Femina
ARTIGO DE REVISÃO

Células glandulares atípicas – Abordagem ginecológica

Atypical glandular cells – Gynecological approach

Roberto de Oliveira Galvão[1]

Descritores

Citologia cervical; Adenocarcinoma cervical *in situ*; Adenocarcinoma endometrial; Colposcopia cervical; Cirurgia de alta frequência; Conização a bisturi frio

Keywords

Cervical cytology; Cervical adenocarcinoma in situ; Endometrial adenocarcinoma; Cervical colposcopy; Loop electrosurgical excision procedure; Cold knife conization

RESUMO

As células glandulares atípicas representam 0,2% a 2,1% dos resultados dos testes de Papanicolaou. Mesmo com essa baixa prevalência, tem um significado importante no diagnóstico do câncer cervical e endometrial, tendo em vista que tais células e subcategorias, associadas à idade da paciente, podem prenunciar um número expressivo de doença intraepitelial, doença invasiva do endocérvix, endométrio e até neoplasias anexiais. E não se pode esquecer do importante número de resultados histológicos benignos, identificados no seguimento dessas pacientes, muitas vezes assintomáticas.

ABSTRACT

Atypical glandular cells represent 0,2% to 2,1% of Pap test results even with this low prevalence has an important significance in the diagnosis of cervical and endometrial cancer, considering that such cells and subcategories associated with the patient's age can predict a significant number of intraepithelial disease, invasive disease of the endometrium, endocervix and even adnexial neoplasms; no forgetting the important number of benign histological results, identified in the follow up of these patients, often asymptomatic.

INTRODUÇÃO

As células glandulares atípicas (AGCs), pouco prevalentes nos testes de Papanicolaou, representam, aproximadamente, 0,21% de um total de exames com 2,8% de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), em que esfregaços normais correspondem a 96% dos exames realizados.[1,2] Mesmo com essa baixa prevalência associada a uma expressiva variabilidade intra e interobservadores no diagnóstico citológico, além de relativa imprecisão conceitual, as AGCs e subcategorias prenunciam um expressivo número de situações benignas, algo em torno de 70%, contrapostas com 30% de neoplasias intraepiteliais e/ou invasivas, escamosas ou glandulares.[1-6] Por definição, as AGCs são células cujas alterações nucleares ultrapassam as alterações reativas ou regenerativas óbvias, mas que não apresentam as características inequívocas de adenocarcinoma *in situ* ou invasor[4] Essas células se originam do epitélio glandular do endocérvix, menos frequentemente do endométrio, das trompas, dos ovários e raramente de outros órgãos abdominopélvicos (estômago, cólon), ou mais distantes como a mama.[5-7] Existe uma concomitância importante, algo em torno de 50% das vezes, entre AGCs e atipias em células escamosas, que muitas vezes prenuncia mais um diagnóstico de doença escamosa que glandular.[6]

Submetido:
18/12/2020

Aceito:
19/07/2021

1. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Conflito de interesses:
Nada a declarar

Autor correspondente:
Roberto de Oliveira Galvão
Avenida dos Jardins, 250/Alameda dos Amarilis, 325, 38412-639, Uberlândia, MG, Brasil.
galvao.roberto@yahoo.com.br

Como citar?
Galvão RO. Células glandulares atípicas – Abordagem ginecológica. Femina. 2021;49(7):425-32.

AGCS – INCIDÊNCIA

O achado citológico de AGCs num exame de Papanicolaou, a despeito da baixa prevalência, que pode ser influenciada pela deficiência de amostragem do canal endocervical e por dificuldade de identificação e interpretação dessas células, tem um significado importante, tendo em vista o número não desprezível de situações benignas e achados histológicos significativos, mesmo em pequena porcentagem, mas com expressiva relevância clínica; ou seja, além de alterações reacionais, cervicites, pólipos, metaplasias, influência de dispositivo intrauterino (DIU), encurtamento do canal pós-CAF (cirurgia de alta frequência), hiperplasia microglandular etc.,[8-10] serão diagnosticadas neoplasias intraepiteliais, invasivas, escamosas e glandulares do ectocérvix, canal endocervical, endométrio, anexos e raramente outras patologias abdominopélvicas e/ou mais distantes. Numerosas séries da literatura apontam incidência das AGCs, que vão de 0,29% a 0,34%, num total de 4.844.412 citologias; passando por 0,20% em 614.791 a 0,6% em 589.830 citologias e, por fim, a 0,09% em 117.560 exames citológicos.[3,5,7-9] A incidência por faixa etária – 34,1% das AGCs aos 40-49 anos; 20,8%, aos 50-59 anos; 19,9%, aos 30-39 anos; 12%, aos 60-69 anos; 8%, aos 70-79 anos; 5,1%, aos 20-29 anos[3] – pode muitas vezes sugerir o local e o resultado anatomopatológico de lesões em pacientes AGCs positivas.

AGCS – CATEGORIAS E SUBCATEGORIAS

As anormalidades em células glandulares na citologia são relatadas na classificação Bethesda, 2014:[1,2,4,6,10-34]

1. **Células glandulares atípicas (AGCs) –** Quando as atipias são identificadas em células endocervicais, endometriais ou sem outras especificações (SOE) quando não for possível essa identificação. O termo "AGUS (atipias glandulares de significado indeterminado)" foi excluído, sendo estabelecido o termo "atipias em células escamosas (AGCs)" para evitar condutas aquém das requeridas para a categoria e aumentar a sensibilidade para as neoplasias glandulares.
2. **Células glandulares atípicas favorecendo neoplasia (AGCs-FN) –** Endocervical ou SOE. O termo "favorecendo neoplasia" deve ser acrescentado às AGCs cuja origem é endocervical ou não pode ser estabelecida (SOE), sendo inadequado para AGCs de origem endometrial.[34]
3. **Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).**
4. **Adenocarcinoma –** Células de adenocarcinoma podem ser subcategorizadas como endocervical, endometrial, extrauterina ou SOE. As subcategorias AGCs-SOE, AGCs-FN, AGCs-AEC (células endocervicais atípicas) e AGCs-AEMC (células endometriais atípicas), sabidamente indispensáveis, associadas à idade da paciente, podem influenciar o risco, o local e o tipo de neoplasia identificada no seguimento dessas mulheres; resta acrescentar que, além de um diagnóstico de célula glandular atípica, faz-se necessária uma subcategorização, que nem sempre é fácil (principalmente quanto ao local de origem), além de se cercar de alguma subjetividade; prova disso é a expressiva maior frequência das AGCs-SOE (Quadro 1),[3,5,7] comparadas às demais subcategorias.[5,11]

Quadro 1. Incidência das principais subcategorias de AGC

1.254 casos de AGCs:[3] ➔ AGC-SOE 68,7%; ➔ AGC-FN 7,3%; AGC-AEMC 24%
3.709 casos de AGCs:[5] ➔ AGC-SOE 52%; ➔ AGC-AEC 28%;➔AGC-AEMC 6,7%;➔ AGC-FN 0,9%; AGC/ASC-H 7,5%; AGC/LSIL 2,2%; AGC/HSIL 2,7%
80 casos de AGCs:[7] ➔ AGC-SOE 48,8%,➔ AGC-AEC 22,5%;➔AGC-AEMC 17,5%,➔AGC-FN 5,0%, ➔ AGC-Ex (extragenital) 3,7%,➔ AGC/ASC-US 2,5%

Fontes: Toyoda S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological characteristics of atypical glandular cells determined by cervical cytology in Japan: survey of gynecologic oncology data from the Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. Acta Cytol. 2019;63(5):361-70.[3] Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: an analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. Cancer Cytopathol. 2016;124(8):589-95.[5] Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ibrahimov A, Onder S, Akman O, et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on pap smears. J Cytol. 2017;34(4):203-7.[7]

AGC – CORRELAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA

A correlação cito-histológica nas pacientes com AGCs e subcategorias é o resultado final, histológico, de uma propedêutica bem instituída para uma paciente específica, seguida de uma abordagem que agora será orientada por esse estudo anatomopatológico, avaliada segundo Toyoda *et al.*,[3] Pradhan *et al.*,[5] Hon[17] e Zhao *et al.*[21] A subcategoria AGCs-SOE é a mais frequente, correspondendo a 68,7% e 52%, em séries, respectivamente, com 1.254 e 3.709 casos de AGC;[3,5] a correlação cito-histológica revelando lesões benignas se deu em 67,3% e 77% das pacientes de um total de 862 e 3.007 exames, respectivamente. Ainda nessa subcategoria (AGCs-SOE) houve correlação cito-histológica com doença intraepitelial e invasiva em proporções menores (23% a 28%), mas sabidamente relevantes.[3,5] A subcategoria AGC-FN tem frequência de 7,3% e 0,9% em séries, respectivamente, com 1.254 e 3.709 citologias de AGCs;[3,5] a correlação cito-histológica com lesões benignas foi de 12,1% e 11,5%, em séries com 91 e 3.007 pacientes, respectivamente; nessa mesma subcategoria (AGCs-FN) a correlação com AIS, adenocarcinoma endocervical e carcinoma endometrial foi, respectivamente, de 5,5%, 53,8% e 11%, e com doença escamosa a correlação foi de 4,4% e 12,1% (neoplasia intraepitelial [NIC] 2/3 e carcinoma invasor), respectivamente, em série com 91 pacientes.[3,5] Em série

com 3.007 pacientes, a correlação de AGC-FN foi de 11,5%, 23%, 7,7% e 46,2%, respectivamente, com NIC 2/3, AIS, adenocarcinoma endocervical, carcinoma endometrial. A subcategoria AGCs-AEC (células endocervicais atípicas) teve frequência de 28% em série de 3.709 exames, e a correlação cito-histológica, em 3.007 exames, foi de 78%, 16,6%, 2,8%, 1,6%, 0,4%, 0,4% com lesões benignas, NIC1, NIC2/3, AIS, adenocarcinoma endocervical e carcinoma endometrial, respectivamente.[5] Conclusão:[5] HSIL/NIC2/3 foi o mais comum (pré-neoplásico e neoplásico) dos resultados histológicos das pacientes com AGC; neoplasia glandular foi a mais frequente em subcategorias puras, se comparadas com AGCs e anormalidades escamosas; AGCs-FN foram mais preditivas de neoplasia glandular; em mulheres com idade 30 a 49 anos, a probabilidade de NIC 2/3 foi maior que a de lesões glandulares; em mulheres acima de 50 anos ou mais velhas, o adenocarcinoma endometrial foi mais frequente; a idade pode ter importância na predição do provável local da lesão; idade e subcategorias podem predizer resultados histológicos no seguimento.

AGCS – CORRELAÇÃO CLÍNICO-CITOLÓGICA

As AGCs e suas subcategorias representam um achado citológico, parte de uma estratégia clássica – teste de Papanicolaou – para diagnóstico precoce da neoplasia de colo uterino, portanto um exame complementar em um grande número de mulheres totalmente assintomáticas. Por outro lado, existem alguns grupos nos quais AGCs e subcategorias podem apresentar maior relevância, seja pela presença de sinais e sintomas, seja por alguma condição clínica específica: pacientes acima de 35 anos ou mais jovens com sangramento uterino anormal (SUA), anovulação crônica e sobrepeso; pacientes em uso prolongado de estrógenos sem oposição de progestágenos; pacientes fazendo terapia com tamoxifeno; pacientes com sangramento pós-menopausa; pacientes nulíparas. Outras considerações devem ser cogitadas quando se tratar de subcategorias de AGCs associadas a atipias em células escamosas, mesmo com a inespecificidade dos sinais e sintomas da doença escamosa intraepitelial. Por fim, deve-se considerar o expressivo número de achados histológicos benignos nas pacientes AGCs positivas, totalmente assintomáticas, e na maioria das vezes irrelevantes.

AGCS – PROPEDÊUTICA

Todas as pacientes – absolutamente todas – com AGCs e suas subcategorias serão submetidas a uma propedêutica básica, sequencial, na atenção secundária à saúde, em local adequado para colposcopias, biópsias incisionais, além de procedimentos diagnósticos e terapêuticos excisionais (exérese da zona de transformação – EZT). Como exceção, pacientes com AGC endometrial (AGC-AEMC) não irão para colposcopia nessa abordagem inicial; ao contrário, serão submetidas à amostragem endometrial não, obrigatoriamente, concomitante com colposcopia e escovação de canal, tendo em vista a necessidade de ecografia pélvica prévia e anestesia para curetagem e/ou histeroscopia, requisitos nem sempre disponíveis, ao mesmo tempo ou no mesmo local para a maioria das situações (atenção secundária à saúde ou consultório da maioria dos ginecologistas). Entretanto, a realização de amostragem de canal e colposcopia como primeira abordagem nessas pacientes com AGC-AEMC (pela maior disponibilidade de colposcópios e colposcopistas), enquanto se aguarda curetagem ou histeroscopia (pela menor disponibilidade de histeroscópios e histeroscopistas), não significa nenhum erro. Ao contrário, aumenta-se a praticidade.

1. Colposcopia – Todas pacientes AGCs positivas e nas subcategorias AGC, AGC-FN, AIS, adenocarcinoma, AGC-SOE, AGC-AEC, AGC/ASC-H, AGC/LSIL ou AGC/HSIL serão submetidas a colposcopia e concomitante escovação de canal endocervical ou curetagem endocervical (CEC), exceto, em primeira abordagem, as AGCs-AEMC.

No exame colposcópico, um clássico da propedêutica cervical, deve-se ter experiência e resolutividade, impondo-se a descrição objetiva dos achados colposcópicos: visualização da junção escamocolunar (JEC); definição da posição e extensão da zona de transformação atípica (ZTA); caracterização da superfície e bordas da lesão; análise crítica das papilas, além de avaliação vascular. Não menos importante são as considerações sobre a sensibilidade do método, que não é tão significativa nas lesões glandulares, tendo em vista que tais lesões podem se localizar em porções altas do canal, inseridas no fundo de criptas glandulares, sob o epitélio metaplásico ou lesão escamosa; todas essas situações são pouco acessíveis ao colposcópio. Além do mais, muitas dessas lesões glandulares não são usuais no dia a dia até de especialistas em colposcopia, aspecto que faz suscitar Wright:[13] "Características colposcópicas do AIS e invasor existem e colposcopistas podem aprender a reconhecê-las". Quanto aos achados colposcópicos sugestivos de lesões escamosas, que são bem normatizados, de muito fácil identificação, presentes também em pacientes com AGC, deve-se dizer que, pela maior frequência e melhor caracterização, incorporam experiência e diminuem a subjetividade do médico. Portanto, o diagnóstico colposcópico, que será sempre sugestivo, nunca patognomônico, deverá ser acrescido do local e dimensões das respectivas lesões para possível biópsia, além de posicionamento da JEC/ZTA, que são aspectos indispensáveis para geometria da ressecção, nas abordagens excisionais.[12,13] Concluindo, é importante salientar que a colposcopia pode, no máximo, aventar um diagnóstico sugestivo de lesão glandular e/ou escamosa, intraepitelial ou invasiva, não se esquecendo de que uma adequada revisão colposcópica em lesões escamosas, que não é o objetivo deste artigo, é indispensável para uma abordagem correta dessas pacientes com AGCs (Quadro 2).[13,15,16-18]

Quadro 2. Características colposcópicas sugestivas de lesões glandulares

Características colposcópicas sugestivas de adenocarcinoma *in situ*:[13,15-18]
➔Lesões acetobrancas em relevo, irregulares, distantes da JEC, sobre o epitélio glandular.
➔Papilas acetorreatoras individualizadas ou coalescentes na zona de transformação que lembram infecção ou metaplasia imatura.
➔Desorganização de implantação, variabilidade de tamanho, forma e ápice das papilas.
➔Brotamento (proliferação) epitelial formando papilas inchadas, arredondadas que lembram metaplasia escamosa imatura.
➔Aspecto de ectopia suspeita, hipervascularizada com papilas acidófilas e irregulares.
➔Pólipo com papilas irregulares, acetofilia intensa, vasos anormais, sinais de necrose.
➔Grandes aberturas de criptas glandulares com muco excessivo.
➔Orifícios glandulares deformados, alargados, entreabertos, hipersecretantes, às vezes com halo branco.
➔Epitélio friável, grandes aberturas glandulares, lesões brancas e vermelhas que também lembram metaplasia escamosa imatura.
➔ZTA sugestiva de lesão escamosa com alterações papilares do relevo da ZTA com orifícios glandulares deformados, alargados, desiguais, hipersecretantes.
➔Duas ou mais lesões escamosas separadas por epitélio com aparência glandular são altamente sugestivas de lesão glandular.
➔Quando lesões glandulares e escamosas coexistem (46%-72%), o componente escamoso é mais facilmente visualizado.
➔Glandulas agrupadas, dilatadas, obstruídas.[18]
➔Fusão de vilos acetobranca com bordas invaginadas.[18]
➔Vasos atípicos em área de epitélio cilíndrico.[18]
➔Atipias vasculares em fio de cabelo, cacho, fiapos, vasos radiculares.
➔Grau de acetobranqueamento depende da intensidade de fusão de vilos e pseudoestratificação das células colunares com aumento da hipercromasia nuclear (maior fusão ➔ filtro mais espesso, que distancia o epitélio dos vasos do córion ➔ maior acetobranqueamento).
➔ Fusão ou coalescência de vilos não ocorre em doença escamosa.
➔Pontilhado, mosaico, vasos em saca-rolhas não são usuais em doença glandular.
Características colposcópicas sugestivas de adenocarcinoma – Segundo Ueki (1985), Ueki e Sano (1987) e Guillemotonia[15,16]
➔Papilas volumosas, heterogêneas, amarelo-pálidas, hemorrágicas e branco-leitosas ao ácido acético, com grandes aberturas glandulares.
➔ZT com epitélio espesso, opaco, laranja-pálido e alterações vasculares.
➔Colo hipertrófico com lesão secretora de muco e grande quantidade de exsudato.
➔Formações papilares coalescentes, deformadas, heterogêneas, vermelhas.
➔Erosão, vegetação, brotos irregulares, sinais de necrose.
➔Cistos de Naboth volumosos circundados por congestão vascular.
➔Vascularização anárquica com vasos irregulares, aumentados, com interrupção abrupta penetrando no estroma.
➔Modificações anormais nos elementos de origem cilíndrica (papilas e orifícios glandulares) são aspectos relevantes após um esfregaço anormal.

Fontes: Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from other cervical lesions. J Low Genit Tract Dis. 1999;3(2):83-97.[13] Guillemotonia A. Colposcopia e patologia glandular. In: Marchetta J, Descamps P, editors. Colposcopia: técnica, indicações, diagnóstico. Rio de Janeiro: Revinter; 2007.[15] Singer A, Monaghan JM. Colposcopia: patologia e tratamento do trato genital inferior. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.[16] Hon LW. Glandular lesions – pitifalls in management: HKSCCP The 15th Anniversary Symposium. 2016.[17] Fachetti-Machado G, Figueiredo-Alves RR, Moreira MAR. Performance of conventional cytology and colposcopy for the diagnosis of cervical squamous and glandular neoplasias. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(7):410-6.[18]

2. ESCOVAÇÃO DE CANAL ENDOCERVICAL – Abordagem rotineira, indispensável na totalidade dos exames ginecológicos de boa qualidade; entretanto, nas pacientes com AGCs e subcategorias, agora na assistência secundária, quando se submetem à colposcopia, uma nova escovação do canal é realizada. Trata-se de um exame de baixo custo, totalmente indolor, que permite coleta satisfatória de material, de fácil execução, bastando a introdução de todas as cerdas da escova no canal, seguida de movimentos de rotação. Com escovação de boa qualidade, a probabilidade de material inadequado para avaliação é pequena.[1,10,19,34] A CEC, ao contrário, requer anestesia, o material muitas vezes é escasso, fragmentado, contendo apenas epitélio glandular superficial, sem o correspondente córion e muitas vezes não permitindo diagnóstico de invasão, além de apresentar valor preditivo negativo baixo. O canal poderá oferecer alguma dificuldade para anatomia patológica se uma conização se fizer necessária num curto prazo. Além de tudo, a CEC não fornece resultados melhores que a escovação, portanto deverá continuar como a opção daqueles serviços que têm conseguido material adequado para avaliação histológica.[10,20]

AGC – ABORDAGEM

Pacientes com diagnóstico de AGC e subcategorias (AGC-SOE, AGC-AEC, AGC-FN, AIS, adenocarcinoma), exceto endometriais, serão referenciadas para colposcopia e escovação de canal endocervical, numa primeira abordagem, na atenção secundária, onde serão conduzidas de acordo com os achados do exame colposcópico e resultados do estudo citológico do canal.

1 – Achados colposcópicos anormais➔Biópsia incisional guiada por colposcopia com pinças ou alças de CAF: 1a – Anatomia patológica➔ doença intraepitelial➔abordagem em nível secundário sob protocolo específico. 1b – Anatomia patológica➔ doença invasiva ➔abordagem em nível terciário.

2 – Ausência de achados colposcópicos anormais/ JEC não visível➔ escovação concomitante de canal endocervical. ➔Serão conduzidas pela citologia de canal:

2a – Citologia de canal anormal➔ AGC-FN, AIS, adenocarcinoma invasor, AEC-FN, AGC-SOE persistente, lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) ➔ ainda sem diagnóstico histológico, a despeito de propedêutica bem instituída poderão ser conduzidas, ambulatorialmente, com:

➔**Procedimento diagnóstico excisional/EZT.** Realizado por CAF, num número imenso de situações, é também terapêutico e se apresenta como opção mais prática para EZT, tendo em vista a realização "ambulatório-hora" em vez de "hospital-dia", com curva de aprendizado curtíssima, anestesia local e custo adequado às condições nacionais ora vigentes. A abordagem CAF-EZT é perfeitamente factível na doença glandular do canal (AIS), desde que seja possível uma ressecção em monobloco, com margens interpretáveis, premissas que melhoram com a experiência do médico e com a qualidade do equipamento (gerador e alças); vale lembrar que, vez ou outra, faz-se necessária a ampliação de margens, aspecto que os patologistas nem sempre questionam. Finalizando, é importante que fique clara a adequada indicação da CAF com toda sua praticidade, nesse ambiente modesto da atenção secundária, que requer médico experiente com equipamento (bisturi e colposcópio) de boa qualidade e manutenção atualizada.[10,12]

➔**Conização com bisturi frio (CKC – do inglês cold knife conization),** repetindo, trata-se de um clássico da cirurgia ginecológica que requer hospital-dia, anestesia de condução, com pelo menos um auxiliar. Fornece peça única de maiores dimensões, com margens mais facilmente interpretáveis. Indicação precisa e até há pouco tempo a única indicada para lesões glandulares, intraepiteliais (AIS), amparada por farta literatura e sancionada pelo tempo, a despeito de discutível maior morbidade obstétrica quando comparada com a CAF. Opção adequada para nível terciário, especificamente para situações que requerem ressecções maiores que uma EZT3. Finalizando, vale citar que parece não haver diferenças significativas que possam impactar os resultados entre as duas técnicas; acreditamos que a experiência do médico seja mais relevante.[19,22,23]

➔**Como complementação pós-EZT/CAF ou conização,** ainda que de forma não consensual, se impõe a avaliação do coto cervical, seja por escovação para estudo citológico ou CEC; ambas as estratégias associadas ao estudo histológico das margens (na peça) formulam um diagnóstico de comprometimento, ou não, delas (margens), aspectos que permitem abrir alguma perspectiva prognóstica (se existe ou não doença residual), principalmente quando se suspeitar de doença glandular e desejo de preservação de fertilidade. A literatura mostra que margens livres e/ou citologia de coto cervical negativa não garantem ausência de lesão residual e que o valor preditivo positivo para lesão residual, em abordagem conservadora, mais utilizado é o comprometimento de margens. O estudo citológico de coto vem se apresentando como um complemento importante para doença residual; quando se associaram margens e estudo citológico de canal negativos, não havia lesão residual em nenhum dos casos de Santos *et al.*[19] Finalizando, é importante salientar a simplicidade de uma escovação de coto, comparada com a curetagem, principalmente após ressecções expressivas, quando quadros hemorrágicos não podem ser desconsiderados.[19,23-27]

2b – Citologia de canal anormal com AGC-SOE, AEC-SOE (células endocervicais atípicas) não favorecendo neoplasia, não endometrial, não AIS, não adenocarcinoma invasor, não persistente (duas ou mais citologias) e não HSIL➔ tais pacientes serão conduzidas com citologias semestrais por dois anos. O teste de DNA-HPV (coteste), aos 12 e 24 meses após, é uma abordagem atual referendada por associações nacionais e internacionais.[1,6,35]

➔Citologia e teste de DNA-HPV negativos – repetir coteste em três anos ou citologia semestral por dois anos. ➔Citologia ou teste de DNA-HPV anormais em 12 ou 24 meses – colposcopia e citologia de canal. ➔Se colposcopia, escovação de canal e avaliação endometrial não formularem um diagnóstico, serão abordadas com CAF-EZT/CKC.[6,35]

2c – Citologia de canal anormal com AGC-SOE, AEC-SOE, AGC-endometrial, sem histologia de doença glandular e sim NIC2+. Tais pacientes serão abordadas com protocolo para doença escamosa de alto grau.[1] ➔Colposcopia➔CAF-EZT/CKC.[1,6,35]

2d – Citologia de canal anormal com AGC endometrial – tais pacientes terão como abordagem inicial avaliação ecográfica do endométrio; aquelas com endométrio com quaisquer anormalidades relevantes serão submetidas a estudo histológico, seja por curetagem uterina ou histeroscopia. Essa abordagem (inicialmente ecográfica) se impõe em todas as mulheres (AGCs positivas) acima de 35 anos de idade e nas mais jovens, com antecedentes de SUA, sobrepeso e outros comemorativos sugestivos de anovulação crônica (situações que aumentam o risco endometrial). Na ausência de resultados histológicos endometriais significativos, tais pacientes, agora, serão referenciadas para colposcopia; se negativa, repetirão

amostragem endocervical e endometrial em seis meses; quando negativas, voltarão para rastreamento recomendado para idade.[1,6,10]

2e – Citologia de canal anormal com AGC-SOE persistente em duas ou mais citologias sem diagnóstico histológico, a despeito de repetição de colposcopia e avaliação histológica endometrial, poderá ser abordada com CAF/EZT/conização; entretanto, alguns protocolos sugerem seguimento citocolposcópico semestral até a exclusão de doença intraepitelial ou invasiva.[6,10]

2f – Citologia de canal anormal com AIS ou adenocarcinoma poderá ir diretamente da colposcopia, sem sinais de invasão e/ou biópsia também sem invasão para CAF/EZT/escovação de coto cervical, com anestesia local em regime ambulatório-hora.[10] A conização e a CEC são prerrogativas clássicas, disponíveis na atenção terciária.

2g – Citologia de canal anormal com AGC (SOE) persistente (duas ou mais citologias), AGC endocervical, AGC-FN, AIS, adenocarcinoma – pacientes com alto risco de malignidade, avaliação propedêutica completa (colposcopia, avaliação endometrial, conização), sem achados histológicos neoplásicos, deverão ser avaliadas para doença primária ou metastática de trompas uterinas, ovário, além de possíveis outros órgãos abdominopélvicos ou mais distantes. Pacientes sem massa pélvica à ecografia poderão ser avaliadas com tomografia, ressonância magnética e colonoscopia.[6]

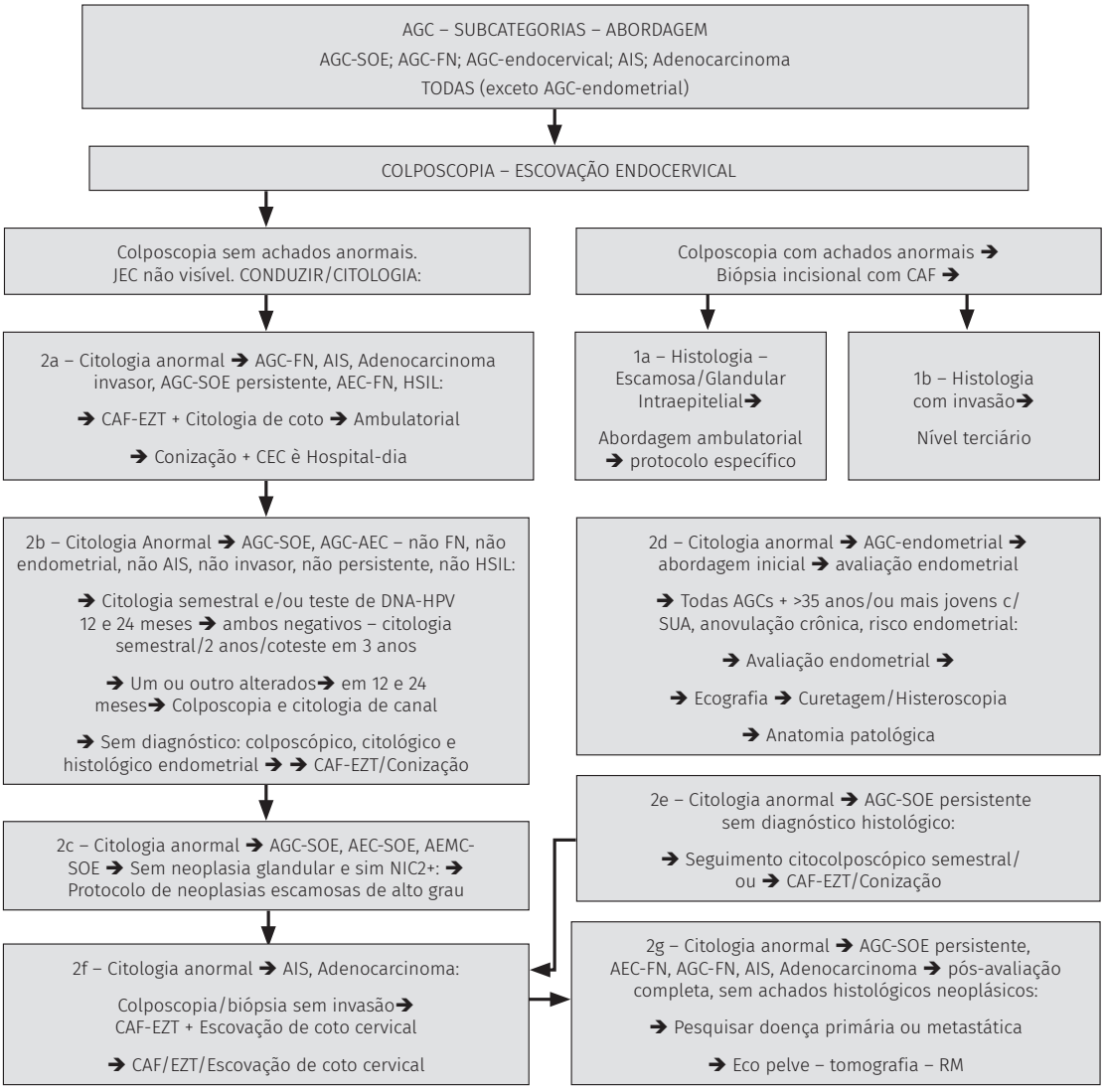
AGCS – SITUAÇÕES ESPECIAIS

Grávidas poderão ser abordadas com colposcopia e escovação delicada do canal endocervical, e serão submetidas à biópsia, quando houver sinais sugestivos de doença invasiva. Havendo indicação de procedimento diagnóstico excisional, o ideal é que seja realizado a partir do 90º dia de puerpério. Mulheres menopausadas e imunossuprimidas serão abordadas da mesma forma que as demais pacientes. Pacientes jovens não devem ser amostradas antes de 25 anos; entretanto, se forem amostradas e apresentarem AGC, deverão ser conduzidas de forma conservadora, tendo em vista o número significativo (perto de 70%) de lesões benignas, assintomáticas e irrelevantes encontradas em pacientes AGC positivas, no seguimento.

AGC – TESTES DE DNA-HPV

Os testes de DNA-HPV acrescentam considerações importantes ao diagnóstico oportuno, seguimento clínico e vigilância pós-tratamento de doenças HPV-induzidas, intraepiteliais do ectocérvix, canal endocervical, vagina e região anogenital. Quanto ao colo, especificamente, é importante realçar a maior relevância que os respectivos testes apresentam em relação à doença escamosa, quando comparada à doença glandular, aspecto que justifica a notável diferença entre o número de situações para uso desses testes nas atipias e lesões escamosas e a quase ausência de situações protocoladas à disposição das pacientes com atipias em células glandulares (AGCs). Parece consensual que na abordagem inicial das AGCs, momento em que se realizam colposcopia e concomitante escovação de canal, não há indicação para testes de DNA-HPV, que terão significado imprescindível quando realizados no seguimento dessas pacientes. Entretanto, em trabalho com 146 mulheres referenciadas por AGC ou AIS, em que se avaliou a detecção de DNA-HPV e achados histológicos, a detecção de DNA-HPV foi significativamente associada a NIC2 ou mais grave. Tais dados sugeriram os respectivos testes na triagem de pacientes com AGC.[29] Outro trabalho com 662 mulheres com AGC, em que 309 delas foram testadas para HR-HPV, com positividade em 24,3%, permitiu a conclusão de adequabilidade para detecção de NIC2/3, AIS e adenocarcinoma invasor em mulheres abaixo de 50 anos.[30] Outro trabalho com 162.088 testes de Papanicolaou, com 0,61% de AGCs e 33,6% de positividade para HR-HPV, foi útil para predizer o risco de NIC2/3 em mulheres AGC positivas, associadas com anormalidades em células escamosas, identificadas na citologia. A combinação de anormalidades escamosas na citologia, o *status* de HR-HPV e a idade podem estratificar a paciente para alto risco de lesões escamosas e/ou glandulares.[31] Outro trabalho com 108 mulheres com AGC-SOE, e AGC-FN avaliou a relação entre teste de DNA-HPV e resultados anatomopatológicos nessas pacientes:[28] a detecção de lesões significativas, escamosas ou glandulares, em AGC-SOE/HPV negativo, foi menor; em pacientes com AGC-FN, testes de DNA-HPV não acrescentaram informação clínica significativa. A prevalência de HPV em mulheres com AGC-SOE e AGC-FN foi, respectivamente, de 18,4% e 37%; a acurácia (para detecção de NIC2+) dos testes de DNA-HPV foi maior em mulheres com AGC-SOE comparadas com aquelas com AGC-FN. Esse estudo mostrou que 79% das mulheres com AGC-SOE/HPV negativo poderiam ser abordadas conservadoramente, além de sugerir que testes de DNA-HPV positivos, no momento da colposcopia, em pacientes com AGC com colposcopia normal, poderiam identificar mulheres com risco de lesão significativa, alta no canal e não identificadas pela colposcopia, logicamente reduzindo o número de colposcopias e curetagens endocervicais, naquelas com teste de DNA-HPV negativo (com valor preditivo negativo alto), que não devem ter lesões significativas;[28] outro trabalho com 28 mulheres com AGC, abordadas com repetição da citologia, teste de DNA-HPV, colposcopia, CAF-conização, avaliação endometrial; a sensibilidade do teste DNA-HPV para predizer neoplasia intraepitelial cervical foi de 100%, com valor preditivo negativo de 100%. Esses resultados sugeriram a possibilidade de tais testes serem usados na avaliação inicial e manejo da AGCs.[32] De uma perspectiva bem consensual, é bem evidente o uso de testes de DNA-HPV tanto nas atipias escamosas quanto nas glandulares, sabidamente em mulheres de 30 anos ou mais, situações em que são usados tanto na triagem quanto no seguimento pós-tratamento, principalmente levando em consideração o

alto valor preditivo negativo desses testes, que, quando negativos, praticamente, atestam a ausência de lesões.[33] Por outro lado, é importante, nessas atipias, identificar o grupo de mulheres com riscos expressivos, glandulares ou escamosos, intraepitelial ou invasivo, e oferecer a elas a abordagem mais indicada, levando em consideração os aspectos invasivos, a duração e o custo dessas ações. Finalizando, é importante salientar a importância da associação dos testes de DNA-HPV à citologia, aspecto que aumenta a sensibilidade e a praticidade da abordagem, com evidente melhora na detecção de doença residual e recidiva.[33] Não se pode, a esta altura, esquecer que a maioria maciça dos ambulatórios públicos não disponibiliza os referidos testes para a prática diária dos ginecologistas, aspecto que deve ser levado em consideração para mudanças pontuais. Até lá, tendo como "porto seguro" as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer (Inca), o uso experiente da colposcopia e muita parcimônia com métodos excisionais são alternativas com adequadas evidências de efetividade e facilmente implementáveis neste fantástico país de dimensões continentais, agora duramente agredido pela COVID-19 (Figura 1).[1,6,10,12,33,35]



CEC: curetagem endocervical; EZT: excisão de zona de transformação; AGC: persistente – duas ou mais citologias; Ambulatório-hora: CAF ambulatorial; AEC: células endocervicais atípicas; AEMC: células endometriais atípicas.

Fontes: Martins CM, Robial R. Neoplasia intraepitelial glandular: diagnóstico, tratamento e seguimento. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.[1] Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of atypical and malignant glandular cells [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: https.//www.uptodate.com/contents/cevical-cytology-evaluation-of-atypical-and-malignant-glandular-cells[6] Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.[10] Galvão RO. Adenocarcinoma cervical: diagnóstico na atenção primária e secundária à saúde. Femina. 2019;47(4):245-52.[12] Santos AL, Martins CM. Biologia molecular em patologia genital inferior. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.[33] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-31.[35]

Figura 1. Abordagem de pacientes com citologia AGC e subcategorias

REFERÊNCIAS

1. Martins CM, Robial R. Neoplasia intraepitelial glandular: diagnóstico, tratamento e seguimento. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 185-90.
2. Crum CP, Huh WK. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report) [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report/
3. Toyoda S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological characteristics of atypical glandular cells determined by cervical cytology in Japan: survey of gynecologic oncology data from the Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. Acta Cytol. 2019;63(5):361-70. doi: 10.1159/000498977
4. Moreira MA. Diagnóstico citológico das neoplasias glandulares intraepiteliais e invasivas. In: Coelho FG, Soares FA, Focchi J, Fregnani JH, Zeferino LC, Villa LL, et al., editores. Câncer do colo do útero. São Paulo: Teccmed; 2008. p. 360-73.
5. Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: an analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. Cancer Cytopathol. 2016;124(8):589-95. doi: 10.1002/cncy.21724
6. Goodman A, Huh WK. Cervical cytology: evaluation of atypical and malignant glandular cells [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: https.//www.uptodate.com/contents/cevical-cytology-evaluation-of-atypical-and-malignant-glandular-cells
7. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ibrahimov A, Onder S, Akman O, et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on pap smears. J Cytol. 2017;34(4):203-7. doi: 10.4103/JOC.JOC_209_16
8. Campaner AB, Galvão MA, Santos RE, Aoki T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. J Bras Patol Med Lab. 2007;43(1):37-43. doi: 10.1590/S1676-24442007000100008
9. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstet Gynecol. 2006;107(3):701-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
11. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. Acta Cytol. 2009;53(2):153-9. doi: 10.1159/000325117
12. Galvão RO. Adenocarcinoma cervical: diagnóstico na atenção primária e secundária à saúde. Femina. 2019;47(4):245-52.
13. Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from other cervical lesions. J Low Genit Tract Dis. 1999;3(2):83-97. doi: 10.1046/j.1526-0976.1999.08092.x.
14. Parellada CI, Pereyra EA. Adenocarcinoma cervical. In: Martins NV, Pereyra EA, editores. Conhecendo o HPV: patologia do trato genital inferior, colposcopia e CAF. São Paulo: Frontis; 2000. p. 85-98.
15. Guillemotonia A. Colposcopia e patologia glandular. In: Marchetta J, Descamps P, editors. Colposcopia: técnica, indicações, diagnóstico. Rio de Janeiro: Revinter; 2007. p. 113-20.
16. Singer A, Monaghan JM. Colposcopia: patologia e tratamento do trato genital inferior. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
17. Hon LW. Glandular lesions – pitifalls in management: HKSCCP The 15th Anniversary Symposium [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 20]. Available from: http://www.hksccp.org.hk/Meetings/Lecture%20Notes/BGM%202016,%20lecture%203.pdf
18. Fachetti-Machado G, Figueiredo-Alves RR, Moreira MAR. Performance of conventional cytology and colposcopy for the diagnosis of cervical squamous and glandular neoplasias. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(7):410-6. doi: 10.1055/s-0038-1666995
19. Santos JA, Sousa R, Coelho MC, Sá JL. Adenocarcinoma cervical in situ: fatores relacionados com a presença de lesão residual após conização. Acta Obstet Ginecol Port [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 18];11(1):22-7. Available from: http://www.fspog.com/fotos/editor2/2017-T1/06-eo_16-00019.pdf
20. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Manual de orientação em trato genital inferior e colposcopia. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Lesões glandulares do colo uterino. São Paulo: Febrasgo; 2010. p. 175-83.
21. 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(3):383-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.05.019
22. Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(1):e0170587. doi: 10.1371/journal.pone.0170587
23. Del Carmen MG, Schorge JO. Cervical adenocarcinoma in situ [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cervical-adnocarcinoma-in-situ
24. Ostör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. Gynecol Oncol. 2000;79(2):207-10. doi: 10.1006/gyno.2000.5957
25. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsel MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol. 2013;129(3):513-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.015
26. Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix J, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(4):366-e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.030
27. Salani R, Puri I, Bristol RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(2):182-e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.012
28. Zeferino LC, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, Westin MC, et al. Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of atypical glandular cells (AGC). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159(1):160-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.023
29. Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC, et al. 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(3):618-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.08.033
30. Zhao C, Florea A, Austin RM. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(1):103-8. doi: 10.5858/2008-0755-OAR1.1
31. Harbhajanka A, Dahoud W, Michael CW. Can we predict histological outcome of distinctive cohorts of patients with glandular cell abnormalities on ThinPrep Papanicolaou testing based on human papillomavirus status, age, and associated squamous abnormalities? Diagn Cytopathol. 2019;47(10):1028-36. doi: 10.1002/dc.24268
32. Irwin 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(2):559-65. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.044
33. Santos AL, Martins CM. Biologia molecular em patologia genital inferior. In: Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM, editores. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. p. 143-8.
34. Miranda W, Miziara F, Saieg M, Fronza H. Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino áreas ano-genitais: E-Book [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Citopatologia; 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: https://colposcopia.org.br/wp-content/uploads/2020/08/E-BOOK-SOCIEDADE-BRASILEIRA-DE-CITOPATOLOGIA_SBC-1-1.pdf
35. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525