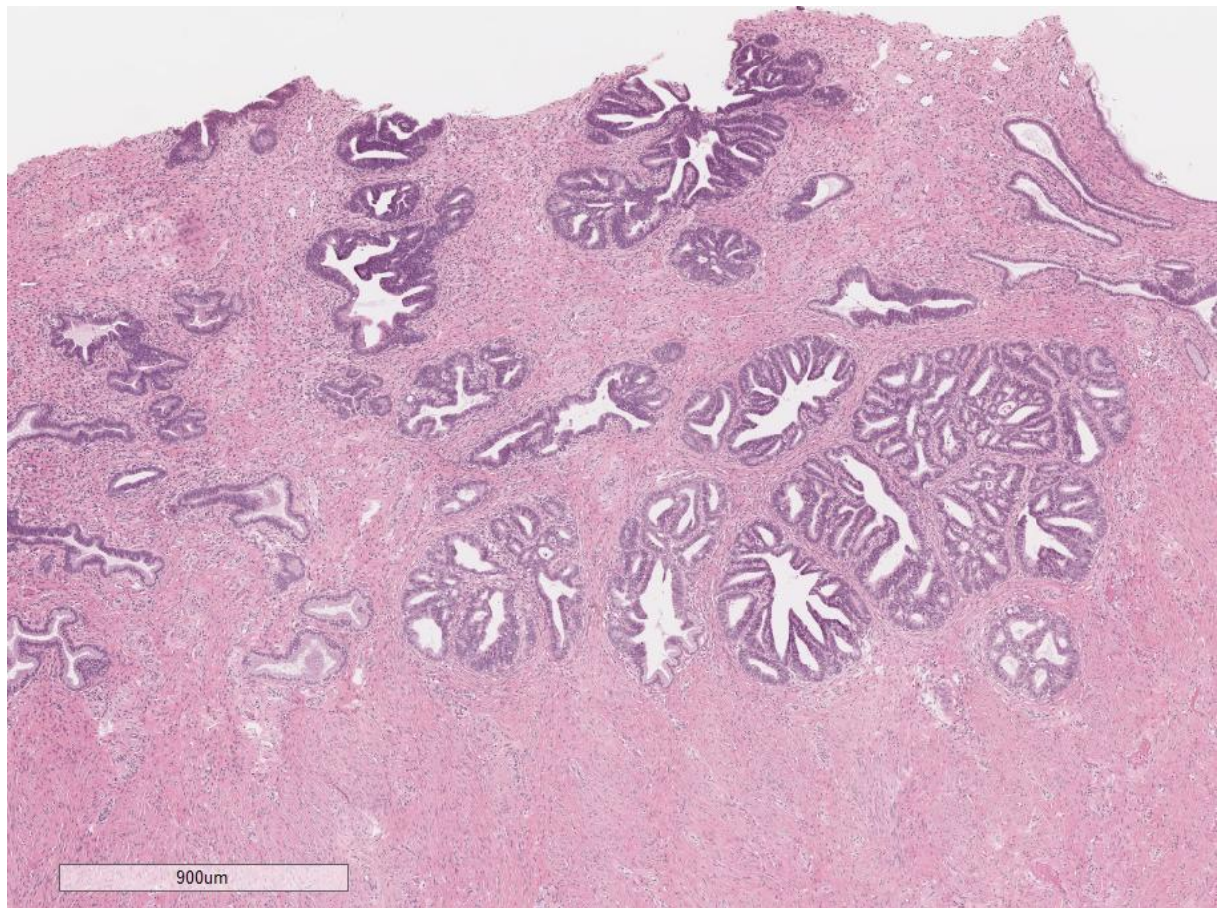
Legenda: FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; EH: Extensão horizontal; PI: Profundidade de infiltração; ILV: Invasão linfocascular; IP: Invasão perineural; CP: Comprometimento dos parâmetros; ML: Metástase linfonodal

4.2 Caracterização dos adenocarcinomas endocervicais HPV associados segundo os padrões de invasão Silva

4.2.1 Padrão A

Um total de 9 pacientes (9,1%) apresentou esse tipo de invasão, com um dos casos representado na Figura 8. Todos os casos foram estadio I, com 1 caso IA2 (11,1%), 7 IB1 (77,8%) e 1 caso IB2 (11,1%). A PI variou de 0,7 a 18 mm. ILV e ML não foram identificadas. Não houve recidivas ou óbitos devido à doença até a data do último seguimento.

Figura 8 – Padrão de invasão estromal Silva A



Fonte: Autoria própria

Legenda: Glândulas neoplásicas bem demarcadas com contornos arredondados (arquitetura lobular), exibindo padrão de invasão estromal em *pushing*, sem induzir resposta desmoplásica. H&E, aumento 40x

4.2.2 Padrão B

Um total de 11 pacientes (11,1%) demonstrou invasão destrutiva focal, com um caso representativo apresentado na Figura 9. Todos os casos também foram estadiado I, com 1 caso IA1 (9,1%), 1 IA2 (9,1%) e 9 casos IB1 (81,8%). A PI mínima foi de 0,25 mm e a máxima de 8 mm. No total, apenas 1 caso (9,1%) apresentou evidência de ILV, porém não foi detectada ML. Também não houve recidivas ou óbitos devido à doença até a data do último seguimento.

Figura 9 – Padrão de invasão estromal Silva B



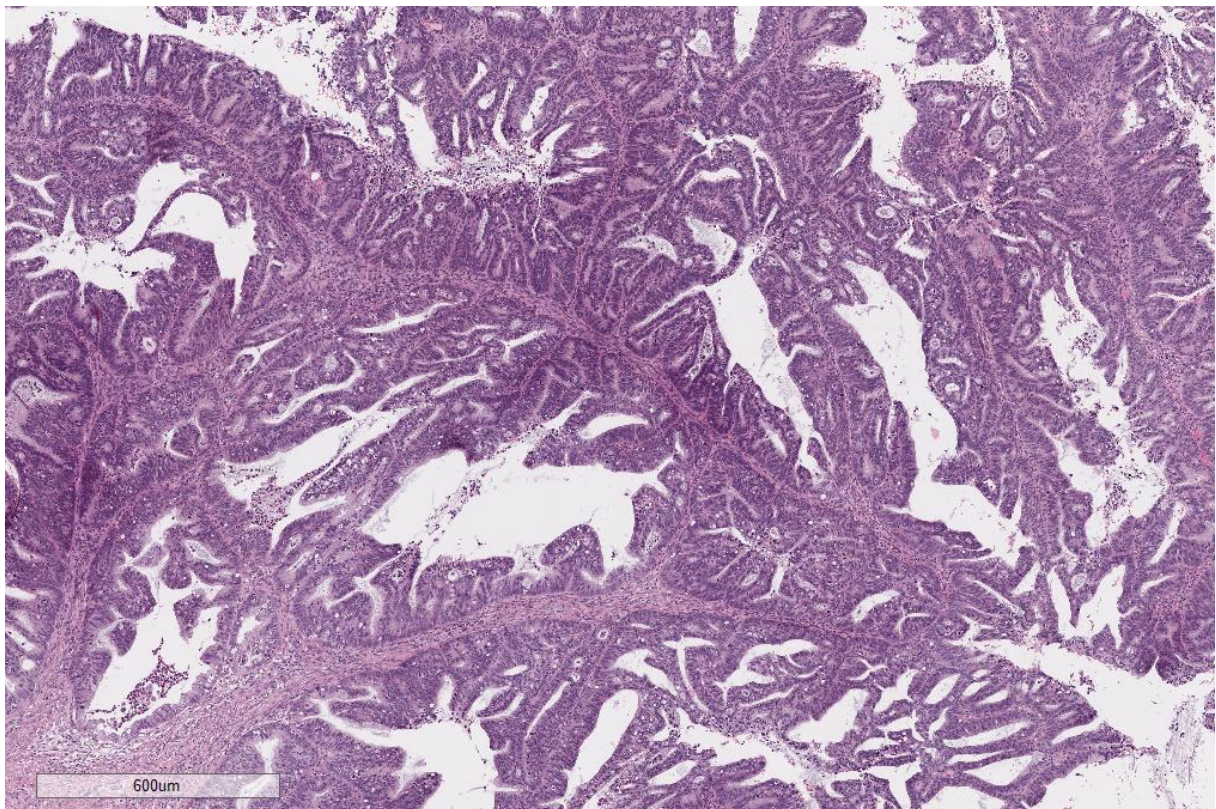
Fonte: Autoria própria

Legenda: Pequeno foco de invasão estromal destrutiva na forma de pequenas glândulas fragmentadas e irregulares associadas à inflamação e edema (seta) – não medindo mais que 5 mm contiguamente – originando-se de glândulas sem invasão destrutiva (padrão A). H&E, aumento 100x

4.2.3 Padrão C

Um total de 79 pacientes (79,8%) apresentou esse tipo de invasão, com os seguintes PCAs: DD em 69 casos (87,3%) (Figura 10), CON em 5 (6,3%) (Figura 11), SOL em 1 (1,3%) (Figura 12), ILSF em 1 (1,3%) (Figura 13), MP em 1 (1,3%) (Figura 14) e misto em 2 pacientes (2,5%). A maioria dos casos foi estadio I, com 3 casos IA2 (3,8%), 59 IB1 (74,7%), 4 IB2 (5,1%), e 1 caso IB3 (1,3%). Os casos remanescentes (10 casos; 12,7%) foram estadio II ou mais, sendo 1 IIA1 (1,3%), 3 IIA2 (3,8%), 2 IIB (2,5%), 1 IIIA (1,3%) e IIIB (1,3%) e 2 casos IIIC1 (2,5%). Não foi encontrado o estadiamento de duas pacientes. ILV esteve presente em 27 casos (34,2%). Um total de 12 pacientes (15,2%) mostrou doença metastática linfonodal. A Tabela 7 resume a distribuição desses achados de acordo com os diferentes PCAs.

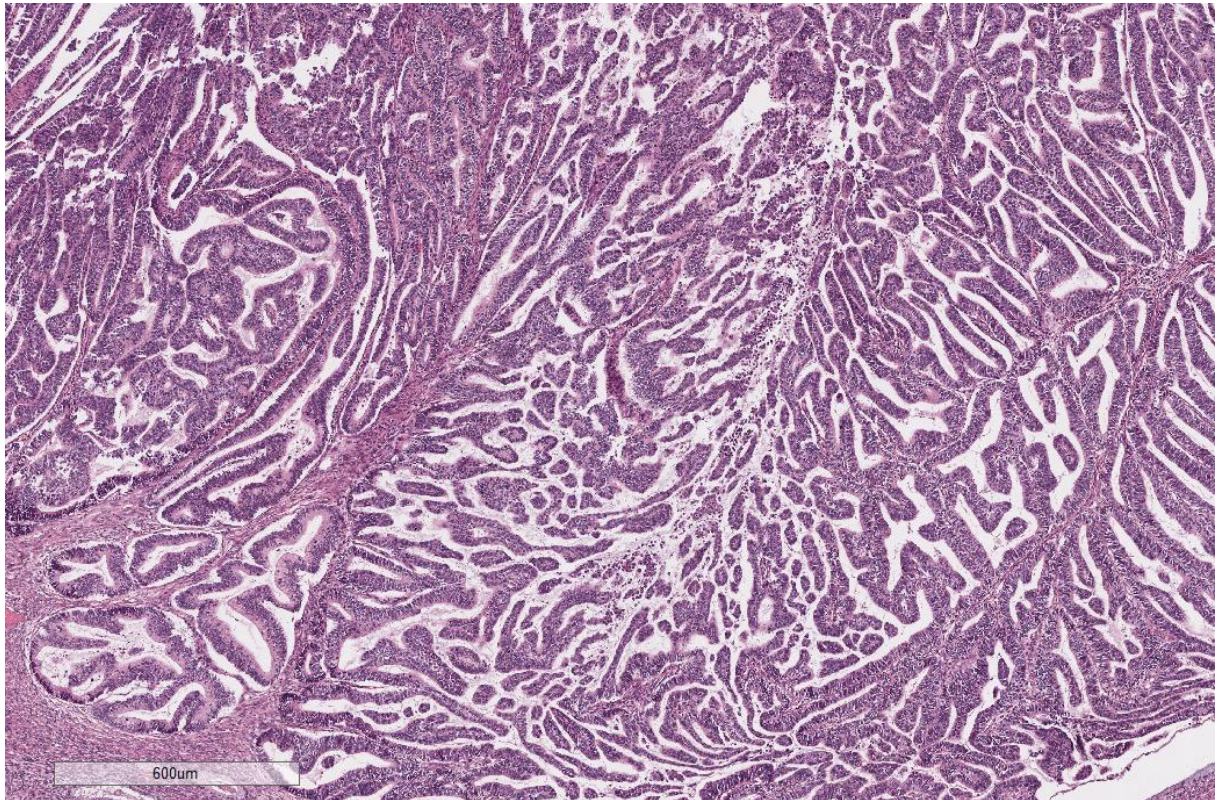
Figura 10 – Padrão de crescimento arquitetural destrutivo difuso



Fonte: Autoria própria

Legenda: Glândulas com complexidade arquitetural difusamente infiltrativas, associadas à extensa resposta desmoplásica. H&E, aumento 100x

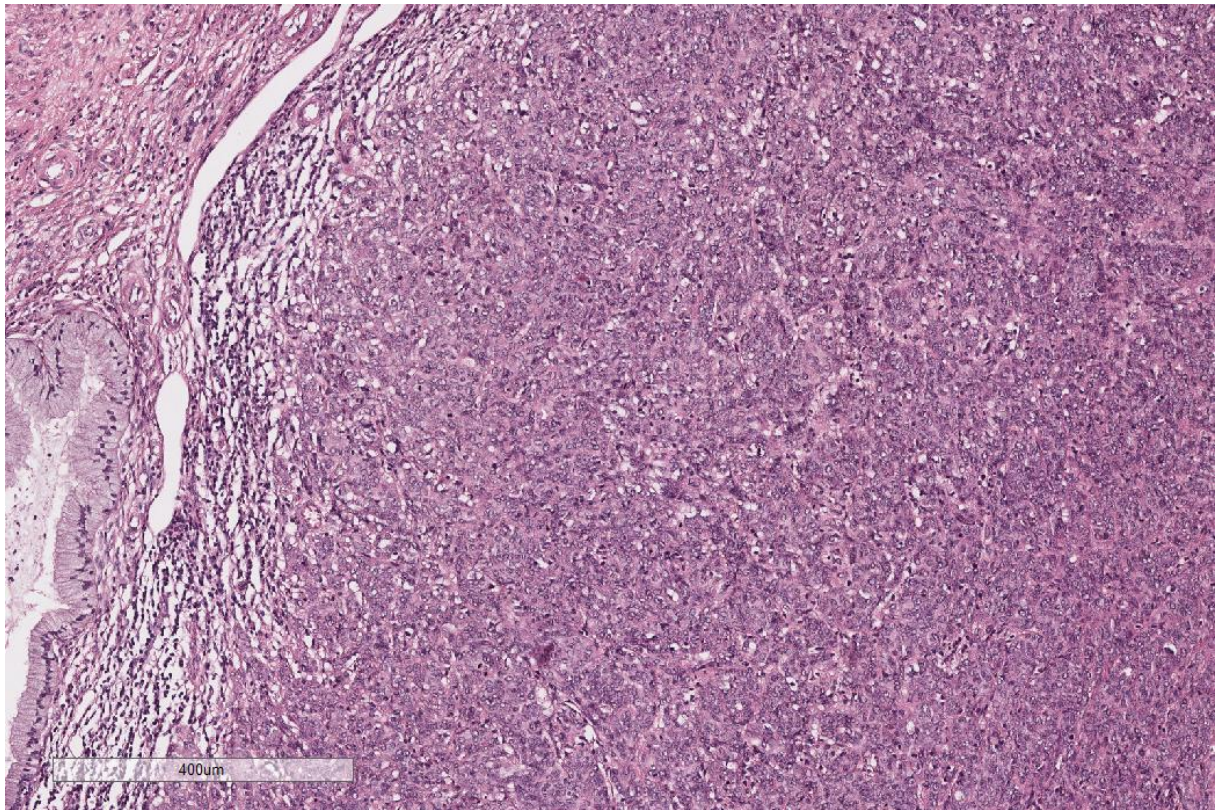
Figura 11 – Padrão de crescimento arquitetural confluyente



Fonte: Autoria própria

Legenda: Proliferação de glândulas e papilas justapostas com crescimento confluyente e estroma reduzido. H&E, aumento 100x

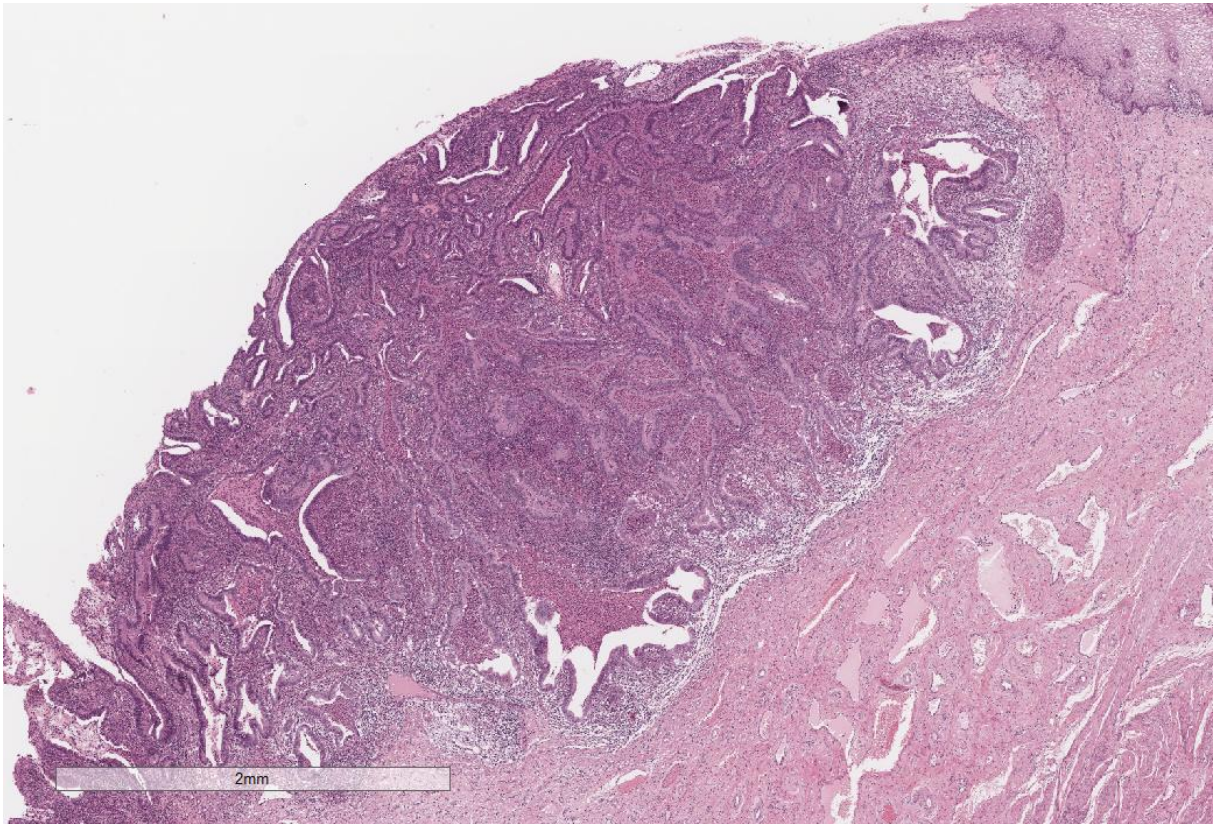
Figura 12 – Padrão de crescimento arquitetural sólido



Fonte: Autoria própria

Legenda: Aglomerado celular compacto sem diferenciação glandular e com mínima separação estromal. H&E, aumento 100x

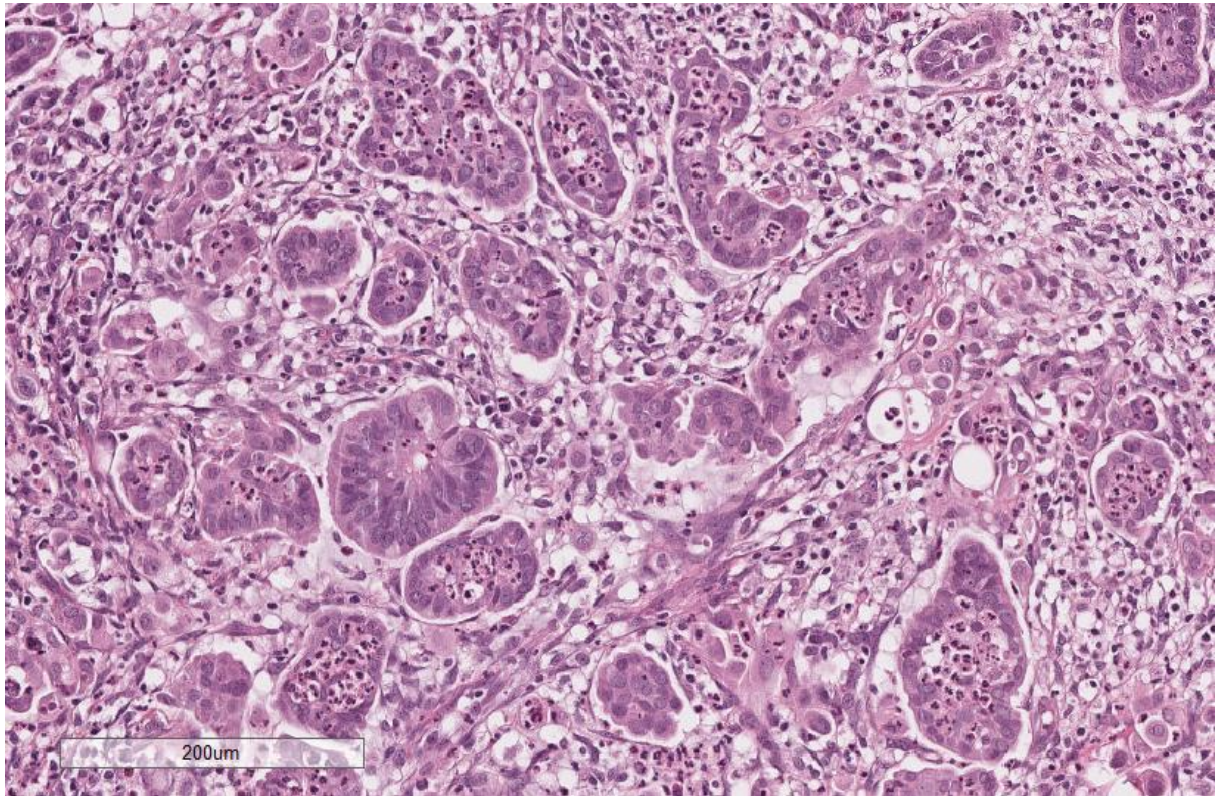
Figura 13 – Padrão de crescimento arquitetural do tipo infiltrado linfocítico similar à faixa



Fonte: Autoria própria

Legenda: Infiltrado inflamatório linfocitário denso em forma de faixa que obscurece as glândulas neoplásicas. H&E, aumento 100x

Figura 14 – Padrão de crescimento arquitetural micropapilar



Fonte: Autoria própria

Legenda: Numerosos aglomerados de células epiteliais neoplásicas, sem eixos fibrovasculares centrais, flutuando em espaços claros com inversão da polaridade nuclear. H&E, aumento 100x

Tabela 7 – Distribuição dos padrões de crescimento arquitetural Silva C e variáveis prognósticas

Padrões de crescimento Silva C							
Variáveis Prognósticas	DD	Confluente	Sólido	ILSF	Micropapilar	Misto	Total
	n=69(87,3%)	n=5(6,3%)	n=1(1,3%)	n=1(1,3%)	n=1(1,3%)	n=2(2,5%)	n=79(100%)
ILV	23(85,2%)	1(3,7%)	0(0%)	0(0%)	1(3,7%)	2(7,4%)	27
ML	10(83,4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(8,3%)	1(8,3%)	12
FIGO I	57(85%)	5(7,5%)	1(1,5%)	1(1,5%)	1(1,5%)	2(3%)	67
FIGO II	6(100%)						6
FIGO III	4(100%)						4
FIGO IV							0
SDEF	2(100%)						2

Fonte: Autoria própria

Legenda: ILV: invasão linfovascular; ML: Metástase linfonodal; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; DD: Destrutivo Difuso; ILSF: Infiltrado Linfocítico Similar à Faixa; SDEF: Sem Dados de Estadiamento da FIGO

No que diz respeito à PI, essa variou de 0,3 mm a 25 mm. Recidivas foram vistas em 8 casos, das quais 2 foram em vagina, 3 na forma de implantes peritoneais e 1 em pulmão. Não foram achados dados sobre a localização das recidivas em 2 casos. Apenas 1 paciente (1,3%) morreu da doença após 1 ano e 5 meses do diagnóstico.

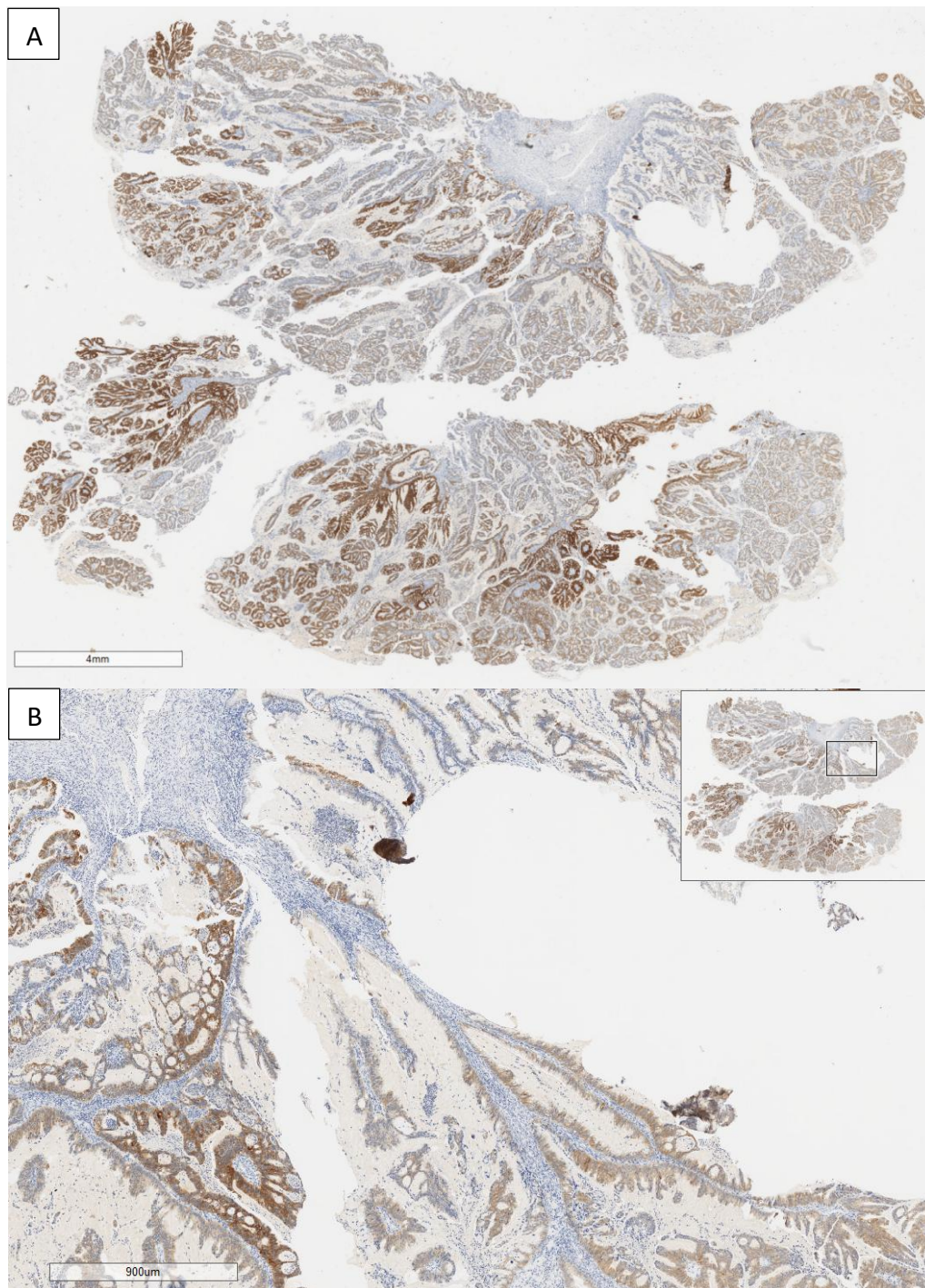
4.3 Caracterização dos adenocarcinomas endocervicais HPV independentes

Nesse grupo, foram encontrados 3 casos de AEs tipo células claras (2,9%), um caso do tipo gástrico (1%) e um caso mesonéfrico (1%). A maioria dos casos foi estadiado IB1 (4 casos; 80%), com 1 caso IIA1 (20%). A PI mínima foi de 5 mm e a máxima de 14 mm. ILV esteve presente em 4 casos (80%) e ML em 1 caso (20%). Houve 3 casos de recidiva (implantes peritoneais) e 2 pacientes morreram da doença.

4.4 Análise imuno-histoquímica

Entre os 99 casos classificados como AEs HPVAs, 92 apresentaram positividade para p16 (92,9%) e 7 foram negativos para esse marcador (7,1%). Um caso de AE mucinoso SOE apresentou resultado duvidoso para HER2 (2+), enquanto dois casos de AE usual foram inicialmente classificados como positivos (HER2 3+). A análise em lâmina completa confirmou positividade heterogênea do caso inicialmente duvidoso (Figura 15) e os dois casos previamente positivos mantiveram sua classificação: um com expressão heterogênea (Figura 16) e outro com marcação difusa em todas as células neoplásicas (Figura 17). Este último apresentava PCA destrutivo extenso, ILV e comprometimento parametrial, sendo estadiado como IIIA. Apesar da ausência de MLs, evoluiu com recidiva tumoral, encontrando-se viva com a doença até a data do último seguimento. Nenhum dos casos avaliados para PD-L1 apresentou positividade (0%) – Tabela 8. Nos AEs HPVIs, nenhum caso apresentou positividade para p16, HER2 ou PD-L1, e 1 caso de carcinoma de células claras (1%) exibiu perda de MLH1 e PMS2, confirmada em corte inteiro – Tabela 9.

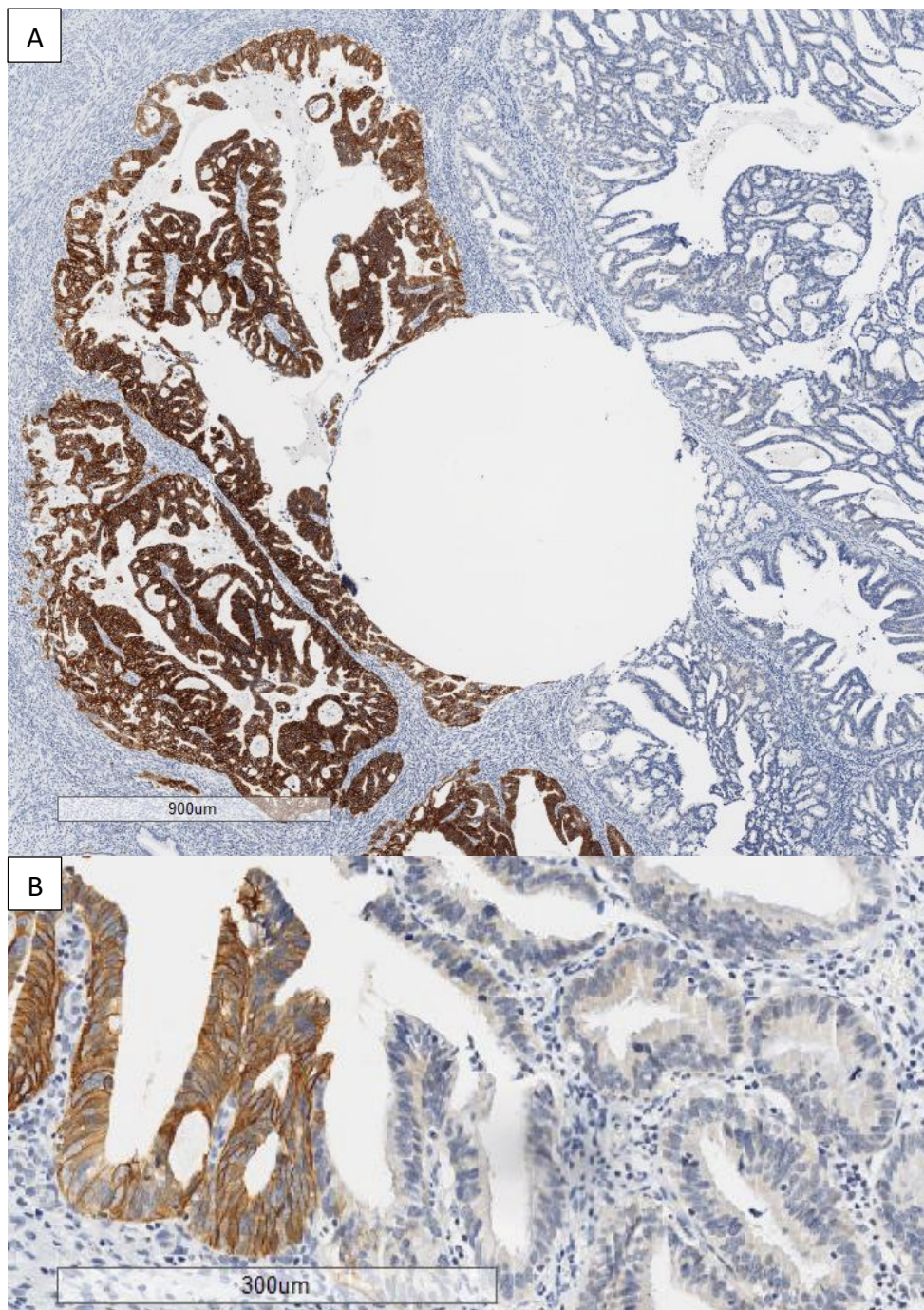
Figura 15 – Imuno-histoquímica demonstrando expressão heterogênea do HER2 no adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso SOE



Fonte: Autoria própria

Legenda: (A) Visão panorâmica da lâmina completa demonstrando áreas com expressão intensa (3+) e moderada (2+) de HER2; (B) Ampliação da região delimitada (indicada na extremidade superior direita), evidenciando o local utilizado para confecção do TMA (onde a expressão era 2+), em contraste com a região contígua à esquerda exibindo expressão 3+

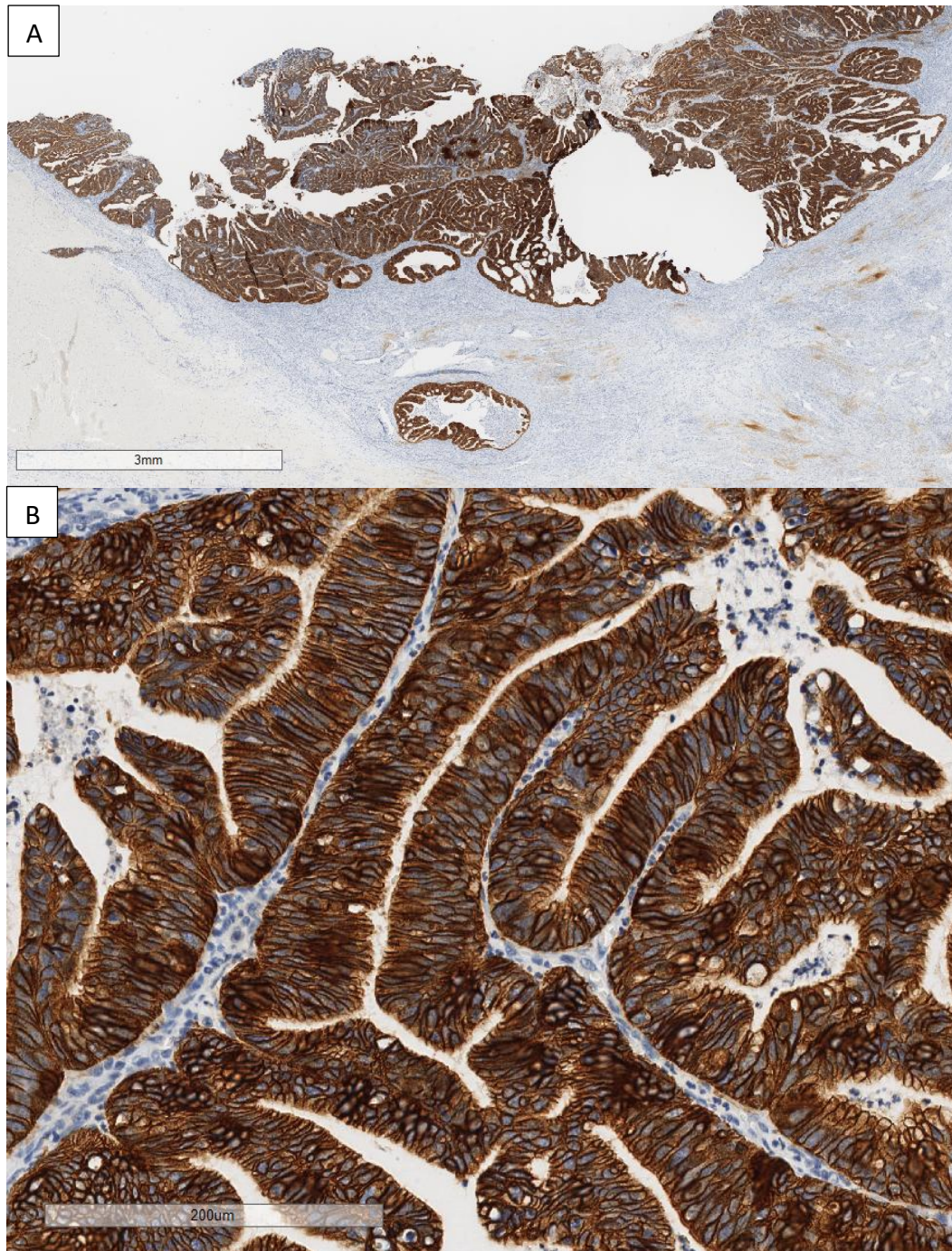
Figura 16 – Heterogeneidade glandular da expressão imuno-histoquímica de HER2 com transição abrupta entre áreas positivas e negativas



Fonte: Autoria própria

Legenda: A) Visualização em grande aumento evidenciando áreas neoplásicas com expressão intensa de membrana (3+) justapostas a regiões neoplásicas negativas (0) para HER2. O orifício central corresponde ao sítio de retirada do fragmento para confecção do TMA; B) Campo distinto da mesma lâmina evidenciando coexistência de regiões com superexpressão (3+) e ausência de expressão (0) em uma mesma glândula neoplásica, refletindo uma possível presença de subclones celulares com perfis moleculares divergentes

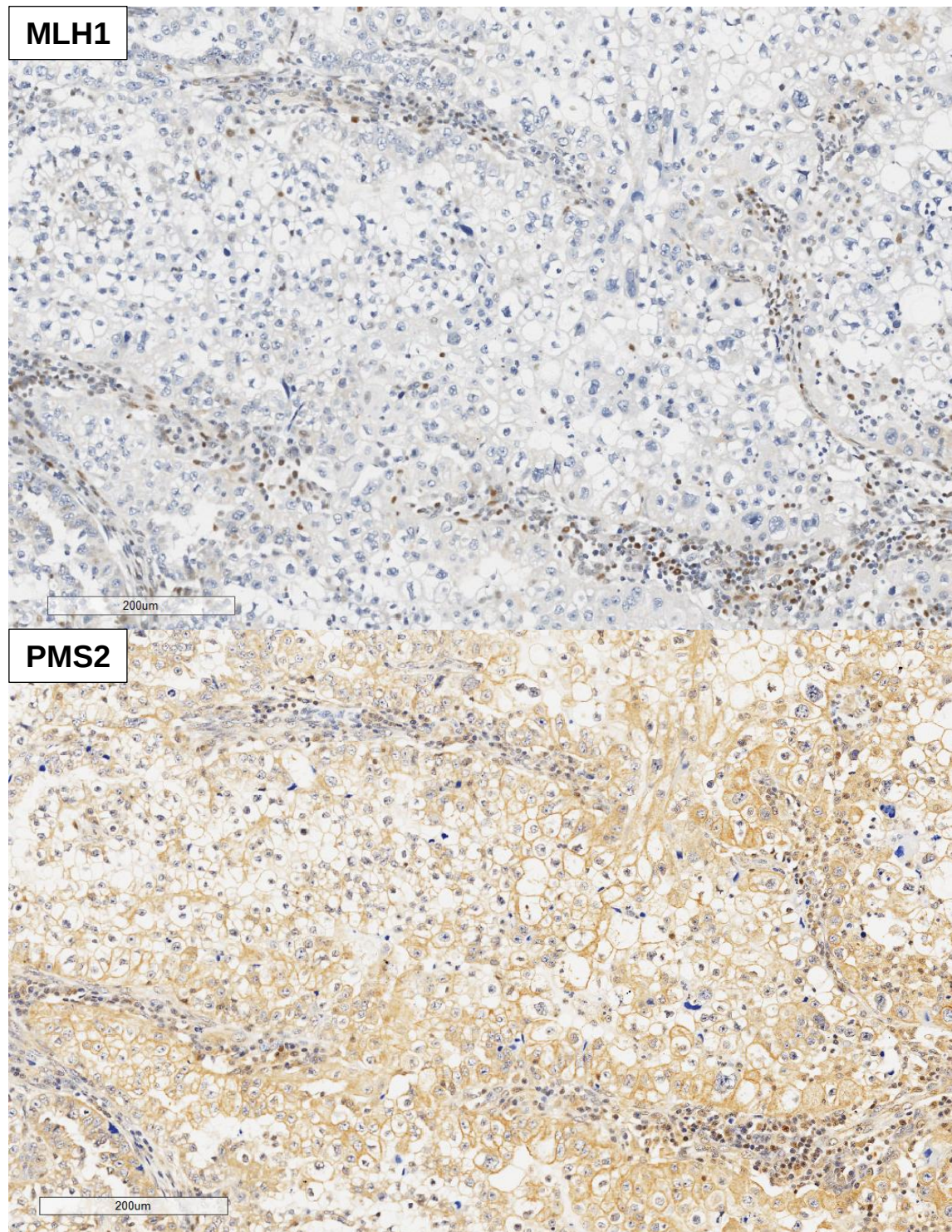
Figura 17 – Expressão imuno-histoquímica difusa e intensa (3+) de HER2



Fonte: Autoria própria

Legenda: A) Expressão difusa e intensa de HER2 em todo o tumor, evidenciando um padrão homogêneo que se diferencia dos casos de expressão heterogênea previamente demonstrados; B) Detalhe em maior aumento da expressão intensa e completa de HER2 ao longo da membrana de todas as células neoplásicas

Figura 18 – Perda de expressão imuno-histoquímica do MLH1 e PMS2 no adenocarcinoma endocervical HPV1, tipo células claras



Fonte: Autoria própria

Legenda: Perda de expressão nuclear de MLH1 e de PMS2 nas células neoplásicas, com preservação nuclear em células inflamatórias e estromais (controle interno positivo). Na reação para PMS2, a expressão citoplasmática não acompanhada de marcação nuclear é considerada padrão anômalo e indicativa de deficiência da proteína

Tabela 8 – Perfil imuno-histoquímico dos adenocarcinomas endocervicais HPVAs segundo os padrões de invasão Silva

Parâmetros imuno-histoquímicos	Padrão A n=9 (9,1%)	Padrão B n=11 (11,1%)	Padrão C n=79 (79,8%)
p16 +	8 (88,9%)	100%	73 (92,4%)
p16 -	1 (11,1%)	0%	6 (7,6%)
HER2 (0 ou 1+)	8(88,9%)	100%	76(96,2%)
HER2 (2+)	1(11,1%)	0%	0%
HER2 (3+)	0%	0%	3(3,8%)
PD-L1 +	0%	0%	0%
dMMR	0%	0%	0%

Fonte: Autoria própria

Tabela 9 – Perfil imuno-histoquímico dos adenocarcinomas endocervicais HPVIs segundo os tipos histológicos

Parâmetros imuno-histoquímicos	Células Claras n=3 (2,9%)	Gástrico n=1 (1%)	Mesonéfrico n=1 (1%)
p16 +	0%	0%	0%
p16 -	100%	100%	100%
HER2 (0 ou 1+)	100%	100%	100%
HER2 (2+)	0%	0%	0%
HER2 (3+)	0%	0%	0%
PD-L1 +	0%	0%	0%
dMMR	1(1%)	0%	0%

Fonte: Autoria própria

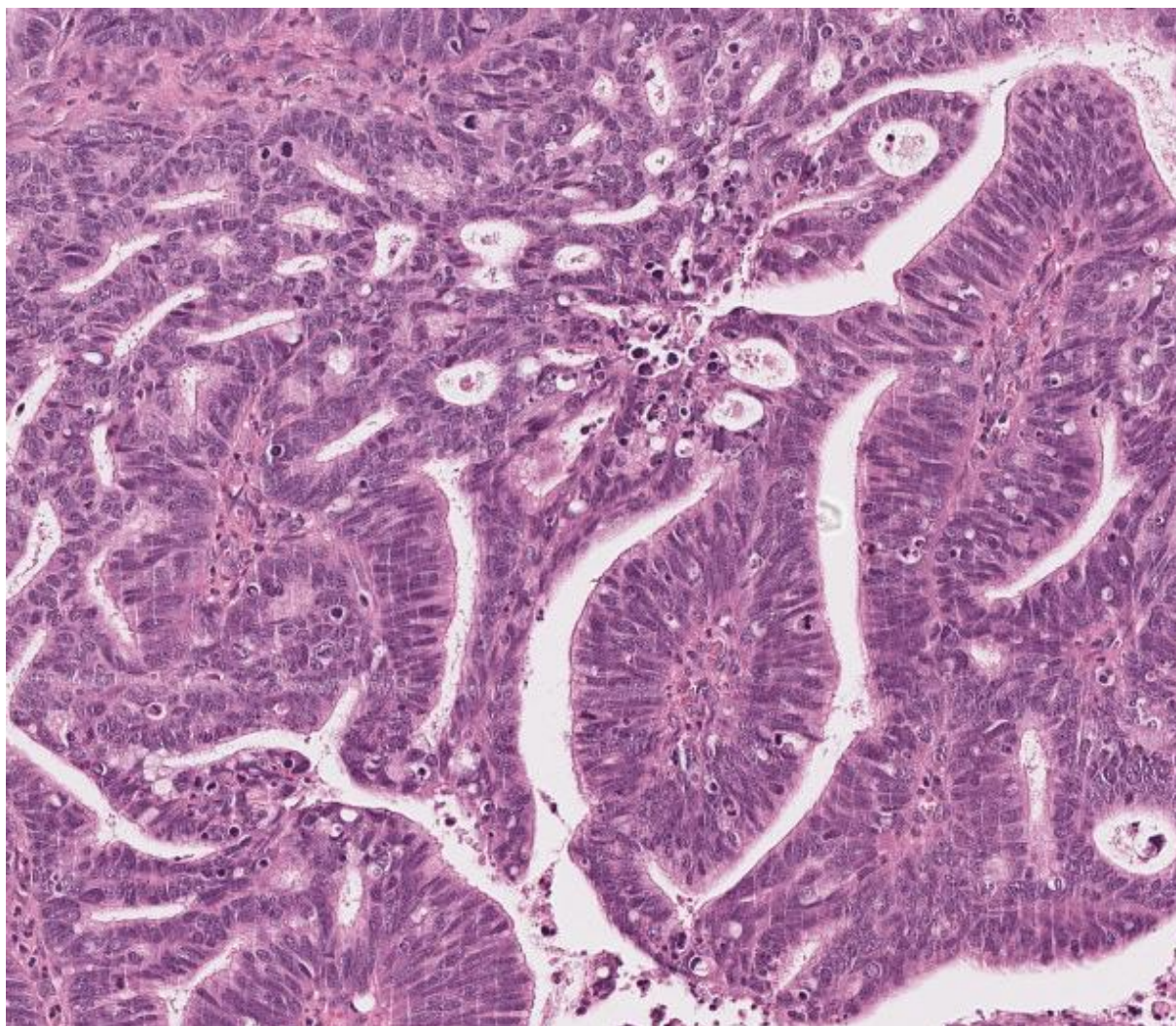
5 DISCUSSÃO

Este estudo analisou a casuística institucional acumulada ao longo de 22 anos do perfil clínico-patológico e imuno-histoquímico dos adenocarcinomas invasivos do colo uterino. Demonstramos que, ao reclassificar esses tumores de acordo com a IECC e SS, a aplicação dos critérios diagnósticos mostrou-se mais objetiva e reproduzível, implicando uma estratificação prognóstica mais precisa. Embora a avaliação do impacto terapêutico cirúrgico não tenha sido diretamente abordada, nossos dados reforçam a aplicabilidade desses sistemas como ferramentas auxiliares na definição do tratamento. Além disso, a caracterização imuno-histoquímica de importantes biomarcadores agnósticos possibilitou a identificação de potenciais alvos terapêuticos. Contudo, a validação definitiva dessa sistematização requer estudos adicionais com coortes maiores, a fim de garantir melhor qualidade de assistência oncológica a pacientes com potencial benefício de terapias personalizadas.

5.1 Dados clínico-patológicos dos adenocarcinomas endocervicais HPV associados

A maioria dos nossos casos foi do tipo histológico usual (71,2%), similar a outras experiências relatadas (21,113), com um dos nossos casos ilustrado na Figura 19. A arquitetura micropapilar foi encontrada em apenas um caso. Embora esse padrão tenha sido inicialmente descrito em tumores mamários (114) e posteriormente identificado em diversos outros órgãos, como o trato urinário (115), tireoide (116), pulmão (117) e ovário (118), sua presença em AEs permanece rara. Segundo a classificação da OMS 2020, trata-se de um padrão de crescimento do tipo usual, e não de uma variante histológica distinta (35).

Figura 19 – Adenocarcinoma endocervical HPVA, tipo usual



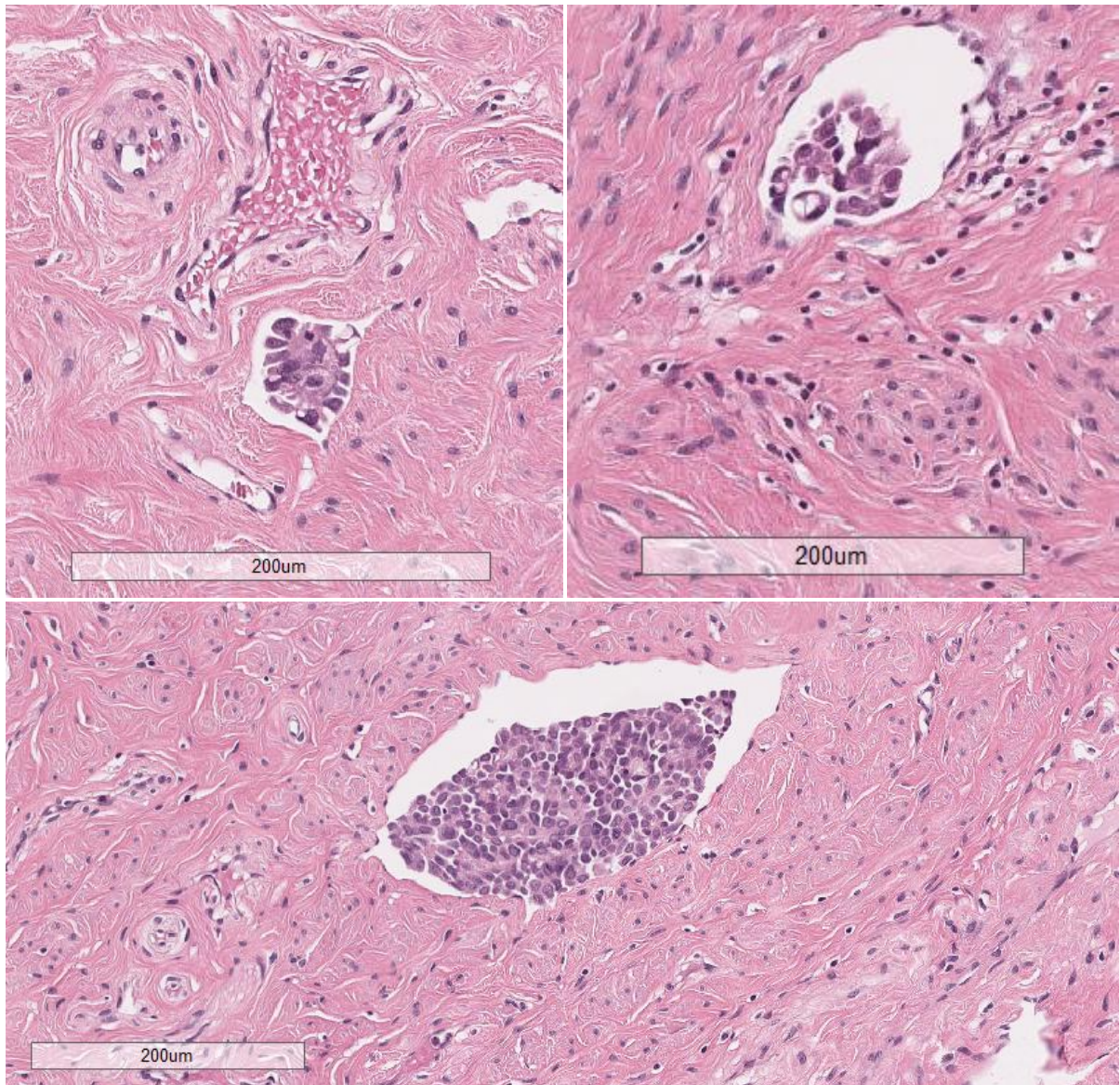
Fonte: Autoria própria

Legenda: Glândulas de padrões cribriforme (à esquerda) e papilífero (à direita) com depleção de mucina intracitoplasmática em > de 50% de todas as células neoplásicas, exibindo figuras de mitoses luminais e corpos apoptóticos facilmente identificáveis. H&E, aumento 100x

Na maior série envolvendo 44 casos de AEs com arquitetura micropapilar (HPVAs e HPVIs), todos apresentaram ILV, 41 (93%) tinham metástase linfonodal, a maioria era estágio I da FIGO e 31 (70%) apresentaram recorrência/metástase. No último seguimento, 21 pacientes (47,7%) haviam morrido em decorrência da doença, 6 (13,6%) estavam vivas com a doença e 17 (38,6%) estavam vivas sem recorrência (119). No nosso único caso, a paciente apresentava doença em estágio IB1, várias ILVs (Figura 20) e micrometástase (0,3 mm) em um linfonodo sentinela da cadeia ilíaca externa direita (Figura 21), tendo desenvolvido recidiva na forma de implantes peritoneais. Até a data do último seguimento estava viva com a doença. Esses dados ilustram que AEs com esse padrão arquitetural apresentam comportamento agressivo

semelhante ao observado em adenocarcinomas micropapilares de outros sítios anatômicos, mesmo quando diagnosticados em estágios iniciais da FIGO.

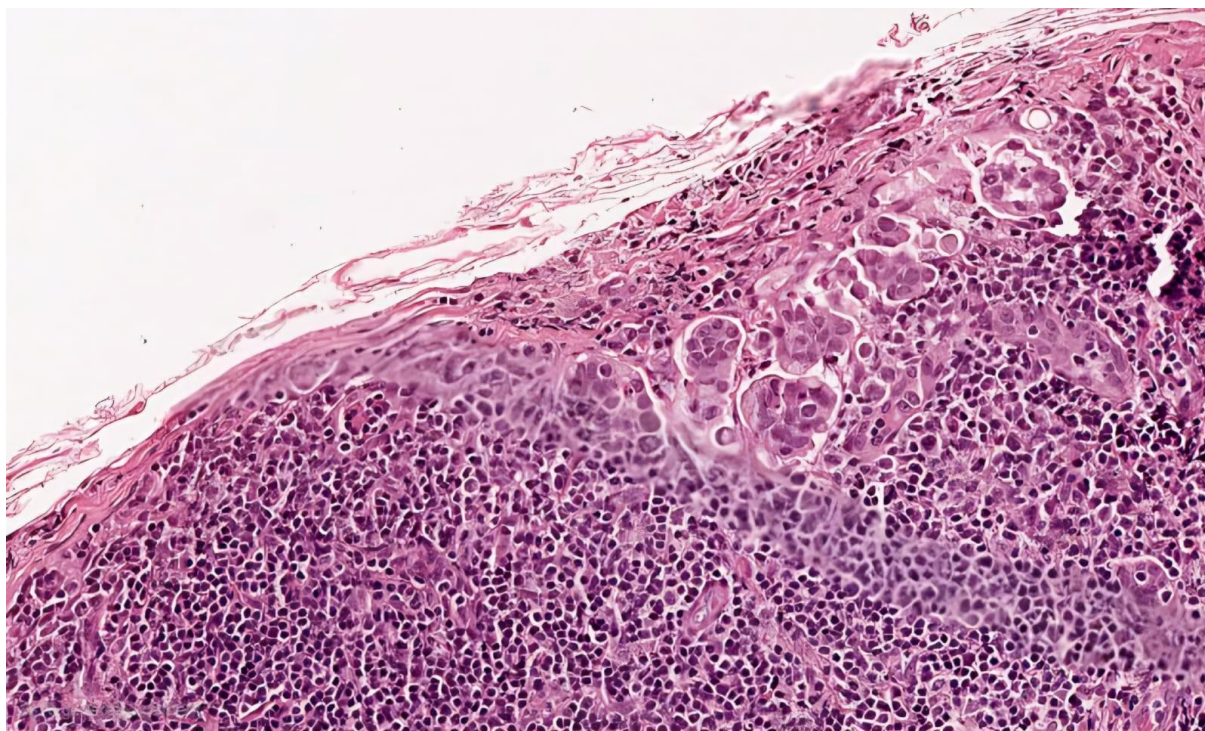
Figura 20 – Invasões linfovasculares do adenocarcinoma endocervical usual com padrão micropapilar



Fonte: Autoria própria

Legenda: Grupos neoplásicos no interior de espaços vasculares revestidos por endotélio, configurando invasões linfovasculares. No canto superior esquerdo, nota-se arquitetura micropapilar; nas demais áreas, predominam arranjos sólidos. HE, 100x

Figura 21 – Comprometimento do parênquima linfonodal subcapsular por micrometástase de adenocarcinoma endocervical usual de padrão micropapilar

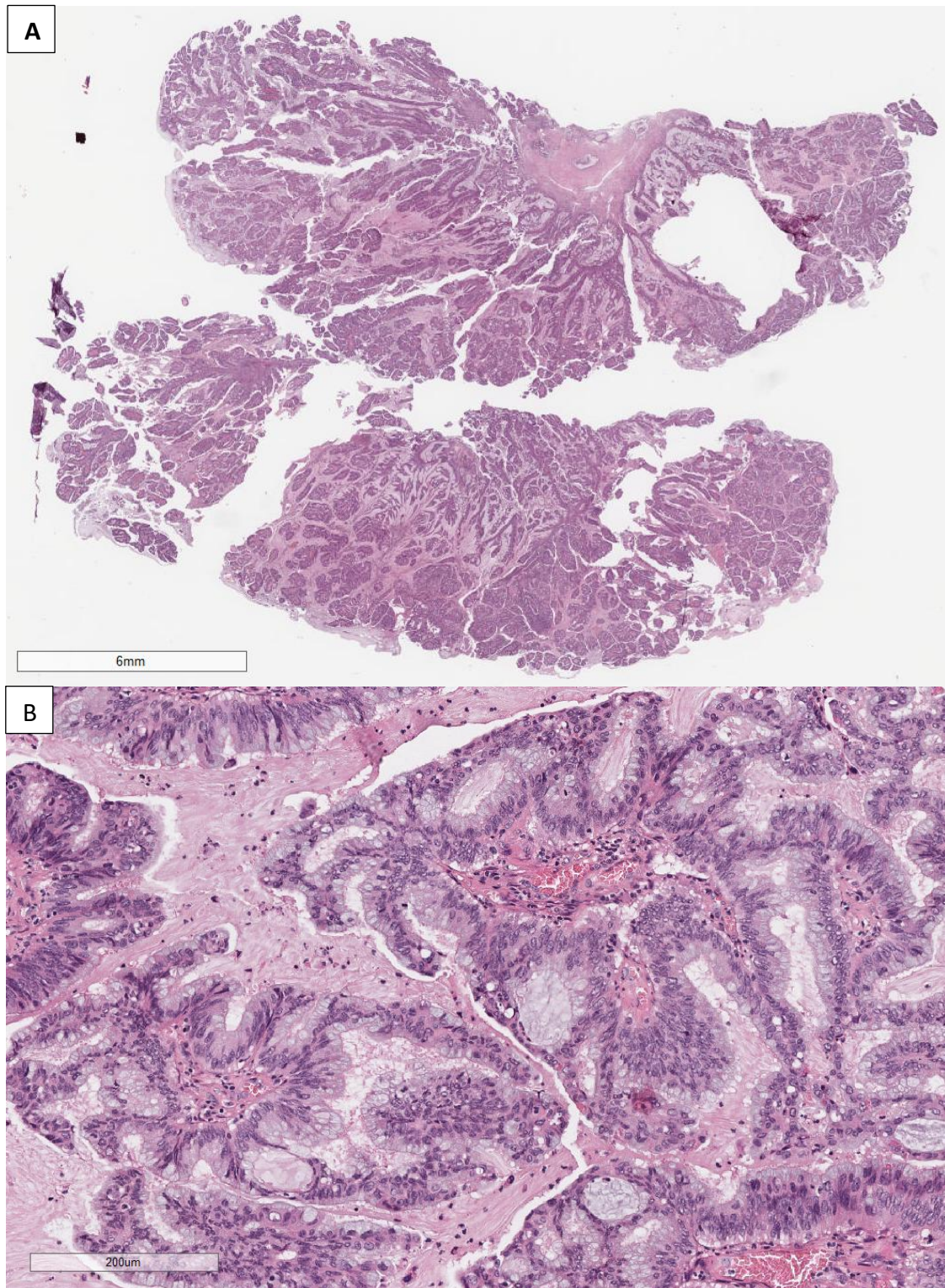


Fonte: Autoria própria

Legenda: Aglomerados celulares neoplásicos com polaridade reversa e sem eixo fibrovascular (padrão micropapilar) distribuindo-se no parênquima linfonodal subcapsular. H&E, aumento 100x

Vinte e cinco casos (24%) da nossa casuística foram classificados como AEs do tipo mucinoso, percentual superior ao reportado em algumas publicações (31,32,120). Essa maior frequência pode refletir características específicas da amostra estudada, embora a subjetividade e imprecisão das definições diagnósticas empregadas anteriormente também possam ter contribuído para essa discrepância. A comparação entre as classificações da OMS de 2014 e 2020 evidencia mudanças importantes na definição e categorização desse tipo histológico. Enquanto a OMS 2014 agrupa tanto os AEs HPVAs quanto HPVIs na categoria dos mucinosos (24), a OMS 2020 restringe essa categoria aos tumores HPVAs, estabelecendo um critério quantitativo de $\geq 50\%$ de células contendo mucina intracitoplasmática para a definição dos subtipos mucinoso SOE, intestinal, em anel de sinete e carcinoma estratificado produtor de mucina (SMC) (35) (Figuras 22-24). Essa atualização reflete avanços no entendimento da etiologia e do comportamento biológico desses tumores, reforçando a importância da correta classificação para prognóstico e manejo clínico.

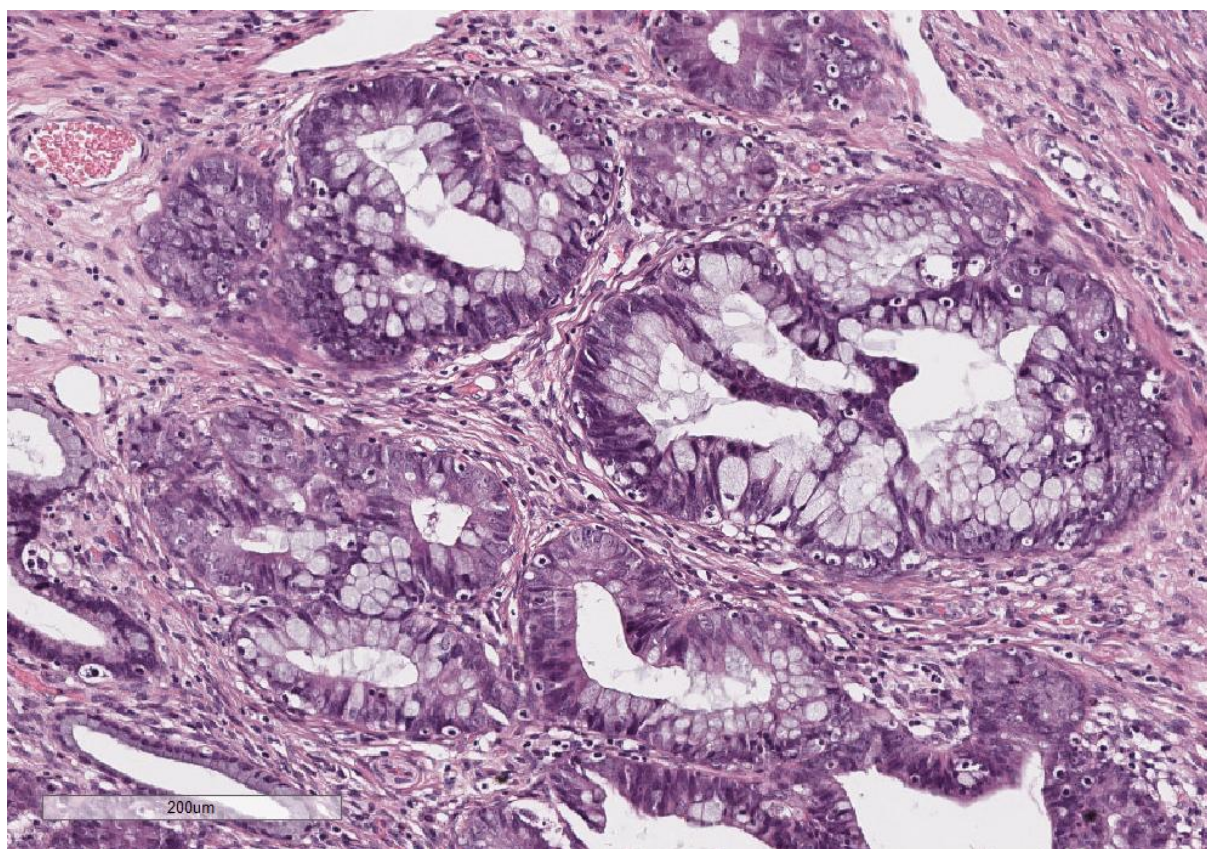
Figura 22 – Adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso SOE



Fonte: Autoria própria

Legenda: A) Vista panorâmica da neoplasia demonstrando padrão de crescimento predominantemente papilífero. H&E, aumento 4x; B) Abundante mucina intracitoplasmática do tipo endocervical com núcleos basalmente localizados. H&E, aumento 100x

Figura 23 – Adenocarcinoma endocervical HPVA, subtipo mucinoso intestinal



Fonte: Autoria própria

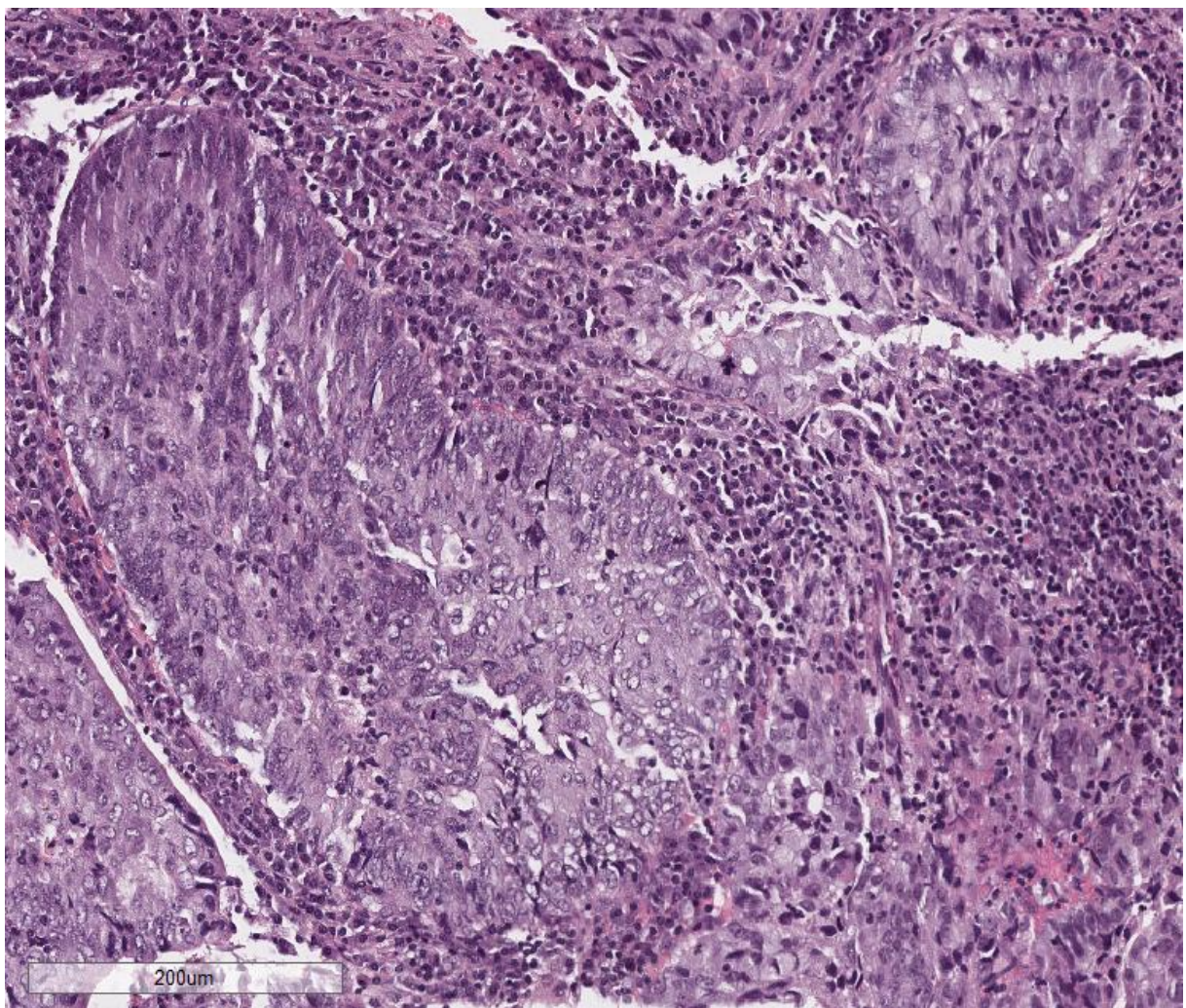
Legenda: Glândulas neoplásicas revestidas por células caliciformes. H&E, aumento 100x

Dos onze casos de SMC identificados na nossa casuística, 9 (81,8%) foram puros, enquanto os demais apresentaram associação com AE usual (18,2%). Essa distribuição entre formas puras e mistas é compatível com relatos da literatura, que apontam o AEU como a neoplasia mais frequentemente associada ao SMC, seguido pelo carcinoma adenoescamoso e pelo carcinoma neuroendócrino (121–123). Como os SMCs puros e mistos apresentaram desfechos igualmente piores em comparação com os AEs em alguns estudos, é importante detectar até mesmo um menor componente de SMC, informando sua porcentagem no tumor (124,125). Embora a reclassificação imuno-histoquímica não tenha sido aplicada aos nossos casos, estudos recentes sugerem que o SMC apresenta um perfil imuno-histoquímico distinto, com negatividade ou positividade *borderline* para PAX8, CK5/6 e p63 – marcadores comumente expressos nos AEs e CECs (126).

O SMC representou uma proporção relevante dos casos avaliados (10,6%; 11/104), reforçando seu papel como entidade distinta no espectro dos AEs HPVAs mucinosos. Apesar da maioria dos casos ter sido diagnosticada em estágios iniciais

(90,9%; 10/11), a identificação frequente de ILV (36,4%; 4/11) – mesmo na ausência de metástase linfonodal – e um registro de recidiva locorregional corroboram seu comportamento agressivo, conforme descrito na literatura (32, 125, 127). Esses achados, aliados à reconhecida dificuldade diagnóstica quando presente como componente minoritário, reforçam a necessidade de seu reconhecimento específico nos laudos anatomopatológicos, dada sua relevância prognóstica.

Figura 24 – Características histológicas do Carcinoma estratificado produtor de mucina (SMC) HPVA



Fonte: Autoria própria.

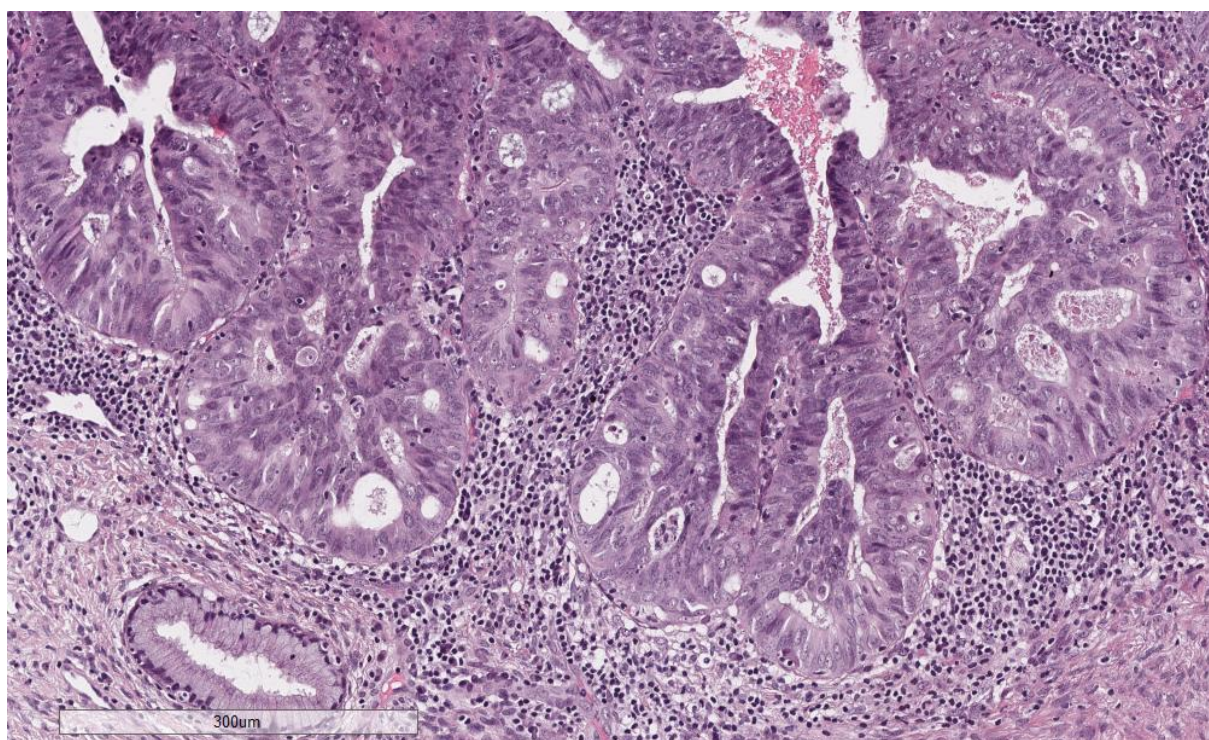
Legenda: Aspecto clássico do SMC demonstrando ninhos invasivos de células mucinosas estratificadas com paliçada periférica. H&E, aumento 100x

5.2 Dados clínico-patológicos dos adenocarcinomas endocervicais HPV independentes

Três casos da nossa casuística (2,9%) levantaram, inicialmente, a hipótese diagnóstica de adenocarcinoma endometriode primário do colo uterino (um deles ilustrado na Figura 25). No entanto, todos foram posteriormente reclassificados como adenocarcinomas endocervicais usuais (AEUs) com base na expressão difusa e intensa de p16 (padrão “em bloco”). Inclusive, muitos dos nossos casos reclassificados como AEUs haviam sido previamente categorizados como adenocarcinomas endometrioides, evidenciando a importância da revisão diagnóstica à luz dos critérios mais recentes. Esse achado reforça a reconhecida dificuldade diagnóstica relacionada à sobreposição morfológica entre o AEU e o adenocarcinoma endometriode, cuja definição exige a presença das chamadas características endometrioides confirmatórias. A aplicação sistemática desses critérios morfológicos – estabelecidos pela IECC e incorporados na mais atual classificação da OMS – tem contribuído para uma redução significativa nos diagnósticos de adenocarcinoma endometriode do colo uterino, cuja prevalência real é atualmente considerada inferior a 1% (31).

Além do AEU, deve-se considerar também no diagnóstico diferencial os adenocarcinomas endometrioides originados no corpo uterino ou ovário com extensão para o colo. Essa diferenciação é particularmente desafiadora principalmente porque tais tumores compartilham características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes, incluindo a negatividade para p16 e ausência de relação com o HPV. Nesses casos, a definição do sítio primário depende da correlação com dados clínico-radiológicos e macroscópicos, uma vez que tal diferenciação possui implicações diretas no estadiamento tumoral e na escolha da abordagem terapêutica mais apropriada (128).

Figura 25 – Adenocarcinoma endocervical usual com morfologia simulando endometriode primário do colo uterino



Fonte: Autoria própria

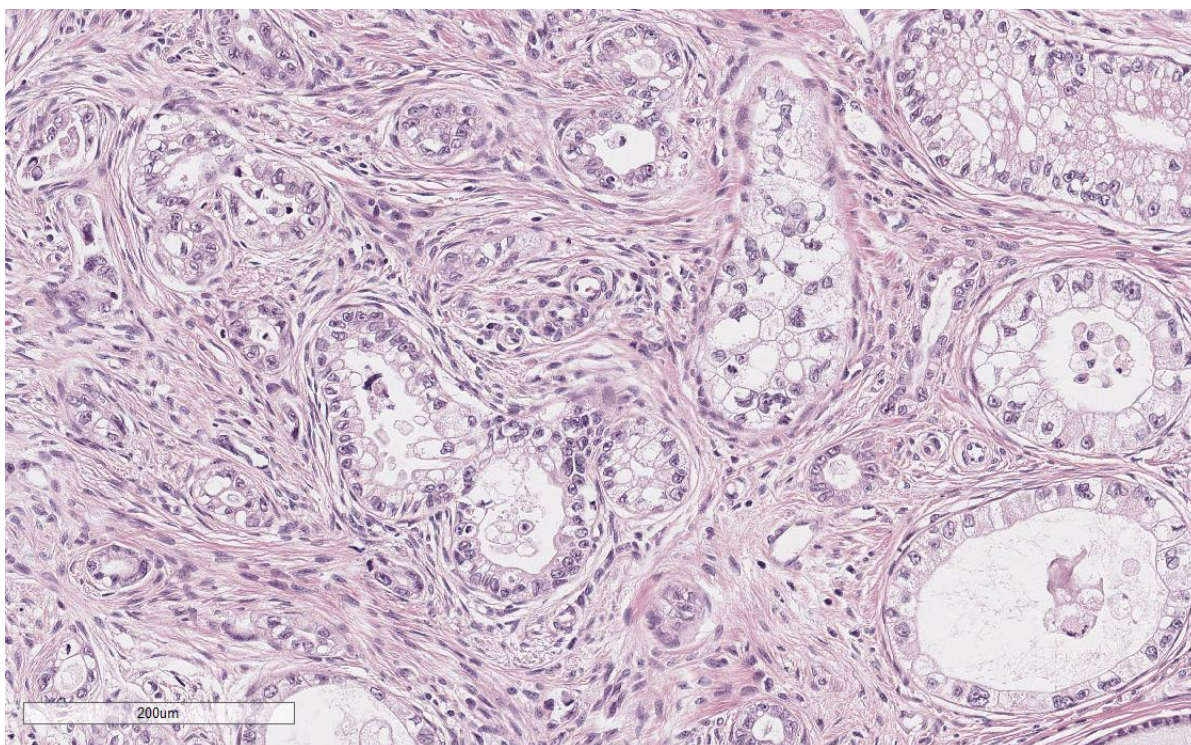
Legenda: Adenocarcinoma com glândulas de padrão arquitetural cribriforme, constituídas por células colunares estratificadas de citoplasma eosinofílico e núcleos moderadamente atípicos, associadas a infiltrado linfocitário peritumoral, assemelhando-se ao adenocarcinoma endometriode de endométrio. H&E, aumento 100x

O AE do tipo gástrico (AEG) foi identificado em apenas 1 caso (0,9%) da nossa casuística (Figura 26), o que representa uma frequência significativamente inferior à descrita na literatura internacional. Segundo a IECC, o AEG é o segundo tipo mais comum de AE e corresponde a aproximadamente 10 a 15% de todos os AEs (31), podendo atingir 20 a 25% dos casos no Japão (129-131). Esses dados derivam, em sua maioria, de estudos multicêntricos e de grande escala amostral, o que contrasta com séries unicêntricas ocidentais, como a nossa, nas quais a prevalência tende a ser menor. Além disso, essa discrepância pode refletir diferenças no perfil genético e epidemiológico entre as populações, além do viés de seleção em centros de referência e da dificuldade diagnóstica associada à sua heterogeneidade morfológica.

No nosso único caso, a paciente apresentava doença em estágio IIA1 e ILV, sem metástase linfonodal. No entanto, evoluiu com recidiva precoce na forma de implantes peritoneais cerca de três meses após o diagnóstico. Recebeu tratamento adjuvante com um ciclo de carboplatina e paclitaxel, mas foi a óbito pela doença cerca

de nove meses após, totalizando um ano desde o diagnóstico inicial. Tal comportamento reflete a agressividade conhecida dessa neoplasia, que apresenta sobrevida global e livre de doença significativamente piores do que o AEU, mesmo quando comparados em estágios semelhantes (132), além de demonstrar maior resistência à quimioterapia convencional (133).

Figura 26 – Adenocarcinoma endocervical HPV1, tipo gástrico

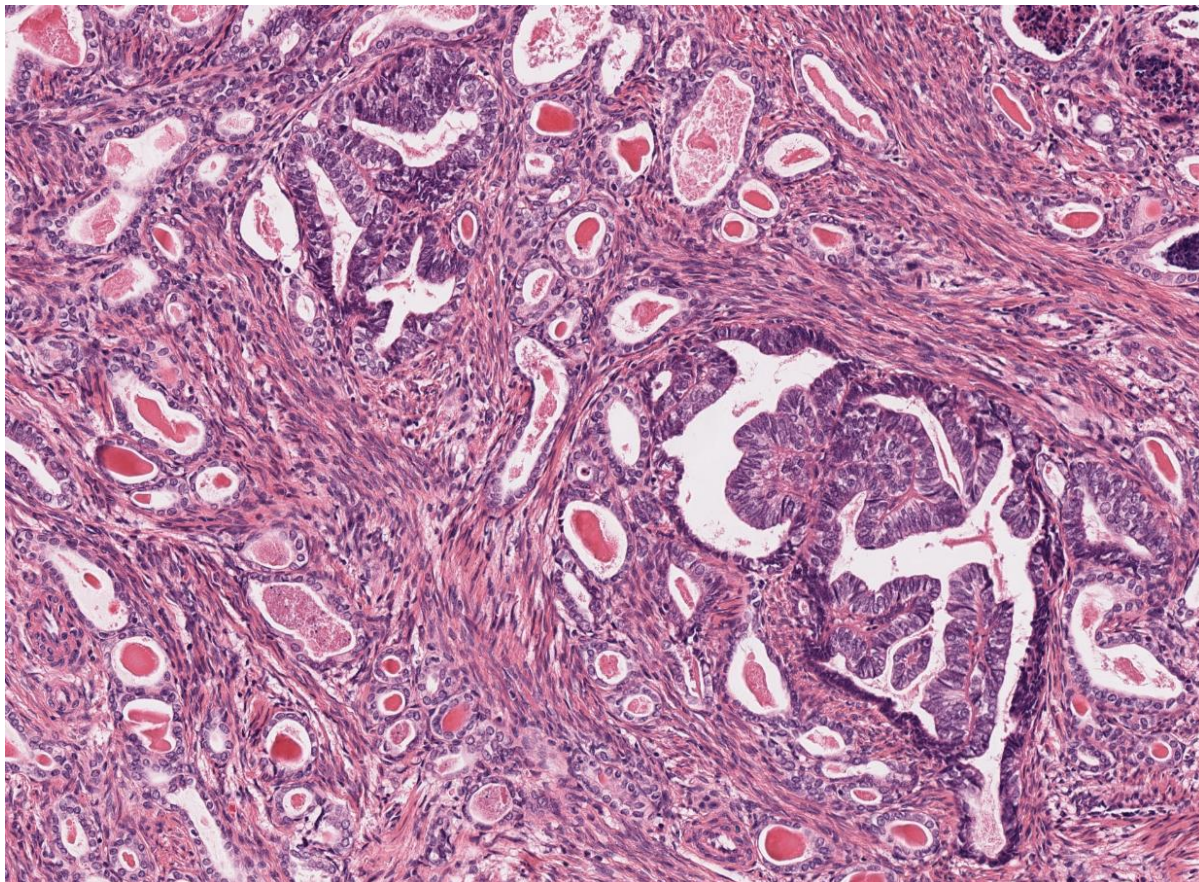


Fonte: Autoria própria

Legenda: Glândulas tumorais compostas de células mucinosas com amplo citoplasma claro a espumoso e bordas celulares distintas. H&E, aumento 100x

O AE mesonéfrico (AEM) também foi identificado em apenas 1 caso (0,9%) (Figura 27), em consonância com sua baixa prevalência global, estimada em menos de 1% de todos os AEs (31). Clinicamente, a paciente apresentava doença em estágio IB1, ILV e metástases em 3 linfonodos ilíacos. Apesar dessas características associadas a pior prognóstico, a paciente não evoluiu com recidiva até o último acompanhamento, 2 anos e 3 meses após o diagnóstico. O manejo clínico incluiu tratamento adjuvante com radioterapia na pelve e fundo vaginal associado à quimioterapia com cisplatina semanal, conduta que possivelmente contribuiu para o controle local e sistêmico da doença.

Figura 27 – Adenocarcinoma endocervical HPV1, tipo mesonéfrico



Fonte: Classificação dos Tumores do Trato Genital Feminino da OMS (2020) (35)

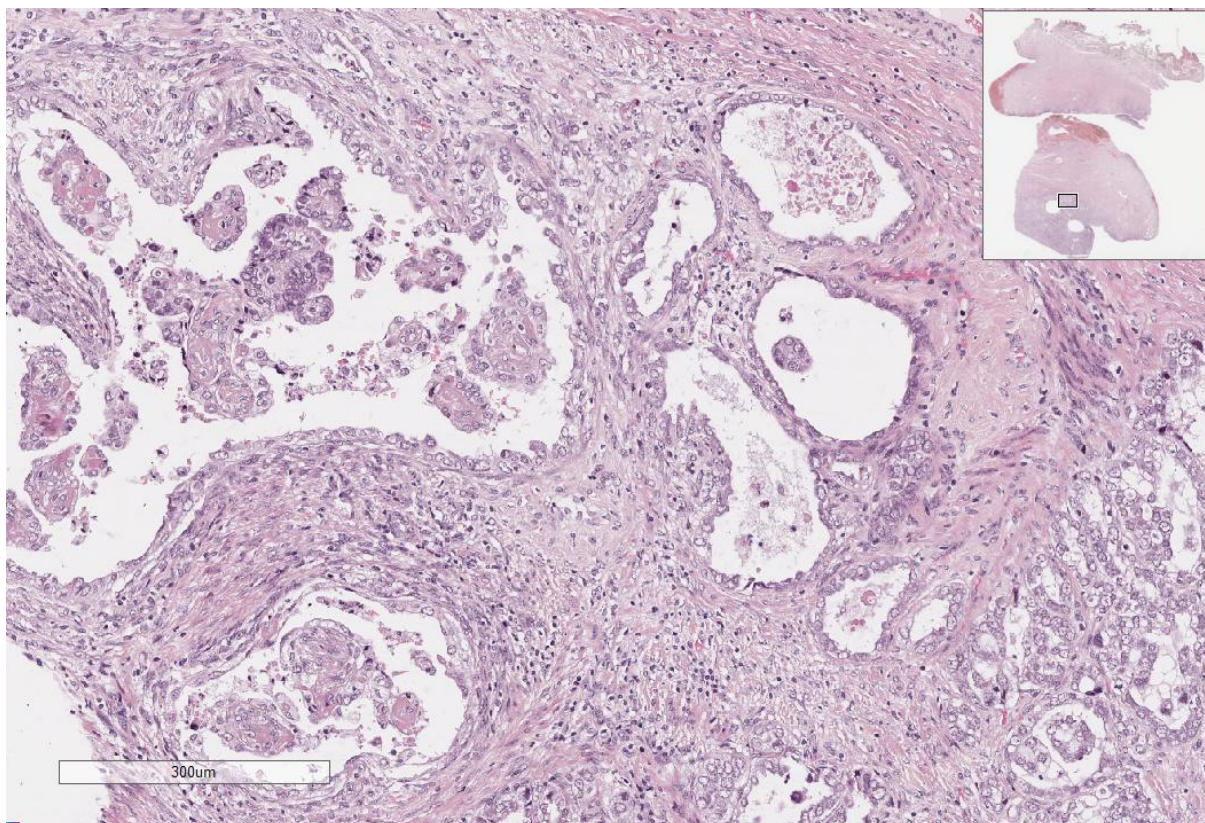
Legenda: Padrões tubular e ductal clássicos. Os túbulos são revestidos por células cuboidais contendo secreções eosinofílicas densas, bem como detritos necróticos intraluminais focais. Os ductos compreendem glândulas anguladas e de aspecto papilífero revestidas por células colunares. H&E, aumento 100x

Identificamos três casos de AE de células claras (AECC) (2,9%) – um dos quais ilustrado na figura 28 – frequência essa que está de acordo com a literatura, a qual relata uma prevalência de 3% dos AEs (31). Eles aparecem em dois cenários distintos: como tumores esporádicos, com idade mediana de 51 anos (134) ou associados à exposição ao DES, geralmente acometendo pacientes mais jovens, com idade média de 19 anos (135). No entanto, não foi possível confirmar a exposição ao DES em nenhum dos nossos casos, o que limita a correlação com esse fator etiológico.

No presente estudo, todos os casos de AECC encontravam-se em estágio IB1, com PI entre 5,0 mm e 6,5 mm e sem metástases linfonodais. A primeira paciente de 30 anos, sem ILV e sem tratamento adjuvante, apresentou recidiva tardia sob a forma de implantes peritoneais seis anos após o diagnóstico, sendo então submetida à quimioterapia. Contudo, evoluiu para óbito em decorrência do câncer cerca de 6 anos após, totalizando 12 anos desde o diagnóstico inicial. A segunda de 36 anos, com ILV,

recebeu tratamento adjuvante com braquiterapia e quimioterapia baseada em carboplatina e paclitaxel, encontrando-se viva e sem evidência de doença após 10 anos de seguimento. A terceira de 71 anos, com ILV, recidivou também sob a forma de implantes peritoneais cinco anos após o diagnóstico e foi a óbito por choque séptico 11 dias após. Apesar de todas estarem em estágio precoce da FIGO, com PI discreta e não terem apresentado metástases linfonodais, duas pacientes evoluíram com recidiva e uma morreu pelo câncer. Isso reforça que, parâmetros tradicionais de estadiamento da FIGO e até mesmo ausência de metástase linfonodal podem não refletir adequadamente o risco real de recorrência ou desfecho fatal. Dentre os dois casos com ILV, um apresentou recidiva. Embora o número seja limitado, a presença de ILV pode ser um marcador útil de comportamento mais agressivo, merecendo destaque no laudo anatomopatológico e possível ponderação em decisões terapêuticas. A recidiva tardia nos dois casos evidencia que o AECC pode escapar dos períodos usuais de vigilância oncológica, motivo pelo qual poderia se recomendar o acompanhamento prolongado dessas pacientes sempre que possível, mesmo após aparente cura.

Figura 28 – Adenocarcinoma endocervical HPV1, tipo células claras



Fonte: Autoria própria

Legenda: Papilas (com hialinização de eixos fibrovasculares) à esquerda e túbulos e cistos à direita, todos revestidos por monocamada de células achatadas a claras, de núcleos uniformes com projeções luminiais focais em *hobnail*. H&E, aumento 100x

5.3 Padrões de invasão estromal

Nossa análise demonstrou uma distribuição semelhante (Silva A, 9,1%; Silva B, 11,1%; e Silva C, 79,8%) àquela apresentada em um estudo (120), fornecendo evidências para a reprodutibilidade do sistema de padrão de invasão Silva (SPIS). De acordo com nossa casuística, o SPIS foi concordante com a classificação FIGO: todos os AEIs Silva A e B estavam em estágio I, enquanto 12,7% dos tumores Silva C estavam em estágio II-IV, resultado semelhante ao descrito em uma publicação (136).

De modo geral, nossos dados referentes aos HPVAs concordam com os achados de outros estudos. Observamos prevalência de metástase linfonodal semelhante à relatada no artigo original que descreve o Sistema Silva (0% vs. 0% para o padrão A; 0% vs 4,4% para o padrão B e 15,2% vs 24% para o padrão C, respectivamente) (48). No entanto, vimos uma prevalência maior de HPVAs padrão C do que na série original (79,8% vs. 53%). A razão para isso é incerta.

Dada essa predominância do padrão C em nossa casuística, torna-se ainda mais relevante considerar as possíveis diferenças prognósticas entre os seus PCAs. Dois anos após a publicação do SPIS, os mesmos investigadores publicaram dados que indicam diferenças no comportamento biológico dos tumores dentro da categoria padrão C (49). Em especial, tumores com PCA micropapilar foram associados a maior tamanho, alta propensão para MLs, recidivas e pior desfecho (49), o que encontra respaldo em nossa casuística, na qual o único caso micropapilar encontrado apresentou várias ILVs, ML e recidiva na forma de implantes peritoneais. Por outro lado, o PCA do tipo infiltrado linfocítico similar à faixa não mostrou comportamento agressivo em nossa série, em consonância com a menor agressividade atribuída a esse subgrupo no artigo original (49). De maneira semelhante, observou-se que os padrões destrutivo difuso e misto concentraram a maioria dos eventos adversos, reforçando dados prévios de pior sobrevida em tumores com padrão misto e maior tendência à recidiva nos casos com padrão destrutivo difuso (49). Esses achados se somam às evidências já disponíveis e reforçam a importância de uma avaliação morfológica refinada dentro do padrão C, com potencial impacto no estadiamento e na conduta terapêutica. A incorporação dessas heterogeneidades morfológicas no manejo clínico pode contribuir para evitar tratamentos excessivamente radicais em subgrupos menos agressivos e, ao mesmo tempo, direcionar estratégias mais intensivas nos padrões associados a pior prognóstico.

Notamos associação estatisticamente significativa do padrão de invasão C com extensão horizontal acima da mediana de 16 mm em mais da metade dos casos (55,7%), em contraste com baixas frequências nos padrões A (11,1%) e B (9,1%) ($p = 0,0006$). Esses achados estão em consonância com estudos que demonstram que os AEs com padrão de invasão C tendem a apresentar maior extensão lateral em comparação aos padrões A e B, refletindo seu comportamento mais agressivo e maior volume tumoral (44,50). Além disso, esses tumores são frequentemente diagnosticados em estágios avançados e tendem a ultrapassar os limites da endocérvice, reforçando sua associação com comprometimento locorregional mais extenso (46,50). Do mesmo modo, a profundidade de infiltração estromal acima da mediana de 7 mm foi significativamente mais prevalente nos tumores padrão C (57%) do que nos padrões A (11,1%), B (18,2%) e nos casos HPVIs (40%) ($p = 0,006$). Embora um estudo não tenha demonstrado associação estatisticamente significativa

entre a PI e os padrões de invasão (44), a maior parte das evidências disponíveis sustenta essa correlação, especialmente no que diz respeito à infiltração mais profunda nos tumores classificados como padrão C (32,45,50,137). Assim, a associação do padrão C com maior extensão horizontal e maior profundidade de invasão reforça o valor prognóstico adverso desse padrão e corrobora sua distinção em relação aos padrões A e B na estratificação do risco clínico.

A análise da associação entre os padrões morfológicos de invasão e a presença de invasão linfovascular (ILV) evidenciou uma distribuição crescente dessa variável nos padrões A (0%), B (9,1%) e C (34,2%), sugerindo correlação positiva entre a agressividade arquitetural e maior propensão à disseminação vascular. A ILV também foi significativamente mais prevalente nos casos HPVIs (80%) em comparação aos HPVAs (43,3%; $p = 0,0044$), mesmo quando considerados isoladamente os tumores padrão C (34,2%), o que reforça o comportamento mais agressivo dos AEs HPVIs. Apesar de sua relevância clínica, a ILV não é reconhecida de forma unânime como fator prognóstico independente, especialmente em análises multivariadas. Uma revisão abrangendo 25 estudos com dados de 6.500 pacientes com câncer cervical inicial e presença de ILV identificou que apenas 3 (12%) desses estudos apontaram a ILV como fator de risco independente (138). Em uma coorte específica de 127 pacientes com adenocarcinomas endocervicais padrão C, a ILV não se mostrou preditora independente de sobrevida (139). Ainda assim, a documentação da ILV permanece essencial, pois continua a influenciar a estratificação de risco e o manejo terapêutico de pacientes com câncer cervical.

Em relação ao valor prognóstico da quantificação da ILV no AE, um estudo com 189 tumores padrão C demonstrou que a extensão da ILV pode ter significado prognóstico, uma vez que aqueles com ILV extensiva (≥ 20 espaços vasculares contendo tumor) apresentaram taxas significativamente mais elevadas de MLs e recidiva em comparação àqueles com ILV de baixo volume (0–4 espaços) (49). Esses achados indicam um possível papel da quantificação da extensão da ILV, à semelhança do que já é adotado no carcinoma endometrial. No entanto, no presente estudo, a ILV foi avaliada apenas de forma binária (presente ou ausente), o que impossibilita qualquer análise sobre o impacto prognóstico da sua extensão.

No que se refere à ML, observou-se frequência mais elevada nos HPVIs (20%) em comparação aos HPVAs (15,2%), embora essa diferença não tenha alcançado

significância estatística ($p = 0,3093$). Esse achado está alinhado com um estudo multicêntrico que avaliou os resultados clínicos de AEs classificados pela IECC, o qual demonstrou que tumores HPVIs são mais frequentemente associados à presença de ML em comparação aos HPVAs (140). Tal tendência reforça o perfil biológico mais agressivo dos HPVIs, corroborando a necessidade de considerá-los como grupo de maior risco na estratificação prognóstica.

5.4 Achados imuno-histoquímicos

5.4.1 p16

Dos casos classificados como HPVAs, 92 (92,9%) apresentaram positividade para p16, em concordância com os achados da IECC (31). No entanto, sete casos (7,1%) foram negativos para esse marcador. Embora a imuno-histoquímica para p16 seja considerada uma ferramenta indireta eficaz para detecção de infecção por HPV de alto risco (HR HPV) – positividade presente em cerca de 95% dos AEs HPVAs (31) – a literatura já documentou casos de neoplasias associadas ao HPV com ausência de expressão do p16 atribuída a mecanismos como metilação do gene *CDKN2A* (141), perda alélica em seu locus (142) e variações na expressão do genoma viral entre tumores primários, metástases e diferentes sítios da doença (143–146). Além disso, fatores técnicos pré-analíticos, como uso de blocos antigos ou mal preservados, podem comprometer a reprodutibilidade dos resultados (31). Embora a hibridização *in situ* (ISH) para detecção de HR-HPV não tenha sido utilizada neste estudo, essa abordagem não é necessária, já que a avaliação morfológica em lâminas de H&E costuma ser suficiente para distinguir entre HPVAs e HPVIs na maioria dos casos. Quando a categorização é desafiadora, o ISH para HR-HPV ou detecção do p16 por imuno-histoquímica podem ser empregados (31).

É importante destacar que a positividade para p16 não é exclusiva dos AEs HPVAs, podendo ser observada em outras neoplasias ginecológicas e metastáticas, como carcinomas serosos, adenocarcinomas endometrioides de alto grau do endométrio e carcinomas de células claras do colo ou do corpo uterino (147). Nesse contexto, o CISH para HR-HPV – capaz de detectar até 18 tipos virais – apresenta especificidade superior ao p16, com sensibilidade comparável. No entanto, sua

disponibilidade ainda é limitada, e casos negativos podem refletir infecção por genótipos não incluídos no ensaio (31).

5.4.2 HER2

Em nossa casuística, mesmo utilizando critérios mais sensíveis (*guideline* do CAP para tumores gastroesofágicos), apenas 3 casos (2,9%) apresentaram superexpressão do HER2, valor inferior aos reportados previamente (84, 85, 107, 108). Essa discrepância pode estar relacionada a diversos fatores, tais como: diferentes métodos utilizados para preparação e fixação dos espécimes; uso de anticorpos distintos; inclusão de pacientes em diferentes estágios da doença e diferentes métodos de interpretação da coloração imuno-histoquímica para definição da superexpressão do HER2 (148). Além disso, o método utilizado em nossa análise (TMA) pode ter contribuído para a menor taxa de detecção de casos positivos. Como apenas uma pequena amostra representativa do tumor é submetida à IHQ no TMA, há maior risco de perda de áreas expressoras, especialmente em tumores com padrão de marcação heterogêneo, como observado em 2 dos nossos 3 casos positivos. Dessa forma, é possível que alguns casos considerados negativos em nossa série fossem, na verdade, positivos se avaliados em lâminas inteiras, o que reforça a influência da amostragem e da heterogeneidade intratumoral nos resultados obtidos.

Embora a taxa global de superexpressão de HER2 forneça um panorama inicial relevante, a estratificação por tipo/subtipo histológico evidencia heterogeneidades que sugerem uma possível associação entre padrões morfológicos específicos e mecanismos moleculares subjacentes de ativação da via HER2. Em um estudo recente, o tipo gástrico apresentou a maior proporção de positividade, com 5 de 34 casos (14,7%), seguido pelo subtipo mucinoso SOE (3/20; 15%) e tipo usual (12/111; 10,8%). Casos isolados foram observados em anel de sinete (1/1; 100%) e células claras (1/4; 25%), enquanto SMC, viloglandular, mucinoso intestinal, “seroso”, endometriode e mesonéfrico não mostraram positividade (85). Embora tipos raros tenham apresentado proporções elevadas de positividade, sua baixa representatividade no estudo referido pode ter limitado o impacto prático. Achados semelhantes foram observados em outro estudo, no qual 10 de 58 AEs gástricos

(17,2%) apresentaram superexpressão de HER2 (86), sugerindo que, apesar de raros, tendem a concentrar as maiores taxas de positividade do que os demais tipos.

Na nossa casuística, a superexpressão de HER2 foi observada em apenas 3 dos 74 casos de AEU (4%), frequência inferior à observada na literatura, que relatou proporção acima de 10% (85). Esse padrão de distribuição irregular da superexpressão entre os tipos histológicos pode refletir diferenças amostrais e variações genômicas específicas que eventualmente se manifestam em padrões morfológicos distintos. Além disso, limitações técnicas também podem ter influenciado os resultados, como diferenças nos protocolos de coloração, anticorpos utilizados (incluindo clones e diluições) e a própria subjetividade inerente à interpretação dos padrões de positividade. Assim, o conhecimento da associação entre tipo histológico e superexpressão dessa proteína é fundamental para aprimorar o entendimento do comportamento biológico dos AEs, contribuindo para sua caracterização molecular e identificação de pacientes potencialmente elegíveis a terapias-alvo.

Mais do que a simples presença de positividade, os padrões de expressão do HER2 fornecem indícios adicionais sobre a biologia tumoral dos AEs. Em particular, a marcação heterogênea – tanto em intensidade quanto em distribuição – observada em parte dos nossos casos e já documentada na literatura (85), revela paralelos com o comportamento de tumores gastroesofágicos, nos quais a ativação da via HER2 também pode ocorrer de maneira não uniforme. Essa variabilidade intratumoral levanta hipóteses sobre mecanismos clonais distintos de amplificação gênica ou expressão proteica e impõe desafios à interpretação diagnóstica e à definição da elegibilidade terapêutica. Assim, a análise criteriosa da heterogeneidade da expressão deve ser considerada parte essencial na avaliação desse biomarcador.

5.4.3 PD-L1

Na nossa casuística, todos os casos avaliados para PD-L1 foram negativos, mesmo após repetição da reação. Essa ausência de expressão, contudo, deve ser interpretada com cautela, à luz das limitações inerentes ao uso do TMA. Tal abordagem, embora útil em estudos com grande número de amostras, restringe a avaliação a pequenas áreas representativas do tumor. A literatura já descreve que, no caso do PD-L1, sua positividade pode estar confinada a nichos específicos do tecido

tumoral, o que dificulta sua detecção em seções limitadas, como as empregadas no TMA (149). Assim, é possível que a real frequência de expressão tenha sido subestimada, o que reforça a necessidade de avaliação complementar em lâminas inteiras, sobretudo quando se considera o impacto terapêutico potencial dessa análise.

5.4.4 Proteínas dos genes de reparo do DNA

Em nossa casuística, observamos um caso de AE de células claras com perda conjunta de MLH1 e PMS2, ambas confirmadas em lâminas inteiras. No câncer cervical, a frequência e o papel da perda de MMR ainda não estão completamente elucidados, com dados variáveis na literatura. Estudos com séries maiores indicam que a deficiência de MMR parece ser incomum nos AEs: em uma análise de 60 casos, nenhum apresentou perda de expressão dessas proteínas (150); outro estudo com 39 AEs identificou deficiência em 4 casos, com perda predominante de MLH1 e PMS2, sendo que duas pacientes apresentavam malignidades metacrônicas (uma com câncer de mama e outra com melanoma), sugerindo possível SL (66). Adicionalmente, alguns relatos de casos sugeriram associação entre AEs e SL: um caso descreveu mutação germinativa em *MSH2*, com perda de expressão de MSH2 e MSH6 e altos níveis de MSI, mas sem descrição morfológica do tumor (151); outro relatou um AE com diferenciação papilar serosa focal, associado à variante Muir-Torre, porém sem testes para MSI ou IHQ (152); um terceiro descreveu um AE gástrico relacionado à mutação germinativa em *MSH6*, mas sem análise de MSI (153). Em contraste, o único caso plenamente caracterizado como associado à SL descreveu um AE de células claras com perda de expressão de MSH2 e MSH6, alta MSI e presença de tumor sincrônico colorretal, configurando um diagnóstico robusto dessa condição (58). Esses achados, ainda que pouco frequentes, destacam a relevância da avaliação das proteínas do MMR nos AEs, tanto pelo potencial impacto em decisões terapêuticas quanto pela possibilidade de identificação de síndromes hereditárias.

5.4.5 Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A principal delas refere-se ao delineamento retrospectivo, associado ao número limitado de casos incluídos, especialmente entre os AEs HPVIs, o que restringiu a realização de análises comparativas mais robustas entre os grupos, bem como a avaliação de sobrevida global e livre de doença. A raridade do AE justifica, em parte, essa limitação, sendo recomendável que estudos futuros incluam maior número de casos e abordagens multicêntricas para validação externa dos achados.

Outra limitação relevante foi o uso do TMA para análise imuno-histoquímica, adotada em função de restrições orçamentárias. Essa abordagem pode não refletir adequadamente a heterogeneidade tumoral, especialmente em marcadores com expressão focal. Como estratégia de mitigação, cortes inteiros foram avaliados nos casos duvidosos ou considerados positivos, a fim de reduzir possíveis falsos negativos. Além disso, a análise da expressão dos marcadores p16, HER2, PD-L1 e proteínas dos genes de reparo do DNA foi realizada retrospectivamente, o que pode ter impactado negativamente a preservação antigênica devido ao tempo decorrido entre a coleta das amostras e a execução das técnicas. Essa limitação pode ter resultado em subestimação da positividade em alguns casos.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou heterogeneidades no padrão de expressão de HER2 e das proteínas dos genes de reparo do DNA em adenocarcinomas endocervicais invasivos. A superexpressão do HER2 foi observada exclusivamente em casos com padrão de invasão Silva C, enquanto a perda de expressão das proteínas de reparo do DNA ocorreu em apenas um tumor HPV1 do tipo células claras, sugerindo possíveis associações entre os perfis imuno-histoquímicos e os tipos morfológicos ou etiológicos.

A reclassificação dos casos segundo o novo sistema da OMS contribuiu para uma caracterização morfológica mais precisa, estratificada e clinicamente relevante, permitindo identificar associações com variáveis clínico-patológicas de mau prognóstico, como maior profundidade de invasão estromal e ocorrência de recidivas.

Devido ao baixo número de eventos de recidiva e/ou morte associada à neoplasia, não foi possível estabelecer uma correlação adequada entre variáveis de sobrevida e resposta a tratamento. No entanto, numericamente, houve maior proporção de recidivas e óbitos para tumores HPVAs padrão C e HPV1s.

Pelo possível impacto terapêutico da avaliação imuno-histoquímica, acreditamos que a realização sistemática dos testes citados pode levar a uma maior amplitude de propostas terapêuticas associadas, podendo prever melhores respostas em pacientes com recidivas que demandam tratamento sistêmico.

Além desses achados, é importante destacar o papel central do patologista na aplicação prática das classificações morfológicas e dos biomarcadores, uma vez que é por meio dessa atuação que se torna possível traduzir avanços conceituais em benefícios concretos para as pacientes.

Ainda que nossa casuística não tenha permitido a aplicação direta do sistema binário de Silva por ausência de dados de sobrevida, este projeto se alinha às tendências recentes que ressaltam sua relevância, sobretudo pela integração do status da invasão linfovascular como parâmetro prognóstico.

Este trabalho não apenas caracterizou os adenocarcinomas endocervicais em múltiplas dimensões, mas também reafirma a necessidade de uma atuação

diagnóstica criteriosa, em sintonia com as perspectivas mais atuais da literatura internacional.

7 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: IARC; 2024 [citado em 23 jun. 2025]. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&types=0&sexes=2&cancers=23&show_table_pie=1&group_populations=1
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero: relatório anual 2023. Rio de Janeiro: INCA; 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/utero>
3. Wespi HJ. 50 years colposcopy. A retrospective and a look ahead. Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1988;109(6):319–50.
4. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. Yale J Biol Med. 1943 Jul;15(6):924.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):342–50.
6. International Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ISCCP). E-Newsletter ISCCP [Internet]. [citado 19 jun. 2025]. Disponível em: <http://www.isccp.co.in>
7. Teixeira LA. From gynaecology offices to screening campaigns: a brief history of cervical cancer prevention in Brazil. Hist Cienc Saude Manguinhos. 2015 Mar;22(1):221–39.
8. Lana V. Intercâmbio Científico: as relações Brasil - Alemanha através das lentes do colposcópio em meados do século XX. Caminhos Hist. 2017 May;19(2):1–11.
9. Folheie a edição 253 : Revista Pesquisa Fapesp [Internet]. [citado 2025 Jun 19]. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/folheie-a-edicao-253/>
10. Constituição [Internet]. [citado 2025 Jun 19]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
11. Executivo S. Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. 2010 [Internet]. [citado 2025 Jun 19]. Disponível em: www.inca.gov.br
12. HPV — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 2025 Jun 19]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>
13. Nota Técnica nº 41/2024 – Ministério da Saúde. Instrução sobre a vacinação contra o HPV. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>
14. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde incorpora teste inovador para detecção do HPV em mulheres [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 Mar 8 [citado 2025 Jun 19]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/assuntos/noticias/2024/marco/ministerio-da-saude-incorpora-teste-inovador-para-deteccao-do-hpv-em-mulheres

15. Bogliolo L. Patologia. 9o ed. Brasileiro Filho G, organizador. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 625–8.

16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças. 9o ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 332–3.

17. HPV and Cancer - NCI [Internet]. [citado 2025 Jun 23]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>

18. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising Incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000 Aug;78(2):97–105.

19. Chan P. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):765–73.

20. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1258–64.

21. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2018 Feb;42(2):214–26.

22. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014 Dec;16(12):416.

23. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):112–27.

24. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014. p. 184–9.

25. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, Köbel M, Irving J, Clarke B, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 2008 Aug;39(8):1239–51.

26. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Mar;39(3):287–93.

27. Hussein YR, Ducie JA, Arnold AG, Kauff ND, Vargas-Alvarez HA, Sala E, et al. Invasion patterns of metastatic extrauterine high-grade serous carcinoma with BRCA

germline mutation and correlation with clinical outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):404–9.

28. Lim D, Murali R, Murray MP, Veras E, Park KJ, Soslow RA. Morphological and immunohistochemical reevaluation of tumors initially diagnosed as ovarian endometrioid carcinoma with emphasis on high-grade tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):302–12.

29. Reyes MC, Arnold AG, Kauff ND, Levine DA, Soslow RA. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency. *Mod Pathol*. 2014 Oct;27(10):1405–11.

30. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2012 Apr;25(4):625–36.

31. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):214–26.

32. Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, Nucci MR, Parra-Herran C. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): Correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. *J Clin Pathol*. 2019;72(5):337–53.

33. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, Hanco-Bauer O, Terinte C, Pesci A, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2019 Apr;43(4):466–74.

34. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, Howitt BE, Nucci MR, Oliva E, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jan;43(1):75–83.

35. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.

36. Gaillard S, Giuntoli RL 2nd, Glaser S, Howitt BE, Kendra K, Landrum L, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 4.2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025 [cited 2025 Jun 19]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1502>

37. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Uterine Cervix [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 19]. Disponível em: www.cap.org/cancerprotocols

38. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct 11;143(Suppl 2):22–36.

39. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):107–8.
40. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Apr;145(1):129–35.
41. Corrigendum to: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [*Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(1):129–35]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(2):279–80.
42. Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):819–29.
43. Ostör AG. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2000 Jan;19(1):29–38.
44. Djordjevic B, Parra-Herran C. Application of a pattern-based classification system for invasive endocervical adenocarcinoma in cervical biopsy, cone and loop electrosurgical excision (LEEP) material: pattern on cone and LEEP is predictive of pattern in the overall tumor. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(5):456–66.
45. Park KJ, Roma AA. Pattern based classification of endocervical adenocarcinoma: a review. *Pathology*. 2018;50:134–40.
46. Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, Reyes MC, Schwartz L, Schoolmeester JK, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. *Mod Pathol*. 2016 Aug 1;29(8):879–92.
47. Santoro A, Inzani F, Angelico G, Arciuolo D, Bragantini E, Travaglini A, et al. Recent advances in cervical cancer management: a review on novel prognostic factors in primary and recurrent tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4).
48. Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance [Internet]. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:667. Disponível em: www.ajsp.com
49. Alvarado-Cabrero I, Roma AA, Park KJ, Rutgers JKL, Silva EG. Factors predicting pelvic lymph node metastasis, relapse, and disease outcome in pattern C endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(5):476–85.
50. Diaz De Vivar A, 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. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(6):592–601.
51. Paquette C, Jeffus SK, Quick CM, Conaway MR, Stoler MH, Atkins KA. Interobserver variability in the application of a proposed histologic subclassification of

endocervical adenocarcinoma [Internet]. 2014 [citado 2025 Jul 18]. Disponível em: www.ajsp.com

52. Powell A, Hodgson A, Cohen PA, Rabban JT, Park KJ, McCluggage WG, et al. Improved risk prediction in human papillomavirus-associated endocervical adenocarcinoma through assessment of binary Silva pattern-based classification: an international multicenter retrospective observational study led by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP). *Int J Gynecol Pathol*. 2024;43(5):436–46.
53. Roma AA, Fadare O. The pattern is the issue: recent advances in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchows Arch*. 2018;472:897–905.
54. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, Cesari M, Djordjevic B, Parra-Herran C. Genomic abnormalities in invasive endocervical adenocarcinoma correlate with pattern of invasion: biologic and clinical implications. *Mod Pathol*. 2017;30(11):1633–41.
55. Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, Sun H, Fujita M, Nakashima R, et al. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest*. 2003;83(1):35–45.
56. Garg S, Nagaria TS, Clarke B, Freedman O, Khan Z, Schwock J, et al. Molecular characterization of gastric-type endocervical adenocarcinoma using next-generation sequencing. *Mod Pathol*. 2019;32(12):1823–33.
57. Lee EK, Lindeman NI, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. POLE-mutated clear cell cervical cancer associated with in-utero diethylstilbestrol exposure. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;28:15–7.
58. Nakamura K, Nakayama K, Minamoto T, Ishibashi T, Ohnishi K, Yamashita H, et al. Lynch syndrome-related clear cell carcinoma of the cervix: a case report. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):979.
59. Mirkovic J, Sholl LM, Garcia E, Lindeman N, MacConaill L, Hirsch M, et al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract. *Mod Pathol*. 2015;28(11):1504–14.
60. Montalvo N, Redrobán L, Galarza D. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix: a case report with a three-year follow-up, lung metastases, and next-generation sequencing analysis. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):71.
61. Wheeler JMD, Beck NE, Kim HC, Tomlinson IPM, Mortensen NJMcC, Bodmer WF. Mechanisms of inactivation of mismatch repair genes in human colorectal cancer cell lines: the predominant role of hMLH1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(18):10296–301.
62. Wheeler JMD. Epigenetics, mismatch repair genes and colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87(1):15–20.

63. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JPJ, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma [Internet]. *Genetics*. 1998 [citado 2025 jul 18];95. Disponível em: www.pnas.org
64. Kámory E, Kolacsek O, Ottó S, Csuka O. hMLH1 and hMSH2 somatic inactivation mechanisms in sporadic colorectal cancer patients [Internet]. 2003 [citado 2025 jul 18]. Disponível em: <http://www.webio.hu/por/2003/9/4/0236>
65. Blasi MF, Ventura I, Aquilina G, Degan P, Bertario L, Bassi C, et al. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the MLH1 mismatch repair gene. *Cancer Res*. 2006;66(18):9036–44.
66. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(7–8):391–407.
67. Pistolesi S, Fanelli GN, Giudice F, Garbini F, Naccarato AG, Cosio S, et al. Cervical adenocarcinoma: a still under-investigated malignancy. *Anticancer Res*. 2023;43(1):53–8.
68. De La Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3380–7.
69. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993;104:1535–49.
70. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, Lutterbaugh JD, Periyasamy S, Drummond J, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers [Internet]. *Genetics*. 1998 [citado 2025 jul 18];95. Disponível em: www.pnas.org
71. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13.
72. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22:813–20.
73. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2015;27(1):39–46.
74. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–54.
75. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–8.

76. Huang RSP, Haberberger J, Murugesan K, Danziger N, Hiemenz M, Severson E, et al. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma. *Mod Pathol*. 2021;34(7):1425–33.
77. Zhou F, Chen H, Li M, Strickland AL, Zheng W, Zhang X. The prognostic values of HPV genotypes and tumor PD-L1 expression in patients with HPV-associated endocervical adenocarcinoma [Internet]. 2021 [citado 2025 jul 18]. Disponível em: www.ajsp.com
78. Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2065.
79. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(1):157–64.
80. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82.
81. Xing F, Gao H, Chen G, Sun L, Sun J, Qiao X, et al. Correction: CMTM6 overexpression confers trastuzumab resistance in HER2 positive breast cancer. *Mol Cancer*. 2024;23(1):3.
82. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(1):33–48.
83. Itkin B, Garcia A, Straminsky S, Adelchanow ED, Pereyra M, Haab GA, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257976.
84. Kihana T, Tsuda H, Teshima S, Nomoto K, Tsugane S, Sonoda T, et al. Prognostic significance of the overexpression of c-erbB-2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1994;73(1):148–53.
85. Shi H, Shao Y, Lu W, Lu B. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(1):86–95.
86. Wang S, Zhou X, Niu S, Chen L, Zhang H, Chen H, et al. Assessment of HER2 in gastric-type endocervical adenocarcinoma and its prognostic significance. *Mod Pathol*. 2023;36(6):100148.
87. Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO Living Guideline, version 2022.2. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):e10–20.
88. Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1470–91.

89. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2612–35.
90. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32.
91. Diver EJ, Foster R, Rueda BR, Growdon WB. The therapeutic challenge of targeting HER2 in endometrial cancer. *Oncologist*. 2015;20(9):1058–68.
92. Gadducci A, Cosio S. Pharmacological treatment of patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer not amenable by surgery or radiotherapy: state of art and perspectives of clinical research. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2678.
93. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
94. Tariq NUA, McNamara MG, Valle JW. Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2623–42.
95. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47–58.
96. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized phase II trial of carboplatin–paclitaxel compared with carboplatin–paclitaxel–trastuzumab in advanced (stage III–IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928–35.
97. Turashvili G, Karnezis AN. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of gynecologic origin [Internet]. 2024 [citado 2025 jun 21]. Disponível em: www.genenames.org
98. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO–College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867–72.
99. Bartley AN, Christ J, Fitzgibbons P, Hamilton SR, Kakar S, Shah MA, et al. Template for reporting results of HER2 (ERBB2) biomarker testing of specimens from patients with adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [Internet]. 2017 [citado 2025 jun 22]. Disponível em: www.cap.org/cancerprotocols
100. Hale RJ, Buckley CH, Fox H, Williams J. Prognostic value of c-erbB-2 expression in uterine cervical carcinoma. *J Clin Pathol*. 1992;45(7):594–6.
101. Kersemaekers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, Van den Broek LJ, Uljee SM, Hermans J, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix:

overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 1999;5(3):577–86.

102. Costa MJ, Walls J, Trelford JD. c-erbB-2 oncoprotein overexpression in uterine cervix carcinoma with glandular differentiation: a frequent event but not an independent prognostic marker because it occurs late in the disease. *Am J Clin Pathol.* 1995;104(6):634–42.

103. Kihana T, Tsuda H, Teshima S, Nomoto K, Tsugane S, Sonoda T, et al. Prognostic significance of the overexpression of c-erbB-2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1994;73(1):148–53.

104. Kristensen GB, Holm R, Abeler VM, Tropé CG. Evaluation of the prognostic significance of cathepsin D, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in early cervical squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Cancer.* 1996;78(3):433–40.

105. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, et al. Altered expression of nm23-H1 and c-erbB-2 proteins have prognostic significance in adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1995;75(10):2523–9.

106. Oka K, Nakano T, Arai T. c-erbB-2 oncoprotein expression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1994;73(3):664–71.

107. Halle MK, Ojesina AI, Engerud H, Woie K, Tangen IL, Holst F, et al. Clinicopathologic and molecular markers in cervical carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):432.e1–432.e17.

108. Xu Q, Yin Z, Li Y, Zhu X, Lou H, Ni J. Prognostic value of HER2 expression in cervical adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Oncol Lett.* 2025;29(5):217.

109. Serrano M. The tumor suppressor protein p16INK4a. *Exp Cell Res.* 1997;237(1):7–13.

110. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001;92(2):276–84.

111. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions: a systematic review. *Pathol Res Pract.* 2017;213(7):723–9.

112. Kalof AN, Cooper K. p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(4):190–4.

113. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology.* 2002;41(3):185–207.

114. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1993;6(6):660–2.
115. Amin MB, Ro JY, El-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(12):1224–32.
116. Ieni A, Barresi V, Cardia R, Licata L, Di Bari F, Benvenga S, et al. The micropapillary/hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: A review of series described in the literature compared to a series from one southern Italy pathology institution. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Dec;17(4):521–7.
117. Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, et al. Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2008 Aug;21(8):992–1001.
118. Bell DA. Low-grade serous tumors of ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2014 Jul;33(4):348–56.
119. Alvarado-Cabrero I, McCluggage WG, Estevez-Castro R, Pérez-Montiel D, Stolnicu S, Ganesan R, et al. Micropapillary cervical adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jun;43(6):802–9.
120. Wang W, Song G, Lin J, Zheng X, Wang Y, Liu Y, et al. Study of the revisited, revised, and expanded Silva pattern system for Chinese endocervical adenocarcinoma patients. *Hum Pathol*. 2019 Feb;84:35–43.
121. Lastra RR, Park KJ, Schoolmeester JK. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE). *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):262–9.
122. Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C, Horn LC, Hoang L, Terinte C, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul;44(7):873–80.
123. Onishi J, Sato Y, Sawaguchi A, Yamashita A, Maekawa K, Sameshima H, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion with invasive carcinoma: 12 cases with immunohistochemical and ultrastructural findings. *Hum Pathol*. 2016 Sep;55:174–81.
124. Stolnicu S, Hoang L, Zhou Q, Iasonos A, Terinte C, Pesci A, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: Detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2023 May;42(3):259–69.
125. Stolnicu S, Boros M, Segura S, Horn LC, Parra-Herran C, Oliva E, et al. Invasive stratified mucinous carcinoma (iSMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome. *Am J Surg Pathol*. 2020 Oct;44(10):1374–80.

126. Park E, Kim YT, Kim S, Nam EJ, Cho NH. Immunohistochemical and genetic characteristics of HPV-associated endocervical carcinoma with an invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) component. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1738-49.
127. Horn LC, Handzel R, Borte G, Siebolts U, Haak A, Brambs CE. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: Report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Oct;145(10):2573–82.
128. 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. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar;40(Suppl 1):S75–91.
129. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol*. 2007 May;31(5):664–72.
130. Kusanagi Y, Kojima A, Mikami Y, Kiyokawa T, Sudo T, Yamaguchi S, et al. Absence of high-risk human papillomavirus (HPV) detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. *Am J Pathol*. 2010 Nov;177(5):2169–75.
131. Wada T, Ohishi Y, Kaku T, Aman M, Imamura H, Yasutake N, et al. Endocervical adenocarcinoma with morphologic features of both usual and gastric types. *Am J Surg Pathol*. 2017 May;41(5):696–705.
132. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: An aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015 Nov;39(11):1449–57.
133. Kojima A, Shimada M, Mikami Y, Nagao S, Takeshima N, Sugiyama T, et al. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: A study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jan;28(1):99–106.
134. Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: A multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):335–9.
135. Herbst AL. Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and its relation to neoplasia following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES). *Gynecol Oncol*. 2000 Feb;76(2):147–56.
136. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):56–60.

137. Byun JM, Cho HJ, Park HY, Kim YN, Lee KB, Sung MS, et al. Clinical significance of the pattern-based classification in endocervical adenocarcinoma, usual and variants. *Int J Clin Oncol*. 2019 Oct;24(10):1264–72.
138. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):525–9.
139. Roma AA, Park KJ, Xie H, De Vivar AD, Alvarado-Cabrero I, Rutgers JKL, et al. Role of lymphovascular invasion in pattern C invasive endocervical adenocarcinoma [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 18]. Available from: www.ajsp.com
140. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, Hanco-Bauer O, Terinte C, Pesci A, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2019 Apr;43(4):466–74.
141. Nuovo GJ, Plaia TW, Belinsky SA, Baylin SB, Herman JG. In situ detection of the hypermethylation-induced inactivation of the p16 gene as an early event in oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Oct;96(22):12754–9.
142. Poetsch M, Hemmerich M, Kakies C, Kleist B, Wolf E, vom Dorp F, et al. Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. *Virchows Arch*. 2011;458(2):221–9.
143. Molijn A, Jenkins D, Chen W, Zhang X, Pirog E, Enqi W, et al. The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2016;138(2):409–16.
144. Beyer-Finkler E, Girardi F, Sillem M, Pfister H. Human papillomavirus DNA in genital cancers, metastases, and lymph nodes. *Intervirology*. 1995;38(3–4):173–80.
145. Ikenberg H, Teufel G, Schmitt B, Kommoss F, Stanimirovic B, Pfeleiderer A. Human papillomavirus DNA in distant metastases of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1993;48(1):56–60.
146. Liang WS, Aldrich J, Nasser S, Kurdoglu A, Phillips L, Reiman R, et al. Simultaneous characterization of somatic events and HPV-18 integration in a metastatic cervical carcinoma patient using DNA and RNA sequencing. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):329–38.
147. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Chiriboga L, Terinte C, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(8):989–1000.
148. Leung TW, Cheung AN, Cheng DK, Wong LC, Ngan HY. Expressions of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor and pan-ras proto-oncogenes in adenocarcinoma of the cervix: correlation with clinical prognosis. *Oncol Rep*. 2001;8(5):1159–64.

149. Botti G, Scognamiglio G, Cantile M. PD-L1 immunohistochemical detection in tumor cells and tumor microenvironment: main considerations on the use of tissue micro arrays. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):E1046.
150. Mills AM, Liou S, Kong CS, Longacre TA. Are women with endocervical adenocarcinoma at risk for Lynch syndrome? Evaluation of 101 cases including unusual subtypes and lower uterine segment tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(5):463–9.
151. Mongiat-Artus P, Miquel C, Fléjou JF, Coulet F, Verine J, Buhard O, et al. Spectrum of molecular alterations in colorectal, upper urinary tract, endocervical, and renal carcinomas arising in a patient with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2006;449(2):238–43.
152. Nair N, Curtin JP, Mittal K, Hiotis KL. Cervical adenocarcinoma in a patient with Lynch syndrome, Muir-Torre variant. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):e11–3.
153. Moat M, O'Donnell RL, McCluggage WG, Ralte A, Edmondson RJ. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix in a patient with Lynch syndrome: a case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2014;10:41–3.