

M. Cusidó¹
J. Xercavins²
M. Álvarez¹
A. Sas¹
L. López-Marín¹
P. J. Grases¹
S. Dexeus¹

¹Institut Universitari Dexeus.

²Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron
Barcelona

Correspondencia:

Dra. M.^a Teresa Cusidó Gimferrer
Institut Universitari Dexeus
Pg. Bonanova, 67
08017 Barcelona
E-mail: maicus@iudexeus.uab.es

Fecha de recepción: 27/6/00

Aceptado para publicación: 14/9/00

Adenocarcinoma *in situ* de cérvix

443

In situ adenocarcinoma of the cervix

Cusidó M, Xercavins J, Álvarez M, Sas A, López-Marín L, Grases PJ, Dexeus S. Adenocarcinoma *in situ* de cérvix. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:443-449.

RESUMEN

Objetivo: Considerar las indicaciones del tratamiento conservador en el adenocarcinoma *in situ* cervical (AIS).

Material y métodos: Mediante la serie conjunta del Institut Universitari Dexeus y Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron se valoran retrospectivamente (1989-1998) una serie de 51 adenocarcinomas cervicales (incluyendo 11 AIS). Seguimiento medio: 30,5 meses.

Resultados: Correlación con CIN en 55% AIS. La correlación citológica con adenocarcinoma fue alta (59,3%), pero sólo de 3,7% con AIS. Inicialmente el 72% (ocho) de los casos fueron tratados mediante conización. De ellos, el 25% presentan margen afecto (todos tratados mediante asa). Pese al margen libre se realizó histerectomía en cinco pacientes. De las tres pacientes con tratamiento conservador, una quedó gestante (embarazo normal a término). Se detectó una recidiva (VAIN III), pero tratada de primera intención mediante histerectomía.

Conclusiones: La conización es una opción a plantear en pacientes con deseo genésico y que acepten un riesgo de enfermedad residual del 8%.

PALABRAS CLAVE

Adenocarcinoma *in situ* cervical; Conización; Tratamiento conservador.

ABSTRACT

Objective: Assessment to conservative treatment of cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS).

Material and methods: 51 cases of cervical adenocarcinoma have been studied in a retrospective way (including 11 AIS) as a result of joining a couple of series from Institut Universitari Dexeus and Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (1989-1998). The mean follow up is 30.5 months.

Results: Correlation with CIN was 55%. The cytological correlation with adenocarcinoma was high (59.3%) but only 3.7% with AIS. Conization

444 *was the first treatment performed in 8 cases (72%). Among these, 25% had affected margin (all treated using loop). In spite of free margin, hysterectomy was performed in 5 patients. One full term pregnancy was achieved after conservative treatment. Only one recurrence was detected as VAIN III, but in a case initially treated through hysterectomy.*

Conclusions: *Conization is an option to consider in young patients with genesic desire and that accept 8% risk of residual adenocarcinoma.*

KEY WORDS

Cervical adenocarcinoma in situ; Conization; Conservative treatment.

INTRODUCCIÓN

Las primeras referencias sobre lesiones endocervicales las debemos a Hauser (1884). Posteriormente, Meyer (1930) se refirió nuevamente al adenocarcinoma como tal, pero no es hasta 1952 cuando Helder describió la posible «transición entre glándulas con atipias y adenocarcinoma endocervical». Un año después, Friedell y McKay⁽¹⁾ publicaron dos casos de «adenocarcinoma endocervical *in situ*».

El carcinoma escamoso comprende aproximadamente el 90% de los cánceres cervicales y el adenocarcinoma el 10% restante. En líneas generales se observa una disminución en la incidencia del carcinoma escamoso de cérvix y un aumento del adenocarcinoma, hecho que puede referenciarse en diferentes series^(2,3) (tabla 1).

Las dificultades para diagnosticar el adenocarcinoma son mayores que para el carcinoma escamoso dada su variedad de presentaciones y la posibilidad

de confusión con alteraciones glandulares no neoplásicas. El adenocarcinoma *in situ* (AIS) se describió en 1953 por Friedell⁽¹⁾, pero hasta unos años más tarde no fue aceptado como una entidad patológica diferente^(4,5). Se han utilizado diferentes términos para describir los cambios atípicos del epitelio columnar como atipia glandular⁽⁶⁾, atipia glandular cervical^(7,8), displasia endocervical^(9,10) y displasia glandular endocervical⁽¹¹⁾. No existen criterios universales aceptados para el diagnóstico y el grado, lo cual confiere una mayor dificultad diagnóstica. El sistema Bethesda se creó con la intención de dar una uniformidad de criterios. Además, la evolución biológica del AIS no está clara y en algunos casos se admite la dificultad para distinguir entre un AIS y un carcinoma microinvasivo.

Se considera un tumor más agresivo que el carcinoma escamoso, pero posiblemente el problema radique en la dificultad que comporta para el diagnóstico. Normalmente se origina en el canal endocervical y tiene un crecimiento endofítico, lo que dificulta un diagnóstico precoz⁽¹²⁾.

El interés del AIS radica en la posibilidad de mejorar el *screening* y por tanto el diagnóstico y en las posibilidades terapéuticas actuales que incluyen el tratamiento conservador. Presentamos nuestra casuística, y puesto que la incidencia del AIS es baja, hemos unido la serie de AIS del Institut Universitari Dexeus y el Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo comprendido entre 1989-1998, hallándose 51 casos de adenocarcinoma de cérvix, de los cuales 11 casos eran AIS. La edad media de las pacientes era de 44,1 años (rango: 29-93) para el grupo de adenocarcinoma y de 40,7 años (rango: 29-57) para el grupo de AIS, sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos.

El seguimiento medio ha sido de 30,5 meses.

RESULTADOS

Se han hallado 11 casos de AIS entre 51 casos de adenocarcinoma, lo que representa un 21,5% del total de adenocarcinomas. En un 55% de los casos existía una correlación con CIN y no se demostró relación alguna ni con el consumo de tabaco ni con el uso de anticonceptivos orales.

Tabla 1 NCT's surveillance, epidemiology and end results 1973-1995

Período	Cáncer escamoso	Adenocarcinoma
1973-1977	5.680 (89,0%)	702 (11,06%)
1978-1982	5.058 (85,8%)	768 (13,2%)
1983-1987	4.746 (83,9%)	909 (16,1%)
1988-1992	5.799 (79,8%)	1.465 (20,2%)
1993-1995	1.773 (76,7%)	525 (23,3%)
Total	23.016 (84%)	4.369 (16%)

Cuando revisamos los casos donde la citología daba como diagnóstico adenocarcinoma (27 casos), se observó que en un 63% de los casos existía una correcta correlación (59,3% correspondía con adenocarcinoma de cérvix y el 3,7% con AIS). El resto de los diagnósticos citológicos fueron: endocervicitis (7,4%), hiperplasia endocervical (18,5%), hiperplasia endometrial (3,7%) y adenocarcinoma de endometrio (7,4%).

Sobre 11 casos de AIS se realizó como tratamiento inicial una conización en ocho de ellos, lo cual representa el 72% de las pacientes, histerectomía en dos casos (18%) y una paciente realizó una conización en otro centro de la cual no existe seguimiento y por tanto se ha considerado como perdida.

En los dos casos de histerectomía, la anatomía patológica confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma *in situ*. De las ocho pacientes a las que se les realizó una conización, el 75% de ellas presentaban márgenes libres de enfermedad, habiéndose realizado la conización en el 50% de los casos con asa diatérmica y en el otro 50% de los casos con láser. El 25% de las conizaciones presentaba márgenes afectos, habiéndose realizado la conización en estos casos mediante asa diatérmica. Cuando los márgenes se hallaban afectos se efectuó reconización, sin encontrarse enfermedad residual en la pieza.

A pesar de tener los márgenes libres de enfermedad se realizó histerectomía postconización a cinco de las ocho pacientes (62%) y se decidió controlar a las otras tres, puesto que se trataban de pacientes jóvenes con deseo genésico. El estudio anatomopatológico de la pieza de histerectomía no mostró enfermedad residual en ninguno de los casos.

El seguimiento medio fue de 30,5 meses. Se ha detectado una recidiva en forma de VAIN III en una paciente a la que se le había realizado histerectomía como primer tratamiento y presentaba concomitantemente un CIN III. De las pacientes con tratamiento conservador, una de ellas quedó gestante con un embarazo normal a término. Durante dicho embarazo se efectuó un cerclaje cervical preventivo.

DISCUSIÓN

La incidencia del adenocarcinoma de cérvix está aumentando, así como el de sus lesiones precursoras, es decir, el adenocarcinoma *in situ*. El incre-

mento se considera potencialmente atribuible al aumento de la infección por el virus del papiloma humano tipo 18⁽¹²⁾.

Existe una gran cantidad de mujeres en edad reproductiva, siendo la media de edad para el AIS de 34-38 años según diferentes series^(13,14). Recientemente, Plaxe⁽²⁾ halló una diferencia de 13 años de media entre las pacientes afectas de un AIS con relación a las afectas de un adenocarcinoma invasor, presentándose el AIS en mujeres más jóvenes.

Aunque se ha intentado relacionar el uso de anticonceptivos orales con el adenocarcinoma, no todos los autores están de acuerdo. En la serie de Widrich⁽¹⁴⁾, a pesar de que el 66% de las pacientes habían tomado anticonceptivos, sólo un 5% lo había hecho por un tiempo superior a 10 años. En cuanto a la relación con la neoplasia cervical intraepitelial (CIN), ésta oscila entre el 25-65%⁽¹³⁾. Nuestra serie se sitúa en estas frecuencias con un 55% de los casos.

Citológicamente el adenocarcinoma se traduce por un aumento de celularidad glandular que forma grupos densos, superpuestos, con marcada hipertrofia nuclear, y en la que destacan nucléolos prominentes. Los citoplasmas suelen ser laxos y amplios en los de tipo mucoso, siendo menores en los adenocarcinomas de tipo endometriode. En la mayoría de los casos se observa diátesis tumoral y células glandulares aisladas con atipia. El adenocarcinoma *in situ* (AIS) es aquel que no ha sobrepasado la membrana basal, ni en el epitelio de superficie ni en las glándulas. Algunos autores^(5,15) señalan la posibilidad del diagnóstico citológico del AIS endocervical y establecen criterios diferenciales con el adenocarcinoma invasor. A pesar de la posibilidad del diagnóstico citológico del AIS, éste sigue siendo un punto controvertido, sobre todo en lo referente al *screening*. No queda clara además la eficacia de la citología en la detección del AIS ni el papel que juega en el control de las recurrencias^(6,16-18).

Tampoco existe un consenso claro sobre cuáles son los criterios colposcópicos característicos del adenocarcinoma^(6,16). Se debe tener en cuenta, además, que únicamente el 50% de los adenocarcinomas se están sospechando como tales en la citología. El 50% restante se confunden con lesiones escamosas⁽¹⁹⁾. En la serie de Widrich⁽¹⁴⁾ sobre 46 pacientes con AIS, en 41 de ellas existía una citología anormal, pero sólo en 19 el diagnóstico citológico indicaba una lesión glandular, siendo las 26 restan-

446 tes orientadas hacia una anomalía a nivel de las células escamosas⁽¹²⁾. Lee⁽²⁰⁾ en una revisión de 34 pacientes con AIS cita una sensibilidad del 55-72%. En nuestra serie existía una correcta correlación citológica en un 63% de los casos (59,3% con adenocarcinoma de cérvix y un 3,7% con AIS). El resto de los casos correspondían a lesiones glandulares.

El diagnóstico de AIS no está exento de dificultades. Ante una citología anormal, o muy especialmente ante el diagnóstico de AGUS (células glandulares de significado indeterminado), se impone la búsqueda del origen de dichas células. En nuestro material el 50% de los diagnósticos AGUS correspondían a lesiones atípicas o carcinomatosas glandulares.

La propedeútica diagnóstica exigirá la realización de una colposcopia; si ésta es decisoria (límite escamocolumnar totalmente visible) y no aparece lesión alguna deberá sospecharse la posibilidad de un origen endocervical. A pesar de que el estudio del conducto endocervical debería formar parte de la exploración rutinaria, aquél no se realiza en la mayoría de los países europeos en un primer nivel de exploración, aunque algunos autores recomiendan su uso rutinario⁽²¹⁾. El LEC (legrado endocervical) posee una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diagnosticar neoplasia intracervical (CIN) de alto grado de: 84, 97, 95 y 90%, respectivamente, pero la sensibilidad para detectar invasión es sólo del 22%⁽²¹⁾. Por este motivo se recomendaría la realización de un cono biopsia cuando se ha diagnosticado un CIN, especialmente de alto grado⁽²²⁾. El punto crítico más importante para el LEC es la tasa de falsos negativos. Éstos son debidos a la falta de visualización al tomar la biopsia⁽²¹⁾. Actualmente con la incorporación del microcolpohisteroscopia⁽²²⁾ (MCH) podemos apurar más el estudio ectocervical y al mismo tiempo realizar un estudio endocervical directo que nos permitirá dirigir las biopsias. La ventaja que nos aporta la técnica es una menor agresividad con respecto al cono biopsia, lo que hace que actualmente éste sea el método que estamos utilizando de rutina en nuestro centro. Existen criterios de selección de pacientes candidatas a MCH (tabla 2).

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda la realización de un cono biopsia en situaciones específicas⁽²³⁾ (tabla 3). Debiche et al⁽²⁴⁾, con una serie de 431 cono-biopsia

Tabla 2 Indicaciones de MCH

- Alteraciones citológicas en la triple toma (HPV, CIN, compatible con carcinoma, discordancia citohistológica).
- Alteraciones citológicas con hiperplasia de células endocervicales o adenocarcinoma.
- Hemorragias.
- Leucorreas persistentes sin etiología demostrable.
- Alteraciones morfológicas del cérvix.
- Pacientes con varios factores de riesgo.

realizados por CIN2 o CIN3, hallan asociación con lesiones endocervicales como hiperplasia microglandular, metaplasia tubal, hiperplasia mesonefrica, adenocarcinoma *in situ*, tunnel clusters y endometrio ectópico. Este hecho nos debe hacer reconsiderar la necesidad de realizar estudio endocervical en todos los casos, independientemente de que se demuestre una lesión ectocervical que requiera tratamiento. Yandell⁽²⁵⁾ realizó 371 cono biopsia a dos grupos de pacientes con colposcopia inadecuada: 1) 309 pacientes con citología sugestiva de CIN 3 o más, biopsia cervical de CIN 3 o más o LEC positivo, y 2) 62 pacientes con citología sugestiva de CIN 2 o menos, biopsia dirigida sugestiva de CIN 2 o menos o LEC negativo. En el grupo 1 el cono biopsia mostró un 5,5% de carcinomas microinvasivos y un 4,5% de carcinomas francamente invasivos, a diferencia del grupo 2 en el que no había ningún carcinoma. Estos resultados indican que con un examen colposcópico correcto, citología y biopsia dirigida y LEC se obviaría tener que exponer a las pacientes con enfermedad mínima (CIN2 o menos) a los riesgos de un conobiopsia⁽²⁵⁾. Killackey⁽²⁶⁾, en un estudio sobre 460 pacientes, halló correlación entre LEC+ e invasión en el cono. Moseley halla correlación entre LEC+ y posterior invasión en el cono en un 4% de los casos. Yandell halla un 9,7% de microinvasión y un 4,3% de invasión franca.

Tabla 3 Criterios para la realización de un cono biopsia (ACOG)

- Lesión intraepitelial o invasiva presente en el LEC.
- Citología anormal con colposcopia normal.
- Cuando la zona de transformación no es totalmente visible.
- Carcinoma microinvasivo detectado por biopsia.
- Cuando se detecta epitelio glandular atípico por citología o por biopsia.

Actualmente el manejo del adenocarcinoma *in situ* continúa siendo un punto controvertido, aunque cada vez más la mayoría de los autores contemplan la opción conservadora como una alternativa adecuada al tratamiento. Se debe tener en cuenta que un alto porcentaje de las pacientes afectas de un AIS van a estar en edad reproductiva, hecho que obliga a plantearse dicha opción.

Hasta hace poco tiempo el tratamiento recomendado para el AIS tras la realización de un cono diagnóstico, y si los márgenes estaban libres de enfermedad, era completar el tratamiento con una histerectomía extrafascial. Éste sería un tratamiento seguro, ya que no se ha encontrado ningún carcinoma invasor en la pieza quirúrgica tras un cono con márgenes libres de enfermedad^(4,6,14,19,27-33). Pero si se analizan las diferentes series tal como hace Muntz en su metanálisis se observa que con márgenes libres de enfermedad el riesgo de que quede adenocarcinoma *in situ* residual es del 17%^(19,27,29,33). Pero en este metanálisis se incluyen dos pequeñas series con una tasa de enfermedad residual anormal del 44%⁽³³⁾ y del 40%⁽²⁹⁾, respectivamente. Si se excluyen estas dos series del análisis se puede observar cómo la tasa de enfermedad residual con márgenes negativos es sólo del 8%⁽¹⁹⁾. Azodi⁽³⁴⁾ en una serie de 40 pacientes con AIS halla una tasa de enfermedad residual del 44%, siendo ésta del 31% con márgenes libres de enfermedad y del 56% con márgenes afectos.

Cuando los márgenes de la conización se hallan afectos debe considerarse siempre la realización de una segunda cirugía para completar el tratamiento, ya que el 40-64% de las pacientes de este grupo van a presentar recurrencias con la conización como único tratamiento⁽¹⁴⁾. En nuestra serie la tasa de enfermedad residual ha sido del 0%, pero posiblemente este hecho es debido al reducido número de casos de nuestra serie.

No debe olvidarse que estas lesiones pueden ser multifocales⁽²⁷⁾. Otros autores como Muntz⁽¹⁹⁾ o Denehy⁽¹³⁾ consideran que el AIS habitualmente está localizado en la zona de transformación con afectación del canal endocervical. En la serie de Ostor et al⁽²⁹⁾, el 27% de las lesiones eran multifocales. Widrich⁽¹⁴⁾ presenta una tasa de márgenes positivos con tratamiento conservador del 40%. Esto indica la dificultad del manejo del AIS, ya que su extensión es variable y no se puede estimar por colposcopia u otras técnicas.

Denehy⁽¹³⁾, en su serie de 57 adenocarcinomas *in situ* (64% con lesiones mixtas: adenocarcinoma *in situ* + displasia escamosa) tiene un 43% de márgenes afectos y el 80% de estas pacientes tenían AIS residual en la pieza de histerectomía. De las siete pacientes con márgenes libres, dos tenían AIS residual. Por este motivo considera que el tratamiento conservador debe realizarse con mucha cautela.

Contrariamente a Muntz⁽¹⁹⁾, otros autores sugieren que si la paciente tiene un gran interés en conservar su fertilidad, un cono biopsia con márgenes libres de enfermedad y un seguimiento muy estricto podrían ser suficientes^(5,14). En estos casos debe ofrecerse la alternativa de la histerectomía. Cullimore et al⁽⁵⁾, en una serie de 43 pacientes con márgenes libres en el cono biopsia utilizó éste como único tratamiento, considerándolo un método seguro y eficaz. En un estudio realizado por Widrich sobre 46 pacientes con AIS donde comparaba el tratamiento con histerectomía simple *versus* conización observó que, cuando la conización se realizaba con bisturí frío los márgenes eran positivos en el 33% de los casos y con el asa diatérmica en un 50%. Además sobre 24 pacientes tratadas de manera conservadora y con márgenes negativos el 8,3% de las mismas presentaban recurrencias. Si el tratamiento era con bisturí frío, las recurrencias eran del 6% y con asa diatérmica del 29%. Así, Widrich⁽¹⁴⁾ considera que el asa diatérmica no sería una técnica adecuada para el tratamiento del AIS, y cuando se sospecha lesión glandular debería realizarse un cono con bisturí frío^(13,19). Azodi⁽³⁴⁾ confirma también la mayor tasa de márgenes afectos cuando la conización se realiza con asa diatérmica, siendo ésta del 75%, a diferencia de un 24% cuando realiza una conización fría. El 50% de nuestros casos con márgenes positivos habían sido tratados mediante asa diatérmica, motivo por el cual creemos que no se trata de la técnica de elección en los AIS. Consideramos que la conización con láser o con asa diatérmica, pero calibrando el tamaño del cono mediante estudio del endocérvix con MCH, constituye el método de elección.

En conclusión, las recomendaciones actuales para el tratamiento serían:

- Para aquellas mujeres con deseo genésico y que acepten un riesgo de lesión residual del 8%, la conización sería el tratamiento de elección. Si los márgenes del cono están libres, se realizará un seguimiento muy estricto cada 3 me-

ses el primer año con colposcopia y citología y posteriormente anual. Si los márgenes del cono están afectados debe realizarse una segunda cirugía, que inicialmente debe ser una reconización. Según los márgenes de la reconización estén libres o afectados se recomendarán contro-

les periódicos o una histerectomía, respectivamente.

— Para aquellas mujeres que tengan sus deseos genésicos completos o que no acepten el riesgo de enfermedad residual el tratamiento de elección será la histerectomía.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Friedell GH, MacKay DG. Adenocarcinoma *in situ* of the endocervix. *Cancer* 1953;6:887-97.
- 2 Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the pre-clinical phase of cervical adenocarcinoma suggest that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol* 1999;75:55-61.
- 3 NCI's surveillance, epidemiology and end results 1973-1995.
- 4 Qizilbash AH. *In situ* and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinical, cytologic and histologic study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 1975;64:155-70.
- 5 Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, et al. A case of glandular intraepithelial neoplasia involving the cervix and vagina. *Gynecol Oncol* 1989; 34:249-52.
- 6 Luesley, DM, Jordan JA, et al. A retrospective review of adenocarcinoma *in situ* and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:699-703.
- 7 Brown JLR, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a pre-malignant lesion? *J Clin Pathol* 1986;39:22-8.
- 8 Hitchcock A, Johnson J, et al. A retrospective study into the occurrence of cervical glandular atypia in cone biopsy specimens from 1977-1978 with clinical follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:164-8.
- 9 Bousfield L, Pacey NF, et al. Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma *in situ* of the cervix and related lesions. *Acta Cytol* 1980;24:283-96.
- 10 Laverty CR, Farnsworth A, et al. The reliability of cytological prediction of cervical adenocarcinoma *in situ*. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1988;28:307-12.
- 11 Jaworski RC. Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma *in situ*, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. *Semin Diag Pathol* 1990;7:190-204.
- 12 Johnson C. Cervical adenocarcinoma *in situ*: a persistent clinical dilemma. *Lancet* 1997;350:1337-8.
- 13 Denehy TR, Gregori CA, et al. Endocervical curettage, cone margins and residual adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90:1-6.
- 14 Widrich T, Kennedy AW, et al. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996; 61:304-8.
- 15 De May RM. The art of science of cytopathology. Chicago: ASCP Press; 1996.
- 16 Anderson EA, Arffmann E. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a clinicopathological study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:1-7.
- 17 Krumis I, Young Q, et al. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1977;21:3320-9.
- 18 Ayer B, Pacey F, et al. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma *in situ* of the cervix and related lesions. I. Adenocarcinoma *in situ*. *Acta Cytol* 1987;31:397-411.
- 19 Muntz HG. Can cervical adenocarcinoma *in situ* be safely managed by conization alone? *Gynecol Oncol* 1996;61:301-3.
- 20 Lee KR. Adenocarcinoma *in situ* with a small cell (endometrioid) pattern in cervical smears: a test of the distinction from benign mimics using specific criteria. *Cancer* 1999;87:254-8.
- 21 Baldauf JJ, Ritter J. Diagnostic of endocervical curettage during colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 1996;64:101-4.
- 22 Dexeus S, Ubeda A. Microcolpohisteroscopia. Neoplasia cervical intraepitelial. R. Comino Delgado, 1996 (Arke 1445L).
- 23 Dreyfus M. ACOG Technical Bulletin. Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. Washington, DC; 1994; N.º 81, Oct.
- 24 Chadli-Debbiche A, Philippe E, et al. Non invasive lesions of the cervical glands. A propos of a study of 431 conization specimens. *Arch Anat Cytol Pathol* 1997;45:5-12.
- 25 Yandell RB, Hannigan EV, Dinh TV, et al. Avoiding conization for inadequate colposcopy. *J Reprod Med* 1996;41:135-9.
- 26 Killackey MA, Jones WB, et al. Diagnostic conization of the cervix. Review of 460 consecutive cases. *Obstet Gynecol* 1986; 76:766-70.
- 27 Weisbrot I, Stabinsky C, Davis AM. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Cancer* 1972;29:1179-87.
- 28 Bertrand M, Lickrish GM, et al. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma *in situ*: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:21-5.
- 29 Östör A, Rome R, Quinn M. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 1997;89:88-93.
- 30 Nicklim JL, Wright RG, et al. A clinicopathological study of

- adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:179-90.
- 31 Hopkins MP, Roberts JA, et al. Cervical adenocarcinoma *in situ*. *Obstet Gynecol* 1988;71:842-4.
- 32 Poyner EA, Barakat RR, et al. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:158-64.
- 33 Im DD, Dusbe IR, Rosenshen NG. Adequacy of colonization margins in adenocarcinoma *in situ* of the cervix as a predictor of residual disease. *Gynecol Oncol* 1995;59:179-82.
- 34 Azodi M, Chambers SK, et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-53.
- 35 Jou P, Lamagni D, Puig-Tintorè L, Tornè A, Iglesias X. El adenocarcinoma *in situ* de cèrvix. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:69-74.
- 36 Krivak TC, Retherford B, Voskuil S, Rose GS, Alagoz T. Recurrent invasive adenocarcinoma after hysterectomy for cervical adenocarcinoma *in situ*. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):334-5.
- 37 Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2000;13(3):261-74.
- 38 Kuohung W, Shapter AP, Silverman ML, McLellan R. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Obstet Gynecol* 2000;95(4 suppl 1):S50.
- 39 Ostor AG. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):29-38.