

SIMPOSIO “PROTOCOLOS DE LAS ATIPIAS ESCAMOSAS Y GLANDULARES”



ATIPIAS GLANDULARES



Dr. Fernando González Pastorin


URUGUAY

ATIPIAS GLANDULARES

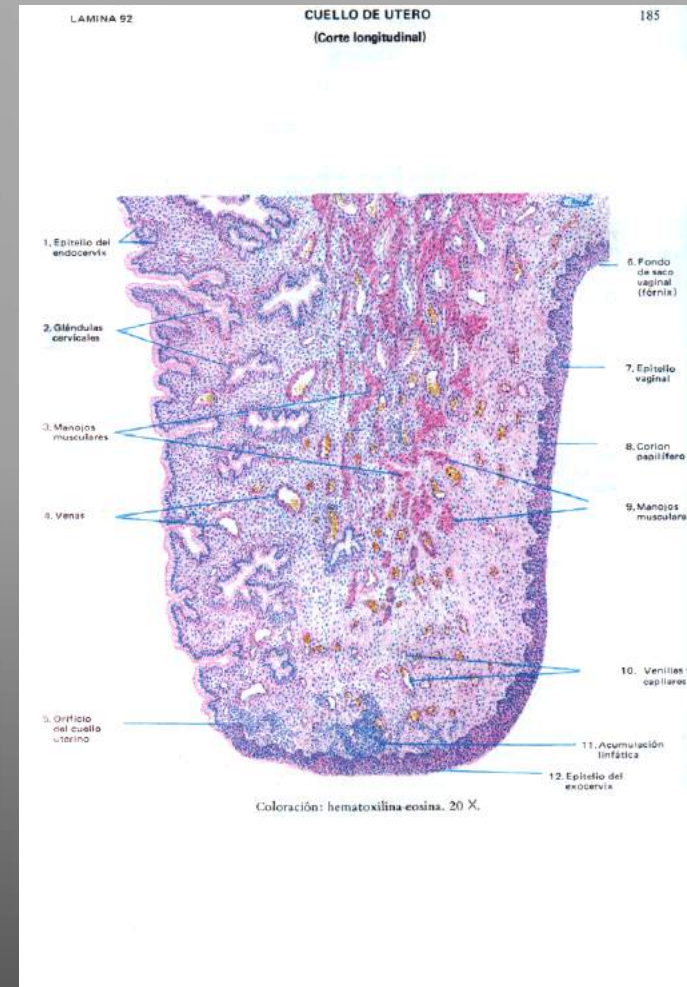
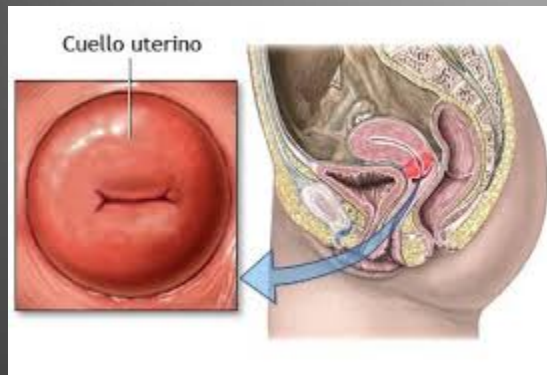
- ▶ DIFICULTADES EN CITOLOGIA Y COLPOSCOPIA
- ▶ PROTOCOLOS

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)

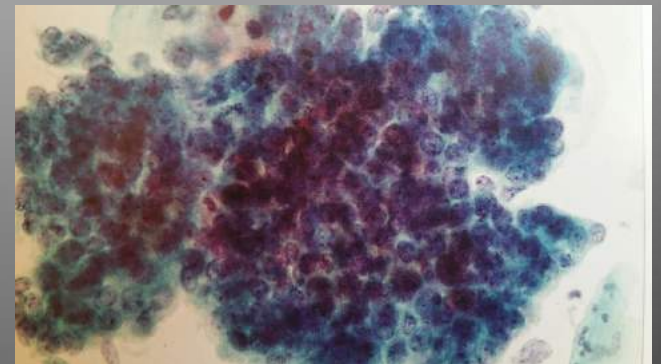
▶ EN CÉLULAS GLANDULARES

- ***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

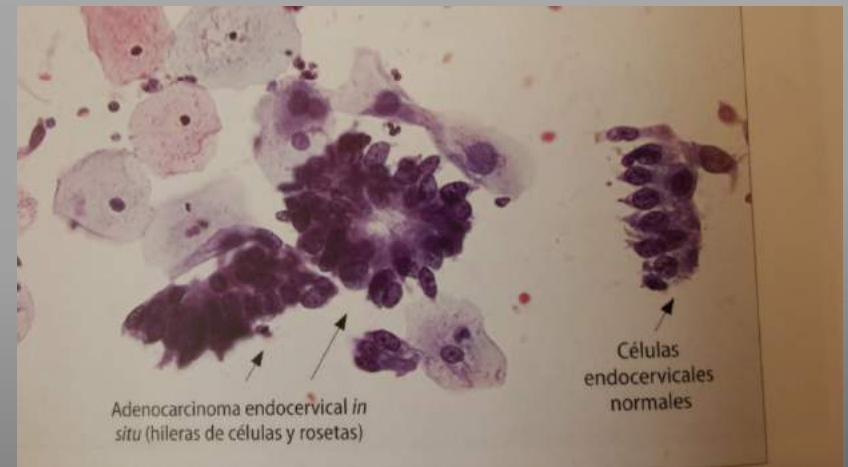
Citología

- ▶ 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



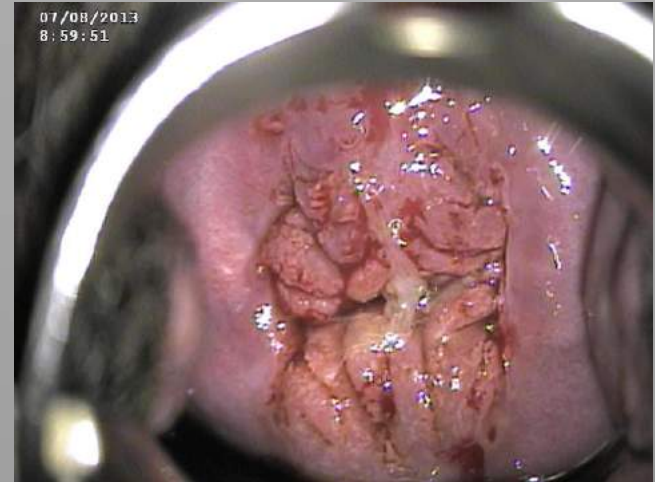
Colposcopia

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



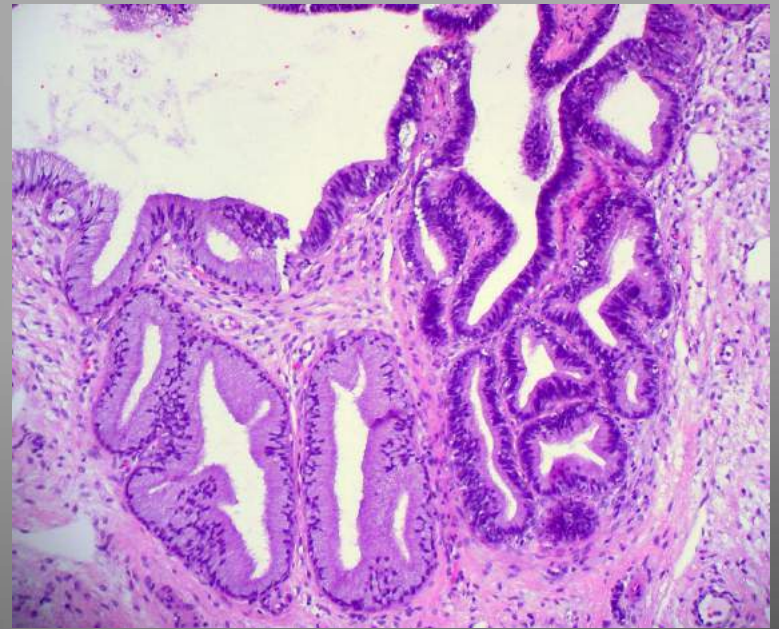
Colposcopia

- ▶ 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., Poitras, 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), S36
- ▶ 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** - AEPCC-Guía: 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*.
- ▶ **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.

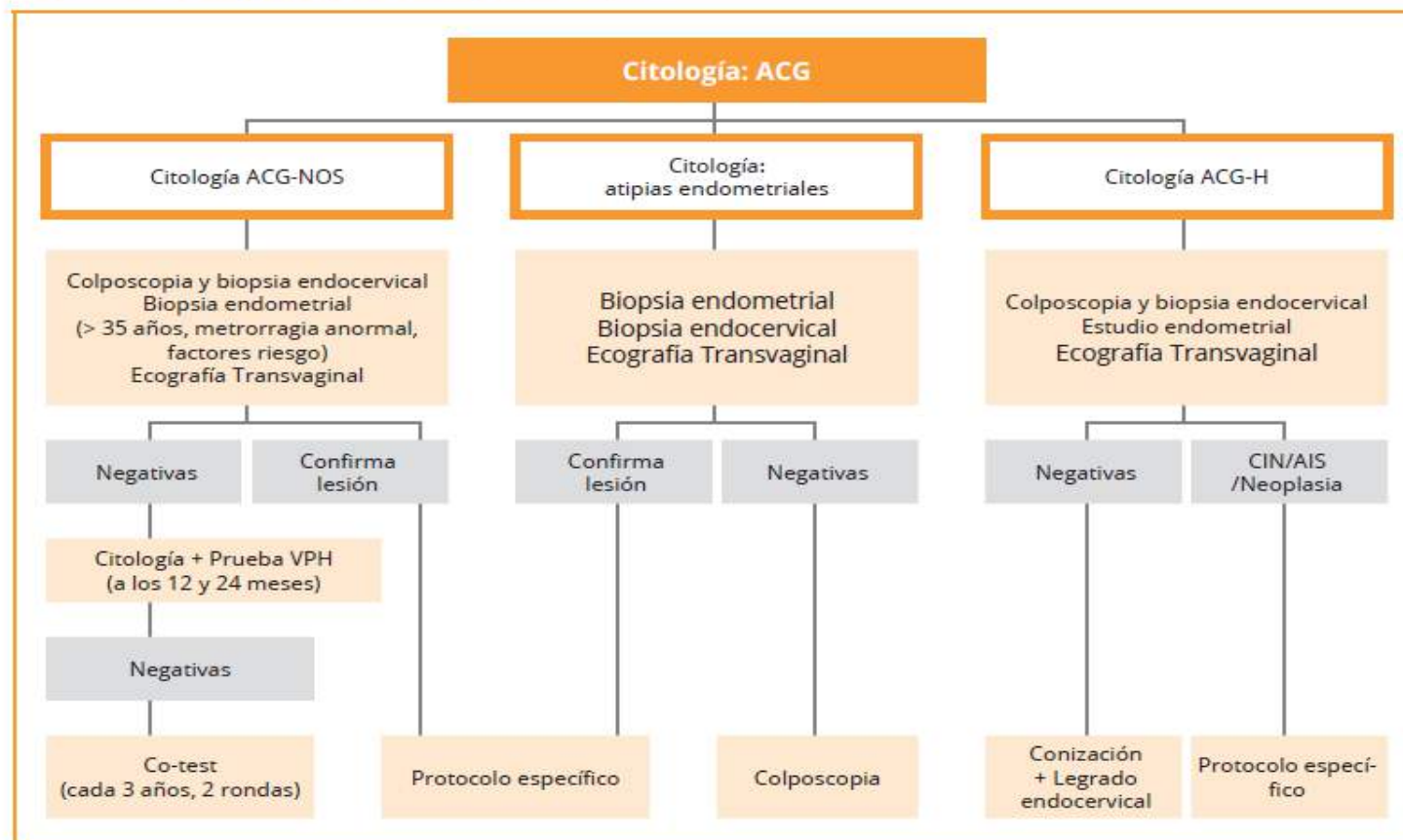


Guías

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

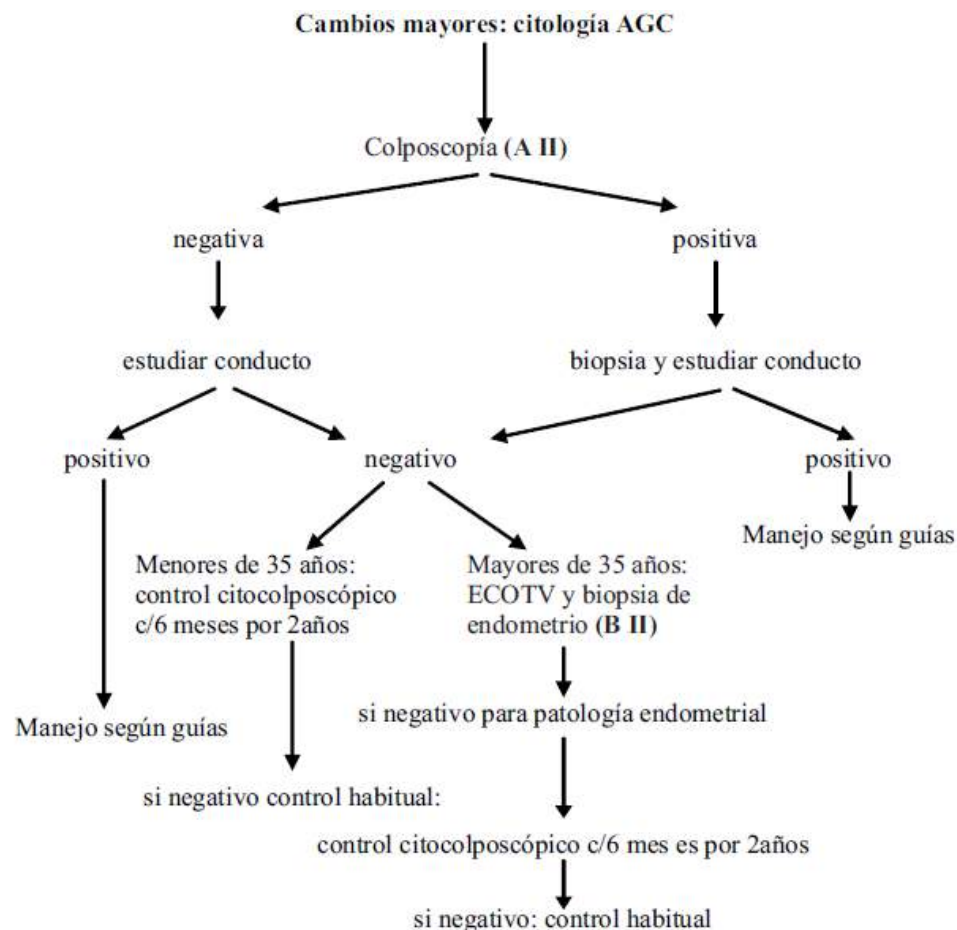
PAP	ADN/VPH +	ADN/VPH -
NORMAL	REPETIR VPH& PAP 6-12 MESES	SCREENING C/3-5 AÑOS
AS CUS	REFERIR A COLPOSCOPIA Y BX	BAJO RIESGO PARA NIC2 VPH & PAP EN 12 MESES
LEIBG	REFERIR A COLPOSCOPIA Y BX	
➡ AGC	REFERIR A COLPOSCOPIA Y BX	REFERIR A COLPOSCOPIA
LEIAG	REFERIR A COLPOSCOPIA Y BX	REFERIR A COLPOSCOPIA



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

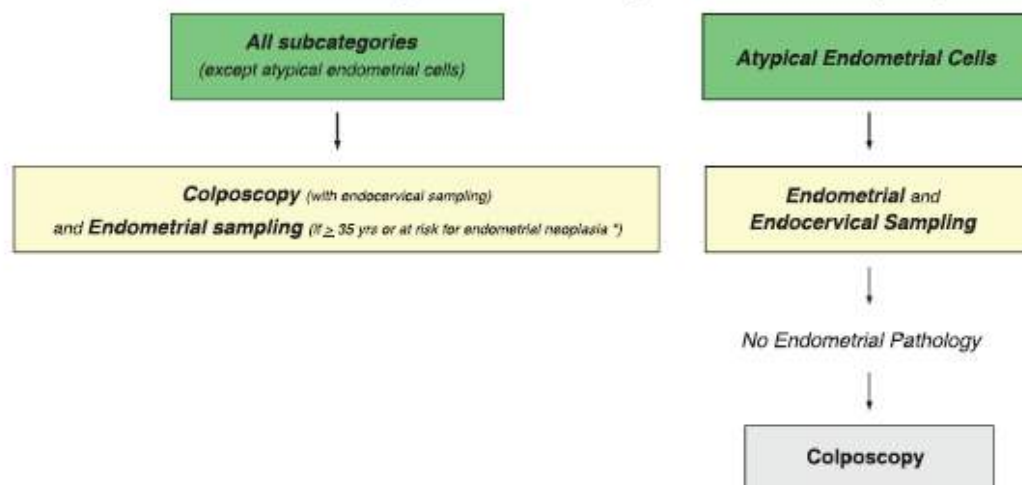
(*3) En mujeres mayores o iguales a 40 años que tengan factores de riesgo de cáncer de endometrio o síntomas de patología endometrial o posmenopausicas, tomar muestra de endometrio.



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

The society for lower genital
tract disorders since 1964

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

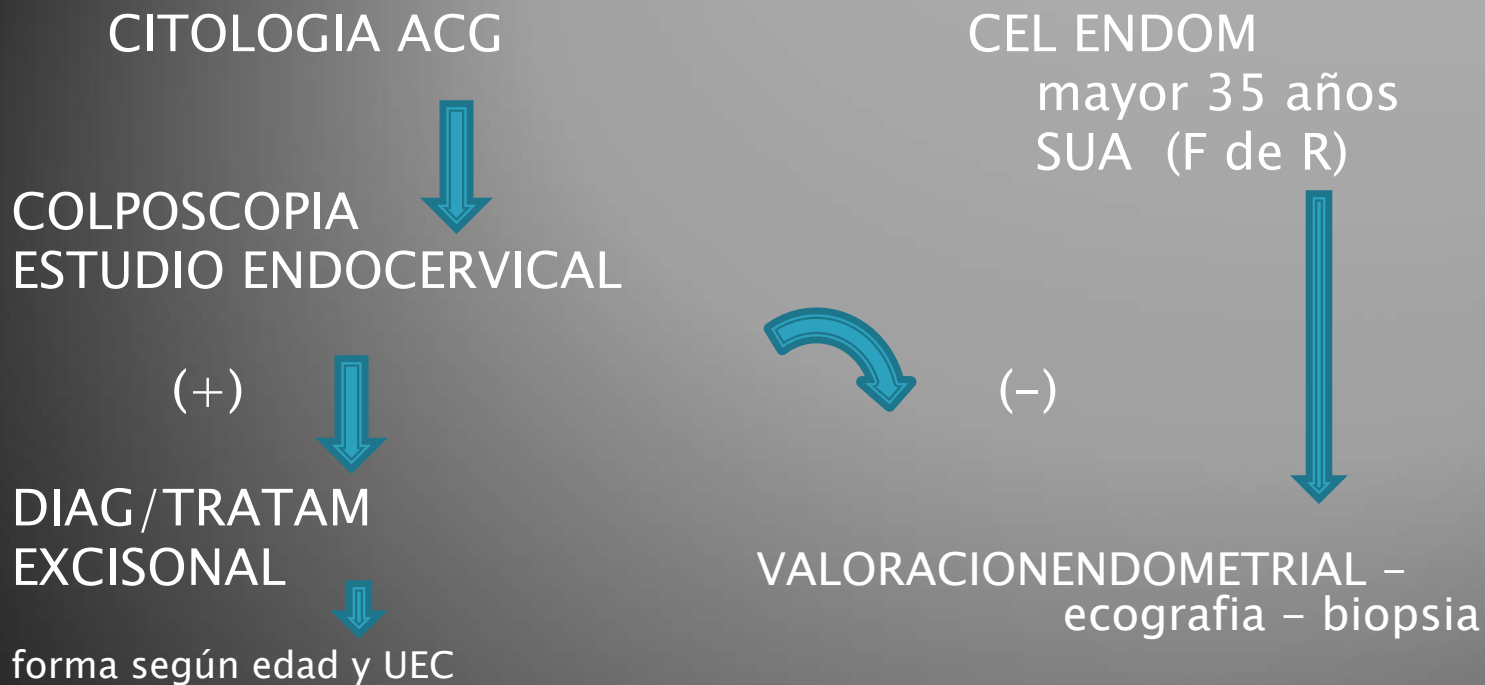
- ▶ Opinion de expertos: sugiere obtener un espécimen histológico por procedimiento excisional en todos los casos de citología “glandular atípica de alto grado” y posterior conducta según diagnóstico histológico de lesión y estado de los márgenes.
- ▶ En 13–17% se encuentra enfermedad multifocal (la 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 histológico endometrial (II – 2 A)
- ▶ En mujeres con extendido citológico AGC–N sin lesión 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 conizacion 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 transformacion. (Cullimore, 2003).
- ▶ En mujeres que desean preservar la fertilidad el espécimen puede extenderse solo **10 mm** por encima de la union 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 excision.
- ▶ 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 **histerectomia**.
- ▶ Es esencial realizar **seguimiento estricto** de estas mujeres con citología y test AND HPV cada 6 meses con evaluacion 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 SOBRETODOS ENDOMETRIAL.

GRACIAS

