

Particularização do adenocarcinoma do colo frente ao conhecimento atual

Particularization of cervix adenocarcinoma according to current knowledge

Júlio César Teixeira¹
Newton Sérgio de Carvalho²
Sérgio Carlos Barros Esteves²
Luiz Carlos Zeferino²

Palavras-chave

Colo do útero
Adenocarcinoma
Epidemiologia
Diagnóstico
Terapêutica

Keywords

Cervix uteri
Adenocarcinoma
Epidemiology
Diagnosis
Therapeutics

Resumo

O adenocarcinoma do colo uterino (AC) está ficando cada vez mais frequente, passando, nas últimas décadas, de 15 para até 25% do total, tendendo a ocorrer mais em jovens, com uma evolução mais rápida. O rastreamento citológico é menos eficiente na detecção de alterações glandulares, devido à sua menor frequência e falta de padronização citopatológicas. A associação de testes de papilomavírus humano (HPV) acrescida de marcadores como p16 e Ki-67, poderá melhorar a sua detecção. Falta especificidade nas imagens colposcópicas e a investigação endocervical não está padronizada. O adenocarcinoma *in situ* (AIS) é de difícil diagnóstico, e é comum o AC ser detectado em estádios mais avançados. Mas uma vez tratado e controlado, este ainda apresenta um maior risco de metástases, quando comparado aos carcinomas escamosos no mesmo estágio. Não existe, até o momento, uma definição de tratamento de acordo com o tipo histológico. Nestes casos, estudos recentes começam a mostrar um potencial benefício da adição de quimioterapia com taxano antes e após o tratamento convencional do AC. Frente às dificuldades no manejo da neoplasia glandular cervical, há uma perspectiva de impacto positivo na diminuição dos AIS e AC decorrente da vacinação contra HPV de meninas e mulheres jovens, que necessitarão de novas estratégias de rastreamento.

Abstract

The cervix adenocarcinoma (AC) is becoming more frequent, rising in recent decades from 15 to 25% of the total, tending to occur in younger and have a faster evolution. The cytological screening is less efficient in detecting glandular changes due to low frequency and lack of cytopathological standardization. The association of human papillomavirus (HPV) testing plus biomarkers as p16 and Ki-67 may improve the detection. There is a lack of the specificity in colposcopic images and the endocervical samples studies are not standardized. The adenocarcinoma *in situ* (AIS) is difficult to diagnose, and the AC is often detected in advanced stages. Once treated and controlled, the AC has a higher risk of metastases when compared to squamous carcinomas at the same stage. There is not yet a definition of treatment according to the histologic type. Recent studies have begun to show a potential benefit of the addition of taxane based chemotherapy to conventional treatment for AC. Faced with difficulties in the management of cervical glandular neoplasia, there is the perspective of positive impact in the reduction of AIS and AC resulting from HPV vaccination of girls and young women, that with lesser risks, they will require new screening algorithms.

¹Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Júlio César Teixeira – Área de Oncologia, Hospital da Mulher – Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária – CEP: 13083-881 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: juliotex@uol.com.br

Conflito de interesse: não há.

Introdução

O adenocarcinoma do colo do útero (AC) tem sido observado com mais frequência devido à progressiva diminuição do carcinoma de células escamosas (CEC), decorrente do efeito dos programas de rastreamento, somado ao aumento de risco associado com uso de medicamentos hormonais e obesidade, fatores mais prevalentes na população nas últimas décadas¹⁻³ (B). Assim, em países onde os programas de rastreamento estão bem estabelecidos, a proporção de AC nas últimas décadas aumentou, passando de 15 para cerca de 25% do total de casos e, caracteristicamente, tendendo a ocorrer em mulheres mais jovens e com evolução mais rápida^{1,2} (B).

Por outro lado, há uma menor eficiência do rastreamento citológico em detectar alterações no epitélio glandular, geralmente localizadas mais internamente, na região endocervical, onde os meios de coleta de amostras podem não alcançar, e ainda por existir mais dificuldades técnicas em classificar as alterações citológicas associadas com as lesões glandulares⁴. De forma semelhante, as imagens colposcópicas relacionadas, quando presentes, se apresentam com menor acurácia no diagnóstico, sobretudo pela falta de especificidade das imagens⁵.

A lesão precursora definida é o adenocarcinoma *in situ* (AIS), geralmente situado na mucosa do canal endocervical, envolvendo as criptas, onde há um epitélio glandular composto por uma camada de células. Além de maior dificuldade no diagnóstico, o quadro propicia um menor tempo para progressão, com risco de invasão mais precoce, justificando o panorama atual de detecção em estádios mais avançados do AC, quando comparados ao CEC⁶⁻⁹ (B). Caracteristicamente, o AC possui um padrão de crescimento infiltrativo para o estroma, fazendo com que o colo fique em forma de barril, às vezes volumoso, sem se associar com infiltração parametrial, mas apresentando comportamento evolutivo de CEC loco-regionalmente avançado (estádio IIIB).

Apesar destas características particulares do AC, não são uniformes os resultados com relação ao diagnóstico e tratamento provenientes dos poucos estudos direcionados a este tipo histológico. Embora estudos metodologicamente bem planejados comecem a ter resultados publicados mais recentemente, o que propicia uma mudança no panorama atual, até o momento não se verifica uma orientação definida de diferenciação de tratamento de acordo com o tipo histológico para o câncer cervicouterino. O propósito desta revisão foi entender melhor o AC, sua epidemiologia atual e o seu padrão de evolução, características relacionadas à dificuldade no diagnóstico e as perspectivas de novas modalidades de prevenção, detecção e tratamento que poderão ter impacto na realidade atual e auxiliar na particularização dos casos de AC.

Metodologia

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 1998 a 2012, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “adenocarcinoma” ou “adenosquamous” e “cervix”, e “screening”, “diagnosis”, “prognosis”, ou “treatment”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Nessa consulta, foram encontrados 809 artigos, dos quais foram selecionados 51 trabalhos potencialmente relevantes, ou seja, com número significativo de casos de tumores de colo de origem glandular e tipo de desenho de estudo, cujos títulos e resumos encontrados foram examinados. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigaram pacientes com suspeita ou diagnóstico de lesões precursoras e câncer de origem glandular do colo com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento.

Discussão

Inicialmente, as principais informações foram didaticamente agrupadas e estão resumidas em quatro pontos, a seguir:

Epidemiologia e influência do tipo histológico no prognóstico do câncer cervicouterino

Recentemente, Galic et al.¹ (B) reportaram uma análise com a maior série de AC na literatura, utilizando um banco de dados de vigilância epidemiológica, para registro de tumor do Instituto Nacional do Câncer Americano (*National Cancer Institute*, EUA) referente a registro populacional com dados oriundos de 17 locais diferentes, o que significou cerca de 26% da população dos Estados Unidos. Os autores estudaram os dados de mulheres com diagnóstico de câncer cervicouterino de 1988 a 2005 em estádios IB a IVB, ou seja, excluindo os microinvasores (estádio IA). O estágio da doença foi definido para cada paciente com base na informação do banco de dados e segundo os critérios da *American Joint Cancer Commission* e estadiamento da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Para a análise dos dados, o período avaliado de 18 anos foi dividido em 3, com diagnósticos realizados em 1988–1993, 1994–1999 e 2000–2005, e as mulheres foram agrupadas de acordo com o estágio da doença, em estádios

iniciais (IB-IIA) ou avançados (IIB-IVA) e de acordo com o tipo histológico: CEC, AC e adeno-escamoso (AE). A análise realizada incluiu várias associações. Um dos principais resultados encontrado foi o crescimento próximo de 1,5% observado para diagnósticos de câncer de origem glandular (AC+AE), e mantido nos períodos analisados (Figura 1). Também foi observado que as mulheres com AC eram mais jovens, da raça branca e casadas, em relação ao CEC ($p < 0,0001$). As mulheres com AC, em estádios iniciais (IB-IIA), tiveram 39% a mais de probabilidade de morrer que as mulheres com CEC no mesmo estágio. Isto se manteve para os estádios avançados (IIB-IVA), onde a probabilidade foi 21% maior de morte por AC que por CEC. Resultados semelhantes foram reportados em 2007 por Vinh-Hung et al.² (B), analisando casos do período de 1973 a 2002. Parte do prognóstico relacionado ao AC está vinculada ao maior volume tumoral por volta do diagnóstico. Tanto para o AC, quanto para a maior parte dos casos irressecáveis de câncer cervicouterino, há uma limitação na definição do volume tumoral, pois a avaliação para detecção da infiltração de estruturas vizinhas, como os paramétrios, parede pélvica, bexiga ou reto, é iminentemente clínica e propicia apenas uma medida indireta¹⁰ (B). A disponibilidade de exames de imagem, como a ressonância magnética e a *positron emission tomography/computed tomography* (PET/CT), pode auxiliar na definição do volume tumoral e sua localização, além de propiciar melhor planejamento da radioterapia e avaliação objetiva da resposta terapêutica¹¹ (A). Assim, as características do AC e alguns resultados recentes apontam um aumento do número de casos diagnosticados e que, o fato de ser tipo histológico AC, por si só, já estaria relacionado com um pior prognóstico, confirmando as informações prévias oriundas de vários estudos retrospectivos, o que reforçaria a necessidade de avaliações de novas abordagens terapêuticas para estes casos.

Deteção da lesão precursora do adenocarcinoma cervicouterino: o adenocarcinoma *in situ*

Outro ponto importante, onde se poderia atuar para contrapor ao aumento do número de casos de AC, seria melhorar a detecção do AIS ou, alternativamente, detectar o AC em estádios iniciais. O agente causador é conhecido, sendo 94% dos AC relacionados com os HPV 16, 18 e 45, contra 75% nos casos de CEC (Tabela 1)¹² (B). A ferramenta mais utilizada para detecção precoce de lesões glandulares até o momento é a citologia empregada nos programas de rastreamento. Enquanto o seu papel está bem definido para a detecção das lesões precursoras escamosas, o mesmo não acontece para as lesões glandulares. O principal problema observado, em parte ocasionado pela menor frequência de alterações citológicas glandulares, é a extensa lista de critérios morfológicos citológicos relacionados às alterações glandulares que torna trabalhosa e difícil qualquer definição diagnóstica, com claro reflexo na variabilidade dos achados entre observadores, resultando em menor reprodutibilidade⁹ (B). Dessa forma, mesmo frente a uma atipia glandular definida, existem, com frequência, dificuldades na diferenciação das alterações citológicas, se são provenientes de lesão precursora ou invasora, pois as diferenças na citologia entre o AIS e o AC

Tabela 1 - Proporção do tipo de papilomavírus humano associado ao câncer cervicouterino de acordo com o tipo histológico da neoplasia

Tipo de HPV	Tipo histológico (%)	
	Câncer de células escamosas	Adenocarcinoma
16	62	50
18	8	32
45	5	12
Total	75	94

HPV: papilomavírus humano. Dados extraídos de de Sanjose et al.¹²

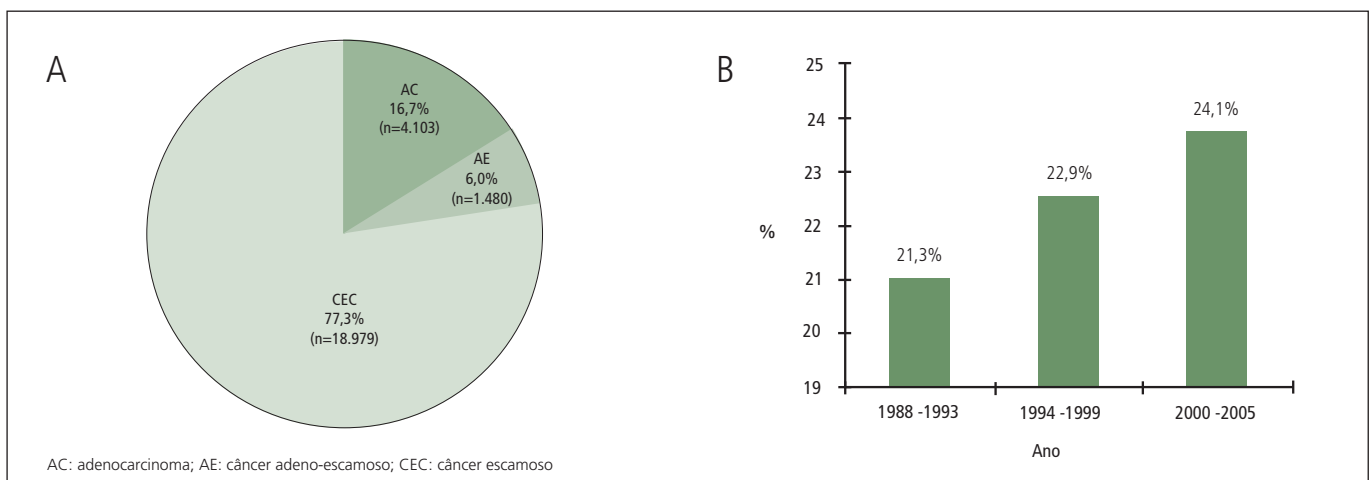


Figura 1 - Epidemiologia do adenocarcinoma do colo do útero. (A) Proporção por tipo histológico; (B) Aumento progressivo em casos de adenocarcinoma + câncer adeno-escamoso. Dados extraídos de Galic et al.¹.

são tênues, fazendo com que a experiência e a subjetividade do citologista tenha um notável reflexo no resultado final⁹ (B). Além disso, com frequência, mesmo diante de um diagnóstico citológico de suspeita de lesão glandular, o diagnóstico histológico final é de lesão escamosa. De um modo geral, o valor preditivo positivo da citologia para lesão glandular é de cerca de 55% e o falso-negativo para AC gira em torno de 40%⁶ (B). Ao ser associado um teste de HPV de alto risco (HR-HPV) à citologia com atipia glandular, nota-se apenas um alto valor preditivo negativo, já que mais de 90% dos casos são positivos para o HPV¹³ (B). Alternativa promissora, recentemente avaliada em estudo de base populacional na Alemanha, é a adição de testes complementares de imunocitoquímica nas lâminas de citologia nos casos de teste de HR-HPV positivo. Os marcadores pesquisados foram a proteína p16, cuja expressão está relacionada com a desregulação do ciclo celular, e o Ki-67, cuja expressão associa-se com a proliferação celular, e a positividade para ambos indicaria uma infecção por HPV transformante. No estudo, a positividade para os dois marcadores esteve associada com o diagnóstico de NIC2+ em casos de citologia negativa, teste HR-HPV positivo (31,5 *versus* 0,9%). Assim, os autores verificaram uma melhora significativa na especificidade da triagem com teste de HPV associada com estes cotestes e, ainda, esta melhora poderá ser mais evidente nos casos de citologia com atipias glandulares¹⁴ (A). Apesar das dificuldades reais no diagnóstico de lesões glandulares, tem-se tentado procurar definições consensuais que possibilitem melhorar a acurácia da citologia. Segundo o sistema de classificação de citologia cervical de Bethesda, de 2001, um dos mais utilizados mundialmente, há três categorias principais de diagnósticos citológicos referentes às lesões glandulares, que são a Atipia de Células Glandulares (AGC), AIS e AC⁴. As mulheres com citologia AGC devem ser encaminhadas para colposcopia. Sabidamente, não há imagens colposcópicas definidas e associadas nitidamente com o AIS e este, frequentemente, mimetiza uma zona de transformação. Nestes casos, regiões acetobranças e fusões de vilos, contrastando com os vilos normais que circundam a área, como que formando ilhotas na mucosa glandular, são suspeitas para AIS⁵ (C). É imperativo que, nessa situação citológica de AGC, qualquer alteração colposcópica observada deva ser valorizada e investigada através de biópsia. No caso de não haver imagens suspeitas ou quando o resultado da biópsia for negativo, é relevante uma avaliação complementar com material do canal cervical, seja ele obtido com escova ou por curetagem endocervical¹⁵ (B). Após a colposcopia e os procedimentos descritos, se ainda houver dúvidas ou se o diagnóstico estiver indefinido, os próximos passos incluem conização do colo, avaliação endometrial e anexial. Ao final, uma citologia AGC resulta em até 8% de AIS e 1 a 9% de

AC e, confirmando o exposto anteriormente, em uma importante porcentagem (9 a 54%), o resultado final será de lesão escamosa^{7,8} (B).

Perspectivas atuais para o tratamento do adenocarcinoma do colo do útero

O mais recente avanço na terapêutica do carcinoma cervicouterino foi a adição da quimioterapia radiosensibilizante com cisplatina semanal concomitante à radioterapia, a partir de estudos publicados entre 1999 e 2000, que demonstraram aumento no controle local e na sobrevida de 15 a 20%^{16,17} (A), o que foi confirmado após implantação em nossa rotina¹⁸ (B). Agora, alguns estudos colocam em dúvida se o sucesso observado da radioterapia com quimioterapia concomitante (RTQC) apresenta o mesmo padrão de resultado para o AC, pois existem relatos em que a associação da cisplatina concomitante à radioterapia não resultou em impacto importante nos resultados do tratamento quando se tratava de AC¹⁹ (B). Por outro lado, existe a observação de que o AC tem uma resposta à quimioterapia de primeira linha com paclitaxel superior à cisplatina e superior ao observado no CEC²⁰. Um estudo de Fase III – acrescentando um ciclo de quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e cisplatina, seguido da RTQC padrão com cisplatina semanal e, depois, mais dois ciclos da combinação quimioterápica a cada 21 dias, como consolidação — mostrou, para os AC, uma melhora de 20% no controle local, com maior intervalo livre de doença e sobrevida, após uma média de 5 anos de seguimento. O grupo que recebeu o tratamento padrão, sem a combinação quimioterápica, apresentou duas vezes mais recidivas pélvicas e metástases à distância (32–34 *versus* 17%)²¹ (A). Segundo alguns pesquisadores, uma possível explicação para o melhor resultado averiguado com quimioterapia associada ao tratamento do AC, seria o padrão de disseminação através de micrometástases do AC, que poderia ser mais facilmente tratado pela quimioterapia sistêmica e radioterapia pélvica, gerando menos recidivas pélvicas e metástases à distância^{22,23} (A).

Prevenção do adenocarcinoma do colo do útero através de vacina contra papilomavírus humano

Os recentes resultados dos estudos de Fase II e III com a vacina contra HPV 16-18 com o adjuvante AS04, após longo período de seguimento, sinalizaram uma alta eficácia na prevenção de lesões precursoras do colo do útero, com imunogenicidade sustentada e um bom perfil de segurança. Um dos resultados mais significativos foi a redução de 100% de AIS (7 *versus* 0 casos) e de 93,2% de NIC3 independentemente do tipo de HPV presente na lesão (44 *versus* 3 casos), observados após quatro anos de seguimento²⁴ (A). Existem ainda registros de níveis de anticorpos séricos protetores

persistentemente elevados por mais de oito anos de seguimento, com boas perspectivas de manutenção destes níveis por um longo período²⁵ (A). O bom perfil de segurança visto nos estudos está sendo confirmado por agências responsáveis pela vigilância em países onde a vacinação populacional já começou, como por exemplo, o programa iniciado em 2008 na Inglaterra²⁶. Em estudo de Fase III realizado em 14 países com 18.729 mulheres de 15 a 25 anos — sendo que 95% delas já tinham iniciado atividade sexual no momento da vacinação —, a avaliação da coorte de 11.644 mulheres que não apresentavam sinais de infecção prévia por HPV no momento da primeira dose de vacina, ou seja, que corresponderia às meninas antes da iniciação sexual — o alvo primário em vacinação populacional — indicou 100% de eficácia na prevenção de lesões NIC 2 ou pior, relacionadas ao HPV 16 e 18, após 4 anos de seguimento. Os autores observaram uma proteção adicional contra os HPV 31, 33 e 45 variando de 70 a 100%²⁴ (A). Assim, transpondo os resultados para o AC, incluindo a proteção ampliada para outros tipos de HPV além dos tipos presentes na vacina, haveria um potencial de prevenção de mais de 90% dos AC relacionados ao HPV¹² (B).

Existe, então, uma perspectiva de mudança gradual no cenário atual do câncer do colo uterino, tanto pela adequação progressiva no rastreamento de lesões precursoras, propiciado pelas novas tecnologias, como pela possibilidade de vacinação em massa de meninas, antes da exposição ao HPV. Somente com estas novas ações previstas para o futuro, já poderá ser percebido um impacto substancial na diminuição da detecção de lesões glandulares, o que, para o momento atual do rastreamento citológico, não há previsão de acontecer.

Paralelamente a esse momento de transição, que poderá durar décadas, casos de câncer cervicouterino continuarão a acontecer, com uma alteração progressiva na sua epidemiologia decorrente dos novos processos, trazendo um aumento progressivo na proporção de diagnóstico de AC, até que o efeito protetor da vacina contra o HPV possa ser notado nas regiões onde ela tenha sido utilizada em níveis populacionais, e a adequação dos métodos de rastreamento possa ser implementada.

Desta forma, com base nos pontos expostos inicialmente, seria útil para o momento e com importância progressivamente maior, a realização de investimentos em avaliações que visem aprimorar as estratégias de tratamento do AC. Conforme Galic et al.¹ (B) indagaram, será que existem dados suficientes para que possamos definir estratégias de tratamento diferentes baseados somente no tipo histológico do câncer cervicouterino?

Até 2011, os relatos disponíveis na literatura são de estudos não planejados para avaliar o AC, mas sim o câncer cervicouterino,

composto na maior parte por CEC, resultando em informações que comumente não podem ser transpostas ou associadas ao AC pelo número limitado de casos. Nestes relatos, vislumbra-se uma tendência para se imputar uma maior agressividade ao AC, que é a mesma impressão clínica de quem atua no manejo destas pacientes, porém ainda não há evidências suficientes para uma definição do tipo histológico como um fator de risco para a definição de tratamento^{1,10,19,22,23} (B, B, B, A, A).

Uma perspectiva de mudança neste panorama começa a surgir a partir de 2012, com resultados de estudos prospectivos controlados, planejados para abordar o AC, que demonstraram um ganho importante na sobrevida após cinco anos de seguimento com a adição de ciclos de quimioterapia ao tratamento convencional, ou seja, apontando para uma diferenciação no futuro, do tratamento de acordo com o tipo histológico, embora novos estudos precisem ser realizados para que possamos avançar nesta orientação¹⁹ (B).

Na prática, o AC, em estádios iniciais, apresenta-se de difícil definição, de localização geralmente endocervical, tendo frequentemente seu tamanho subestimado pelo exame clínico, não sendo incomum haver dificuldades até na diferenciação de um colo normal^{5,10} (B). Quando nos deparamos com casos de AC, ainda que menos comuns na clínica privada, normalmente são momentos marcantes, pois com frequência acometem mulheres mais jovens que procuram fazer uma prevenção adequada e que, na presença de sinais de alerta como sangramento genital anormal, passam por vários médicos, culminando, após sucessivas avaliações, em um diagnóstico de AC via de regra, volumoso e com pior prognóstico.

Logicamente, vacinas contra HPV, extensamente estudadas e que mostram alta eficácia, sobretudo quando aplicadas antes do início da atividade sexual, poderão influenciar positivamente neste panorama atual. Enquanto isso, melhorias nos métodos de rastreamento, como a pesquisa de infecção persistente por HPV oncogênico e colposcopia associada à investigação histológica do canal, para os casos não esclarecidos, certamente farão a diferença.

Considerações finais

Com base em informações de estudos prévios com número limitado de casos de AC e de estudos mais recentes direcionados ao AC e que começam a ser divulgados, algumas considerações podem ser feitas a respeito do AC:

- Ele está se tornando um tipo histológico cada vez mais frequente, e uma vez tratado e controlado localmente, exibe um maior risco de apresentar metástases na evolução, quando comparado aos casos de CEC no mesmo estágio clínico.

- Os métodos de rastreamento e os procedimentos diagnósticos atuais (colposcopia e amostragem endocervical) assinalam dificuldades na detecção do AIS e, quando diagnosticado um AC, geralmente a doença apresenta-se em estágio mais avançado. Mulheres com teste HR-HPV persistentemente positivos, particularmente dos HPV 16, 18 e 45, poderiam se beneficiar de uma investigação mais detalhada, como pesquisa de marcadores como a p16 e o Ki-67, ou avaliação histopatológica do colo.
- Com relação à definição de conduta de acordo com o tipo histológico do câncer cervicouterino, para carcinoma em estádios

iniciais, ressecável, parece que o tipo histológico não interfere no resultado e a cirurgia radical é considerada suficiente. Em casos avançados, o AC está associado com uma pior sobrevida do que o CEC, para os mesmos estádios, e começa a ser estudado o emprego de ciclos adicionais de quimioterapia, com o objetivo de controlar possível doença disseminada, ainda oculta.

- Deverá haver um impacto positivo na diminuição dos AIS e do AC decorrente da vacinação contra HPV de meninas e de mulheres jovens, que necessitarão de novas estratégias de rastreamento – uma perspectiva real que esperamos que seja confirmada o mais brevemente possível.

Leituras suplementares

- Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):287-91.
- Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer.* 2007;7:164.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287(16):2114-9.
- Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from other cervical lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 1999;3(2):83-97.
- Mathers ME, Johnson SJ, Wadehra V. How predictive is a cervical smear suggesting glandular neoplasia? *Cytopathology.* 2002;13(2):83-91.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA.* 2002;287(16):2120-9.
- Soto-Wright V, Samuelson R, McLellan R. Current management of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous epithelial lesion, and atypical glandular cells. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(1):147-59.
- Confortini M, Di Bonito L, Carozzi F, Ghiringhello B, Montanari G, Parisio F, et al. Interlaboratory reproducibility of atypical glandular cells of undetermined significance: a national survey. *Cytopathology.* 2006;17(6):353-60.
- Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, Kato T, Ikeda S, Sasajima Y, et al. Radical hysterectomy for FIGO stage I-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer.* 2009;100(5):1400-5.
- Chou HH, Chang HP, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, Wu TI, et al. (18)F-FDG PET in stage IB/IIb cervical adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):728-35.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-56.
- Longatto Filho A, Albergaria A, Paredes J, Moreira MAR, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin expression in glandular lesions of the uterine cervix detected by liquid-based cytology. *Cytopathology.* 2005;16(2):88-93.
- Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):505-9.
- Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1998;71(1):46-9.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144-53.
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(2):209-62.
- Zulliani AC, Cunha MO, Esteves SCB, Teixeira JC. Brachytherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: survival and toxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):37-40.
- Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):292-6.
- Rose PG. Are the differences in treatment outcome for adenocarcinoma of the cervix different enough to change the treatment paradigm? *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):285-6.
- Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):297-302.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-13.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):169-76.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89-99.
- Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(3):390-7.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [homepage on the Internet]. London: Drug Safety Update: Volume 4, Issue 3, October 2010. [cited 2013 Jan 22]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON096841>