

SIMPOSIO “PROTOCOLOS DE LAS ATIPIAS ESCAMOSAS Y GLANDULARES”



ATIPIAS GLANDULARES



Dr. Fernando González Pastorin

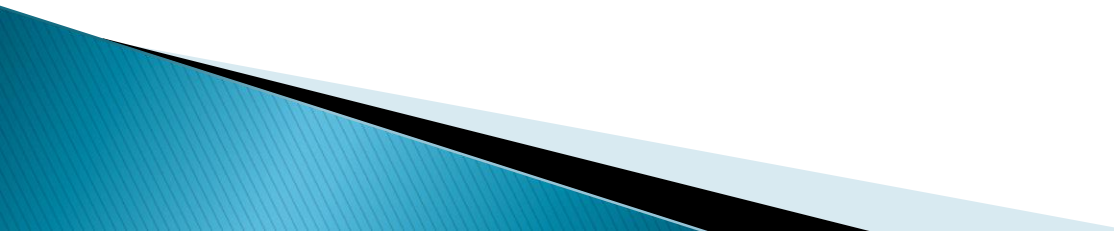
URUGUAY

ATIPIAS GLANDULARES

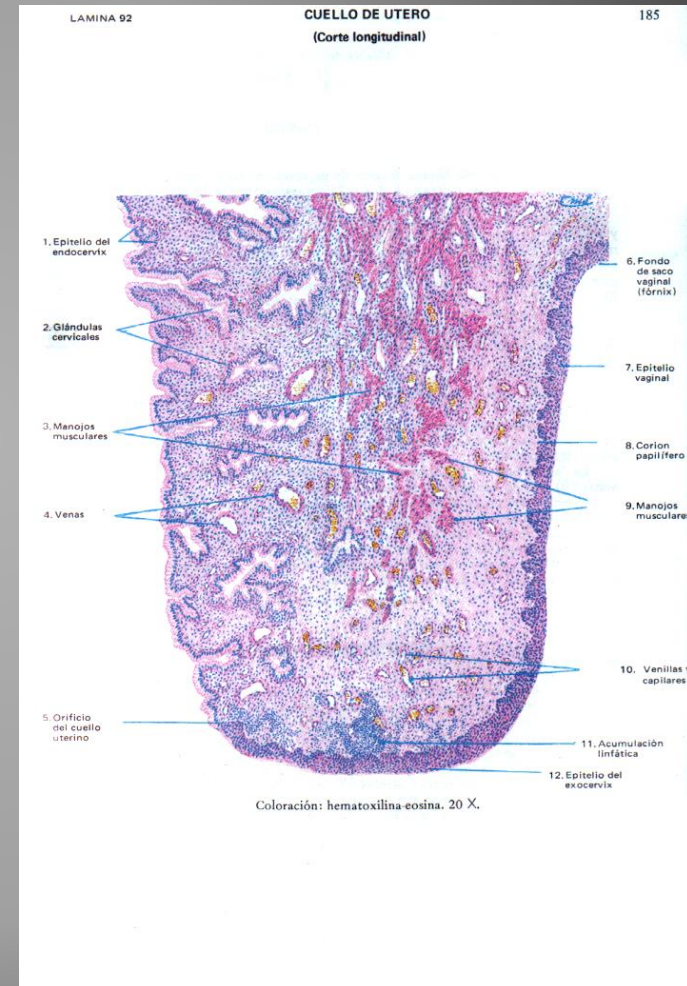
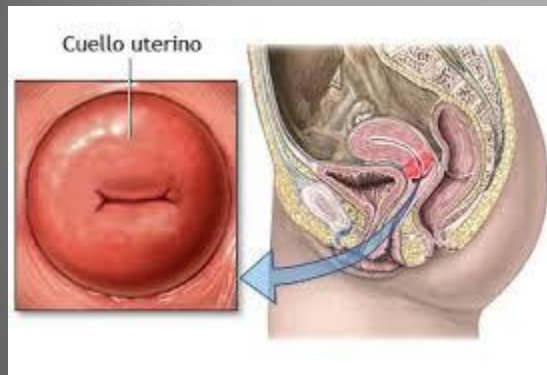
- ▶ DIFICULTADES EN CITOLOGIA Y COLPOSCOPIA
- ▶ PROTOCOLOS

PATOLOGIA GLANDULAR EN TGI

características

- ▶ Mucho menos frecuente que la escamosa
 - ▶ Localización predominante endocervix (otros)
 - ▶ Mayores dificultades diagnósticas en citología, colposcopia , incluso histología.
 - ▶ Discordancia C-C-H
 - ▶ Diagnostico mas tardío de patología.
 - ▶ Patología premaligna y cáncer asociados a HPV (18-45 – 16)
 - ▶ Asociación frecuente (casi la mitad) con patología escamosa
- 

Cuello Uterino



Nomenclatura Bethesda 2001 (2014)

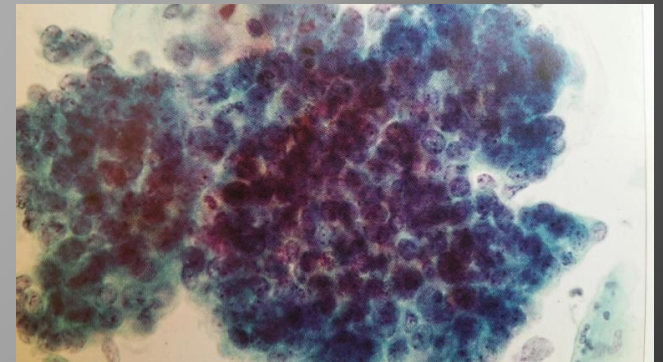
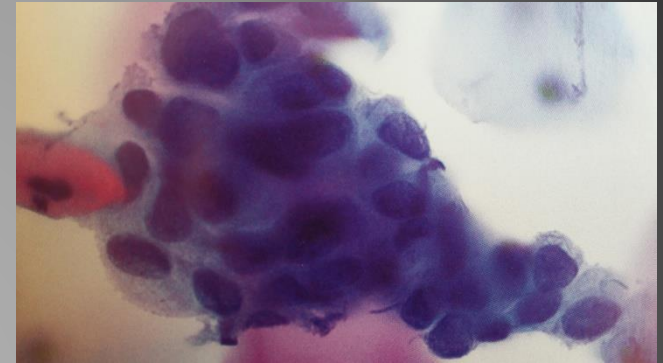
▶ EN CÉLULAS GLANDULARES

- ***Células glandulares atípicas (AGC)***
 - endocervicales (*NOS o especificar en comentarios*)
 - endometriales (*NOS o especificar en comentarios*)
 - glandulares (*NOS o especificar en comentarios*)
- ***Células atípicas, sugestivas de neoplasia***
 - endocervicales
 - glandulares
- ***Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)***
- ***Adenocarcinoma***
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterino
 - no específico (*NOS*)

- ▶ SOLOMON, Diane, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*, 2002, vol. 287, no 16, p. 2114-2119.
- ▶ NAYAR R, Wilbur C. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions. Criteria and explanatory. 2014-2015

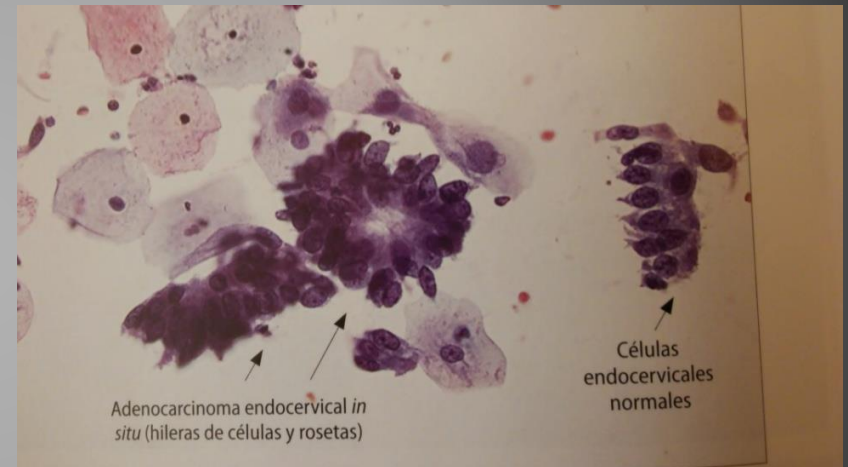
Citología

- ▶ ACG (Bethesda)
ACG-NOS / ACG-H
- ▶ Alteraciones reactivas:
DIU – procedimientos
- ▶ Alteraciones inflamatorias:
cervicitis aguda y crónica,
chlamydia, mycoplasma,
- ▶ Ectopia amplia
- ▶ Metaplasia



Citología

- ▶ ACG-H alta probabilidad de patología maligna
- ▶ Coexistencia con patología B, preM, y maligna glandular de otro origen o escamosa.
- ▶ IHQ puede ayudar a determinar origen



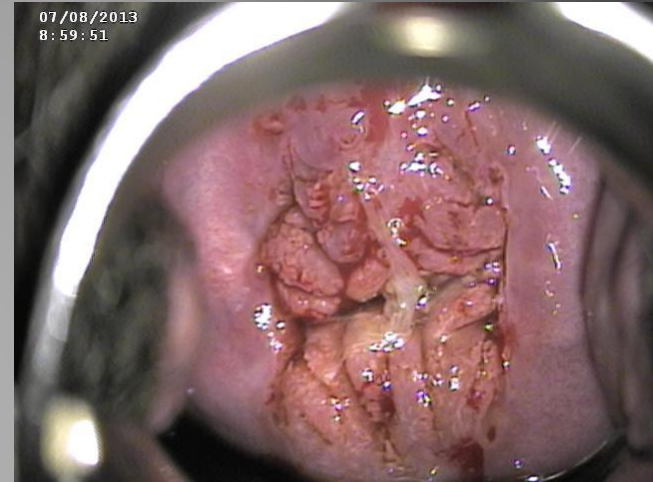
Colposcopia

- ▶ Pocos o ningún signo visible.
- ▶ Localización a veces encima de UEC
- ▶ Signos y síntomas inespecíficos
- ▶ Sangrado anormal–sinusorragia
- ▶ Congestión
- ▶ Vasos atípicos



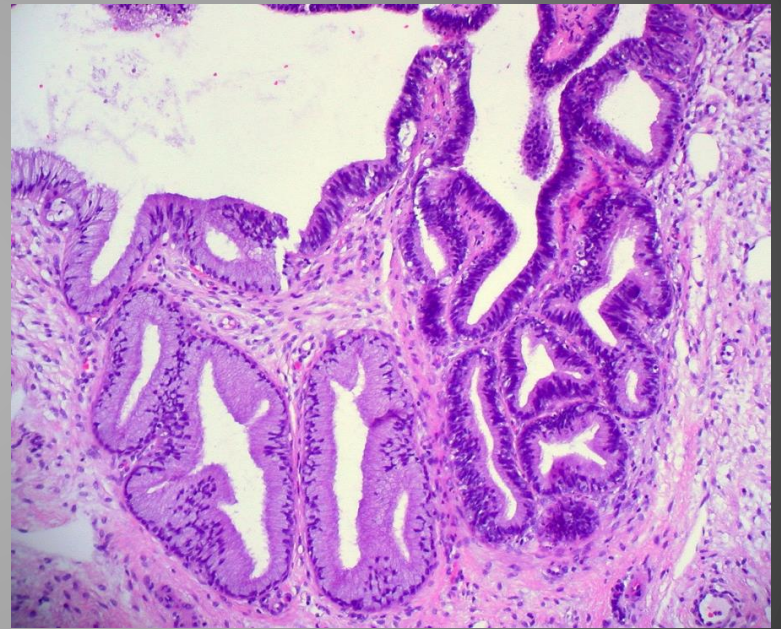
Colposcopia

- ▶ Papilas fusionadas en algún sector
- ▶ Papilas blanquecinas, irregulares.
- ▶ *Ningún signo específico o de gradiente*



Histología

- ▶ Orientación de cortes
- ▶ Disposición y profundidad de glándulas
- ▶ Dificultad en márgenes
- ▶ Cono cilindro con mas altura
- ▶ Coexistencia con patología escamosa
- ▶ Rol de IHQ



Dificultades en el Diagnóstico de Lesiones Glandulares

- ▶ Las “atipias celulares” pueden corresponder a lesiones variadas
- ▶ No existe como tal la entidad “displasia glandular”
- ▶ Epitelio cilíndrico monocapa con criptas profundas
- ▶ La sensibilidad y especificidad de la colposcopia es baja para lesiones glandulares. La mayoría de lesiones de AIS se descubren en biopsias por sospecha de LIE.
- ▶ La sensibilidad del LEC no está bien definida
- ▶ Existen entidades bien definidas en histología (lesiones reactivas, inflamatorias, AIS, adenoCa invasor) con un espécimen adecuado.
- ▶ Comportamiento biológico?
- ▶ Recomendaciones /comentarios de nomenclatura
- ▶ Determinante para diagnóstico: espécimen de biopsia/lec y frecuentemente conización. Patología multicéntrica.

Poynor, E. A., Barakat, R. R., & Hoskins, W. J. (1995). Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*, 57(2), 158-164.

Tatti, S. (2011). *Colposcopia y patologías del tracto genital inferior/Colposcopy and lower genital tract pathologies: En la era de la vacunación/In the Era of Vaccination*. Ed. Médica Panamericana

RESULTADO CITOLOGIA ACG

- ▶ Es poco frecuente (promedio 0,4% de citologías) y poco reproducible.
- ▶ Puede traducir patología benigna, premaligna, maligna.
- ▶ El riesgo de neoplasia es mayor sobretodo en ACG-H o AIS
- ▶ Bajo riesgo de cáncer antes de 35 años, aumenta luego: endocérnix, endometrio, otros.
- ▶ Exhaustiva evaluación para todas las edades

- ▶ Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., ... & Lawson, H. W. (2013). 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*, 17(Suppl 1), S1-27.
- ▶ Prevención del cáncer de cuello de útero. Publicaciones AEPCC, Noviembre 2015 / Oncoguía, S. E. G. O. (2014). Prevención del cáncer de cuello de útero. *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO*

Coexistencia Glandular + Escamosa

- ▶ La citología ACG se asocia a lesiones benignas, premalignas y malignas. La prevalencia de CIN2+ es 9–54% .
- ▶ En general con mayor frecuencia a patología escamosa que glandular
- ▶ De lesiones glandulares: en mujeres jóvenes (menores 35 años) predominio patología endocervical. En mayores, predominio endometrial.
- ▶ Dado la coexistencia de lesiones , el hallazgo de una lesión escamosa NO EXCLUYE que además tenga patología glandular.
- ▶ Por tanto el protocolo de estudio debe ser sistematizado.

- ▶ 1. Sharpless, K. E., Schnatz, P. F., Mandavilli, S., Greene, J. F., & Sorosky, J. I. (2005). Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*, 105(3), 494–500.
- ▶ 2. Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., ... & Lawson, H. W. (2013). 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*, 17(Suppl 1), S1–27

Coexistencia Glandular + Escamosa

- ▶ KPNC (kaiser permanente northern california medical care plan)

Mas de 1,4 millones de mujeres: prevalencia CIN3 y Ca en ACG
Mujeres igual/mayora 30 años: 9% CIN3+ y 3% cáncer

- ▶ En las atipias de citología ACG se encontró lesión histológica en 53% (3)
- ▶ Lesión histológica: LIE de bajo grado el 46,5% y LIE de alto grado el 7% exocervical.
- ▶ El curetaje endocervical fue informado en el 86,7% como negativo para la lesión, el 13,3% reportaron lesión intraepitelial de bajo grado.
- ▶ Ninguna de las mujeres tuvo resultado positivo para carcinoma escamocelular o adenocarcinoma.

- ▶ Davey, D. D., Neal, M. H., Wilbur, D. C., Colgan, T. J., Styer, P. E., & Mody, D. R. (2004). Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 128(11), 1224-1229
- ▶ Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., Fetterman, B., Poltras, N. E., Lorey, T., ... & Kinney, W. K. (2013). Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of lower genital tract disease*, 17(5 0 1), 536
- ▶ 3. Corredor-Sánchez, E., & Castillo, M. (2016). Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial en pacientes con atipias de células glandulares. Hallazgos colposcópicos e histopatológicos en una institución de referencia en Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 59(2), 118-123.

Riesgo de neoplasias malignas en seguimiento de pacientes con citología ACG

- ▶ Resultado de ACG – prospectivo
- ▶ 8281 mujeres resultado ACG / 5386 en programa tamizaje 2895 fuera de programa.
- ▶ End point: resultado histológico final – 4% cánceres
- ▶ 323 se diagnosticó Cáncer: 271 cuello – 40 útero – 12 ovario
- ▶ RR 2 a 17 mayor en población fuera de programa tamizaje
- ▶ CONCLUSIONES: Se debe realizar una evaluación exhaustiva en mujeres con citología ACG, que incluya examen físico pélvico, ecografía, colposcopia y legrado endocervical. Además debe considerarse realizar biopsia endometrial en aquellas con factores de riesgo (mujeres mayores de 60 años, pap previo con intervalo mayor a 2 años o nunca realizado y bajo nivel educacional).

- ▶ Cheng W-F, Chen Y-L, You S-L, Chen C-J, Chen Y-C, Hsieh C-Y, Chen C-A. Risk of gynaecological malignancies in cytologically atypical glandular cells: follow-up study of a nationwide screening population. BJOG 2011;118:34-41.

Datos a tener en cuenta...

- ▶ AIS se encuentra en 1% de todas las conizaciones realizadas por CIN.
- ▶ Se encuentra CIN coexistente en aproximadamente 2/3 de casos de AIS, mientras que 10% de mujeres con AIS tienen otro cancer tipo glandular coexistiendo.
- ▶ El sistema Bethesda 2001 reclasificó atipias de células glandulares (ACG) como células atípicas endocervicales o endometriales o no especificadas (NOS). El manejo de las pacientes con anomalías glandulares depende del sitio primario de origen.
- ▶ *El porcentaje de casos de ACG asociados con neoplasia intraepitelial de alto grado es mayor que para ASC-US.*
- ▶ Un hallazgo citológico de ACG-H (favorece neoplasia) o de AIS requiere por si mismo referir la paciente a colposcopia (con evaluación endocervical)
- ▶ La enfermedad multifocal se encuentra en aproximadamente 16% de los casos de AIS, con lesiones glandulares extendiéndose hasta una distancia variable en el conducto cervical, aunque la *mayoría (95%) están a menos de 25 mm del OCE anatómico.*
- ▶ A causa de la pobre sensibilidad de la colposcopia e incluso de la citología, una muestra endocervical es una parte importante del diagnóstico en mujeres con este tipo de anomalías citológicas.

GUIAS CLINICAS

- ▶ **IFCPC** <http://www.ifcpc.org/en/clinical-guidelines> Acceso 6/11/2016
- ▶ **ASCCP** Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., ... & Lawson, H. W. (2013). 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*, 17(Suppl 1), S1-27.
- ▶ **REINO UNIDO** Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Third Edition. March 2016.
- ▶ **CANADA** Canadian Task Force on Preventive Health Care. (2013). Recommendations on screening for cervical cancer. *Canadian Medical Association Journal*, 185(1), 35-45.
SOGC joint clinical practice guidelines Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology- J Obstet Gynaecol Can 2012;34 (12): 1188-1202
- ▶ **ESPAÑA** - AEPPC-Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero. Publicaciones AEPPC, Noviembre 2015 / Oncoguía, S. E. G. O. (2014). Prevención del cáncer de cuello de útero. *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO*.
- ▶ **MEXICO** Instituto Mexicano de Seguridad Social. Prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino en el primer nivel de atención. 2011 / COMEGIC sesiones académicas – abril y agosto 2016: <http://comegic.org.mx/#>
- ▶ **ARGENTINA** Soc Argentina PTGlyC Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales
Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires- Volumen 26 - N° 1 - Año 2015
- ▶ **CHILE** Guia Clinica Cancer cervicouterino . Min Sal Chile. Santiago 2010
- ▶ **URUGUAY**. Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello de útero . MSP. Uruguay 2014
- ▶ **OMS** Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed © World Health Organization, 2014
- ▶ **IARC** International Agency for Research on Cancer. (2005). *IARC handbooks of cancer prevention* (Vol. 10). IARC.

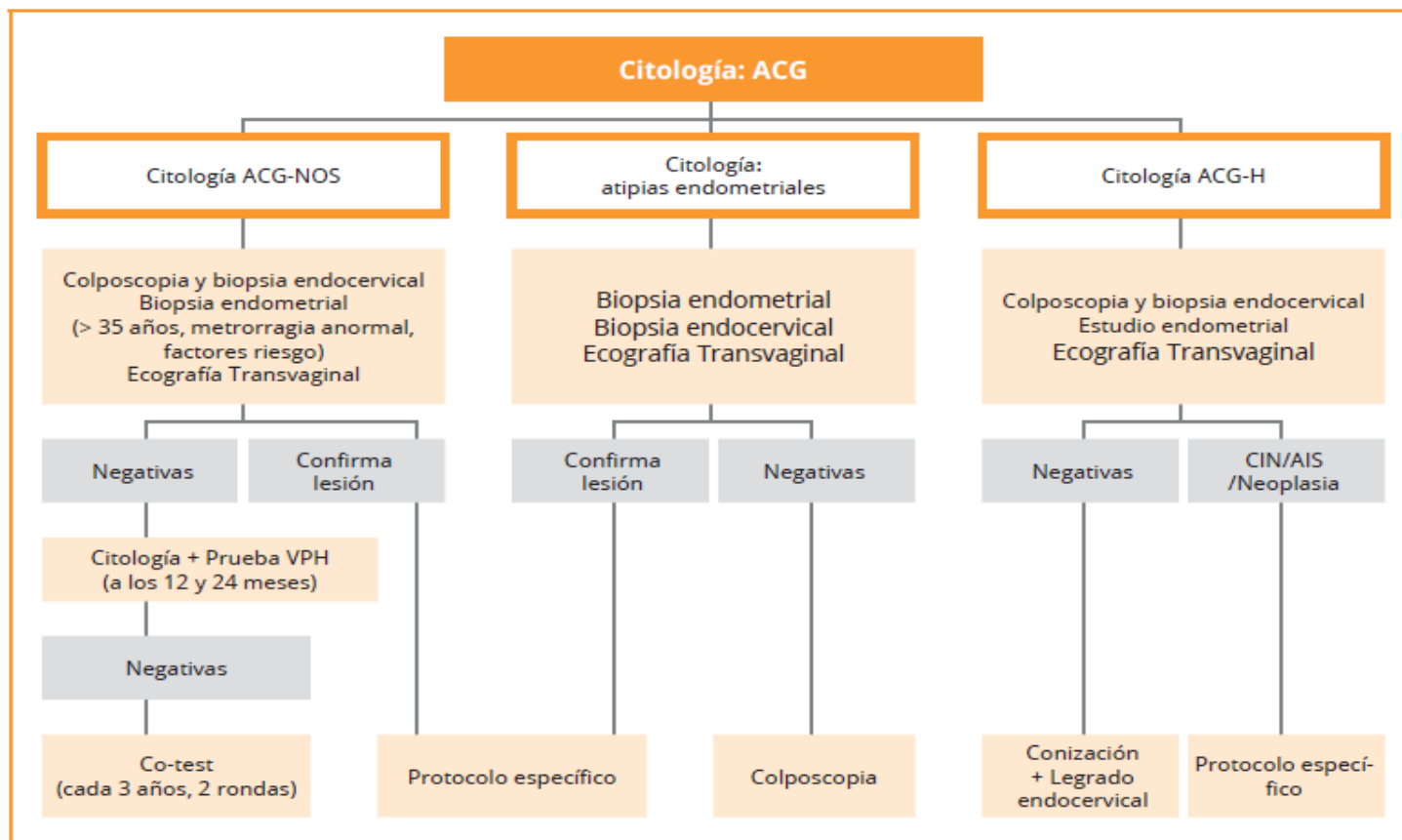


Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO 2014

Algoritmo 2.7. Citología de atipia de células glandulares (ACG)



«ALGORITMOS» PARA MUJERES DE ≥ 30 AÑOS

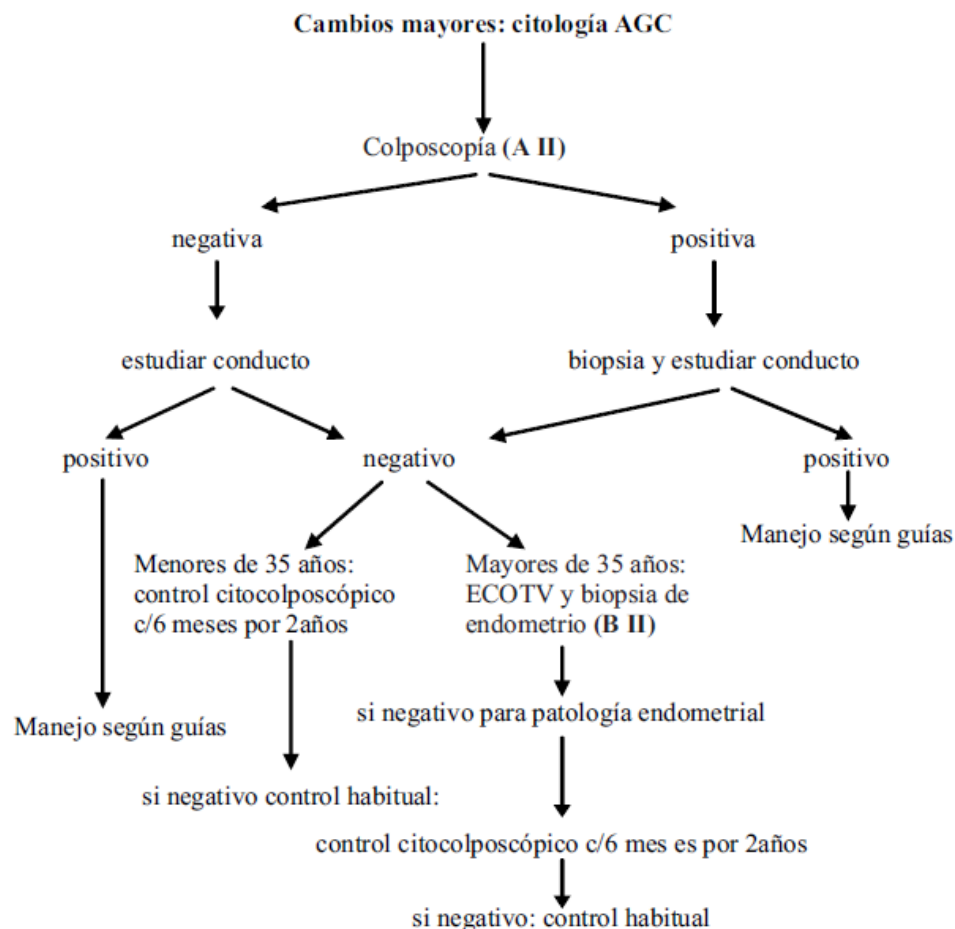
PAP	ADN/VPH +	ADN/VPH -
NORMAL	REPETIR VPH& PAP 6-12 MESES	SCREENING C/3-5 AÑOS
AS CUS	REFERIR A COLPOSCOPÍA Y BX	BAJO RIESGO PARA NIC2 VPH & PAP EN 12 MESES
LEIBG	REFERIR A COLPOSCOPÍA Y BX	
➡ AGC	REFERIR A COLPOSCOPÍA Y BX	REFERIR A COLPOSCOPÍA
LEIAG	REFERIR A COLPOSCOPÍA Y BX	REFERIR A COLPOSCOPÍA



Sociedad Argentina
de Patología
del Tracto Genital Inferior
y Colposcopia

Guías de manejo 2015

Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

**L-SIL (lesión escamosa
intraepitelial de bajo grado)**

21-29años

Repetir PAP c/6 meses por 1 año (2 PAP)

- Si ambos resultados son negativos, vuelve a tamizaje rutinario
- Si cualquiera informa ASC-US o mayor lesión referir a colposcopia

Mayor o igual a 30 años

- Realizar Colposcopia

Menor 21 años (*2)

Repetir PAP c/12 meses por 2 años (2 PAP)

- A los 12 meses solo si resultado es H-SIL referir a colposcopia
- A los 24 meses si es negativo vuelve a tamizaje rutinario; si ASC-US o mayor lesión realizar colposcopia.

**H-SIL (lesión escamosa
intraepitelial de alto grado)**

- Colposcopia con biopsia dirigida y/o muestra endocervical

**AGC (células glandulares atípicas)
(*3)**

- Colposcopia con muestra endocervical.

**AIS (adenocarcinoma in situ)
Carcinoma escamoso
Adenocarcinoma**

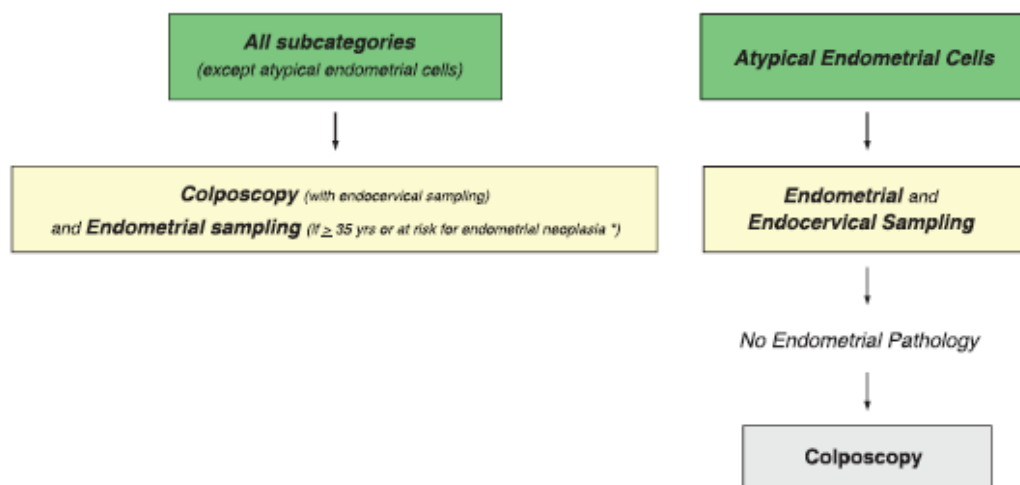
- Referir a especialista

(*3) En mujeres mayores o iguales a 40 años que tengan factores de riesgo de cáncer de endometrio o síntomas de patología endometrial o posmenopausicas, tomar muestra de endometrio.



2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors

Initial Workup of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)



* includes unexplained vaginal bleeding or conditions suggesting chronic anovulation.

NHS Cervical Screening Programme

Colposcopy and Programme Management

Third Edition March 2016

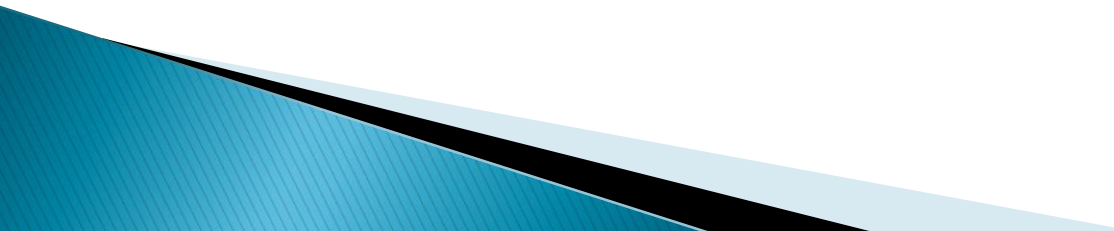


Public Health
England

- Cuando la citología es informada como “neoplasia glandular” tipo endocervical o no especificado, las mujeres deben ser referidas a colposcopia y establecer el sitio de origen de la neoplasia (100%).
- No es necesario realizar test HPV
- La historia natural de esta condición no es clara. Con solo una citología informada como neoplasia glandular, se asocia con alto riesgo de enfermedad invasiva (40–43%) o no preinvasiva (20–28%). Para ambas condiciones El VPP es 17–96%.
- Evidencia:
- Los datos disponibles exigen un exhaustivo protocolo de estudio de estas pacientes.
- En caso que la citología sea probablemente de endometrio u otro sitio glandular, debe ser referida a una clinica ginecológica para su estudio.
- Cuando son mujeres asintomaticas postmenopausicas se reporta una baja incidencia de patologia (pre)maligna uterina.
- Si las celulas endometriales son atipicas, el grado de enfermedad uterina es mayor: en mujeres postmenopausicas 13–18% tienen carcinoma endometrio y 6–7% tienen displasia de alto grado o carcinoma escamoso.

NHS Cervical Screening Programme

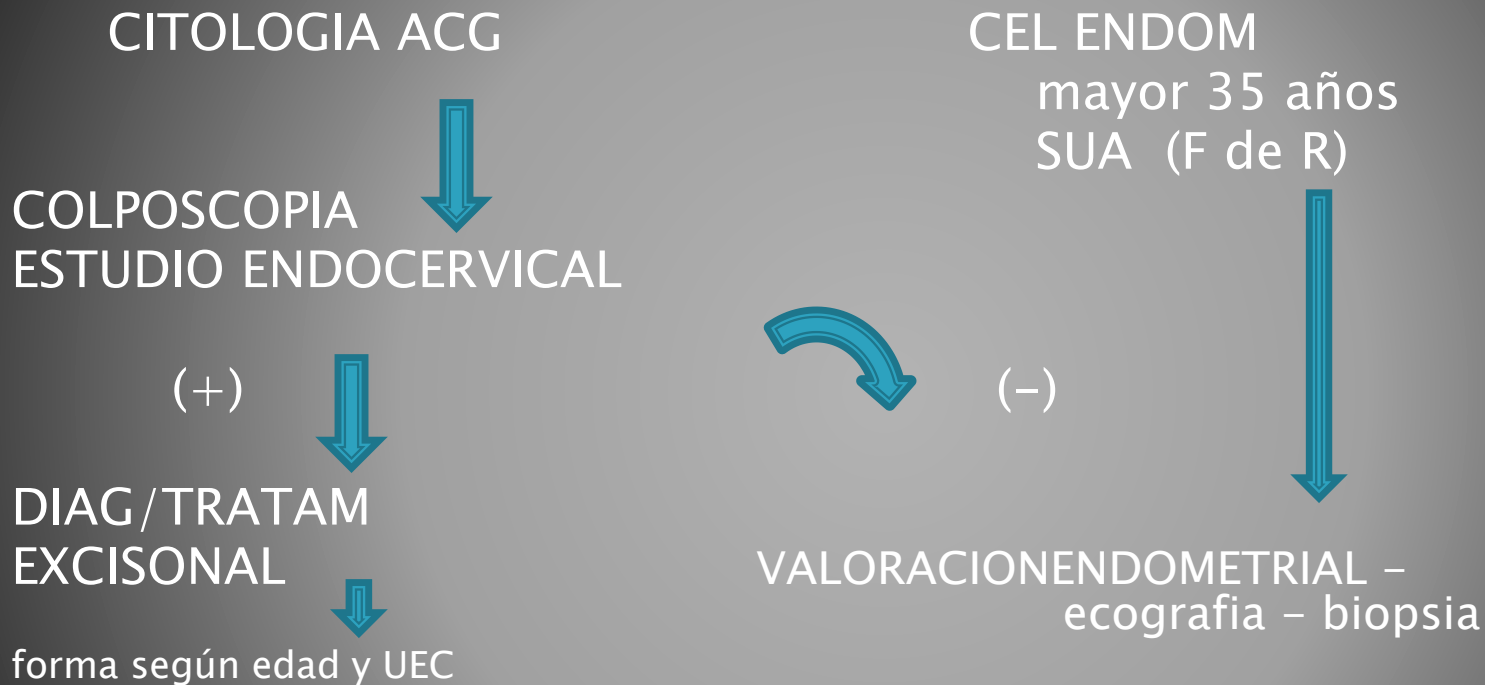
Colposcopy and Programme Management

- ▶ Opinion de expertos: sugiere obtener un espécimen histológico por procedimiento excisional en todos los casos de citología “glandular atípica de alto grado” y posterior conducta según diagnóstico histológico de lesión y estado de los márgenes.
 - ▶ En 13–17% se encuentra enfermedad multifocal (la mayoría son lesiones únicas). Debido a profundidad de criptas glandulares, puede haber enfermedad hasta 5 mm espesor desde la luz del conducto cervical.
 - ▶ El tamaño de la excisión debe ser individualizado. En mujeres jóvenes /que desean conservar fertilidad, con UEC visible, es apropiado obtener una pieza cilíndrica que incluya ZdeT y 1 cm de endocervix distal. En mujeres postmenopáusicas el espécimen debe ser cilíndrico incluyendo ZdeT y 20–25 mm de canal endocervical.
 - ▶ Si no se encuentra patología cervical, debe estudiarse endometrio con o sin estudios imagenológicos de pelvis.
- 

SOGC joint clinical practice guidelines Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology

- ▶ El informe de un extendido citológico de Pap como AGC requiere realizar colposcopia (II–2 A)
- ▶ Todas la mujeres con ACG debe realizarse un curetaje endocervical. Mujeres mayores de 35 años o con sangrado genital anormal debe obtenerse un espécimen para estudio histologico endometrial (II – 2 A)
- ▶ En mujeres con extendido citológico AGC–N sin lesion identificable en colposcopia, debería realizarse un procedimiento excisional (II – 2 A)

TODAS LAS MUJERES CON CITOLOGIA ACG DEBEN ESTUDIARSE




*En general no se recomienda test HPV-AR para diagnóstico.

** Si se realiza y es negativo, tiene mayor probabilidad de patología cervical B o endometrial. Pero no excluye algoritmo diagnóstico.

TODAS LAS MUJERES CON CITOLOGIA ACG DEBEN ESTUDIARSE (*)

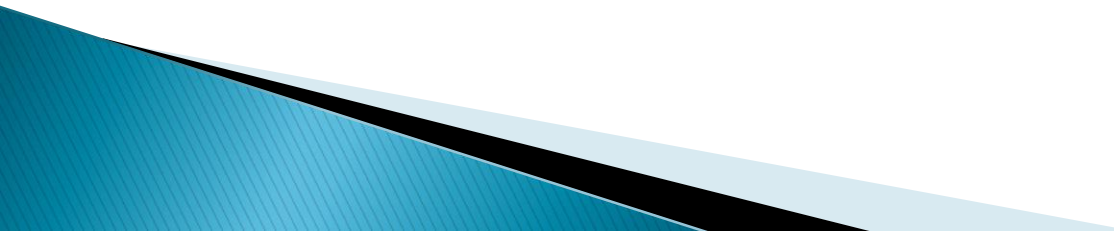
- ▶ Fundamental el tripode clásico
citología– colposcopia – histopatología
 - ▶ Endocervix – exocervix – cono Q o LEEP cilindrico
 - ▶ Preferible muestreo endocervical postreseccion.

 - ▶ Rol de test HPV–AR no se recomienda para
diagnostico: posibilidad de lesion con test (–) y de
obtención inadecuada de la muestra.
 - ▶ Puede tener un rol importante en control
postratamiento.
- 

Tratamiento AIS

- ▶ El **diagnostico de AIS en biopsia es provisorio. debe establecerse siempre en una pieza de conización adecuada para evaluacion,**
- ▶ Para el tratamiento tratar de obtener **pieza adecuada en tamaño** (altura/largo y espesor) y **margenes libres**, sobretodo por la frecuencia de multicentricidad.
- ▶ La técnica LLETZ en general es insuficiente para procurar un espécimen de longitud suficiente para el diagnostico y se asocia con un alta frecuencia de márgenes comprometidos (Wolf et al., 1996) en comparación con la conización con bisturí frío o laser CO2.
- ▶ Lo ideal es obtener un **especimen cilindrico con un ancho suficiente como para abarcar 5 mm** de cada lado de la zona de transformación. (Cullimore, 2003).
- ▶ En mujeres que desean preservar la fertilidad el espécimen puede extenderse solo **10 mm** por encima de la unión E-C del cuello. Pero en mujeres mayores debiera incluir **20 mm** de la longitud del endocervix.
- ▶ Hay un alto riesgo de **recurrencia** evidenciado al encontrar AIS **residual** o incluso adenocarcinoma invasivo en piezas de excisión.
- ▶ En quienes los márgenes del cono están comprometidos, se puede hacer una **reconización**, especialmente en las que desean mantener fertilidad. En mujeres que no desean conservar fertilidad está indicado realizar **histerectomía**.
- ▶ Es esencial realizar **seguimiento estricto** de estas mujeres con citología y test AND HPV cada 6 meses con evaluación del conducto cervical mediante cepillado o legrado a fin de evaluar recurrencias.

* SITUACIONES ESPECIALES

- ▶ MENORES DE 21 – 25 AÑOS (FUERA DE SCREENING) ESTUDIO IGUAL. MANEJO MAS CONSERVADOR (EXCISIONAL) PERO IGUAL FRENTE A AIS
 - ▶ EMBARAZO: CONTRAINDICADO ESTUDIO ENDOCERVICAL – REEVALUACION EXOENDOCERVICAL 6 SEMANAS POSTPARTO
 - ▶ MENOPAUSIA: MAYOR INVESTIGACION ENDOCERVICAL Y SOBRETUDO ENDOMETRIAL.
- 

GRACIAS

