

Factori predictivi ai bolii reziduale la pacientele cu conizație pentru adenocarcinom cervical *in situ*

Factors predicting the risk of residual disease in women conservatively treated for adenocarcinoma in situ of the cervix

Călina
Dragosloveanu¹,
M. Moisa¹,
R. Vlădăreanu²

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sărbu”,
București

2. Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”,
București

Correspondență:
Călina Dragosloveanu
e-mail: calinadragosloveanu@yahoo.com

Abstract

Objective. The purpose of this article is to assess the most recent data in literature regarding factors predicting the risk of residual disease in women treated by cervical conization for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Adenocarcinoma in situ (AIS) of the cervix is a relatively rare histologic diagnosis; yet, in the last 40 years both incidence and mortality from adenocarcinoma have increased substantially in Europe and The United States. The management of AIS still represents a challenge to the health care provider and a subject of controversy in literature. Although hysterectomy continues to be the treatment of choice for AIS in women who have completed child-bearing, AIS often occurs in women who wish to maintain their fertility (the average age at diagnosis being 35.8 years), hence the need for a conservative therapy requiring careful follow-up to minimize the risk of residual disease. Recent studies have tried to describe a predictive model of residual disease in women treated conservatively for AIS including conization margin status and endocervical curettage, with encouraging results. One of the major concerns regarding the conservative therapy for cervical AIS is the adequacy and accuracy of follow-up protocols; considering the potential for persistence and recurrence of glandular disease, the ASCCP and ACOG recommend to use a combination of cervical cytology, HPV DNA testing, colposcopy with endocervical sampling every 6 months. **Conclusion.** patients treated conservatively for cervical AIS need to be counselled regarding the potential risks of residual or recurrent disease despite negative screening results and also the importance of compliance with long-term follow-up; combining the conization margin status with endocervical curettage gives the most statistically significant predictive model of residual disease. **Keywords:** AIS, conization, postresection margins, endocervical curettage, cervical invasive adenocarcinoma

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării este de a realiza o imagine integrată privind datele recente din literatura de specialitate asupra factorilor de predicție a bolii reziduale în rândul pacientelor tratate conservator pentru adenocarcinom cervical in situ. Adenocarcinomul in situ (AIS) de col uterin reprezintă un diagnostic histologic relativ rar; în ultimii 40 de ani însă, atât rata de incidență, cât și cea de mortalitate prin adenocarcinom cervical au cunoscut creșteri substanțiale în Europa și în Statele Unite. Managementul AIS constituie în continuare un subiect de controversă în literatura de specialitate. Deși histerectomia totală este de primă intenție ca tratament definitiv pentru AIS, o mare parte dintre pacientele diagnosticate cu această patologie sunt tinere (vârsta medie la momentul diagnosticului fiind de 35,8 ani) și doresc menținerea funcției reproductive, motiv pentru care terapia conservatoare rămâne o alternativă acceptabilă, cu mențiunea că riscul de boală reziduală și necesitatea unei urmăriri post-terapie atente nu pot fi neglijate. Studiile recente au încercat să descrie un model predictiv al bolii reziduale după tratamentul conservator pentru AIS care să includă, pe lângă statusul marginilor post-rezecție, și curetajul endocervical (ECC) efectuat la momentul conizației, rezultatele obținute fiind încurajatoare. O preocupare majoră a clinicienilor în cazul optării pentru un management conservator al AIS în scopul menținerii fertilității pacientelor este protocolul de follow-up post-terapie, care trebuie să includă citologia cervicală, testarea ADN-HPV, colposcopia cu curetaj endocervical, efectuate la fiecare 6 luni, conform recomandărilor ASCCP și ACOG. **Concluzie.** Pacientele care beneficiază de terapie conservatoare pentru AIS trebuie consiliate asupra importanței deosebite atât a complianței, cât și a potențialelor riscuri de boală cervicală glandulară persistentă sau recurentă, în ciuda rezultatelor negative ale screeningului post-terapie; statusului marginilor post-rezecție li se poate adăuga ca factor de predicție pentru boala reziduală curetajul endocervical. **Cuvinte-cheie:** AIS, conizație, margini post-rezecție, curetaj endocervical, adenocarcinom invaziv cervical

Introducere

Adenocarcinomul cervical *in situ*, considerat leziune precursoră a carcinomului cervical glandular, reprezintă un diagnostic histologic relativ rar, având o incidență de 1,25/100.000 femei; în ultimii 40 de ani însă, atât rata de incidență, cât și cea de mortalitate prin adenocarcinom cervical au cunoscut creșteri substanțiale în Europa și în Statele Unite⁽¹⁾. Raportul de frecvență AIS: CIN3 variază între 1:29 și 1:239, cu o medie de aproximativ 50 de cazuri de CIN3 pentru fiecare caz de AIS⁽²⁾. Fie că este o leziune *in situ* sau invazivă, în 46-72% din cazuri neoplazia glandulară cervicală coexistă cu leziuni displazice scuamoase, în particular cu displazia de grad înalt - CIN3^(3,4).

Dacă metodele de screening, detecție și tratament al leziunilor preinvazive au avut un impact major asupra incidenței carcinomului scuamocelular cervical (CSC) pe care au scăzut-o cu cel puțin 75%, același lucru nu a fost observat și în cazul carcinomului glandular⁽⁵⁾, în principal din cauza sensibilității reduse de depistare prin intermediul citologiei cervicale, a aspectelor colposcopice echivoce, a dimensiunii și localizării leziunilor la nivelul canalului endocervical, a prezenței leziunilor „skip” (multifocale), a leziunilor mixte.

Valoarea prognostică a citologiei cervicale s-a dovedit a fi mai redusă în cazul adenocarcinomului decât al carcinomului scuamos, pentru că frotiurile PAP pot să nu conțină suficiente celule sugestive pentru afectarea glandulară; sistemul de raportare Bethesda 2001 a înlocuit categoria celulelor „de semnificație nedeterminată” (AGUS) cu AGC (atypical glandular cells), iar AIS are propria sa categorie⁽⁵⁾. Rezultatele PAP conțin raportări AGC în aproximativ 41-70% din cazuri^(6,7); examenul citologic depistează mult mai frecvent anomalii scuamoase, întrucât acestea sunt mai frecvent exocervicale, deci mai accesibile examinării. În plus, este important ca pe frotiurile PAP AIS să fie diferențiate de o serie de alte entități care pot da aspecte citologice asemănătoare: modificări reactive/reparatorii, modificări Arias-Stella, polip cervical, vestigii de duct mezonefrotic, metaplazie tubară/seroasă, endometrioză cervicală, hiperplazie microglandulară, modificări endocervicale asociate DIU, adenocarcinom invaziv sau adenocarcinom endometrial invaziv⁽¹³⁾.

Majoritatea studiilor arată că leziunile glandulare sunt situate la nivelul zonei de transformare (ZT) cervicale; mai mult, în studiul lui Muntz et al. observăm că ele implică exclusiv ZT exocervicală în 53% din cazuri, iar canalul endocervical exclusiv, în doar 5% din cazuri⁽⁸⁾. Leziunile glandulare de tip „skip” (AIS multifocal) - leziunile discontinue definite histologic ca o secțiune radială complet normală, care separă două sau mai multe zone de AIS - apar în 6,5%-15% din cazurile de AIS; deși nu foarte frecvente, ele reprezintă o cauză a valorii predictive negative scăzute pentru boala reziduală pe care o au marginile negative de rezecție pe piesele de conizație⁽⁹⁾.

Circumstanțele clinice ale depistării AIS raportate în studiul lui Young et al. din 2007 includ: rezultate anormale ale examenului PAP (dintre care 37% AIS și 18% AGC), 8,1% cu ocazia curetajului endocervical efectuat la momentul colposcopiei inițiale, 40% pe piesele de conizație efectuate pentru leziuni scuamoase depistate prin PAP sau biopsie cervicală⁽¹⁰⁾. Similar, în studiul lui Soutter et al., din 85 de paciente, 82 s-au prezentat la consult pentru un rezultat

anormal la examenul PAP: 53,6% fiind anomalii scuamoase, 28,6% anomalii glandulare și 15,5% leziuni mixte; restul de două paciente fiind diagnosticate prin conizație (o pacientă ca urmare a colposcopiei nesatisfăcătoare și biopsiei, iar cealaltă pacientă prezentând metroragii disfuncționale și CIN în curetajul endocervical)⁽¹¹⁾. Aspecte similare sunt redată și în lucrarea lui Tierney et al. din 2014⁽¹²⁾.

Stabilirea diagnosticului histologic definitiv concomitent cu excluderea bolii invazive este realizată cu ajutorul unei tehnici excizionale (ERAD, conizație chirurgicală, conizație laser CO₂), care să permită obținerea unui fragment tisular de dimensiuni și configurație (rază, înălțime) optime⁽⁹⁾. Practic, dezideratul este ca piesa obținută să fie suficient de adâncă pentru a cuprinde întreaga afectare glandulară și suficient de întinsă pentru a cuprinde leziunea în totalitate; de obicei, lungimea liniară a leziunii AIS (distanța pe suprafața tisulară între marginile caudale și cefalice ale leziunii) nu depășește 15 mm, iar adâncimea de invazie a criptelor glandulare are o medie de 2,5 mm (maximum 4 mm)⁽¹³⁾.

Literatura americană de specialitate încurajează utilizarea conizației cu laser CO₂ de înaltă frecvență pentru obținerea unui fragment excelent atât ca eficiență, dar și pentru interpretarea anatomopatologică⁽¹³⁾; totuși, din cauza disponibilității reduse pe care această tehnică o are în țara noastră, atât conizația chirurgicală, cât și electrorezecția cu ansă diatermică (ERAD) - tehnica „top hat” (cu excizia secundară a regiunii din canalul endocervical) reprezintă două alternative larg accesibile practicienilor. În cazul ERAD însă, rata artefactelor termice care fac interpretarea anatomopatologică mult mai dificilă este mai ridicată și, totodată, studiile au arătat în unanimitate că pentru conizația chirurgicală procentul de obținere a fragmentelor cu margini negative este mai mare față de ERAD: 69% vs 50%⁽¹⁰⁾, 58,1% vs 45%⁽¹⁴⁾.

Atât diagnosticul histologic, cât și managementul AIS constituie în continuare un subiect de controversă în literatura de specialitate. Deși histerectomia totală este de primă intenție ca tratament definitiv pentru AIS^(9,15), o mare parte dintre pacientele diagnosticate cu această patologie sunt tinere (vârsta variind între 29 și 46 de ani, cu o medie de 35,8 ani)⁽¹³⁾ și doresc menținerea funcției reproductive, motiv pentru care terapia conservatoare este o alternativă acceptabilă, cu mențiunea că riscul de boală reziduală și necesitatea unei urmăriri post-terapie atente nu pot fi neglijate. De aceea, nu putem discuta momentan despre o variantă ideală de terapie în rândul pacientelor cu AIS.

Cea mai mare parte a studiilor clinice evaluează ca principal factor predictiv pentru boala reziduală după tratamentul conservator al AIS statusul marginilor piesei de rezecție; definim anatomopatologic marginile pozitive post-rezecție ca prezența AIS <1 mm față de marginea chirurgicală⁽¹⁰⁾. O analiză a lucrărilor publicate în intervalul 1984-2000 pe acest subiect arată că rata de recurență în cazul pacientelor care au beneficiat de conizație pentru AIS a fost de 8% (tabelul 1)⁽¹¹⁾.

Statusul marginilor de rezecție se corelează semnificativ statistic cu riscul de boală reziduală; astfel, pacientele la care marginile post-rezecție au fost pozitive au înregistrat o rată de recurență a AIS pe piesele de conizație/histerectomie ulterioare de 55-70%^(8,10,16,17). Pe de altă parte, marginile negative pentru AIS nu reprezintă o garanție a vindecării

lezionale⁽¹⁰⁾: între 0% și 13% din cazuri se asociază cu recurența AIS; Young et al. raportează în studiul lor că din 46 de paciente cu margini negative post-rezecție, 6 (13%) paciente au fost diagnosticate cu AIS rezidual, iar două paciente cu adenocarcinom pe parcursul perioadei de follow-up⁽¹⁰⁾; Salani et al. au obținut un procent mai redus de recurență (2,6%) și de adenocarcinom invaziv (0,1%)⁽¹⁷⁾. Studiul recent efectuat de Tierney et al. arată că valoarea predictivă negativă doar a statusului marginilor de rezecție nu este la fel de ridicată ca valoarea predictivă pozitivă, întrucât 20% din pacientele cu margini negative au dezvoltat boală reziduală și 2% cancer invaziv pe perioada urmării⁽¹²⁾; datele raportate de aceștia sunt în concordanță cu 18 studii care au analizat corelația dintre statusul marginilor post-rezecție și AIS rezidual (tabelul 2).

Studiile recente au încercat să descrie un model predictiv al bolii reziduale după tratamentul conservator pentru AIS care să includă, pe lângă statusul marginilor post-rezecție, și curetajul endocervical (ECC) efectuat la momentul conizației. Rezultatele obținute sunt încurajatoare (tabelul 3): Lea et al.

au arătat că ECC are atât o valoare predictivă pozitivă superioară (100% vs 47%, $p < 0,01$) și valoare predictivă negativă (94% vs 57%, $p < 0,01$) comparativ cu statusul marginilor post-rezecție⁽¹⁸⁾; studiul efectuat de Tierney et al. raportează rezultate similare: riscul de neoplazie glandulară a fost redus (14% risc de AIS, nici un caz de cancer invaziv) dacă nici marginile post-rezecție și nici ECC nu au fost pozitive, dar foarte înalt (94%) când ECC este pozitiv și respectiv 77% când ambele variabile sunt pozitive și 15% diagnosticate cu cancer invaziv în follow-up⁽¹²⁾.

Una dintre limitările pe care le prezintă studiile din literatura de specialitate pe această temă este caracterul retrospectiv al acestora, întrucât un model prospectiv este destul de dificil de realizat, dată fiind relativa raritate a acestei patologii. Un studiu prospectiv arată că din 35 de paciente tratate conservator pentru AIS, nici o pacientă nu a prezentat recurență, dar perioada de follow-up a fost de doar 12 luni⁽¹⁹⁾; pe de altă parte, Andersen și Nielsen au arătat în lucrarea lor că din cele 58 de paciente urmărite pe parcursul a 49 de luni, 4

Tabelul 1

Numărul de paciente tratate conservator prin conizație și numărul de paciente care au dezvoltat leziuni recurente (leziunile invazive redate între paranteze)⁽¹¹⁾

Primul autor și anul publicării	Nr. paciente tratate conservator	Nr. paciente cu recurențe lezionale
Öster 1984	4	0
Luesley 1987	6	1
Hopkins 1988	4	0
Andersen 1989	23	0
Nicklin 1991	9	2
Cullimore 1992	43	1
Muntz 1992	18	0
Poynor 1995	15	7 (2)
Im 1995	3	1
Widrich 1996	34	6 (1)
Wolf 1996	7	2 (1)
Denehy 1997	19	1 (1)
Houghton 1997	11	1
Maini 1998	32	3 (2)
Azodi 1999	12	2 (1)
Oster 2000	56	0
Total	296	27 (8)

Tabelul 2 Studii privind corelația dintre statusul marginilor post-rezecție și AIS rezidual/cancer⁽¹²⁾

Prim autor	Număr paciente	AIS rezidual/ marginii pozitive	Cancer/ marginii pozitive	AIS rezidual/ marginii negative	Cancer/ marginii negative
Ostor, 1984	9	4/6 (67%)	0/6 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Bertrand, 1987	5	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
Luesley, 1987	10	4/8 (50%)	0/8 (0%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
Hopkins, 1988	12	4/5 (80%)	0/5 (0%)	1/7 (14%)	0/7 (0%)
Andersen, 1989	4	2/4 (50%)	0/4 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nicklin, 1991	22	5/11 (45%)	0/11 (0%)	2/11 (18%)	0/11 (0%)
Muntz, 1992	22	7/10 (70%)	0/10 (0%)	1/12 (8%)	0/12 (0%)
Im, 1995	15	4/6 (67%)	0/6 (0%)	4/9 (44%)	0/9 (0%)
Poynor, 1995	18	3/8 (38%)	1/8 (13%)	4/10 (40%)	0/10 (0%)
Wolf, 1996	40	10/19 (53%)	0/19 (0%)	4/21 (19%)	3/21 (14%)
Denehy, 1997	17	7/10 (70%)	0/10 (0%)	2/7 (29%)	0/7 (0%)
Goldstein, 1998	61	8/18 (44%)	1/18 (6%)	13/43 (30%)	0/43 (0%)
Azodi, 1999	32	7/16 (44%)	2/16 (13%)	5/16 (31%)	0/16 (0%)
Shin, 2000	37	13/21 (62%)	0/21 (0%)	1/16 (6%)	0/16 (0%)
Bryson, 2004	11	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
Young, 2007	31	7/18 (39%)	3/18 (17%)	0/13 (0%)	1/13 (8%)
Van Hanegem, 2012	40	6/25 (24%)	0/25 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
Costales, 2013	65	2/13 (15%)	1/13 (8%)	6/52 (12%)	1/52 (2%)
Total	451	93/205 (45%)	8/205 (4%)	44/246 (18%)	5/246 (2%)

AIS, adenocarcinom in situ

paciente (6,9%) au fost depistate cu leziuni AIS recurente⁽²⁰⁾, rată similară celei obținute în cadrul studiilor retrospective.

Toate datele raportate până în prezent susțin în mod clar că, indiferent de metoda de conizație utilizată, atât marginile post-rezecție, cât și ECC efectuat la momentul exciziei cervicale sunt utile în predicția bolii reziduale post-terapie. Cu toate acestea, dat fiind faptul că nici unul dintre cei doi parametri nu poate să excludă cu certitudine o posibilă recurență lezională (mai ales că aceasta poate să apară și tardiv⁽²¹⁾), o preocupare majoră a clinicienilor în cazul optării pentru un management conservator al AIS este protocolul de follow-up post-terapie. Utilizarea citologiei cervicale ca metodă de detecție a leziunilor glandulare post-terapie conservatoare

pentru AIS nu este atât de eficientă ca în cazul leziunilor scuamoase, de aceea ea nu poate fi utilizată ca unică modalitate de screening. Costa et al. au arătat că singurul factor independent predictiv atât pentru recurența lezională, cât și pentru riscul de progresie spre cancer invaziv pe parcursul perioadei de follow-up este detectarea HPV de risc înalt⁽¹⁴⁾; astfel, utilizarea coteșării va crește siguranța screeningului pentru recurența lezională la pacientele tratate conservator.

Ghidurile ASCCP din 2006 recomandă ca urmărirea pacientelor tratate conservator pentru AIS să fie făcută pe termen lung, cu ajutorul citologiei cervicale, testării HPV, colposcopiei cu curetaj endocervical; luând în calcul că riscul de cancer invaziv rămâne de cinci ori mai ridicat în cazul

Tabelul 3 Studiile efectuate privind corelația între ECC și AIS rezidual⁽¹²⁾

Autor	n	AIS rezidual/ECC pozitiv	Cancer/ECC pozitiv	AIS rezidual/ECC negativ	Cancer/ECC negativ
Goldstein, 1998	48	6/6 (100%)	0/6 (0%)	10/42 (24%)	0/42 (0%)
Azodi, 1999	20	0/1 (0%)	0/1 (0%)	11/19 (58%)	0/19 (0%)
Lea, 2002	29	12/12 (100%)	0/12 (0%)	1/17 (6%)	0/17 (0%)
Total	97	18/19 (95%)	0/19 (0%)	22/78 (28%)	0/78 (0%)
Tierney 2014	69	14/18 (78%)	3/18 (17%)	11/51 (21%)	1/51 (2%)

AIS, adenocarcinom in situ; ECC, curetaj endocervical

pacientelor care au beneficiat de terapie conservatoare față de populația generală^(11,21) și că 12% dintre paciente au risc de recurență lezională și chiar de progresie spre boală invazivă la 36 de luni de la prima conizație⁽¹⁴⁾, urmărirea pacientelor ar trebui să se facă pe o perioadă de minimum 10 ani. La obținerea a patru rezultate complet negative (utilizând toate cele patru modalități de screening) efectuate la interval de 6 luni, spațierea examinărilor se poate face la un an, similar recomandărilor pentru urmărirea leziunilor CIN 2,3⁽⁹⁾. Nu există momentan recomandări cu privire la optarea pentru histerectomie totală la pacientele care nu își doresc menținerea funcției fertile, care sunt compliantă și la care nu se poate demonstra persistența AIS.

Concluzie

Pacientele care beneficiază de terapie conservatoare pentru AIS trebuie consiliate asupra importanței deose-

bite atât a complianței, a potențialelor riscuri de boală cervicală glandulară persistentă sau recurentă, în ciuda rezultatelor negative ale screeningului post-terapie, dar și a prognosticului obstetrical după conizații repetate. Statusului marginilor post-rezeceție li se poate adăuga ca factor de predicție pentru boala reziduală curetajul endocervical efectuat la momentul conizației, în scopul de a stabili o conduită terapeutică ulterioară adecvată, care să minimizeze riscul de dezvoltare a cancerului invaziv. Dacă fie marginile post-rezeceție, fie ECC sunt pozitive, este recomandată repetarea conizației pentru a determina extensia afectării, indiferent dacă pacienta dorește sau nu păstrarea funcției fertile; dacă ambele variabile sunt negative, este recomandată histerectomia totală și, respectiv, protocolul de follow-up la fiecare 6 luni pentru pacientele care optează pentru tratament conservator. ■

Bibliografie

- Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44.
- Wright VC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: identification and current management approaches. *Salud Publica Mex* 2003;45(suppl 3):S417-29.
- Chan PG, Sung HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol* 2003;102:765-73.
- Colgan TJ, Lickrish GM. The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with or without associated dysplasia. *Gynecol Oncol* 1990;36:246-9.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- Ruba S, Schoolland M, Allpress S, Sterrett G. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102:280-7.
- Schoolland M, Segal A, Allpress S, Miranda A, Frost FA, Sterrett GF. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Sensitivity of detection by cervical smear. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003;96:330-7.
- Muntz HG, Bell DA, Lage JM, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992;80:935-9.
- Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; For the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-5.
- Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:195.e1-195.e8.
- Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG* 2001;108:1184-9.
- Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:366.e1-5.
- Wright VC, Dubue-Lissoir J, Ehlen T, et al. Guidelines on adenocarcinoma in situ of the cervix: clinical features and review of management. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1999;21:699-706.
- Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 99. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-44.
- Wolf J, Levenback C, Malpica A, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996;88:82-6.
- Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):182.e1-5.
- Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129-32.
- Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN): a preliminary report. *BJOG* 1992;99:314-8.
- Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol* 2002;86:365-9.
- Hwang DM, Lickrish GM, Chapman W, Colgan TJ. Long-term surveillance is required for all women treated for cervical adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8(2):125-31.