

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Sixième partie
Colposcopie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

HPV et lésions glandulaires

D. RIETHMULLER ^{1a} *, A. MENDEL ^{1a}, R. RAMANAH ^{1a}, J.L. PRÉTET ^{1b},
C. MOUGIN ^{1b}
(Besançon)

Résumé

L'adénocarcinome du col utérin tout comme les carcinomes épithéliaux sont viro-induits et dus aux HPV oncogènes. Il représente aujourd'hui plus de 15 % des cancers du col. Si le génotype HPV prédominant dans la carcinogénèse des cancers glandulaires est également l'HPV 16 comme pour les épithéliomas, la distribution des génotypes diffère un peu.

Les atypies glandulaires définies dans le système Bethesda 2001 sont des situations rarement rencontrées dans les cytologies cervico-utérines et elles sont pourtant révélatrices de fréquentes pathologies sous-jacentes. Le spectre de ces pathologies est large et touche divers sites du tractus génital féminin, ce qui complexifie la démarche diagnostique.

Ce travail tente d'argumenter sur la possibilité d'intégrer le test HPV dans la prise en charge de ces atypies glandulaires pour orienter au mieux la démarche diagnostique sur le site cervical en cas de positivité, ou extra-cervical dans le cas contraire.

- 1 - CHU Besançon Jean Minjot - 3 boulevard Fleming - 25000 Besançon
a - Pôle mère-femme
b - Laboratoire de biologie moléculaire

* Correspondance : didier.riethmuller@univ-fcomte.fr

Mots clés : atypies glandulaires, AGC, AIS, adénocarcinome invasif

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

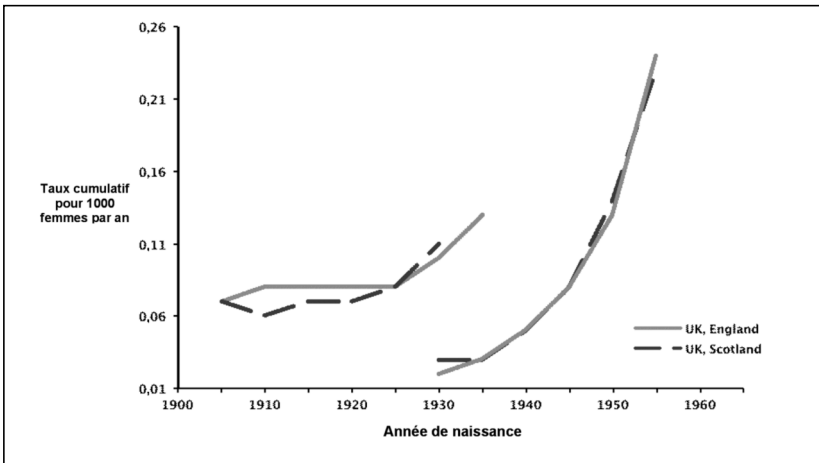
PRÉAMBULE

Les cancers de type glandulaires du col utérin (adénocarcinomes) sont en constante augmentation depuis plusieurs décennies (Figure 1), et même si cette augmentation est probablement plus relative qu'absolue, il n'en reste pas moins que ces formes histologiques représentent un problème de diagnostic et de dépistage. En France, ils forment plus de 15 % de l'ensemble des tumeurs du col. Il est évident que si le dépistage a permis une notable baisse de l'incidence des cancers épidermoïdes dans tous les pays qui utilisent cette prévention secondaire, il apparaît malheureusement que la cytologie cervico-utérine représente un très mauvais outil pour révéler une lésion pré-invasive de type glandulaire. Ceci est d'autant plus inquiétant que la filiation entre lésion pré-invasive et invasive semble d'évolution beaucoup plus courte que pour les lésions squameuses. En effet, il est reconnu à ce jour que moins de 5 ans sont nécessaires pour passer du stade d'adénocarcinome *in situ* (AIS) à celui de cancer invasif. De plus, l'évocation colposcopique de l'AIS est difficile car il ne présente pas de tableau colposcopique spécifique.

Les atypies glandulaires représentent une faible part de l'ensemble des frottis (moins de 1 %) et révèlent des lésions inconstamment localisées au col de l'utérus. Dans ce sens, le questionnement d'une amélioration de l'orientation diagnostique par l'utilisation d'un test HPV permettant de différencier les pathologies viro-induites qui sont dans ce cas cervicales, des pathologies extra-cervicales qui, elles, sont non liées à l'HPV, est intéressant. Cet aspect sera développé dans la discussion.

L'autre vision de la problématique est de se dire que le dépistage du cancer du col se doit au mieux de mettre en évidence (faible taux de faux négatifs) des lésions pré-invasives ou des cancers débutants du col utérin. Dans ce cas, il est clair que le dépistage cytologique est trop fréquemment mis en défaut dans la révélation des pathologies cervicales glandulaires viro-induites. Les adénocarcinomes du col utérin ont la même force d'association avec l'HPV que les cancers épidermoïdes même si la prévalence de l'HPV 18 y est plus importante. Il est évident que la très bonne sensibilité du test HPV pour le dépistage des anomalies glandulaires cervicales permettrait, dans une utilisation en dépistage primaire, de mieux révéler ces lésions au potentiel évolutif supérieur aux anomalies squameuses. Ceci sera le deuxième aspect discuté dans le texte.

Figure 1 - Évolution dans le temps des adénocarcinomes du col utérin au Royaume-Uni



INTRODUCTION ET DÉFINITIONS

Les anomalies glandulaires (AGC : *atypical glandular cells*) sont rarement retrouvées sur un frottis de dépistage (moins de 2 %) et pourtant elles révèlent souvent (> 30-40 %) une réelle pathologie sous-jacente du col, de l'endomètre ou des annexes. Le risque de cancer ou de lésions pré-invasives est important lorsque le frottis est en faveur d'une néoplasie (*favor neoplasia*).

Les anomalies glandulaires, du fait de leur correspondance avec plusieurs sites du tractus génital féminin, doivent en principe faire pratiquer une colposcopie, une échographie pelvienne, un prélèvement endocervical et parfois une hystérocopie. Lorsque les atypies sont de type endométrial, l'exploration de l'endomètre doit être faite en premier.

Un contrôle du canal endocervical est nécessaire, en particulier chez les personnes âgées. Si des anomalies de type AIS persistent malgré une colposcopie considérée comme normale, il faut envisager une conisation diagnostique avec curetage.

En décembre 1988, la classification de Bethesda a été proposée à l'issue d'un travail du NCI sur la pathologie cervico-vaginale. La catégorie AGUS a été définie comme *atypical glandular cells of undetermined significance*, c'est-à-dire des cellules qui sans être malignes ne peuvent être classées comme parfaitement bénignes.

La seconde conférence de Bethesda en 1991 a subdivisé les AGUS en *favor neoplasia* évoquant une lésion maligne et en *favor reactive* évoquant une inflammation, et le terme *not otherwise specified* a été proposé pour les aspects ne correspondant pas aux catégories précédentes.

Enfin, en 2001 la classification a été révisée et la classe AGUS a été supprimée tout comme la sous-classe *favor reactive*. Une nouvelle classe a été introduite : AGC *atypical glandular cells* ; et l'adénocarcinome *in situ* (AIS) devient une entité à part alors qu'en 1991 il était classé parmi les AGUS probablement néoplasiques.

Parmi les anomalies glandulaires, différentes catégories sont désormais décrites (Tableau I).

- *Atypical glandular cells (AGC)* :
 - il faut préciser le type « endocervical », « endométrial » ou sans spécification particulière (*not otherwise specified*).
- *Atypical glandular cells favor neoplastic* :
 - il faut préciser le type « endocervical » ou sans spécification particulière (*not otherwise specified*).
- *Endocervical adnecarcinoma in situ (AIS)* :
 - il faut préciser le type d'origine endocervical, endométrial, extra-utérin ou non spécifié.

Tableau I - Classification de Bethesda 2001 concernant les anomalies glandulaires

GLANDULAR CELL
<p>Atypical <i>endocervical cells (NOS or specify in comments)</i> <i>endometrial cells (NOS or specify in comments)</i> <i>glandular cells (NOS or specify in comments)</i></p>
<p>Atypical <i>endocervical cells, favor neoplastic</i> <i>glandular cells, favor neoplastic</i></p>
<p>Endocervical adenocarcinoma in situ</p>
<p>Adenocarcinoma <i>endocervical</i> <i>endometrial</i> <i>extrauterine</i></p>

NOS = not otherwise specified

La présence de cellules endométriales d'allure bénigne après 40 ans relève d'une définition à part et est exclue des anomalies glandulaires.

Cette classification revient à catégoriser les anomalies glandulaires en fonction de : 1) leur origine (endocervicale, endométriale ou non spécifiée) et 2) leur aspect (évoquant ou non une néoplasie).

Parmi les anomalies glandulaires, il existe des aspects évoquant d'emblée un AIS ou un adénocarcinome invasif.

Ceci montre le rôle primordial du cyto-pathologiste qui va induire la démarche diagnostique par son compte rendu de frottis cervico-vaginal et que cette classification Bethesda 2001 devrait être appliquée par tous et à la lettre.

I. FRÉQUENCE

Les atypies glandulaires sont des entités rares parmi les frottis anormaux et leur fréquence varie selon les auteurs de 0,2 à 2 % [1-5].

Dans la méta-analyse de Cangiarella *et al.* [6] reprenant 23 études, cette incidence est comprise entre 0,08 % et 2,1 %. Cette grande variabilité est liée à la difficulté du diagnostic cytologique en l'absence de critères suffisamment précis et à une grande variabilité inter-observateur [7].

En France [8], le taux semble également très faible avec une incidence de 0,11 %.

L'âge moyen de révélation est de 43 ans [9] et leur prise en charge devra donc respecter la sexualité et parfois la fécondité des patientes.

II. REFLETS DE PLUSIEURS PATHOLOGIES SOUS-JACENTES

La littérature sur le sujet reste pauvre et affublée d'une méthodologie souvent discutable et de définitions trop souvent différentes. Toutefois, une méta-analyse récente [10] analysant les résultats histologiques finaux recrutés sur des atypies glandulaires a montré les résultats suivants :

- 4,2 % de CIN1,
- 6,4 % de CIN2-3,
- 3,1 % d'AIS,
- 0,2 % d'hyperplasie endométriale,
- 4 % de cancers invasifs.

Parmi ces cancers, 57 % étant de l'endomètre, 24 % de l'endocol, 6 % de l'ovaire ou de la trompe, 5 % de l'exocol et 7 % d'autres localisations (côlon, sein, etc.).

Un travail de 2005 d'analyse rétrospective d'une base de données [2] de plus d'un million de frottis classés en Bethesda 2001 a montré une fréquence très faible des frottis AGC (0,057 %). Avec un recul moyen de 3 ans, une lésion significative était retrouvée dans 43 % des cas. La lésion la plus fréquemment associée à ce type de frottis était les CIN2-3 (36 %) juste avant l'adénocarcinome endométrial (24 %). Le risque de pathologie associée était très dépendant du caractère *favor neoplasia*. Le facteur âge était discriminant sur le type histologique des lésions associées avec une prédominance des lésions épidermoïdes avant 35 ans et des lésions glandulaires après 50 ans (Tableau II). Un autre auteur a également retrouvé les mêmes résultats [11]. Un autre travail très récent [12] confirme que dans plus de 40 % de ces frottis AGC est associée une lésion pré-invasive ou invasive.

L'association lésionnelle est très dépendante du type même d'anomalie cytologique. En effet, les frottis glandulaires en faveur d'une origine néoplasique sont plus fréquemment associés à une véritable lésion que les frottis évoquant une bénignité [3, 5, 13, 14]. Il est à noter que les frottis AIS sont révélateurs d'un cancer invasif dans près de 40 % des cas.

L'étude de Zhao *et al.* est la série personnelle importante la plus récente et permet de séparer les résultats finaux en fonction uniquement de l'âge des patientes [15] (Tableau III).

La catégorie *favor endometrial origin* est associée dans 40 % des cas à une lésion, dont 18 % d'adénocarcinomes endométriaux, 15 % d'hyperplasies endométriales et 7 % de lésions épidermoïdes (CIN2-3 et cancers) [16]. Le risque d'adénocarcinome endométrial était surtout présent chez les femmes de plus de 50 ans.

Il est important de noter que les frottis AGC permettent souvent le diagnostic de pathologies squameuses qui représentent pour ce type de frottis 55 % des résultats finaux [3].

L'analyse de littérature démontre que l'on se doit de retenir que le risque d'une pathologie gynécologique sous-jacente à un frottis AGC est important même si la variabilité notable rencontrée dans les différents travaux (9 à 83 %) est probablement liée à des problèmes de définitions et de méthodologie [1, 2, 11, 17-19].

Tableau II - Risque de pathologies glandulaires ou épidermoïdes associées à un frottis AGC en fonction de l'âge, selon Daniel *et al.* [2]

	Lésions glandulaires n (%)	Lésions squameuses n (%)	Lésions bénignes n (%)	Pas de suivi n (%)
< 35 ans	30 (28,6)	51 (55,4)	74 (31,1)	3 (14,3)
35 à 50 ans	22 (21,0)	32 (34,8)	88 (37,0)	8 (38,1)
> 50 ans	53 (50,5)	9 (9,8)	76 (31,9)	10 (47,6)

Tableau III - Relation entre l'âge et les lésions histologiques diagnostiquées sur un frottis AGC, selon Zhao *et al.* [15]

Anatomo-pathologie	< 40 ans n = 201	≥ 40 et < 50 ans n = 248	≥ 50 ans n = 213	Total N = 662
CIN2-3 + KE	15,4 %	2,8 %	1,9 %	6,3 %
ADK <i>in situ</i>	4 %	3,2 %	0 %	2,4 %
ADK	1 %	0,4 %	0,9 %	0,8 %
HEA	0 %	1,2 %	2,3 %	1,2 %
K endomètre	1 %	2 %	12,7 %	5,1 %

K = cancer ; KE = cancer épidermoïde ; ADK = adénocarcinome ; HEA = hyperplasie endométriale atypique

III. CONDUITE À TENIR

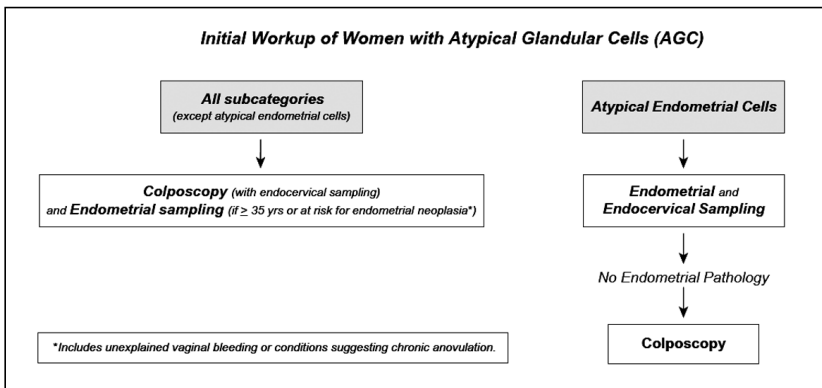
Un frottis AGC ou AIS doit faire pratiquer, en raison d'un fort taux de lésions significatives sous-jacentes, une démarche diagnostique qui doit aboutir à un résultat histologique. La prise en charge va dépendre du type d'anomalie selon la terminologie Bethesda 2001, de l'âge de la patiente et des éventuels symptômes associés. Un travail de 2008 confirme l'importance de cette classification pour déterminer le risque lésionnel sous-jacent, en particulier pour les frottis AGC, *favor neoplastic* [20].

Ces frottis glandulaires doivent être explorés par une coloscopie avec prélèvement endocervical sauf en cas de frottis évocateurs d'une lésion endométriale pour lesquels une exploration de l'endomètre doit être réalisée en premier lieu (Figure 2). Pour les femmes de plus de 35 ans ou présentant des risques de néoplasie endométriale, l'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) propose de faire un prélèvement endométrial après la coloscopie même en cas de frottis non évocateur de lésion endométriale [21].

Le simple suivi cytologique des femmes avec un frottis évocateur d'une anomalie glandulaire est inacceptable.

Parmi les patientes présentant un frottis évocateur d'une lésion glandulaire autre qu'endométriale, la prise en charge va être dictée par le caractère évocateur ou non d'une néoplasie par la cytologie initiale (Figure 3). En effet, si dans le cas évocateur d'une néoplasie la coloscopie élimine a priori une invasion, une conisation permettant une

Figure 2 - Prise en charge initiale des frottis AGC en fonction du caractère évocateur ou non d'une anomalie endométriale selon ASCCP 2012 consensus [21]



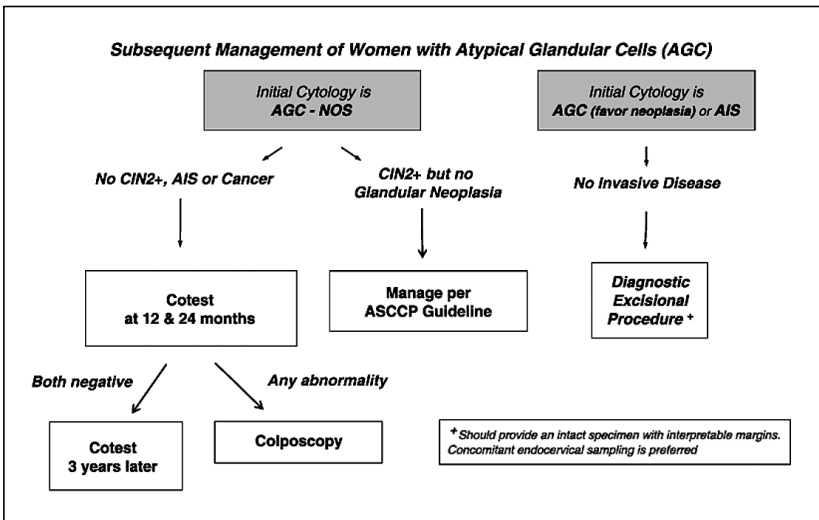
parfaite analyse des marges sera effectuée dans le cadre d'une démarche diagnostique. Ceci est en faveur de la conisation au bistouri froid qui garde ici une de ses dernières indications. Si la cytologie initiale n'évoque pas une néoplasie, la prise en charge va se baser sur les résultats de la colposcopie avec ou sans biopsies :

- la colposcopie (+/- biopsies) n'est pas en faveur d'un CIN2+, d'un AIS ou d'une invasion : un *co-testing* cyto-virologique est proposé à 12 et 24 mois, et en cas de négativité, renouvelé encore 3 ans plus tard. En cas de positivité d'un ou des 2 tests, une colposcopie sera refaite ;
- si la colposcopie (+/- biopsies) révèle une anomalie, celle-ci sera prise en charge selon les recommandations.

Toutefois, si les explorations (prélèvement endocervical, colposcopie ± prélèvement d'endomètre) s'avèrent négatives, comment doit-on poursuivre l'exploration ne sachant pas si ces anomalies cellulaires concernent le col ou une localisation extra-cervicale... ?

En cas de frottis AGC en cours de grossesse, une étude certes modeste (17 patientes) mais récente [22] semble être, à l'instar des HGSIL, en faveur d'une démarche conservatrice lorsque l'invasion a pu être écartée.

Figure 3 - Prise en charge des femmes présentant un frottis AGC de type non endométrial en fonction du caractère évocateur ou non d'une néoplasie de la cytologie initiale et des résultats de la colposcopie selon ASCCP 2012 consensus [21]



IV. APPORT POTENTIEL DU TEST HPV

Les rares travaux d'avant 2004 qui ont porté sur l'intérêt du test HPV dans l'exploration des frottis AGC donnent des résultats peu pertinents. Les performances de ce test sont bonnes si la pathologie sous-jacente est de type squameuse viro-induite, et la sensibilité est alors de 100 %. Mais un grand nombre des frottis glandulaires révèle des pathologies glandulaires non dépendantes de l'HPV.

Comme décrit dans le paragraphe précédent, le consensus 2012 de l'ASCCP pour la prise en charge des frottis AGC inclut la colposcopie, le prélèvement endocervical et endométrial, et les test HPV [21]. Ces recommandations s'appuient sur un certain nombre de publications antérieures.

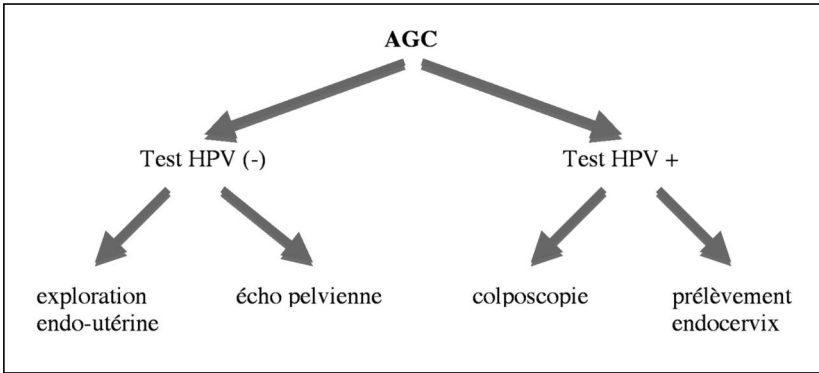
Dès 2004, Krane *et al.* [23] sur une série de 106 patientes concluaient que la positivité en HPV des frottis AGC avait une valeur prédictive positive pour le diagnostic d'une lésion significative bien supérieure qu'en cas de frottis ASC (61 % *versus* 20 %) et que le test HPV devrait donc avoir sa place dans le triage des patientes avec un frottis AGC non évocateur d'une anomalie endométriale. Toutefois, les auteurs rappellent que la négativité en HPV n'élimine pas une lésion en particulier chez les femmes âgées.

Pour Derchain *et al.* en 2004, la positivité en HPV des frottis AGC était très fortement liée à la gravité lésionnelle cervicale (CIN2 et plus) et les auteurs considéraient que le test HPV devait permettre le triage des frottis AGC [24]. En effet, la valeur prédictive négative est de 100 % pour les lésions cervicales et permet alors en cas de négativité de recentrer les recherches sur un site extra-cervical [25]. Par contre le test HPV ne permet pas de différencier les lésions cervicales viro-induites de type malpighien de celles de type glandulaire [26].

Diaz-Montes *et al.* avaient démontré en 2007, sur une série de 98 patientes avec un frottis AGC révélant 33,8 % de lésions, que le test HPV permettait le triage des frottis AGC à colposcopie négative [27].

Dans une optique de *triage*, le test HPV pourrait rapidement orienter la démarche diagnostique vers une localisation cervicale en cas de positivité ou vers un site extra-cervical en cas de négativité (Figure 4). En effet, des pathologies très diverses peuvent s'exprimer par le biais d'atypies glandulaires et une exploration des annexes peut s'avérer nécessaire. De plus, même si l'âge de la patiente est un facteur déterminant pour la localisation lésionnelle, ce dernier ne permet en rien d'éliminer le difficile diagnostic d'AIS. Rappelons que si la sensibilité de la cytologie cervico-utérine est très dépendante de l'âge, le test

Figure 4 - Proposition d'intégration du test HPV dans le triage des AGC pour orienter la démarche diagnostique



HPV garde quant à lui la même sensibilité tout au long de la vie des femmes [28].

Le taux global de positivité en HPV des AGC est compris entre 20,3 et 23,3 % [29, 30] et le taux de lésion cervicale est de moins de 3 % en cas de négativité en HPV, alors que l'on retrouve une anomalie HPV induite en cas de positivité dans 53 % des cas. Chez les femmes jeunes de moins de 35 ans, cette positivité en HPV atteint 69,2 % et révèle dans 55 % des cas une lésion significative [31]. Tout comme pour les autres anomalies HPV induites, les génotypes prédominants dans les frottis AGC sont les HPV16 et 18 [29].

Toutefois en cas de négativité du bilan cervical chez les femmes HPV positives, il est nécessaire de compléter le bilan à la recherche d'une lésion endométriale ou extra-utérine puisque le risque résiduel, s'il est faible, reste de 1,5 % [32].

Le diagnostic cytologique de l' AIS du col est plus difficile que celui des précurseurs des lésions épidermoïdes infiltrantes, pour de multiples raisons [33]. La topographie endocervicale de la lésion la rend moins accessible, d'autant qu'elle peut au début atteindre les glandes en respectant l'épithélium de surface de l'endocol, le frottis ne pouvant alors la déceler. Malgré la classification de Bethesda qui retient la présence de cellules endocervicales comme critère de significativité du frottis, les faux négatifs restent fréquents. Le caractère souvent bien différencié des carcinomes glandulaires, proches du tissu cylindrique normal, est également une source supplémentaire de difficulté diagnostique. Les cellules glandulaires néoplasiques sont plus petites que les éléments malpighiens et, au sein des placards denses qu'elles

constituent, les anomalies nucléaires sont plus difficilement perceptibles. Il existe au niveau de l'épithélium cylindrique, comme au niveau de l'épithélium malpighien, un éventail de lésions intraépithéliales glandulaires dont les anomalies s'aggravent progressivement et précèdent les états cancéreux. En réalité les critères morphologiques de ces lésions précurseurs sont mal définis et peu reproductibles.

Il apparaît donc clairement que l'intégration du test HPV en dépistage primaire permettrait de pallier la très mauvaise sensibilité de la cytologie dans la mise en évidence de lésions pré-invasives et invasives glandulaires du col de l'utérus. Ceci est d'autant plus important que l'adénocarcinome prend une part de plus en plus importante dans l'ensemble des cancers du col, qu'il touche des femmes souvent très jeunes et que l'évolution des lésions pré-invasives vers l'invasion est beaucoup plus courte que pour les lésions malpighiennes, ce qui laisse moins de temps pour le dépistage.

CONCLUSION

Les atypies glandulaires bien que rarement évoquées sur les résultats des frottis cervico-utérins sont très fréquemment associées à une réalité lésionnelle sous-jacente. De plus, le spectre des lésions associées est étendu et concerne, outre des histologies variées, surtout des sites anatomiques très différents, ce qui complique largement la démarche diagnostique et peut aboutir à des errements dommageables pour les patientes. Le test HPV permettrait en triage, en différenciant les lésions viro-induites et donc cervicales des autres non viro-induites et extra-cervicales, d'orienter plus clairement la démarche aboutissant au diagnostic.

Les trop nombreux faux négatifs de la cytologie cervico-utérine dans le dépistage des lésions pré-invasives glandulaires du col de l'utérus plaident en faveur de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire, qui par sa très grande sensibilité à révéler les pathologies viro-induites, permettrait d'améliorer les résultats épidémiologiques de ces adénocarcinomes qui touchent encore trop de femmes jeunes.

Bibliographie

- [1] Haidopoulos DA, Stefanidis K, Rodolakis A, Pilalis A, Symiakaki I, Diakomanolis E. Histologic implications of Pap smears classified as atypical glandular cells. *J Reprod Med* 2005; 50:539-42.
- [2] Daniel A, Barreth D, Schepansky A, Johnson G, Capstick V, Faught W. Histologic and clinical significance of atypical glandular cells on pap smears. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:238-42.
- [3] Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494-500.
- [4] DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS 3rd, Eastham ML, Modesitt SC. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006;107:1285-91.
- [5] Hammoud MM, Haefner HK, Michael CW, Ansbacher R. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. *J Reprod Med* 2002;47:266-70.
- [6] Giangiarella JF, Chhieng DC. Atypical glandular cells--an update. *Diagn Cytopathol* 2003;29:271-9.
- [7] Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer* 2004;4:37.
- [8] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical. Ile-de-France, enquête Crisap, 2002 BEH 11 janvier 2005;2.
- [9] Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, Shim JU. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol* 1999;73:292-8.
- [10] Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan D, Sorovski J. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006;107:701-8.
- [11] Tam KF, Cheung AN, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM, Wong LC, Ng AW, Ngan HY. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003;91:603-7.
- [12] Ulker V, Numanoglu C, Akyol A, Kuru O, Akbayir O, Erim A, Ongut C. Analyses of atypical glandular cells re-defined by the 2006 Bethesda System: histologic outcomes and clinical implication of follow-up management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:457-61.
- [13] Soofer S, Sidawy M. Atypical glandular cells of undetermined significance : clinically significant lésions and means of patient follow-up. *Cancer* 2000;90:207-14.
- [14] Schindler S, Pooley R, de Frias D. Follow-up of atypical glandular cells in cervical-endocervical smears. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:312-7.
- [15] Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114:383-9.
- [16] Saad RS, Takei H, Liu YL, Silverman JE, Lipscomb JT, Ruiz B. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in Pap smears. *Acta Cytol* 2006;50:48-54.
- [17] Jeng CJ, Liang HS, Wang TY, Shen J, Yang YC, Tzeng CR. Cytologic and histologic review of atypical glandular cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:518-21.
- [18] Barreth D, Faught W, Schepansky A, Johnson G. The relationship between atypical glandular cells of undetermined significance on Pap smear and a clinically significant histologic diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:867-70.
- [19] Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer* 2004;4:37.
- [20] Lai CR, Hsu CY, Tsay SH, Li AF. Clinical significance of atypical glandular cells

by the 2001 Bethesda System in cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 2008;52:563-7.

[21] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 Updated Consensus. Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1-S27.

[22] Slama J, Freitag P, Dundr P, Duskova J, Fischerova D, Zikan M, Pinkavova I, Cibula D. Outcomes of pregnant patients with Pap smears classified as atypical glandular cells. *Cytopathology* 2012;23:383-8.

[23] Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol* 2004;121:87-92.

[24] Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC, de Angelo Andrade LA, Syrjänen KJ. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma *in situ* in their Pap smears. *Gynecol Oncol* 2004;95:618-23.

[25] Irvin W, Evans SR, Andersen W, Jazaeri A, Taylor P, Stoler M, Pastore L, Rice L. The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:559-65; discussion 565-7.

[26] de Oliveira ER, Derchain SF, Sarian LO, Rabelo-Santos SH, Gontijo RC, Yoshida A, Andrade LA, Zeferino LC. Prediction of high-

grade cervical disease with human papillomavirus detection in women with glandular and squamous cytologic abnormalities. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1055-62.

[27] 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.

[28] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasigam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.

[29] Mulhem E, Amin M, Copeland J, Sharma J, Hunter S. Type-specific human papillomavirus DNA detected in atypical glandular cell Pap tests. *Acta Cytol* 2012;56:155-9.

[30] Sharpless KE, O'Sullivan DM, Schnatz PF. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:72-8.

[31] Crothers JW, Mount SL, Harmon M, Wegner E. The utility of human papillomavirus testing in young women with atypical glandular cells on Pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2014 (sous presse).

[32] Schnatz PF, Sharpless KE, O'Sullivan DM. Use of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:94-101.

[33] Tranbaloc P. Adénocarcinome *in situ* de l'endocol : difficultés du diagnostic cytohistologique. *Gyn Obstet Fertil* 2002;30:308-15.