

Serviksin Glandüler Hücreli Lezyonları

GLANDULER CELL LESIONS OF UTERINE CERVIX

Haldun GÜNER*, Talat Umut Kutlu DİLEK**

* Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Adenokarsinoma in situ'yu da içine almak sureti ile servikal glandüler hücre anomalileri uterin serviksin sık rastlanmayan lezyonlarıdır. Bu anomalilerin sıklığı başarılı servikal sitolojik tarama programlarının sonucunda giderek artmakla birlikte bu değişiklik tarama programları sonucunda saptanan yassı hücreli lezyonların sonucudur. Serviksin glandüler epitelinden orjin alan bu lezyonlar minimal sitolojik atipiden adenokarsinoma in situ'ya kadar değişen bir klinik spektrumda izlenmektedir. Endoservikal yerleşimli olmaları, atipik gross görünümleri ve mutad olmayan kolposkopik bulguları nedeni ile tanı konması güçtür. Yetersiz tanı ve tedavi rezidüel hastalık ve nükslere yolaçabilmektedir. Bu yazıda değişik servikal glandüler hücre anomalilerinin epidemiyolojisi, moleküler patogenezi, değişik alt gruplardaki histolojik ve sitolojik özelliklerini gözden geçirip bu değişikliklere nasıl tanı konup yaklaşımın nasıl olması gerektiğini tartışacağız.

Anahtar Kelimeler: Glandüler hücre lezyonları, Konizasyon, Servikal adenokarsinoma in situ

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:292-296

Summary

Cervical glandular cell anomalies including adenocarcinoma in situ are rare uncommon neoplastic changes of uterine cervix. Incidence of these abnormalities is increasing due to successful cervical cytologic screening programs. Although this change is result of decrease of squamous cell lesions due to screening. These lesions which originated from the glandular epithelium of uterine cervix show a wide range of spectrum between the minimal cytological atypia to adenocarcinoma in situ. Diagnosis is difficult because of endocervical localization, atypical gross appearance, and unusual colposcopic findings. Therefore insufficient diagnosis and suboptimal treatment cause residual disease and relapses. In this article we review the epidemiology, molecular pathogenesis, histologic and cytologic features of the various subtype of this disorders and discuss how to diagnose and manage this neoplastic changes.

Key Words: Glandular cell abnormalities, Conisation, Adenocarcinoma in situ of uterine cervix

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:292-296

Serviksin glandüler hücre lezyonları son yıllarda giderek artan bir önem kazanmaktadır. Son 50 yıldır kullandığımız tarama testleri skuamöz hücreli intraepitelyal lezyonları ve invaziv kanserlerin erken saptanmasını sağlarken glandüler hücreli lezyonlarda sayısal olarak değişiklik olmamasına rağmen tanı ve yaklaşımdaki belirsizlikler nedeni ile halen önemini korumaktadır. Bu yazıda konu ile ilgili literatürler tekrar gözden geçirilerek glandüler lezyonlara yaklaşımda bir takım noktalarda fikir birliğine ulaşılması amaçlanmıştır.

Epidemiyoloji

Serviksin glandüler hücre anomalileri son elli yıldır patoloji literatürüne giren bir antitedir.

Geliş Tarihi: 30.05.2000

Yazışma Adresi: Dr.Haldun GÜNER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
06502, Beşevler, ANKARA

Servikal glandüler hücre anomalileri hem sitolojik olarak hem de histopatolojik olarak giderek artan sayıda bildirilmektedir. 1979'da Cristopherson (1) geniş bir seride servikal adenokarsinoma insitu' nun yassı hücreli karsinoma insituya oranını 1:239 olarak bildirmiştir fakat bu oran 1/26 ile 1/237 arasında değişen oranlarda olabilmektedir (2). Kanser istatistiklerinde son 30 yıldır serviksin adenokarsinomunun yassı hücreli kanserine göre rölatif olarak arttığı gözlenmektedir. 1950-1960'larda %95 olan yassı hücreli kanser oranı 1970'lerden sonra %75'lere düşmüştür. 1974-1978 yılları arasında adenokarsinomlar tüm serviks kanserlerinin %7'sini meydana getirirken 1979'dan sonra bu oran %17'e kadar çıkmıştır (3). Finlandiya kanser istatistiklerinde 1953-1957 arasında servikal kanserlerin %6'sı adenokarsinom olarak tanımlanırken 1978-1982 arasında %17'sini adenokarsinomlar meydana getirmektedir. 1970-1980 yılları arasında adenokarsinoma insidansı iki kat artmıştır. Bunda özellikle gelişmiş ülkelerde uygulanan geniş çaplı servikal smear taramalarının rolü olmuştur. Ancak tüm yaş grupları dikkate alındığında her ne kadar serviksin adenokarsino-

munun yassı hücreli karsinomuna olan rölatif oranı artmakla birlikte bu adenokanser sıklığındaki bir artıştan ziyade yassı hücreli kanser vakası sayısındaki azalmaya bağlıdır. Reel olarak adenokanser sıklığında bir artış olmamaktadır. Amerika Birleşik Devletler ile gerek İngiltere gerekse kıta Avrupasından sağlanan veriler glandüler hücre anomalileri ve adenokarsinomların giderek artan sıklıkta 35 yaş altı kadın popülasyonunda görüldüğüne işaret etmektedir. Servikal adenokarsinoma in-situ 29-46 yaş aralığında izlenmekte olup ortalama görülme yaşı 35,8'dir.

Servikal smear adenokarsinoma in-situnun taramasında skuamöz in-situ karsinoma'ya göre daha düşük sensitiviteye sahiptir. Smear sonucunun negatif olması adenokarsinom gelişimi riskini ortadan kaldırmaz. Bununla birlikte cytobrush gibi araçlar kullanılarak alınan örneklerle endoservikal kanal ve transformasyon zonunun değerlendirilebilmesi sonucunda sitolojik inceleme ile tanı konabilme sıklığı artmaktadır(4). Adenokarsinoma insitu sıklıkla CIN ile birlikte Veriler adenokarsinoma insitunun vakaların %50'den fazlasında CIN ile birlikte görüldüğüne işaret etmektedir (5,6). Her ne kadar endoservikal kanalın tümü tutulabilse de adenokarsinoma insitu vakalarının %95'i skuamokolumner bileşkede ortaya çıkar. Birçok çalışmada glandüler hücre anomalileri ile Human Papilloma Virus (HPV) tip 18'in birlikteliğini düşündürecek bulgular elde edilmiştir (7). Yüksek progesteron içeriği olan kombine oral kontraseptiflerin servikal glandüler lezyonlar ile birlikteliği tartışmalıdır.

Patogenez

Servikal glandüler lezyonlar ve serviks adenokarsinomunun patogenezini kompleks bir süreçtir ve halen tümüyle anlaşılamamıştır. Yassı hücreli lezyonlarda olduğu gibi HPV etyopatogenezde suçlanan başlıca faktördür. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) kullanılarak adenokanser vakalarının %85'inde HPV lezyonlardan izole edilebilir. HPV tipleni yapıldığında en sık saptanan tip HPV Tip 18 olmakla birlikte HPV tip 33'de lezyonlarda saptanabilir. Lezyonların %27'sinde mikst enfeksiyon saptanır (7). HPV (+) olan lezyonlar daha genç hastalarda ve müsinoz varyantlarda daha sık saptanır (8). Endoservikste rezerv hücrelerin HPV'nin başlıca hedefi olduğu düşünülmektedir. HPV tarafından sentezlenen E6 ve E7 proteinleri p53'e bağlanarak inaktive etmektedir. Bu olayların neoplastik sürecin erken dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Öte yandan olguların %25'inde de lezyonlar HPV içermemektedir. P53 mutasyonları ade-no-kanserlerde %13.5 oranında izlenir. Bu mutasyonun varlığı genellikle kötü prognoz ve ilerlemiş hastalıkla birlikte (8-10).

Serviks glandüler epitelden orjin alan minimal sitolojik anomalilerden adenokarsinoma insitu'ya kadar değişen spektrumda bir çok lezyon tanımlanmaktadır. Düşük gradeli bu lezyonlar için endoservikal displaziden

atipik hiperplaziye kadar değişen birçok tanımlama kullanılmaktadır. Yassı hücreli servikal intraepitelyal lezyon benzeri bir sınıflama kullanılarak bu lezyonlar Servikal İntraepitelyal Glandüler Neoplazi (CIGN) olarak da adlandırılıp, sitolojik atipi ve mitotik aktivitelere göre grade I-II-III olarak alt gruplara ayrılabilirler (11).

Endoserviks glandüler displazisi (EGD) ve adenokarsinoma insitu, stromal invazyon olmaksızın atipik hücreler ile dōşeli glandüler yapıları tanımlamak için kullanılır. Gloor ve arkadaşlarının (11) sınıflamasına göre CIGN I-II bu grup değişiklikleri tanımlar. CIGN I' de hücre nükleusu hiperkromatik olup belirgin strafikasyon içermez ve mitotik figürler nadirdir. CGIN II' de hücreler pseudostrafikasyon, kalabalık, mitotik figür sayısında artma, hiperkromazi gibi nitelikler taşır ve intrasellüler müsün gradeli olarak ikiye ayrılabilir. Yüksek gradeli lezyonlar nükleer strafikasyon (epitel yüksekliğinin 2/3'ünden yüksek), elonge, hiperkromatik bazen veziküler nükleuslu, yoğun ve düzensiz kümelenmiş hiperkromatin ve artmış nükleus sitoplazma oranı ile karakterlidir. Glandülerin çoğu düzensiz dallanmalar, tomurcuklanmalar, stromal yapı içermeyen kısa papillalar gibi yapısal anomaliler içerebilir. Düşük gradeli EGD'lerdeki değişiklikler daha az ciddi olup nükleusta büyüme, elongasyon, hiperkromazi izlenen bulgulardır, fakat veziküler nükleus yüksek gradeli olanlardaki kadar yaygın değildir. Bu lezyonlarda strafikasyon epitel kalınlığının 2/3'ü ile sınırlı ve mitotik figürler görülmez. Bu iki farklı gradeli lezyonda ortak olarak sub-nükleer vakuolizasyon ve sitoplazmik müsün içeriğinde azalma mevcuttur. Etkilenmemiş epitelden glandüler hücre anomalisi içeren alanlara ani geçişler tipiktir. Endoserviks glandüler displazisi ile adenokarsinoma insitunun ayrımı adenokarsinoma insituda pseudostrafikasyon ve mitotik aktivitenin rölatif olarak daha fazla olması ile yapılabilir. Endoserviks glandüler displazisinde pseudostrafikasyon daha az olup glandüler genellikle tek hücre katından meydana gelirler ve atipik mitotik figürler nadirdir. Kribriform yapı ve papiller içe katlanma pseudostrafikasyon olmadığından son derece nadirdir.

Adenokarsinoma insitu transformasyon zonunda ortaya çıkar ve skuamokolumner bileşkede veya onun yakınında başlar. Tipik olarak yüzey epiteli ve altta yatan glandüler epiteli tutar. Tek başına glandüler epiteli tutması ise daha az görülen bir durum iken tek başına yüzey epitelden orjin alıp oraya yerleşmesi ise çok daha nadirdir. Adenokarsinoma insitu tipik olarak bez yapılarının boyun kısmına yerleşirken bazı vakalarda daha derin yerleşim gösterebilir. Ancak yüzeyel bez tutulumu olmaksızın derin gland tutulumu son derece nadirdir. Adenokarsinoma insitu genellikle tek merkezden başlar fakat vakaların %15'inde multisentrik yerleşim gözlenebilir. Adenokarsinoma insituda mitotik aktivite daha fazladır ve atipik mitotik figürlerle sıklıkla rastlanmaktadır. Pseudostrafikasyonun artışı ile epitelin gland lümenine doğru papiller katlanması ve kribriform yapı meydana

gelir. Bazı vakalarda solid hücre yığınları gland lümenini oblitere edebilir. Adenokarsinoma insitu genellikle mikroskopi de düşük büyütmelede kolaylıkla tanınabilir çünkü karakteristik çok katlılık ve artmış mitotik aktivite bu alanların normal epitele göre daha kolay izlenebilmesini sağlar. Eğer Adenokarsinoma insitu epitelin sadece bir kısmını tutmuş ise genellikle normal epitelden kesin sınırlarla ayrılır. Atipik endoservikal hücreler hiperkromatik,elonge nükleuslu ve küçük bir nükleolusa sahip geniş hücrelerdir. Karakteristik olarak kromatin paterni kaba ve granülerdir. Sitoplazma miktarı azalmış olup sadece az miktarda intrasellüler müsün içerirler. Müsinden zengin adenokarsinoma insitu intestinal form olarak adlandırılırken,boyanabilir müsün yokluğunda endometrioid tipten söz edilir (5).

Atipik hücreler normal gland yapılarının derinliğinin ilerisine geçtiğinde invazyondan söz edilir ve söz konusu mesafe yaklaşık olarak yüzeyden 5 mm kadar olan derinliktir. İnvazyonu düşündüren bulgular glandların sırtısırta bulunması, ekstüberan tomurcuklanma, glandları çevreleyen stromada dezmozplastik reaksiyon, endoservikal yüzeyden papiller projeksiyonların oluşmasıdır. Ostor ve arkadaşlarının 21 hastalık serilerinde ortalama longitudinal uzanımı 7 mm olarak belirlendi,aynı çalışmada adenokarsinoma insitunun ortalama lateral yayılımı konizasyon materyallerinde 12 mm (0.5-25 mm aralığında) olarak belirlendi (12). Bir başka çalışmada adenokarsinoma insitu'nun derinliği vakaların %81'inde 2 mm'den azdı, %9.5'inde 3 mm, %9.5'inde 3.5-5 mm idi (13).

Servikal glandüler lezyonlar, özellikle de adenokarsinoma in-situ'nun tanısında bir takım problemler ile karşılaşılmaktadır. Sitolojik değerlendirmenin yetersiz oluşu, bu lezyonların kolposkopik tanısında yeterli tecrübe olmayışı nedeni ile lezyonun lokalizasyonu, boyutları ve morfolojik olarak minimal sapma gösteren lezyonların tanınamaması nedeni ile in-situ formlara daha az tanı konmaktadır.

Rutin servikal smearler ile in-situ adenokarsinomaların %60'ına tanı konabilmektedir (14). Endoservikal örnekleme ile tanı konabilen lezyon yüzdesi arttırılabilir. Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlık kazanan thin prep pap smear'ler konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında adenokarsinoma in-situ ve invaziv kanserin tanısında daha yüksek bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Biyopsi ile doğrulanan sonuçlar ışığında bu yöntem ile yalnızca negatif sonuçlarda azalma bildirilmektedir (15). Bethesda sistemine göre değerlendirilen smearde çok erken dönemde saptanan değişiklikler veya borderline sitolojik atipi varlığı Atypical Glanduler Cells of Undetermined Significance (AGUS) olarak değerlendirilir. Bu durumda kolposkopi ile ileri değerlendirme yoluna gidilmelidir (4). Bu sonucun premalign lezyonlar kadar inflamasyon,enfeksiyon gibi reaktif süreçlere bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Bazı benign süreçler smear ve biyopsilerde glandüler

hücre lezyonları ile karışıklığa yolaçabilir. Bunlar, papiller endoservisit, mezonefrik hiperplazi, mikroglandüler hiperplazi, tubal metaplazi, intestinal metaplazi, endometriozis, Aries-Stella reaksiyonu ve enfeksiyonlardır (16,17).

Servikal glandüler lezyonların sıklıkla serviks yüzeyinde kontur değişikliklerine yolaçmamaları neoplastik glandların yüzeyinin altına gömülü olmaları ve klasik kolposkopik görünümünün izlenememesi nedeni ile kolposkopi tanıda yetersiz kalabilmektedir. Kolposkopik değerlendirmede kullanılacak kesin kriterler ne yazık ki lezyonlar sıklığının az olması nedeniyle ortaya konamamakta ve kimi zaman tecrübeli kolposkopistlerce de atlanabilmektedir. Kolposkopik bulgular arasında yüzeyden kabarık düzensiz konturlu lezyonlar, immatür metaplazi ile birlikte beyaz villuslar olabilir. Villuslar kalın ve normalden künt yapıdadır,epitelde tomurcuklanma, uzun dallanmamış horizontal damarlar izlenebilir. Yama şeklinde kırmızı-beyaz lezyonlar, papiller projeksiyonlar ile karşılaşılabılır. Yassı hücreli tümörlerde görülen punktuasyon,mozaizm ve türbüşon benzeri atipik damarlanma patterni izlenmez (18). Endoservikal küretaj tanıya yardımcıdır ve mutlaka yapılmalıdır.

Endoservikal neoplazilerde tanıda immünohistokimyasal metodlardan yararlanılabilir. Normal endoservikal doku CD44v5 monoklonal antikorları ile immünoaktivite göstermez iken, servikal glandüler intraepitelyal neoplazi ve servikal adenokarsinomlar immünoaktivite gösterirler (19). Müsün gen ekspresyonu patterni (MUC 1-MUC 7) servikal glandüler lezyonlarda monoklonal antikorlar kullanılarak araştırılabilir. MUC ve MUC 4'ün mRNA'sı servikal glandüler lezyonlar ve invaziv adenokarsinomda normal endoservikal dokuya göre daha fazla ekspresyona uğramakta ve hastalığın şiddeti arttıkça korele bir şekilde müsün gen ekspresyonunun da arttığı izlenmektedir (20).

Birçok araştırıcı değerlendirme sürecinin başlarında invazyon ortaya konmadıkça konizasyonu vazgeçilmez bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Giderek artan sayıda bulgu cerrahi sınırlar hastalıklı olduğu sürece konizasyonun adenokarsinoma insitu için yeterli tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha karamsar olan bulgular da mevcuttur. Konizasyonda hastalığın lineer yayılımını ve kript tutulumunu belirlemek için çıkarılan materyalin silindirik şekilde olmasını öneriyoruz ve eğer teknik imkanlar uygunsa konizasyon işlemini kolposkopi altında yapmak daha doğrudur. Teknik olarak silindirik eksizyon en kolay karbondioksit lazer ve beraberinde bistüri kullanılarak yapılabilir. Eğer konizasyon için tek başına bistüri kullanılacak olursa bu durumda silindirik bir spesmenin çıkarılması daha zordur. Son yıllarda kullanımı yaygınlık kazanan loop eksizyon prosedürlerinde uygulanan elektrik akımının düşük rezistanslı bölgede yani glandüler mukusta toplanması nedeni ile glandüler epitelde termal etkiye bağlı olarak gelişen hasar sonucu materyalin

histopatolojik değerlendirmesi mümkün olmayabilir. Poyner adenokarsinoma insitu tanısı konizasyon ile konmuş 28 hastayı değerlendirmiş; 28 hastadan sadece 9'unda tanı konizasyondan önce endoservikal küretaj ile konmuş, konizasyon sınırlarında tümör izlenmeyen hastalardan dördünün tekrar konizasyon ve histerektomi materyallerinde rezidüel tümör saptanmış, cerrahi sınırları pozitif olan sekiz hastanın dördünün cerrahi materyallerinde rezidüel hastalık bulunmuştur (21). Başka bir çalışmada endoservikal küretajı negatif olan hastaların %67'sinde ve endoservikal küretajı pozitif olan 13 hastanın 10'unda rezidüel adenokarsinom bulundu. Bu hastalara yapılan konizasyonu takiben cerrahi sınırları negatif olan 7 hastadan 2'si ve cerrahi sınırları pozitif olan 10 hastanın 7'sinde rezidü tümör saptandı. Bu nedenle cerrahi sınırlarda tümör olmayışı ve endoservikal küretajın negatif oluşu hastayı takip eden doktora aşırı bir güven vermemeli ve hastanın periyodik takipleri yapılmalıdır (22). Konizasyon sonrasında rezidüel hastalık gelişim riskini belirleyen en önemli faktör konizasyon derinliği ve şeklidir. Yapılan bir çalışmada, konizasyonla çıkarılan serviks parçasının 25 mm'den daha kısa olduğu vakalarda rezidüel hastalık %75 iken 25 mm'den fazla ise bu değer %33'e düşmektedir (23). Bertrand ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada konizasyon ile en az 25 mm uzunluğunda ve tüm transformasyon zonunu içine alacak genişlikte silindirik bir materyal çıkartılması gerektiğini ve bu yolla adenokarsinoma insitunun %95'nin çıkarılabileceğini belirtmişlerdir. Bu sonuçların ışığında konizasyona ancak gelecekte fertilitte beklentisi olan ve endoservikal küretajı negatif olan hastalarda ve cerrahi sınırlarda tümör olmayan vakalarda başvurulmalıdır (25). Konizasyon yapılan hastalarda ilk yıl 4 ayda bir sitoloji, kolposkopi, ve endoservikal küretaj yapılarak hasta izlenmeli eğer ilk bir yıl içinde hastada lezyon tekrar saptanmazsa bu durumda yapılan takipleri ikinci yıldan itibaren 6 aylık dönemler şeklinde yapmak gereklidir (18). Ancak terapötik konizasyon sonrasında cerrahi sınırlarda tümör olmadığı hallerde bile hasta uzun vadede invaziv adenokanser gelişim riski altındadır. Cerrahi sınırların negatif olduğu hastalarda %8-12,5 (12-13) persistans olup eğer cerrahi sınırlar pozitif ise rezidüel adenokarsinoma in-situ riski %46 iken invaziv adenokanser riski %16,7'dir (12-13-25). Fertilitte beklentisi olan ve ailesini tamamlamamış hastada konizasyon esas tedavi seçeneğidir. Eğer cerrahi sınırlar pozitif ve hastanın fertilitte beklentisi varsa bu durumda rekonizasyona gidilebilir. Hastanın ailesini tamamlamasını takiben hastaya basit histerektomi yapılmasını öneriyoruz. Gelecek için fertilitte beklentisi olmayan hastalarda birçoklarının basit histerektomi kesin tedavi olarak görünmektedir. Ancak persistans hastalığı olmayan hastada basit histerektomiye gerek olup olmadığı henüz netlik kazanmamış bir soru olup buna yanıt bulabilmek için uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Adenokarsinoma insitu tanısı konan hastalarda eğer hiçbir terapötik girişim yapılmaz ise 5-14 yıl içerisinde invaziv adenokansere gidiş olmaktadır.

Serviks in-situ veya invaziv adenokanserleri kullanılan etkin tarama yöntemleri ile yassı hücreli intraepitelyal neoplazilerin ve invaziv kanserlerin sayısındaki azalmaya bağlı olarak geçtiğimiz 30 yıl içerisinde rölatif bir artış göstermiştir. Ancak bütün bunlara rağmen sayıca az olmaları, servikal smear alınması sırasında yapılan birtakım teknik hatalar ve bu lezyonların tanısında kullandığımız kolposkopik kriterlerin netlik kazanmaması nedeniyle halen bu lezyonları yeterince erken saptayamıyoruz. Aynı şekilde bu hastalara uygulanagelen klasik cerrahi yaklaşımın sonucunda halen negatif sınırların varlığında bile persistans hastalığın %12,5 oranında saptanması yaptığımız tedavinin ne ölçüde yeterli olduğu sorusunu akla getirmektedir. Bu nedenle uygun tedavi yaklaşımını belirleyebilmek için daha geniş hasta serilerinde uzun süreli takip sonuçlarını içeren çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyacımız vardır.

KAYNAKLAR

1. Cristopherson WM, Nealson N, Gray LA. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979; 44:975-83.
2. Boon ME, Baak JPA, Kurver PJH. Adenocarcinoma in-situ of the cervix. *Cancer* 1981; 48:768-73.
3. Wright Jr TC, Richart MR. Pathogenesis and diagnosis of preinvasive lesions of the lower genital tract. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. In: Principles and Practise of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2. Basım, 1997: 675.
4. Anderson MC. Glanduler lesions of cervix: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1995; 9:105-19.
5. Griffin N R , Wells M. Premalignant and malignant lesions of the cervix in: *Obstetrical and Gynecological Pathology* ed. Fox H. New York, 4. Basım, 1995: 1: 323.
6. Siziopikou KP, Wang HH, Abu-Jawdeh G. Cytologic features of neoplastic lesions in endocervical glands. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:1-7.
7. Tenti P, Romsgnoli S, Silini E et al. Human papillomavirus types 16 and 18 infection in infiltrating adenocarcinoma of the cervix. PCR analysis of 138 cases and correlation with histologic type and grade. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:52-6.
8. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer* 1996; 77:2275-79.
9. Parker MF, Arroyo GF, Geradts J et al. Moleculer characterization of adenocarcinoma of cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64:242-51.
10. Uchiyama M, Iwasaka T, Matsuo N, Hachisuga T, Mori M, Sugimori H. Correlation between human papillomavirus positivity and p53 gene overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65:23-9.
11. Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glanduler neoplasia (adenocarcinoma insitu and glanduler dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of musins and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986; 58:1272.
12. Östör AG, Pagan R, Davoren RAM, Fortune DW, Chanen W, Rome R. Adenocarcinoma of cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3:179-90.
13. Andersen ES, Arffman E. Adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 1-7.
14. Nguyen G-K, Jeannot AB. Exfoliative cytology of in situ and microinvasive adenocarcinoma of uterine cervix. *Acta Cytol* 1984;

- 28:461-7.
15. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F, ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43:81-5.
 16. Selvaggi SM, Haefner HK. Microglandular endocervical hyperplasia and tubal metaplasia: pitfalls in the diagnosis of adenocarcinoma on cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 168-73.
 17. Young RH, Clement PB. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 234-49.
 18. Wright VC. Adenocarcinoma in situ of the cervix: clinical features and review of management. ESO Course on Gynecological Oncology. Izmir. Nisan 2000; 157-71.
 19. İbrahim EM, Blackett AD, Tigy JA, Wells M. CD 44 is a marker of endocervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:101-8.
 20. Wells M. Pathology of cervical glandular lesions. ESO Course on Gynecological Oncology. Izmir. Nisan 2000; 146-56.
 21. Wright VC, Shier RM. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of cervix. Houston: Biomedical Communications, 2000.
 22. Poyner EA, Barakat RR, Haskins WJ. Management and follow up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 57:158.
 23. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 1-6.
 24. Luesley DM, Cullimore J, Redman CWE. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with cervical smears. *BMJ* 1990; 300:1690.
 25. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of the cervical adenocarcinoma insitu: implications. *Am J Obstet and Gynecol* 1981; 15: 21-5.
 26. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, Byrne P, Buckley CH, Anderson M, Williams DR, Waddell C, Hudson E, Shafi MI. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)--a preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 314-8.