

Daniel Andía Ortiz^a
Enrique Izaguirre Gondra^b
Borja Rivero Torrejón^c
Mikel Goitia Ibarra^a

^aServicio de Ginecología. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

^bServicio de Ginecología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. España.

^cServicio de Ginecología. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

Correspondencia:

Dr. D. Andía Ortiz.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital de Basurto.
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. España.
Correo electrónico: dandia@hbias.osakidetza.net

Fecha de recepción: 4/6/2006.

Aceptado para su publicación: 12/9/2006.

Citología con atipias en células glandulares. Evaluación, tratamiento y resultados

Atypical glandular cells on cervical cytology. Evaluation, management and final diagnosis

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la frecuencia y el diagnóstico final de las pacientes con atipias glandulares de origen indeterminado (AGUS/GAC).

Sujetos y métodos: Se recogen de manera retrospectiva los datos de las citologías realizadas en 3 hospitales de 3 provincias de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV): Txagorritxu de Vitoria, Basurto de Bilbao y Complejo Hospitalario Donostia de San Sebastián. Extraemos las que presentan el diagnóstico de AGUS/GAC y analizamos los resultados del estudio realizado a estas pacientes.

Resultados: Del total de casos de AGUS/GAC en los 3 hospitales citados, el 44,02% ha presentado enfermedad, el 23,65% lesión intraepitelial de alto grado (SILAG) y el 20,37% corresponde a enfermedad maligna: un 5,37% con carcinoma epidermoide y un 15% con adenocarcinoma.

Conclusiones: Estos datos indican que, a pesar de que los casos de AGUS/GAC son poco frecuentes,

el porcentaje de enfermedad presente es alto, lo que obliga a realizar un estudio inicial meticuloso y un seguimiento de estas lesiones si los resultados del estudio son negativos.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de cérvix. Atipia glandular. AGUS. GAC.

ABSTRACT

Objective: To study the frequency of a cytological result of atypical glandular cells of unknown significance/atypical glandular cells, not otherwise specified (AGUS/GAC-NOS) in the pap smear and the final diagnosis in patients with this result.

Subjects and methods: We retrospectively analyzed data from three hospitals in three provinces of the Basque Country: Txagorritxu in Vitoria, Basurto in Bilbao and Donostia Hospital in San Sebastian. Cytological studies with a diagnosis

690 of AGUS/GAC-NOS were gathered and the results in these patients were analyzed.

Results: Of the total number of cases of AGUS/GAC-NOS in the three hospitals, 44.02% were pathological, 23.65% were high-grade squamous intraepithelial lesions and 20.37% corresponded to malignant disease: squamous carcinoma in 5.37% and adenocarcinoma in 15%.

Conclusions: These data show that, although cases of AGUS/GAC-NOS are infrequent, a high percentage shows pathological findings. Consequently, meticulous initial investigation and long-term monitoring are required since these patients are at high risk.

KEY WORDS

Cervix carcinoma. Atypical glandular cells. AGUS. GAC.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es el cáncer ginecológico más frecuente en el mundo. Los países desarrollados, entre ellos España, presentan una incidencia baja, que en nuestro país oscila entre 6,3 y 16,6 casos por cada 100.000 mujeres con una mortalidad de 3 por 100.000, lo que corresponde al 1,6% de las muertes por cáncer¹.

La citología ha contribuido activamente al diagnóstico de lesiones preinvasivas de cérvix, lo que permite realizar tratamientos antes del diagnóstico del cáncer de cérvix y disminuir la incidencia de este proceso patológico. La mayoría de las lesiones cervicales se origina a partir de las células escamosas. Sin embargo, se observa una tendencia hacia un incremento de las lesiones originadas por alteración de las células glandulares. Siempre ha habido una dificultad añadida para detectar las lesiones del canal cervical procedentes del epitelio glandular y precursoras del adenocarcinoma de endocérvix. Esto se debe a la ubicación anatómica de este tipo de epitelio, dentro del canal cervical.

El diagnóstico y el tratamiento de las pacientes con atipias glandulares siempre han resultado

controvertidos. El sistema inicial de Bethesda (1988) introdujo la categoría de AGUS, atipias glandulares de significado indeterminado. En la revisión de Bethesda (2001), las células glandulares atípicas de significado incierto, denominadas AGUS, pasan a denominarse GAC-NOS (*atypical glandular cells-not otherwise specified*), es decir, células que presentan una atipia nuclear que excede los cambios reactivos o reparativos, pero que carece de características claras de adenocarcinoma. Además, se introduce la variante de GAC a favor de neoplasia².

A pesar de los esfuerzos del sistema Bethesda para unificar la terminología, la variabilidad observada entre los citólogos en el caso del diagnóstico de AGUS es grande. En un estudio en el que 4 patólogos revisaron 100 casos de AGUS, sólo se pusieron de acuerdo en el 15% de las muestras³.

La aparición de células GAC puede tener su origen en diferentes causas benignas. Entre ellas se encuentran, además del embarazo, las siguientes:

- Pólipos.
- Alteraciones por un dispositivo intrauterino (DIU).
- Endometriosis cervical.
- Conización cervical previa.
- Metaplasia tubárica.
- Inflamación.
- Hiperplasia microglandular.

Se ha señalado que las pacientes con AGUS no se estudian y evalúan correctamente. No hay que olvidar que cerca del 30% de estas mujeres tendrá algún tipo de enfermedad; de ahí la importancia de realizar un estudio correcto en estas pacientes. Además, se ha publicado que las mujeres con AGUS y ASCUS concurrente tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones escamosas. Si se trata de AGUS a favor de neoplasia, la frecuencia de adenocarcinoma *in situ* y cáncer será mayor⁴. La mayoría de los autores recomienda⁵:

- Colposcopia y biopsia + legrado endocervical y, si los resultados son todos negativos, la realización de controles cada 4-6 meses, hasta que se obtengan al menos 3 citologías consecutivas negativas.
- Biopsia endometrial si hay metrorragia y/o una edad > 35 años.

— La conización cervical se recomienda en casos seleccionados, como GAC a favor de neoplasia o si persiste la alteración citológica⁶.

— El papel de la determinación del ADN del virus del papiloma humano (VPH) está por clarificar. En mujeres con GAC-NOS y determinación de VPH negativa, con citología negativa, puede ser apropiado realizar un control cada 4-6 meses. Además, en pacientes con GAC a favor de displasia, la determinación de VPH puede contribuir a diferenciar el origen de la alteración citológica, cervical frente a endometrial o extrauterina.

Los objetivos de nuestro estudio son conocer la frecuencia de citologías con AGUS/GAC en 3 hospitales que presentan un volumen y una estructura semejantes, valorar los resultados de la evaluación de esas pacientes por separado en los 3 hospitales y de forma conjunta, y analizar el tratamiento de este grupo de mujeres.

SUJETOS Y MÉTODOS

Tras varias reuniones de los responsables de las unidades de patología cervical de 3 hospitales de Euskadi: Txagorritxu en Vitoria, Complejo Hospitalario Donostia en San Sebastián y Basurto en Bilbao, se decidió realizar en los 3 centros, de forma retrospectiva, una selección de las pacientes a las que en los últimos años se les había realizado una citología y que presentaban un resultado compatible con atipia glandular inespecífica, AGUS/GAC.

Las citologías se realizaban a una población no seleccionada como parte del cribado oportunista que se realiza en nuestra comunidad autónoma.

Los datos se extrajeron de los registros de las citologías de los servicios de anatomía patológica de los Hospitales Complejo Hospitalario Donostia, de San Sebastián (1995-2004), Basurto, de Bilbao (2000-2004), y Txagorritxu, de Vitoria-Gasteiz (1998-2004).

Se creó una hoja de recogida de datos y cada investigador procedía a revisar las historias clínicas de estas pacientes, recogiendo datos de los estudios realizados y sus resultados.

Analizamos los datos recogidos en los 3 hospitales, de forma separada y de manera conjunta. No se realizaron estudios comparativos por la gran variabilidad interobservador y por la dificultad para obtener datos uniformes.

RESULTADOS

Hospital Txagorritxu

Entre 1998 y 2004 se realizaron 106.915 citologías, 1.054 (0,98%) de las cuales eran patológicas. De ellas, 14 (1,32%) fueron casos de GAC, lo que representa el 0,013% del total de citologías realizadas. La distribución de enfermedades fue la siguiente:

- SIL-HG: 28,5%.
- Adenocarcinoma: 21,5%.
- Carcinoma epidermoide: 14,2%.
- Pólips: 14,2%.
- Negativas: 21,5% (fig. 1).

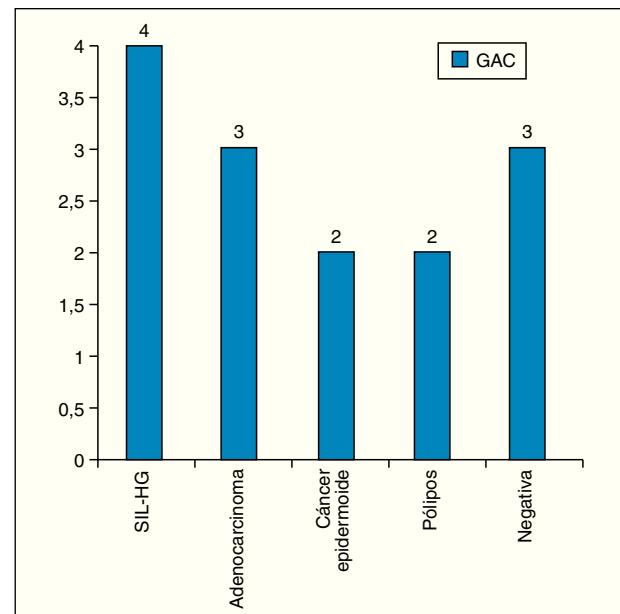


Figura 1. Resultados del estudio realizado en pacientes con diagnóstico citológico de atipias glandulares de origen indeterminado (GAC). Hospital de Txagorritxu ($n = 14$).
SIL-HG: squamous intraepithelial lesion high grade.

Hospital de Donostia

En el Hospital de Donostia, de las 52.915 citologías realizadas entre 1995 y 2004 se detectaron 23 casos de citología GAC (0,04%). Entre éstos, la distribución de enfermedades fue la siguiente:

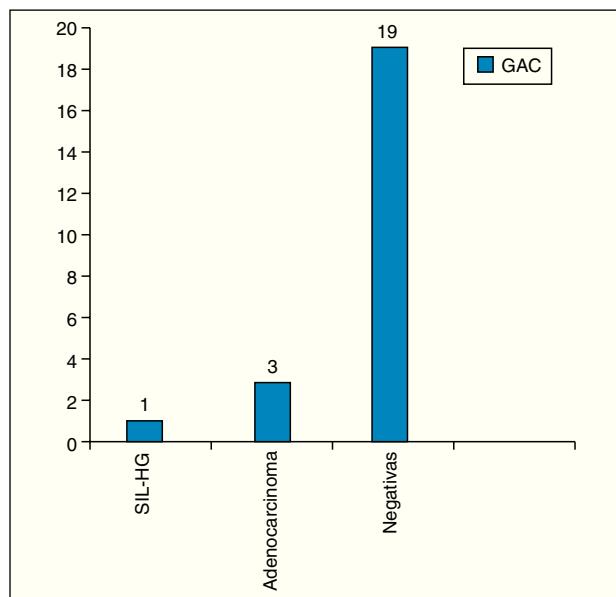


Figura 2. Resultados del estudio realizado en pacientes con diagnóstico citológico de atipias glandulares de origen indeterminado (GAC). Complejo Hospitalario Donostia ($n = 23$). SIL-HG: squamous intraepithelial lesion high grade.

- SIL-HG: 4,34%.
- Adenocarcinoma endocervical: 13,04%.
- Negativas: 82,60% (fig. 2).

Hospital de Basurto

En el período 2000-2004 se realizaron 101.406 citologías. El Hospital de Basurto registró 56 casos de GAC en este período. Esto supone el 0,05% del total de las citologías realizadas. Los resultados del estudio de estas pacientes fueron:

- SIL-HG: 30,3%.
- Adenocarcinoma endocervical: 14,28%.
- Carcinoma epidermoide: 5,3%.
- Pólips: 12,5%.
- Negativas: 37,07% (fig. 3).

Resultados conjuntos

Los resultados conjuntos de los 3 hospitales arrojan un total de 93 casos de GAC, de los cuales 50

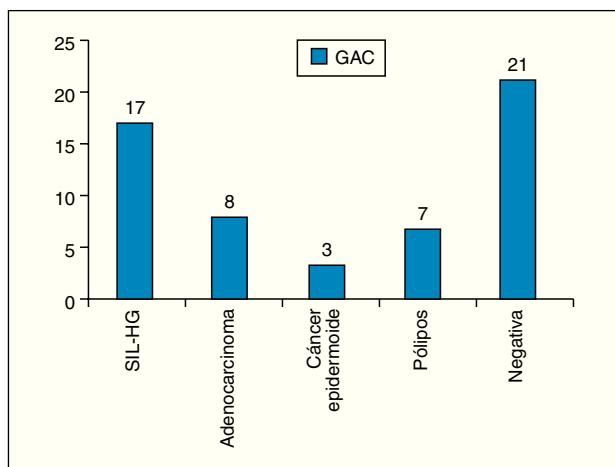


Figura 3. Resultados del estudio realizado en pacientes con diagnóstico citológico de atipias glandulares de origen indeterminado (GAC). Hospital de Basurto ($n = 56$). SIL-HG: squamous intraepithelial lesion high grade.

(53,77%) presentaban algún tipo de enfermedad (el 9,67%, pólipos endocervicales) y el resto, 43 casos (46,23%), no era patológico.

La distribución conjunta de los casos patológicos es la siguiente:

- SIL-HG: 23,65%.
- Adenocarcinoma de endocérvix: 15%.
- Carcinoma epidermoide: 5,37%.
- Pólips: 9,67% (tabla 1).

DISCUSIÓN

En una publicación reciente se han comunicado los datos de una revisión para evaluar la prevalencia y los resultados histológicos de las pacientes con AGUS⁴. Se ha reseñado una prevalencia de AGUS del 0,08-5,96%. Se identificaron 916 estudios. En los estudios seleccionados en esta revisión ($n = 24$) se ha comunicado una prevalencia del 0,29%. Hay diversos factores que contribuyen a que la frecuencia AGUS/GAC sea tan diversa. Podemos citar la poca uniformidad de criterio para el diagnóstico, la amplia variabilidad interobservador⁷ y el elevado número de situaciones benignas que simulan alteraciones glandulares. Esto es evidente en nuestro estudio, donde se observa que el diagnóstico de AGUS apa-

Tabla 1 Resultados del estudio realizado en pacientes con resultado citológico de AGUS/GAC (n = 93)

	Hospital Txagorritxu (n = 14)	Hospital Donosita (n = 23)	Hospital de Basurto (n = 56)	Datos conjuntos (n = 93)
SIL-HG	28,5	4,34	30,3	23,65
Adenocarcinoma	21,5	13,04	14,28	15
Carcinoma epidermoide	14,2		5,3	5,37
Pólipo	14,2		12,5	9,67
Negativa	21,5	82,60	37,07	46,31

Las cifras expresan porcentajes.

AGUS/GAC: atipias glandulares de origen indeterminado; SIL-HG: *squamous intraepithelial lesion high grade*.

rece desde el 0,013% de las citologías del Hospital de Txagorritxu hasta el 0,05% del Hospital de Basurto. En los 3 hospitales observamos que la frecuencia de AGUS se sitúa entre las más bajas halladas en la literatura científica.

Al analizar los resultados de las mujeres con AGUS/GAC, hay consenso en afirmar que la probabilidad de enfermedad, incluida la probabilidad de cáncer, es elevada. En cuanto a los resultados histológicos en el estudio citado, en el 71% de las mujeres correspondían a cambios benignos. Entre los hallazgos patológicos destacan un 8,5% de lesión intraepitelial de bajo grado (SILBG), un 11,1% de SILAG, un 2,9% de adenocarcinoma in situ, un 1,2% de hiperplasia endometrial y un 5,2% de neoplasia (adenocarcinoma endometrial en el 57,6%, adenocarcinoma cervical en el 23,6%, carcinoma de ovario o trompa en el 6,4%, carcinoma escamoso de cérvix en el 5,4%, y otros en el 6,9%)⁴. En nuestros datos, el 23,65% presentaba lesión intraepitelial de alto grado (SILAG), y el 20,37% cáncer, porcentaje más elevado que el descrito en la literatura científica⁴. Una de las razones puede ser que en nuestro medio hacemos el diagnóstico de AGUS/GAC con menor frecuencia. Además, el porcentaje de diagnóstico final patológico varía en función del método de recogida de la citología (más procesos patológicos con citología líquida), de la edad (peor en > 35 años), de si se trata de una persistencia de AGUS y de la subclasificación de la atipia glandular⁸.

La procedencia de células glandulares suele ser el canal endocervical, mientras que el endometrio es el segundo lugar de origen de estas células. El cepillado endocervical con *citobrush* permite obtener este tipo de células. Así como el criterio citológico para diag-

nosticar un adenocarcinoma in situ está bien definido, el resto de los cambios glandulares benignos o displásicos permanece incierto. Se introdujo el término AGUS para nombrar los cambios en las células glandulares indicativos de un proceso benigno, reactivo e insuficiente para emitir un diagnóstico de escala abreviada de lesiones (AIS, *Abbreviated Injury Scale*)⁵. Numerosos cambios benignos pueden producir alteraciones en las células glandulares. Así ocurre en las tomas endocervicales de la parte alta del canal o en la reacción de Arias-Stella del embarazo. Los DIU producen una inflamación local con cambios celulares característicos. También se producen tras una cirugía en el cérvix o en casos de endometriosis, o con la hiperplasia microglandular de los pólipos.

Las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) que se localizan cerca del canal cervical pueden mostrar células redondeadas en racimos de suaves contornos con núcleos seudoestratificados que se parecen a las células endocervicales y pueden clasificarse como AGUS.

El tratamiento de las pacientes con atipias glandulares se sustenta en la colposcopia y el legrado endocervical. Han aparecido datos que apuntan la posibilidad de emplear la determinación de VPH para predecir la probabilidad de que las pacientes con atipias glandulares en la citología tengan una lesión intraepitelial^{9,10}. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se realiza un seguimiento de 103 pacientes con atipias glandulares a las que se les ha realizado una determinación de VPH. La sensibilidad de esta prueba para detectar lesiones cervicales era del 97,4%, con una especificidad del 91%. La probabilidad en este estudio de que una paciente con atipias glandulares tuviera una lesión era 50 veces ma-

694

yor si el VPH de alto riesgo era positivo. A pesar de que los autores remarcan que esta determinación no es útil para descartar una enfermedad endometrial maligna, proponen el empleo de pruebas para detectar el VPH en mujeres con atipias glandulares¹¹. Estos hallazgos han sido confirmados por otros grupos, cuyos datos confirman que, en mujeres con atipias glandulares, la positividad del VPH se correlaciona con lesiones escamosas y glandulares¹².

Como conclusión, se han estudiado los casos de AGUS/GAC en 3 hospitales del País Vasco y se ha observado que éste es un diagnóstico poco frecuente en los 3 hospitales. Sin embargo, el 54% presentaba alguna enfermedad, un 20% de las cuales corresponde a una enfermedad maligna. Se recomienda la realización de un estudio y un seguimiento meticulosos en este grupo de pacientes, ya que constituyen una población de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herruzo A, Carmona M, Rodríguez-Escudero F, Calero F, Chiava L, Falcón O, et al. Cáncer invasivo de cérvix en España (1995). Encuesta de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:247-57.
2. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114-9.
3. Raab SS, Geisinger KR, Silverman JF, Thomas PA, Stanley MW. Intraobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:653-9.
4. Schnatz P, Guile M, O'Sullivan D, Sorosky J. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701-8.
5. Burnett A. Atypical glandular cells of undetermined significance Pap smears: appropriate evaluation and management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12:33-7.
6. Levine L, Lucci J, Dinh T. Atypical glandular cells: new Bethesda terminology and management guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:3999-406.
7. Jeng JG, Liang H, Wang T, Shen J, Yang Y, Tzeng C. Cytologic and histologic review of atypical glandular cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:518-21.
8. Sharples K, Schnatz P, Mandavilli S, Greene J, Sorosky J. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2005;105:494-500.
9. Irvin W, Evans SR, Andersen W, Jazaeri A, Taylor P, Stoler M, et al. The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:559-67.
10. 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;161:87-92.
11. Saqi A, Gupta P, Erroll M, Babiac A, Blackmun D, Mansukhani M, et al. High-risk human papillomavirus DNA testing: a marker for atypical glandular cells. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:235-9.
12. De Oliveira ERZM, Derchain SFM, Sarian LOZ, Rabelo-Santos SH, Gontijo RC, Yoshida A, et al. Prediction of high-grade cervical disease with human papillomavirus detection in women with glandular and squamous cytologic abnormalities. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;191:1055-62.