



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Diagnóstico citológico de «células glandulares atípicas» como predictor de enfermedad ginecológica oncológica



E. Ruipérez Pacheco*, M. Ramírez Mena, F.J. García Santos, M. Bellón del Amo y P.J. Coronado Martín

Unidad de Patología Vulvo-Cervical, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Salud de la Mujer José Botella Llusá, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 3 de abril de 2017; aceptado el 21 de enero de 2018
Disponible en Internet el 15 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Citología;
Célula glandular atípica;
Neoplasia ginecológica

Resumen

Objetivos: Evaluar la incidencia en nuestro medio de citologías con resultado de atipia de células glandulares (ACG), así como analizar la conducta llevada a cabo ante estos resultados, el diagnóstico final y su relación con enfermedad ginecológica oncológica.

Material y métodos: Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron las citologías realizadas en el Área 7 del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre mayo de 2006 y agosto de 2016, seleccionando las informadas como ACG.

Resultados: De 162.988 citologías realizadas durante 10 años y 3 meses, 40 fueron informadas como ACG. Desglosándolas, 11 fueron informadas como ACG-H, 6 como ACG-NOS, 22 como ACG endocervicales y una como ACG endometrial. El 75% de las pacientes con ACG presentaron enfermedad: 25% benigna, 15% displasia cervical y el 35% neoplasia. Si se desglosan y revisan los resultados, de 22 pacientes con ACG endocervicales, una presentó neoplasia, 4 displasia cervical, 9 enfermedad benigna y 8 negativas. De 11 ACG-H, 10 desarrollaron neoplasias y una fue negativa. De entre las 6 ACG-NOS, en 2 se encontraron neoplasias, en 2 displasia cervical, en una enfermedad benigna y una fue negativa. La citología ACG endometrial presentó un adenocarcinoma de endometrio.

Conclusión: La incidencia en nuestro medio de citología con resultado de ACG es muy baja (0,025%). La probabilidad de presentar enfermedad detrás de esta alteración citológica es alta, lo que debe llevar a realizar un estudio exhaustivo de estas pacientes de acuerdo con las normas dictadas por las sociedades científicas, dado que un porcentaje no desdeñable puede traducir la existencia de enfermedad severa neoplásica no solo cervical, también endometrial u ovárica.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estefaniaruiperez@yahoo.es (E. Ruipérez Pacheco).

KEYWORDS

Cytology;
Atypical glandular
cell;
Gynaecological
neoplasia

Cytological diagnosis of "atypical glandular cells" as a predictor of gynaecological oncological disease

Abstract

Objectives: To evaluate the incidence of cytology reporting atypical glandular cells (AGC) in an area of Madrid, as well as to analyse the action taken on these results, the final diagnosis, and its relationship with gynaecological-oncological disease.

Material and methods: A longitudinal, observational, retrospective and descriptive study was carried out on the cytology analysis performed in Area 7 of the HCSC of Madrid, between May 2006 and August 2016, was revised, selecting those reported as AGC.

Results: Of the 162,988 cytologies performed during a period of 10 years and 3 months, 40 were reported as AGC. These included 11 reported as AGC-H, 6 AGC-NOS, 22 endocervical AGC, and one endometrial AGC. Of the 75% of patients with AGC that had a disease, 25% were benign, 15% with cervical dysplasia, and 35% with a neoplasm. On analysing the results of 22 patients with endocervical AGC, one had a neoplasm, 4 an intracervical neoplasm, 9 with benign disease, and 8 negative. Of the 11 AGC-H, 10 developed neoplasms and one was negative. Among the 6 AGC-NOS, 2 neoplasms were found as cervical intraepithelial neoplasia, one benign, and one negative. Endometrial AGC cytology showed an endometrial adenocarcinoma.

Conclusion: The incidence of cytology in our area with AGC result is very low (0.025%). The probability of having an underlying cytological alteration is high, which in turn should lead to an exhaustive study of these patients according to the recommendations of the scientific societies, since a non-negligible percentage can translate into the existence of severe malignant diseases, not only cervical, but also endometrial or ovarian.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico citológico de atipias celulares glandulares (ACG) es muy infrecuente (aproximadamente representa el 0,4% de todas las citologías), presentando una baja reproducibilidad¹⁻³.

Para diferenciar el origen de las ACG, el sistema Bethesda ha estandarizado la nomenclatura, por lo que es imprescindible que el patólogo informe acerca del origen de la atipia glandular: endometrial, endocervical o no especificada. En los casos de atipia celular glandular de alto grado (ACG-H), el riesgo de neoplasia asociado será elevado.

Las ACG se pueden asociar tanto a enfermedad benigna como maligna, asociándose incluso a lesiones cervicales escamosas. Se ha descrito una probabilidad de hasta un 54% de diagnosticar lesiones > lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)/neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2), teniendo en cuenta que ante una ACG-H si la paciente tiene menos de 35 años la probabilidad de presentar una lesión de este tipo será mayor que si la paciente tiene más de 35 años, dado que en este caso aumentará el riesgo de desarrollar enfermedad de origen glandular³. También es importante reseñar que ante una ACG puede existir un adenocarcinoma in situ (AIS) o un adenocarcinoma. Asimismo, conviene recordar que una ACG puede estar en relación con carcinomas negativos para el virus del papiloma humano (VPH), aumentando en este caso el riesgo de estar ante una neoplasia endometrial^{4,5}.

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la frecuencia de citologías con células glandulares atípicas

(ACG-H, atipia celular glandular no especificada [ACG-NOS], ACG endocervicales, ACG endometriales).

Los objetivos secundarios del trabajo realizado son: establecer el manejo, el diagnóstico final y analizar el tratamiento de las pacientes con citología que informa de células glandulares atípicas, así como su relación con enfermedad ginecológica oncológica.

Material y métodos

El estudio realizado es de tipo longitudinal, observacional, retrospectivo y descriptivo.

La población objetivo del estudio está compuesta por todas las pacientes con cribado citológico en el Área 7 de la Comunidad de Madrid que fueron remitidas con diagnóstico citológico de células glandulares atípicas (ACG-H, ACG-NOS, ACG endocervicales, ACG endometriales) a la Unidad de Patología Vulvo-Cervical del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en el período comprendido entre mayo de 2006 y agosto de 2016, ambos incluidos (período de estudio: 123 meses).

Las citologías se realizaron a una población no seleccionada, dentro del cribado oportunista que se realiza en la Comunidad de Madrid.

La información citológica se extrajo del registro de citologías del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos (5/2006-8/2016).

Se creó una base de datos, previa revisión de las historias clínicas de las pacientes, recopilando las pruebas realizadas, así como el diagnóstico final y el tratamiento realizado.

Resultados

De 162.988 citologías realizadas durante estos 10 años y 3 meses, 40 fueron informadas como ACG, lo que representa un 0,025% del total. En concreto, de las 40 citologías con ACG, 11 (27,5%) fueron informadas como ACG-H (posible neoplasia), 6 (15%) como ACG-NOS, 22 (55%) como ACG endocervicales y una (2,5%) como ACG endometrial (tabla 1).

La edad media de las pacientes con diagnóstico citológico de ACG fue de 53 años. Si revisamos la edad media de las pacientes en función del diagnóstico citológico exacto, las pacientes con ACG endocervicales presentaban una edad media de 47,59 años, las diagnosticadas de ACG-H, de 60,81 años, las informadas como ACG-NOS, de 58 años, y, finalmente, la paciente con ACG endometrial tenía 56 años.

De las 40 pacientes con citología ACG, finalmente 10 de ellas no presentaron enfermedad, lo que representa un 25% del total, mientras que en 30 de ellas, el 75%, se diagnosticó enfermedad: benigna en 10 pacientes (25%), neoplasias en 14 (35%) y displasias cervicales en 6 (15%).

Las pacientes que presentaron una citología ACG-NOS fueron sometidas a una colposcopia con biopsia de las zonas patológicas y biopsia endocervical (mismo proceder que en las pacientes con ACG endocervicales), teniendo en cuenta que en las pacientes de 35 años o más y en aquellas menores de 35 años que tenían factores de riesgo de cáncer de endometrio (metrorragia inexplicable o anovulación crónica) se realizó biopsia de endometrio mediante histeroscopia y ecografía transvaginal (para valorar anejos) (fig. 1).

En las mujeres con ACG-H se realizó colposcopia (con biopsia de lesiones sospechosas), biopsia endocervical, histeroscopia para realizar biopsia endometrial y ecografía transvaginal. En la paciente que presentó atipia endometrial se realizó de entrada ecografía transvaginal, biopsia endometrial mediante histeroscopia y biopsia endocervical.

Los diagnósticos definitivos encontrados se pueden visualizar de manera gráfica en la figura 2.

Con respecto al diagnóstico definitivo y el tratamiento realizado en el grupo de pacientes con neoplasia (35%): en

el caso de las 10 pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de endometrio (todas del tipo endometriode, salvo una con foco de células claras), en 7 de ellas se realizó tratamiento quirúrgico, 4 mediante laparotomía (2 en estadio Ib y 2 en estadio Ic), 2 vía robótica (una en estadio IIIc1 y otra en estadio Ic G2/G3) y una por vía laparoscópica convencional (estadio Ia). Debido al estadio tan avanzado (estadio Iv), 3 de las pacientes recibieron quimioterapia (tabla 2).

En el caso de las pacientes con adenocarcinoma cervical, las 3 se diagnosticaron en estadio Ib1, siendo 2 de ellas tratadas mediante cirugía robótica y otra por vía laparotómica (Wertheim-Meigs: histerectomía radical + doble anexectomía + linfadenectomía pélvica bilateral).

La paciente con cáncer de ovario, seroso papilar de alto grado con diferenciación focal tipo células claras, estadio IIIc/IV fue sometida a quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía de intervalo, realizando histerectomía total + doble anexectomía + omentectomía por vía laparotómica (cirugía completa).

Finalmente, dentro del grupo de las pacientes diagnosticadas de CIN (15%), a las de alto grado (2 HSIL/CIN 3 y una HSIL/CIN 2) se les realizó una extirpación amplia con asa de diatermia de la zona de transformación + legrado endocervical. En el caso de las CIN de bajo grado, 3 LSIL/CIN 1, se llevó a cabo UNA extirpación amplia con asa de diatermia de la zona de transformación + legrado endocervical.

Dentro del grupo de las pacientes con diagnóstico definitivo de enfermedad benigna (25%), se realizó polipectomía histeroscópica (8). No se precisó ningún tratamiento en el caso de las 2 pacientes diagnosticadas de metaplasia.

Conclusión

El diagnóstico de ACG es poco frecuente, de un 0,4%⁶, siendo más habitual a partir de los 40 años⁷. En nuestro estudio la frecuencia encontrada ha sido del 0,025%. Existen diversos factores que pueden contribuir a esta baja frecuencia: la poca uniformidad de criterio para el diagnóstico, la amplia variabilidad interobservador⁸ y el elevado número de situaciones benignas que simulan alteraciones glandulares. Esta

Tabla 1 Resumen del diagnóstico definitivo en función del tipo de célula glandular atípica y la edad media de las pacientes

Parámetros	Total ACG	ACG-H	ACG-NOS	ACG endocervical	ACG endometrial
Número (%)	40	11 (27,5)	6 (15)	22 (55)	1 (2,5)
Edad media, años	53	60,81	58	47,59	56
Neoplasia	14 (35%)	10	2	1	1
Adenocarcinoma de endometrio	10 (25%)	7	2	0	1
Adenocarcinoma cervical	3 (7,5%)	2	0	1	0
Cáncer de ovario	1 (2,5%)	1	0	0	0
Neoplasia cervical intraepitelial	6 (15%)	0	2	4	0
HSIL/CIN 2-3	3 (7,5%)	0	1	2	0
LSIL/CIN 1	3 (7,5%)	0	1	2	0
Enfermedad benigna	10 (25%)	0	1	9	0
Pólipo	8 (20%)	0	1	7	0
Metaplasia	2 (5%)	0	0	2	0
Sin enfermedad	10 (25%)	1	1	8	0

ACG: atipia celular glandular; ACG-H: atipia celular glandular de alto grado; ACG-NOS: atipia celular glandular no especificada; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

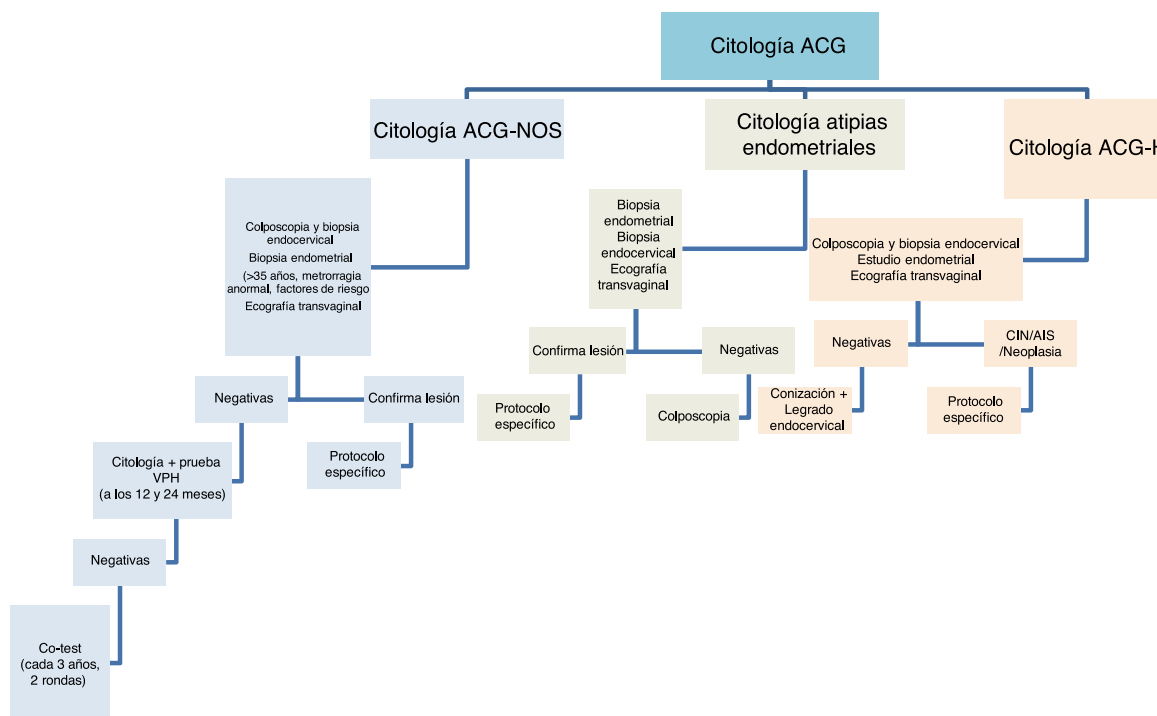


Figura 1 Algoritmo diagnóstico ante un resultado citológico de atipia de células glandulares. ACG: atipia de células glandulares; ACG-H: atipia celular glandular de alto grado; ACG-NOS: atipia celular glandular no especificada; AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VPH: virus del papiloma humano.

baja frecuencia en nuestros resultados puede ser debida a una baja reproducibilidad. La variabilidad observada entre los citólogos en el diagnóstico de las ACG es grande. En un estudio en el que 4 patólogos revisaron 100 casos de ACG, solo se pusieron de acuerdo en el 15%⁹ de las muestras.

El diagnóstico citológico de ACG es el que más se asocia a lesiones glandulares de difícil detección, entre las que se pueden hallar el AIS y los adenocarcinomas de cérvix, endometrio, ovario y trompa de Falopio¹⁰⁻¹². Según recientes publicaciones, entre el 9 y el 68% de las ACG presentan una neoplasia relevante (HSIL/CIN 2-3, AIS o cáncer), y entre el 3-17% un carcinoma invasivo¹³. Se suelen detectar más lesiones escamosas que glandulares, siendo las primeras más frecuentes en pacientes jóvenes y las segundas, más habituales entre pacientes mayores. Esto último se demuestra en el estudio de Sharpless et al., en el que el 13% de las mujeres < 35 años tenían un diagnóstico HSIL/CIN 2-3 y ninguna desarrolló un tumor maligno¹⁴. En el estudio realizado en el Hospital Clínico San Carlos se observó que las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado aparecían con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, 47,59 años, mientras que el carcinoma de endometrio fue más frecuente en pacientes de más de 60,81 años, al igual que sucede con el adenocarcinoma cervical y el cáncer de ovario.

Asimismo, se ha de tener en cuenta que en muchas mujeres con ACG se acaba negativizando la citología, y que a veces existe mucha dificultad para distinguir los cambios benignos del AIS, de las lesiones intraepiteliales escamosas y del carcinoma, lo cual justifica la mala reproducibilidad interobservador de las ACG¹⁴. También se ha de tener en cuenta que las ACG pueden proceder de lesiones metastásicas del aparato genital superior, como se ha podido

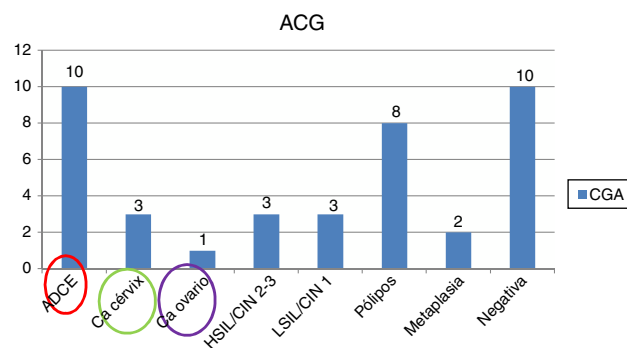


Figura 2 Resultados del estudio realizado en pacientes con citología de células glandulares atípicas. Hospital Clínico San Carlos de Madrid (n = 40).

ACG: atipia de células glandulares; ADCE: adenocarcinoma de endometrio; Ca: cáncer; CGA: células glandulares atípicas; HSIL/CIN 2-3: neoplasia intraepitelial cervical de alto grado; LSIL/CIN 1: neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado.

demostrar en nuestro estudio, dado que una de las pacientes desarrolló un carcinoma de ovario seroso papilar de alto grado con diferenciación focal tipo células claras.

La enfermedad benigna encontrada en las ACG suele ser debida a cervicitis crónicas, como las de pacientes portadoras de un dispositivo intrauterino, o a trastornos hormonales¹⁵. Algunos estudios apuntan a que el uso del cepillo endocervical ha contribuido a tener más células endocervicales, y probablemente con más distorsión celular, aumentando falsamente la frecuencia de ACG¹⁶. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la sensibilidad de la

Tabla 2 Resumen de los procedimientos realizados en función del diagnóstico

Diagnóstico	Cirugía robótica	Cirugía laparoscópica	Cirugía laparotómica	Quimioterapia neoadyuvante	Otro tipo de procedimiento quirúrgico
<i>Enfermedad maligna (14)</i>					
10 ADCE	2	1	4	3	0
3 Ca cérvix	2	0	1	0	0
1 Ca ovario	0	0	0	1	0
<i>Neoplasia intraepitelial cervical (6)</i>					
3 HSIL/CIN 2-3	0	0	0	0	3 LLETZ + LEC
3 LSIL/CIN 1	0	0	0	0	3 LLETZ + LEC
<i>Enfermedad benigna (10)</i>					
8 pólipos	0	0	0	0	8 polipectomías
2 metaplasias	0	0	0	0	0

ADCE: adenocarcinoma de endometrio; Ca: cáncer; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; HSIL: neoplasia intraepitelial cervical de alto grado; LEC: legrado endocervical; LLETZ: escisión amplia con asa de diatermia de la zona de transformación; LSIL: neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado.

citología cervical para el diagnóstico de lesiones glandulares es baja (50-72%), igual que la sensibilidad para la identificación de neoplasia glandular en la colposcopia o en la biopsia endocervical¹⁷.

Con respecto a la determinación de VPH, según la bibliografía revisada, se ha visto que es muy sensible para el diagnóstico de HSIL/CIN 2-3 y AIS, siendo poco frecuente que las pacientes con tipado ADN-VPH negativo y ACG desarrollen un HSIL/CIN 2-3 o un AIS^{11,12}. Según un estudio realizado, ninguna de las pacientes con tipado ADN-VPH negativo fue diagnosticada de HSIL/CIN 2-3 o AIS durante el año posterior¹⁸. No obstante, el cáncer de endometrio, de trompa o de ovario no se pueden descartar^{10,11,18,19}. Por estos motivos, ante la amplia variedad de enfermedad que se puede encontrar, el estudio inicial de una paciente con ACG ha de incluir una colposcopia, una biopsia endocervical y una valoración endometrial en los casos indicados, así como incluir una determinación de VPH en el seguimiento. Se ha de tener en cuenta que hasta un tercio de los cánceres de endometrio son detectados por una citología informada como ACG^{20,21}. Según un estudio²², el diagnóstico de cáncer de endometrio o hiperplasia se produce solo en el 3% de las mujeres menores de 49 años y en el 19% en las mayores de 49 años. Por ello, la ASCCP y la AEPCC recomiendan siempre biopsia endometrial en mayores de 35 años y en menores de 35 años cuando existan factores de riesgo. Si la citología informa de ACG endometriales, el estudio colposcópico puede diferirse hasta tener el resultado de las biopsias^{10,11,23}.

En el caso de ACG-H y estudio negativo, se recomienda realizar una escisión cervical, obteniendo a ser posible una muestra intacta con márgenes interpretables, y realizando legrado endocervical en el mismo acto^{10,11,18,24}.

Aunque la incidencia en nuestro medio de citología con resultado de ACG es muy baja, la probabilidad de presentar enfermedad detrás de esta alteración citológica es alta, dado que un porcentaje no desdeñable puede traducir la existencia de enfermedad severa no solo cervical, también endometrial u ovárica. Por ello, el diagnóstico citológico

de ACG podría ser un predictor de enfermedad ginecológica oncológica.

Para finalizar, queremos hacer hincapié en el reto que supone el manejo adecuado de las citologías informadas como ACG, ya que implica un amplio abanico de enfermedad tanto benigna como maligna, el cual puede influir en la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. AEPCC. Guía: prevención del cáncer de cuello de útero. Publicaciones AEPCC; 2015. [consultado 7 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.aepcc.org/aepcc-guias>
2. Oncogüía cáncer de cuello uterino 2013. Guía de Práctica Clínica en Cáncer Ginecológico y Mamario. SEGO. [consultado 9 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.sego.es>
3. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. ASCCP; 2012. [consultado 10 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.asccp.org>
4. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266-97.
5. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy A, Herrington S, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. En: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editores. *WHO classification of tumours of female reproductive organs.* 4th ed Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2014. p. 169-206.
6. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists

- Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:1224–9.
7. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:105–13.
 8. Jeng JG, Liang H, Wang T, Shen J, Yang Y, Tzeng C. Cytologic and histologic review of atypical glandular cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:518–21.
 9. Raab SS, Geisinger KR, Silverman JF, Thomas PA, Stanley MW. Intraobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:653–9.
 10. Cox JT. ASCCP practice guideline: Management of glandular abnormalities in the cervical smear. *J Low Genit Tract Dis.* 1997;1:41–5.
 11. Wright TC, Massad LS, Durnton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11:201–22.
 12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1419–44.
 13. Diaz-Montes TP, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: Cytohistologic comparison and relationship to HPV results. *Gynecol Oncol.* 2007;104:366–71.
 14. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Soroski JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2005;105:494–500.
 15. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, Krane JF, Sherman ME, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:96–102.
 16. Bose S, Kannan V, Kline TS. Abnormal endocervical cells: Really abnormal? Really endocervical? *Am J Clin Pathol.* 1994;101:708–13.
 17. Koike N, Kasamatsu T. Efficacy of the Cytobrush method in aged patients. *Diagn Cytopathol.* 1994;10:311–0314.
 18. Chakrabarti S, Guijon FB, Paraskevas M. Brush vs. spatula for cervical smears. Histologic correlation with concurrent biopsies. *Acta Cytol.* 1994;38:315–8.
 19. Fetterman B, Shaber R, Pawlik G, Kinney WK. Human papillomavirus DNA testing in routine clinical practice for prediction of underlying cervical intraepithelial neoplasia 2/3+ at initial evaluation and in follow-up of women with atypical glandular cell Papanicolaou tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2006;10:178–9.
 20. Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan I, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:87–92.
 21. Eddy GL, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy: Utility and prognostic importance. *Obstet Gynecol.* 1997;90:999–1003.
 22. Adriaensen WJ, Mathei C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided and outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:639–47.
 23. Goff B, Barbieri RL, Falk R. Cervical intraepithelial neoplasia: Management of low-grade and high-grade lesions. UpToDate. 2013.
 24. Taylor NP, Goff B, Falk SJ. Cervical intraepithelial neoplasia: Ablative therapies. UpToDate. 2013.