

Células glandulares atípicas del cuello uterino: morfología y seguimiento clínico

Dras. Morelva Toro de Méndez¹, Ana Beatriz Azuaje de Inglessis².

RESUMEN

Las células glandulares atípicas del cuello uterino (CGA) muestran alteraciones morfológicas que exceden a las definidas como cambios benignos reactivos inflamatorios/reparativos pero que no son suficientes para una interpretación definitiva de adenocarcinoma, sea in situ o invasor. Dependiendo de la severidad de las atipias morfológicas se clasifican como inespecíficas (CGA-NOS) y si son sospechosas como a favor neoplasia (CGA-FN). El objetivo de este artículo es actualizar los conocimientos citomorfológicos de las AGC y sus posibles orígenes y, sobre esa base, repasar los pasos de seguimiento clínico establecidos universalmente para aclarar el origen de dichas atipias celulares, contribuyendo en la prevención de neoplasias glandulares.

Palabras clave: Citología, Cuello uterino, Endometrio, Células glandulares atípicas, Seguimiento clínico.

SUMMARY

Atypical glandular cells of uterine cervix (AGC) show morphological alterations that exceed those defined as benign reactive inflammatory / reparative changes but that are not sufficient for a definitive interpretation of adenocarcinoma, in situ or invasive. Depending on the severity of the morphological atypias they are classified as nonspecific (AGC-NOS) and if they are suspicious as in favor of neoplasia (AGC-FN). The objective of this article is to update cytomorphological knowledge of AGC and its possible origins and, based on this, to review the universally established clinical follow-up steps to clarify the origin of cellular atypia, contributing in prevention of glandular neoplasms.

Keywords: Cytology, Uterine cervix, Endometrium, Atypical glandular cells, Clinical follow-up.

INTRODUCCIÓN

La carcinogénesis del cuello uterino es cada vez más comprendida, así como la de otros órganos genitales, lo cual ha permitido un mayor perfeccionamiento de la citomorfología que representa a las distintas lesiones benignas, premalignas y malignas de los diferentes órganos, conduciendo todo ello a la detección clínico-citológica oportuna de posibles lesiones significativas, facilitando así la valoración clínica apropiada de las mismas (1 - 3).

El cáncer de cuello uterino es una causa común de morbimortalidad por cáncer a nivel mundial, siendo el segundo más común en mujeres de países menos desarrollados (4). La incidencia general de cáncer cervical ha disminuido sustancialmente en las últimas décadas debido principalmente a la detección temprana de las lesiones precursoras, mediante la pesquisa citológica y por ende su inmediato tratamiento, en particular cuando se trata de la neoplasia de origen escamoso. Por el contrario, la incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino (ADC) en muchas poblaciones del mundo ha venido aumentado en los últimos años, sobre todo en mujeres jóvenes, con una tasa promedio del 20 % (5, 6). El ADC incluye un grupo heterogéneo de subtipos histológicos que surgen a partir del epitelio glandular del cuello uterino o del endometrio, siendo la más frecuente la designada como de tipo usual o endocervical; también incluye otros subtipos llamados raros, como el endometriode, villoglandular, mucinoso,

¹Bioanalista-citólogo. Doctora en Patología de los Tumores Humanos. Profesora Titular y Coordinadora del Grupo de Investigaciones Citológicas, Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. ²Médico Gineco-obstetra. Profesora Titular, Jubilada, del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

de células claras, gástrico, intestinal, de anillo de sello, entre otros. Hay otros casos de neoplasia glandular que exhiben diferenciación escamosa variable denominados carcinoma adenoescamoso. El adenocarcinoma *in situ* (AIS) es reconocido como el precursor inmediato del ADC endocervical (7). Tanto el AIS como el ADC endocervical están relacionados etiológicamente con la infección persistente por genotipos específicos de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), esencialmente los genotipos virales 16, 18 y/o 45 y, dependiendo de la variante histopatológica o del origen epitelial, existen neoplasias ginecológicas que no están asociadas a infección por VPH-AR, como los subtipos raros de ADC cervical y el de origen endometrial. Este dato del estatus viral aunado a la edad podría permitir el discernimiento del origen neoplásico cervical o endometrial, como se detallará más adelante (8 - 12).

La pesquisa de cáncer de cuello uterino mediante la citología, también conocida como frotis *Pap* o estudio morfológico de las células epiteliales exfoliadas, ha reducido la incidencia de cáncer invasor a nivel mundial, a través del seguimiento y tratamiento oportuno de las anormalidades celulares detectadas. Cuando estas anormalidades se observan en células escamosas, el riesgo de cáncer está bien establecido, mas no es igual cuando se trata de las anormalidades celulares de origen glandular, ya que estas podrían tener diversos orígenes, incluyendo frecuentemente a los de naturaleza benigna. Sin embargo, en casos particulares, dichas anormalidades podrían estar asociadas a un riesgo elevado y persistente de cáncer, en particular de ADC endocervical en mujeres mayores de 40 años, por lo que se requiere de una investigación clínica inmediata y exhaustiva (3, 13).

Se sabe que el ADC puede manifestarse y detectarse de manera muy diferente de un caso a otro, siendo más difícil de definir que el carcinoma epidermoide y su espectro de lesiones precursoras, conocidas con el término citológico de lesión intraepitelial escamosa (LIE) o histopatológicamente como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Como es bien sabido, la citología sigue siendo la herramienta de pesquisa más efectiva para detectar el carcinoma, sin embargo, en el caso del ADC, esta prueba tiene mayores limitaciones y variados orígenes, convirtiéndose ahora en un gran desafío para los citólogos, debido en gran parte a su

compleja histopatología y a las dificultades para detectar etapas preinvasivas en la pesquisa citológica de rutina (8, 14).

Debido a que la incidencia del ADC de cuello uterino no ha disminuido notablemente como su contraparte escamosa, ya que de esta se reconocen mejor sus lesiones premalignas citológicamente, es de interés epidemiológico y preventivo profundizar tanto en la morfología celular incipiente que podría representar a una lesión glandular, así como en la consecuente acción clínica para su eficaz evaluación. A tales efectos, el sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino incluye dentro de la categorización general de las anormalidades en células glandulares a la subcategoría células glandulares atípicas (CGA), las cuales pueden verse en células endocervicales o endometriales. Si bien, dichas atipias pueden ser una consecuencia de situaciones benignas variables, también podría ser la única manifestación de patología cervical maligna, tanto de origen glandular como escamoso e inclusive extragenital. La subcategoría de CGA engloba las alteraciones morfológicas que son más acentuadas que los cambios reactivos, pero que no son definitivas para considerarlas neoplásicas, por ello, deben ser evaluadas cuidadosamente para establecer su origen benigno vs maligno (3, 14, 15).

La interpretación citológica de CGA es poco frecuente, aunque considerada actualmente de gran interés clínico. Su proporción no supera al 1 % de todos los frotis citológicos del cuello uterino y el rango fluctúa frecuentemente entre el 0,15 % y 0,42 % (15 - 18), lo cual dependerá de la atención y correcta interpretación de un número variable de condiciones benignas y premalignas, principalmente endocervicales pero también endometriales, que podrían ser imitadores de neoplasia y que serán detalladas más adelante (11, 14, 17), además de otros factores como las diferencias entre los métodos de recolección y preparación de los extendidos: citología convencional vs citología en base líquida (CBL), población evaluada y experiencia del citólogo (19).

Lo anteriormente expuesto permite entonces reflexionar sobre qué relevancia clínica posee una interpretación citológica de cuello uterino que señale CGA y en qué tipo de pacientes debe ser inmediatamente evaluada. Al respecto, en la literatura mundial se ha informado

que entre el 39 % y 67,7 % de las pacientes con CGA tienen una confirmación histopatológica de neoplasia premaligna o maligna (15, 18, 20). El riesgo de lesiones como NIC 2/3, AIS, hiperplasia endometrial y cáncer ginecológico primario de las pacientes con CGA puede variar considerablemente entre regiones geográficas, por lo que es fundamental considerar, durante su evaluación clínica, características de las pacientes como edad, diferentes factores de riesgo asociados a neoplasia y hallazgos citomorfológicos particulares en cada región, a fin de adaptar y diseñar los algoritmos de seguimiento, diagnóstico y tratamiento clínico vigentes (15, 21, 22).

Considerando todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de este artículo es actualizar los conocimientos citomorfológicos de las CGA y sus posibles orígenes y, sobre esa base, repasar los pasos de seguimiento clínico establecidos universalmente para aclarar el origen de dichas atipias celulares, que permitan prevenir la mortalidad por adenocarcinoma. Este material puede ser de gran utilidad para los profesionales que se inician en el campo ginecológico y, en general, para el personal del área de la salud.

GENERALIDADES SOBRE LAS CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DEL CUELLO UTERINO (CGA)

Mientras que la prevalencia del carcinoma epidermoide ha ido disminuyendo en muchos lugares del mundo, el adenocarcinoma se está detectando cada vez más, especialmente porque ahora existe un mayor conocimiento de las alteraciones en la morfología celular de origen glandular que sugieren precozmente su presencia, incluyendo el AIS, las cuales al ser investigadas, en muchos casos, se confirman. A pesar de ello, la correcta detección e interpretación de las lesiones del cuello uterino de origen glandular mediante el frotis *Pap*, incluso aquellas del endometrio, se consideran hoy día un permanente desafío en la rutina de la pesquisa de cáncer ya que, en esta localidad, dichas lesiones no son las más frecuentes y además su morfología puede superponerse con aquella correspondiente a condiciones de carácter benigno, lo que complica su diagnóstico (23, 24).

Los informes citológicos de anomalías en células glandulares se han incrementado, probablemente

debido al uso frecuente del cepillo cervical y también a un mayor conocimiento y aplicación estricta de los criterios citomorfológicos establecidos por el sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino (25), principalmente los que informan la presencia de células glandulares atípicas (CGA), cuyo interés clínico radica en que son consideradas sospechosas de neoplasia glandular. En efecto, dicha celularidad atípica podría estar asociada a lesiones premalignas (aproximadamente 16,7 %) o malignas del cuello uterino y/o endometrio (aproximadamente 66,7%) y ocasionalmente a otros órganos, pero también a un sinfín de condiciones benignas reactivas/reparativas, que serán detalladas en el siguiente apartado (15, 16, 18, 23, 26).

El sistema Bethesda contempla una sección dedicada a la descripción de las anomalías en el material celular de cuello uterino de origen glandular (25) y dentro de esta incluye la subcategoría CGA, que generalmente se reserva para los casos donde se observaron alteraciones que exceden a aquellas definidas como cambios benignos reactivos inflamatorios/reparativos pero que no son suficientes para una interpretación definitiva de adenocarcinoma, sea *in situ* o invasor. Dichas alteraciones morfológicas pueden presentarse en las células endocervicales y también en las endometriales, por lo que el sistema Bethesda demanda identificar el tipo celular glandular afectado, siempre que sea posible. De lo contrario, se puede indicar que las alteraciones se aprecian en material celular de origen glandular, debiendo entonces averiguarse el lugar anatómico afectado y del cual provienen las células glandulares alteradas (17, 25). Las CGA se clasifican de acuerdo a: 1) la posibilidad de que las células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas descamen de condiciones o situaciones reactivas/reparativas exageradas pero benignas y se designan como células glandulares atípicas sin especificar (CGA-NOS) y, 2) en el caso de que las atipias sean más acentuadas y además sospechosas de neoplasia serían designadas como células endocervicales o glandulares con atipias a favor neoplasia (CGA-FN). Esta clasificación y los criterios citomorfológicos establecidos para cada subcategoría de CGA se encuentran especificados en los cuadros 1 y 2.

Las células atípicas en la citología de cuello uterino

Cuadro 1. Esquema del Sistema Bethesda 2014 (14)

TIPO DE MUESTRA:

Indicar si es un frotis convencional (Papanicolaou), en base líquida (*Pap test*) u otro(s).

ADECUACIÓN DE LA MUESTRA:

- 1.- Satisfactoria para evaluación (describir la presencia o ausencia de componente endocervical o de la ZT y cualquier otro elemento limitante: obscurecimiento por sangre, inflamación, etc.)
- 2.- Insatisfactoria para evaluación (especificar el motivo): muestra rechazada/no procesada (especificar el motivo) o muestra procesada y examinada pero inadecuada para la evaluación de la anomalía epitelial debido a (especificar el motivo)

CATEGORIZACION GENERAL (opcional):

- 1) Negativo para lesión o malignidad intraepitelial (cuando no hay ninguna evidencia celular de neoplasia)
- 2) Otro: ver Interpretación/Resultado (ejm.: células endometriales en una mujer ≥ 45 años)
- 3) Anormalidades en Células Epiteliales: ver Interpretación/Resultado (especificar si es en células “escamosas” o “glandulares”)

INTERPRETACION/RESULTADO:

1. Negativo para lesión o malignidad intraepitelial:

Cuando no existe evidencia morfo celular de neoplasia.

Incluye células escamosas y glandulares morfológicamente normales, así como la presencia de organismos patógenos y otros hallazgos no neoplásicos:

1.1 Organismos:

Trichomonas vaginalis

Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con *Candida* sp

Cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente consistentes con *Actinomyces* spp

Cambios celulares consistentes con infección por herpes simple tipo 2

Cambios celulares consistentes con infección por *Cytomeglovirus*

1.2 Hallazgos no neoplásicos:

1) Variaciones celulares no neoplásicas:

1.1 Metaplasia escamosa

1.2 Cambios queratóticos (hiper- y paraqueratosis)

1.3 Metaplasia tubal

1.4 Atrofia

1.5 Cambios asociados a embarazo

2) Cambios celulares reactivos asociados a:

2.1 Inflamación (incluye Reparación típica)

2.2 Cervicitis folicular

2.3 Radiación

2.4 Dispositivo intrauterino (DIU).

3) Células glandulares en mujeres post-histerectomizadas.

2. Otra.

Presencia de células endometriales en pacientes ≥ 45 años. (Especificar también si es NILM).

3. Anormalidades en células epiteliales:

3.1 En células escamosas:

3.1.1 Células escamosas atípicas:

- Células con atipias de significado indeterminado (ASC-US)

- Células con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)

3.1.2 Lesión intraepitelial escamosa (SIL/LIE):

- De bajo grado (LSIL/LIEBG) incluye: VPH/NIC1 o displasia leve

- De alto grado (HSIL/LIEAG) incluye: NIC2 o displasia moderada / NIC3 o displasia severa-carcinoma *in situ* (Indicar si se sospecha de invasión)

3.1.3 Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide

3.2 En células glandulares:

3.2.1 Células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas (-NOS ò especificar en comentarios).

3.2.2 Células endocervicales o glandulares con atipias a favor neoplasia (-FN).

3.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ*.

3.2.4 Adenocarcinoma endocervical invasor (también endometrial, extrauterino, NOS).

3.3 Otras neoplasias malignas: especificar.

PRUEBAS AUXILIARES. Proporcionar una descripción breve del método utilizado e informar los resultados. Informar si los resultados fueron fácilmente comprendidos por el médico.

INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA ASISTIDA CON REVISIÓN AUTOMATIZADA. Si la muestra fue examinada con un equipo automatizado, especificar equipo y resultado.

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (opcional). Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones importantes).

Cuadro 2. Criterios morfológicos para una interpretación de células glandulares atípicas en el frotis *Pap* de cuello uterino (25, 37).

ENDOCERVICALES / GLANDULARES:

AGC-NOS:

Algunos grupos de células dispuestos en placas tridimensionales o sábanas o en empalizada, con amontonamiento celular y leve superposición nuclear y/o pseudoestratificación
Citoplasma: abundante, con bordes celulares nítidos y bien definidos
Relación N/C ligeramente incrementada
Núcleo: 3 a 5 veces el tamaño de un núcleo de una célula normal
Anisocariosis discreta
Cromatina ligeramente irregular
Hiperchromasia leve
Nucléolos ocasionales
Las figuras de mitosis son raras.
Fondo de frotis: ausencia de inflamación.

AGC-FN:

Grupos de células atípicas dispuestos en placas tridimensionales o sábanas o en empalizada, con amontonamiento celular y leve superposición nuclear y/o pseudoestratificación
Pérdida de la polaridad y de la cohesividad (grupos flojos)
Citoplasma escaso y mal definido
Rara vez, grupos celulares en roseta (formaciones glandulares) o bordes “en plumaje”
Núcleos agrandados (anisocariosis), ovalados o alargados (pleomórficos), hiperocrómicos
Relación N/C incrementada
Fondo de frotis: ausencia de inflamación. No diatésico
Ocasionalmente, figuras de mitosis y restos de apoptosis
Mitosis ocasionales
Células anormales aisladas
Fondo de frotis: limpio/sangre fresca en forma de eritrocitos bien preservados y fibrina. No diatésico

ENDOMETRIALES:

Células atípicas dispuestas en grupos pequeños, con 5 a 10 células, pérdida de la polaridad y bordes celulares mal definidos
Escaso citoplasma, ocasionalmente vacuolado
Núcleos ligeramente aumentados de tamaño (anisocariosis discreta), en comparación con los normales
Leve hiperchromasia o presencia de cromatina heterogénea, ligeramente irregular
Ocasionalmente, nucléolo pequeño
Fondo de frotis: limpio/sangre fresca en forma de eritrocitos bien preservados y fibrina. No diatésico

son frecuentes en pacientes jóvenes, no obstante tienen mayor importancia clínica cuando son células glandulares atípicas en pacientes mayores a 45 años, debido fundamentalmente a que el ADC, tanto cervical como endometrial, es más frecuente a partir de la cuarta década de vida, con un promedio de edad igual a 49 años (9, 15, 18 - 20). Con lo cual, la edad, sumada a otros posibles factores de riesgo (citología previa compatible con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE AG) o con CGA, así como VPH-AR positivo y sangrado genital anormal) deben tomarse en cuenta, siempre que se deba decidir si un resultado de atipias en células glandulares es relevante o no (7).

Las tasas de frecuencia de citologías CGA son más bajas que las de origen escamoso, y más aún para las de origen endometrial (14) debido a varias causas, primordialmente a las relacionadas con las características biológicas propias de las neoplasias glandulares, pues a menudo solo unas pocas células o grupos celulares anormales se observan en el frotis *Pap*, además sin la evidencia citológica característica de invasión como lo es la presencia de diátesis tumoral. Otra causa sería que las células epiteliales glandulares son muy frágiles y sufren cambios frecuentes, especialmente de tipo degenerativo, lo que hace que las atipias existentes sean enmascaradas, pasen desapercibidas o sean malinterpretadas como

benignas (error de interpretación). Para complicar aún más la situación, es posible que una lesión glandular coexista con una de origen escamoso, como LIE AG con extensión glandular, siendo enmascarada por la anormalidad escamosa, que es más destacada (16, 25). Entre otras causas se incluyen también las relacionadas con el uso de instrumentos de recolección de muestra endocervical inadecuados, como el hisopo. A diferencia de las lesiones escamosas, las alteraciones morfológicas del adenocarcinoma endocervical o endometrial y sus precursores son mucho más variadas, siendo inclusive menudas, como ocurre cuando se trata de un tipo histopatológico bien diferenciado o una lesión incipiente y pequeña, lo cual trae como consecuencia una escasa reproducibilidad interobservador en la interpretación de los hallazgos citológicos glandulares anormales. Finalmente, las anormalidades en células glandulares detectadas en la citología pueden ser de origen endocervical, endometrial y hasta extrauterino, lo cual implica la existencia de una amplia gama de cambios frecuentemente reactivos/reparativos y alteraciones morfológicas que incluyen tanto las atipias inespecíficas o sospechosas de neoplasia, el adenocarcinoma *in situ* e invasor, de diversos orígenes epiteliales (12, 15 - 17, 25).

Es importante añadir que las bases moleculares de la carcinogénesis del cuello uterino asociadas a la infección persistente por VPH-AR ya están bien establecidas, específicamente las que dan origen al carcinoma epidermoide y su lesión precursora obligatoria señalada citológicamente como LIE o histopatológicamente como NIC (2). Sin embargo, la participación del VPH-AR en el desarrollo de adenocarcinoma cervical aún permanece en estudio y este podría detectarse entre el 70 % y 100 % de los casos, dependiendo de la edad y variante histopatológica (9, 10, 12, 27). Los genotipos de VPH 16/18/45 son los más frecuentemente detectados en las células glandulares malignas, específicamente las provenientes del adenocarcinoma endocervical (8, 28 - 31). Los informes de la prevalencia de VPH y la distribución de genotipos virales más frecuentes en las anormalidades en células glandulares es variable, aunque un elevado porcentaje de pacientes con lesiones glandulares, incluyendo AIS, son positivas para VPH entre el 28 % y 98 %, especialmente debido al genotipo VPH 18 (12, 28). Cuando las pacientes con una citología con CGA obtienen una prueba molecular para VPH-AR

negativa, dichas atipias podrían considerarse más bien como posiblemente asociadas a un proceso reactivo del epitelio endocervical, aunque no es excluyente de neoplasia y por lo tanto es apropiada la vigilancia periódica según criterio clínico (28, 32).

En algunos casos, el diagnóstico citológico diferencial entre el adenocarcinoma endocervical primario y el adenocarcinoma endometrial puede ser difícil. La carcinogénesis de estos dos tipos de cáncer es diferente y se sabe que el factor causal importante en el desarrollo de carcinoma cervical primario es la infección persistente por VPH-AR. Basándose en ello, ahora se considera que la combinación de la citología y la prueba de VPH-AR en conjunto con la edad, pueden contribuir significativamente en el manejo adecuado de pacientes con citología cervical CGA, ya que por ejemplo, las pacientes jóvenes con lesiones de origen escamoso y adenocarcinoma endocervical son frecuentemente VPH-AR positivas (23,7 % a 83,9 %), mientras que pacientes en la cuarta o quinta década de edad y con cáncer endometrial son negativas para esta infección viral. Por lo tanto, la detección de VPH-AR puede ser útil en el diagnóstico diferencial de algunos casos de adenocarcinoma cervical y endometrial (17, 18, 20, 27, 33).

Para complementar lo hasta ahora citado, cabe mencionar que el sistema Bethesda exige que las muestras celulares cumplan con un mínimo de requisitos para calificarlas como óptimas para el estudio morfológico (34), lo cual es parte de la garantía de calidad del laboratorio y además ha contribuido con la disminución de resultados citológicos falsos negativos. Al respecto, se ha señalado que aquellos extendidos citológicos que carecen de material celular de origen glandular son considerados de riesgo ya que el seguimiento de pacientes, fundamentalmente mayores de 40 años, ha demostrado la existencia de lesiones precursoras del cáncer cervical como LIE AG o AIS (35). Por lo que se debe informar la existencia o no de material celular natural del epitelio glandular: endocervical y/o metaplásico, como indicador de calidad, sin que ello conlleve a repetir la muestra obligatoriamente, a excepción de pacientes con riesgo conocido para neoplasia glandular. Inclusive, la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) ha ido adaptando los lineamientos de manejo clínico de

las citologías anormales en relación a la calidad de la muestra citológica para la pesquisa de cáncer de cuello uterino (18, 34, 36), los cuales serán especificados en la sección de seguimiento clínico de este artículo.

CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (CGA) EN LA CITOLOGÍA DE CUELLO UTERINO: MORFOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La prevalencia de las lesiones glandulares está aumentando, probablemente debido a que en la actualidad se utilizan instrumentos de toma de muestra de mejor diseño (cepillo cervical o *cytobrush*) y además debido a un mayor conocimiento de la morfología glandular anormal, en especial del AIS. Aunque, existen casos en que las lesiones de origen glandular no son bien interpretadas en el extendido citológico de cuello uterino e informadas bajo la categoría de negativo para lesión intraepitelial escamosa o malignidad (NILM) o como anomalías celulares pero de origen escamoso (16, 25). A pesar de ello, muchas investigaciones han demostrado que la interpretación citológica de lesiones glandulares se ha incrementado en los últimos años debido a una mejor interpretación de los criterios citomorfológicos, actualizados y bien establecidos por el sistema Bethesda (14, 17).

El sistema Bethesda establece que la presencia de células endocervicales y/o de la zona de transformación (ZT), (células metaplásicas), forma parte de los criterios que caracterizan a una muestra adecuada para estudio citológico del cuello uterino (34). Para su correcta evaluación morfológica se requiere un mínimo de celularidad glandular de al menos 10 grupos de células glandulares endocervicales, con al menos 10 células bien preservadas y visibles por grupo celular. Este mismo criterio es válido para las células metaplásicas, si están presentes. Si el componente celular de origen glandular no está presente debe ser informado. Así mismo, este sistema de clasificación citológica requiere precisar la diferenciación morfológica entre las células endocervicales y endometriales, si es posible. Estas últimas se presentan en grupos más pequeños que los endocervicales, en monocapa, bien organizados aunque con bordes celulares mal definidos y con alto grado de cohesividad, escaso citoplasma cianófilo pálido y con núcleos pequeños, redondos, uniformes,

con membrana nuclear lisa y cromatina homogénea, densa pero no hiperocrómica. Mientras, los grupos de células endocervicales se aprecian en la disposición que recuerda al panal de abejas con mayor cantidad de citoplasma y ocasionalmente, dispuestas en empalizada (una al lado de la otra). Los núcleos son centrales o basales, uniformes y homogéneos. Cuando no se puede determinar el origen epitelial del material celular endocervical y/o endometrial se utiliza el término: células glandulares con atípicas. (25).

El sistema Bethesda 2001 (24) instauró criterios citomorfológicos para el hallazgo de las lesiones del cuello uterino de origen glandular y la subcategoría CGA fue redefinida para especificar el tipo celular glandular afectado (endocervical/endometrial) que permitiera un mejor reflejo de la neoplasia existente, así como proporcionar lineamientos de manejo clínico de dichas anomalías. En el sistema Bethesda 2014 vigente (14), dichos criterios se han afinado, trayendo como consecuencia una mayor diferenciación y detección de lesiones premalignas y malignas endocervicales y endometriales, hasta posiblemente extrauterinas y metastásicas (21).

En general, la presencia de células endocervicales atípicas plantea la posibilidad de existencia de ADC, sea *in situ* o invasor, sin embargo no es fácil excluir que también pueda deberse a una reacción epitelial benigna exagerada (17, 37). Por ello es fundamental reconocer la morfología atípica para poder realizar un diagnóstico diferencial lo más inequívoco posible (18, 23, 25, 38).

Las células epiteliales glandulares, tanto endocervicales como endometriales, presentes en un frotis cérvicovaginal son frágiles y con frecuencia muestran una gama morfológica casi siempre asociada a la toma de muestra o a la elaboración del extendido citológico e informados como cambios reactivos probablemente degenerativos, pero también podrían deberse a numerosos procesos de carácter benigno reactivo/ reparativo o pueden ser simplemente inespecíficos, no asociados a una enfermedad en particular. Lo importante a considerar es que dichos cambios pueden superponerse con algunos criterios bien definidos para una clara interpretación de neoplasia y por tanto, deben ser aplicados estrictamente durante la pesquisa de rutina (16, 25).

Aunque muchas condiciones benignas ya están bien caracterizadas citológicamente, otras aún no. En tal sentido, el sistema Bethesda en su afán por construir cuadros citológicos claros de cada uno de ellos y que contribuyan en la consecuente interpretación citológica segura, presenta explicaciones para muchos de ellos que conllevan a una mejor comprensión del hallazgo y consecuente correlación clínico citológica, resumidos en este artículo en el cuadro 3 y algunos ilustrados en la figura 1. Este hecho ha contribuido con el establecimiento de las estrategias de manejo clínico, acorde con las diferentes patologías glandulares sean benignas, preneoplásicas o neoplásicas (14).

En general, las células endocervicales con cambios reactivos inespecíficos mantienen su apariencia natural de panal de abeja y a veces en empalizada, con bordes celulares bien definidos, citoplasma con vacuolización difusa, mínima superposición nuclear y algo de anisocariosis, ya que los núcleos pueden aumentar discretamente de tamaño (hasta 3 veces el núcleo de una célula normal), sin embargo, los núcleos siguen siendo redondos u ovalados, con membrana nuclear lisa y cromatina granular fina bien distribuida, homogénea, casi siempre sobre un fondo limpio, con escasa o moderada cantidad de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y mucoide. El nucléolo podría estar ausente, pero en la fase secretora o durante la reparación tisular puede ser prominente. Todos estos cambios morfológicos reactivos mencionados pueden verse comúnmente durante la fase pre- o posmenstrual, inflamación o reparación, uso vigoroso del cepillo cervical con desprendimiento de material celular del segmento uterino bajo, asociados al dispositivo intrauterino o a pólipos entre otros, por lo que deben ser categorizados como NILM, siempre que se correlacione con dicha información clínica, y no como atipias glandulares (14). Aunque, si se repiten en varios grupos celulares y no se dispone de suficiente información clínica se consideraran como CGA-NOS, hasta que se aclare su origen. Es posible también que se aprecien alteraciones celulares asociadas a infección por VPH, entonces se interpretarían como atipias asociadas a esta infección, sobre todo si se sabe que ha sido confirmada por otro método, molecular y/o histopatológico. Lo anteriormente señalado se puede complementar con las figuras 2 y 3 en las que se ilustran algunos casos de la rutina citológica. En resumen, es necesario que el citólogo diferencie sus observaciones como cambios celulares reactivos benignos o atipias.

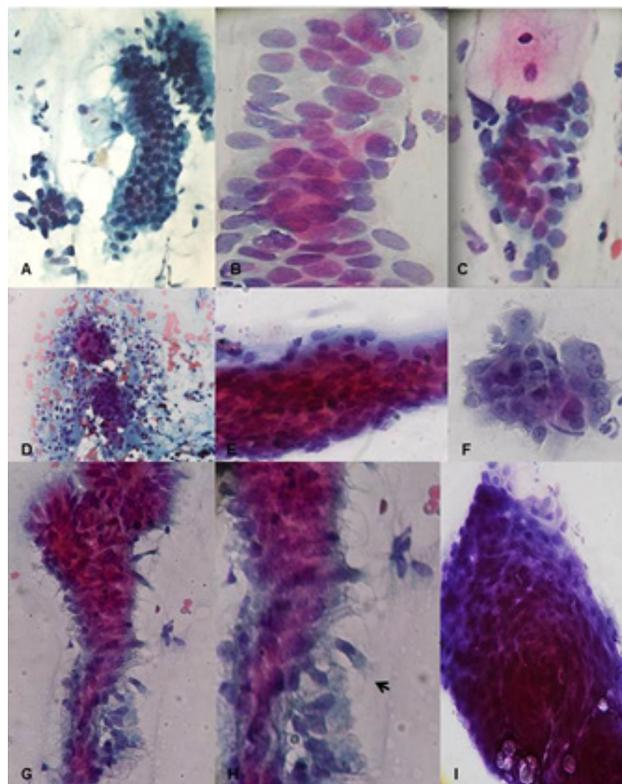


Figura 1. A. Células endocervicales morfológicamente normales, sobre fondo mucoide (10X). B. Células endocervicales con cambios reactivos probablemente asociados a elaboración del extendido o a efectos del *cytobrush* (células «estiradas» y con vacuolas degenerativas) 40X. C. Grupo de células endocervicales con cambios inespecíficos. Una célula escamosa superficial normal (40X). D. Células endocervicales con cambios reactivos inespecíficos probablemente inflamatorios (usuaria de DIU y endocervicitis). E. Sincicio de células profundas descrito como grupos celulares amontonados e hiperocrómicos (grupos de CGH). F. Grupo de células endocervicales con cambios celulares reactivos probablemente reparativos (anisocariosis discreta y nucléolos prominentes). G. Células endocervicales con características de metaplasia tubal (10X). H. Cilios (flecha) en porción apical de células endocervicales característico de la metaplasia tubal (40X). I. Grupo de células metaplásicas inmaduras descrito como grupos de CGH (10X). Coloración Papanicolaou.

Las células glandulares atípicas, especialmente endocervicales, muestran alteraciones morfológicas que cualitativa o cuantitativamente son insuficientes para pensar que son malignas. Por tanto, las CGA podrían mostrar algunos, pero no todos los cambios reactivos

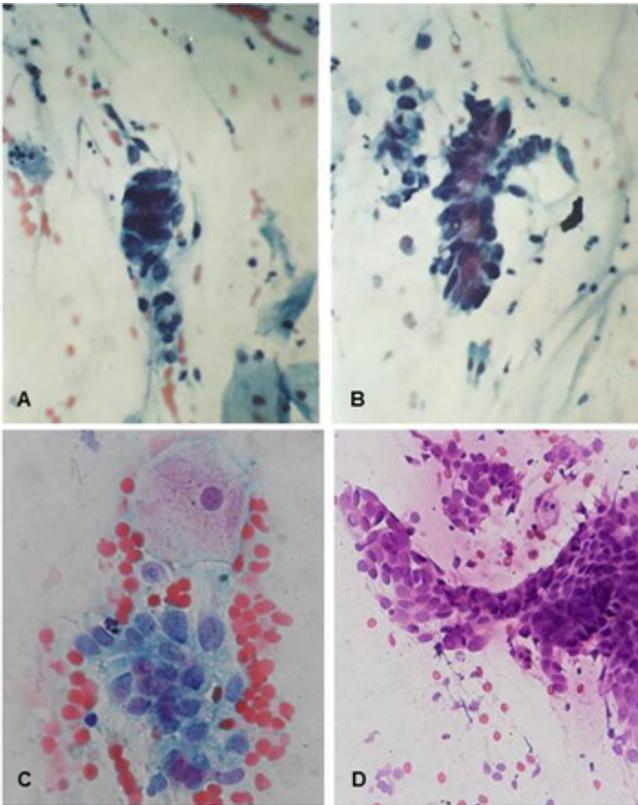


Figura 2. A-B. Células endocervicales atípicas, sin especificación (CGA-NOS): discreta superposición nuclear y anisocariosis (40X). C: Células endocervicales con atipias a favor neoplasia (CGA-FN): pérdida de la polaridad, anisocariosis, cromatina fina de distribución irregular “sal y pimienta”. Sangre (40X). D. Grupos irregulares grandes de células endocervicales con atipias a favor neoplasia (CGA-FN): pérdida de la polaridad, anisocariosis y grados variables de hiperchromasia (10X). Coloración Papanicolaou.

antes detallados, apreciándose estos más acentuados, en una mayor cantidad de grupos celulares, pero no en todos los presentes (CGA-NOS) y combinados con las alteraciones morfológicas descritas para lesiones premalignas y malignas (CGA-FN) como: abundante descamación de agregados celulares tridimensionales, con amontonamiento o pseudostratificación celular, pérdida de la polaridad, llamativa anisocariosis y superposición nuclear, grados variables de hiperchromasia o heterogeneidad cromatínica y nucléolos prominentes, entre otros. Es importante resaltar que el fondo de frotis debe verse limpio de elementos inflamatorios, aunque es posible que sea sanguinolento,

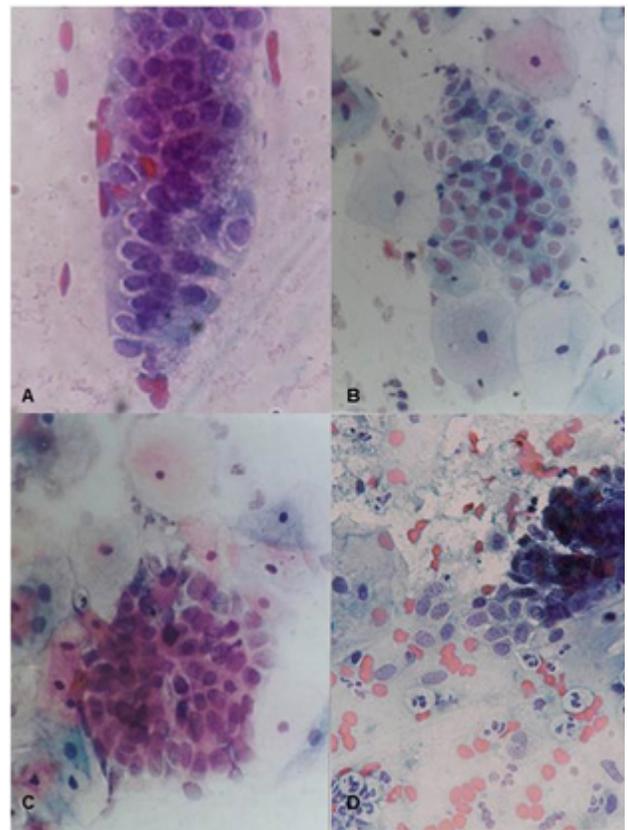


Figura 3. Grupos de células endocervicales con atipias asociadas a infección por VPH: A (40X) - B (10X). Grupos celulares irregulares con halos perinucleares rígidos (espacios claros alrededor de cada núcleo). C (20X) - D (40X). Núcleos con cromatina fina de distribución irregular “sal y pimienta”, discreta anisocariosis e hiperchromasia y pérdida de la polaridad. Sangre en forma de eritrocitos bien preservados. Coloración Papanicolaou.

pero no diatésico (25). En relación a los nucléolos, es oportuno comentar que su presencia representa una disyuntiva, ya que estos pueden observarse tanto en condiciones fisiológicas/benignas como por ejemplo en el endometrio proliferativo que son pequeños y redondos o cuando existen pólipos apreciándose ocasionalmente irregulares, pero semejantes dentro del mismo fragmento. A pesar de que no es un criterio específico para distinguir entre condiciones benignas y neoplásicas, la presencia de nucléolos irregulares podría ser clave para orientar hacia una condición preneoplásica o neoplásica, en conjunto con la cromatina y membrana nuclear irregular (14, 16, 23, 38, 39). Sumado a todo

ello, la presencia de células aisladas anormales serían altamente sospechosas de lesión epitelial severa y entonces, un criterio fundamental para clasificar la muestra cervical como CGA-FN (15, 18, 22, 23, 25, 39). Para mayor precisión de lo detallado se sugiere repasar los cuadros 2 y 3. Complementar con las figuras 2, 3 y 4.

La mezcla usual de morfología reactiva benigna con la descrita para neoplasia podría conllevar a una interpretación citológica incorrecta, especialmente falsos positivos (errores de interpretación). De manera que, para evitar dichos errores es imprescindible conocer y tener presente cada una de las características citomorfológicas que se han descrito y recordar también que su correcta interpretación depende de factores importantes como el suministro oportuno de datos clínicos, así como de una toma de muestra y correcta elaboración del extendido citológico (14, 16, 18, 37, 40).

Puede concluirse que el diagnóstico diferencial citológico entre cambios celulares reactivos y las atipias glandulares lo proporcionan las características citomorfológicas descritas para cada proceso, ya sea benigno, premaligno o maligno, las cuales deben ser consideradas y precisadas por separado, cada vez que se interprete el material celular glandular anormal presente.

En la actualidad, se han descrito imágenes citológicas atípicas que usualmente podrían ser confusas y que han sido denominadas imitadores de neoplasia glandular (17, 25). La clave para diferenciar esos imitadores de la verdadera neoplasia glandular es evaluar críticamente el patrón arquitectónico, que se presenta esencial y llamativamente en grandes fragmentos de tejido tridimensional, a veces con pérdida de la polaridad y superposición nuclear. Además se debe valorar si existen algunos de los ya conocidos criterios citológicos claves que caracterizan a las lesiones preneoplásicas/neoplásicas y así poder establecer si son benignos o no (23). Según Chivukula y col. (41), una imagen citológica frecuente e imitadora de neoplasia por ser llamativa con el objetivo de 10X, especialmente en pacientes jóvenes, es la de agregados sincitiales tridimensionales de origen epitelial, a veces no preciso, conocidos como grupos celulares con amontonamiento e hipercrómicos (grupos de CGH), a veces con nucléolos prominentes, generalmente sobre un fondo de frotis

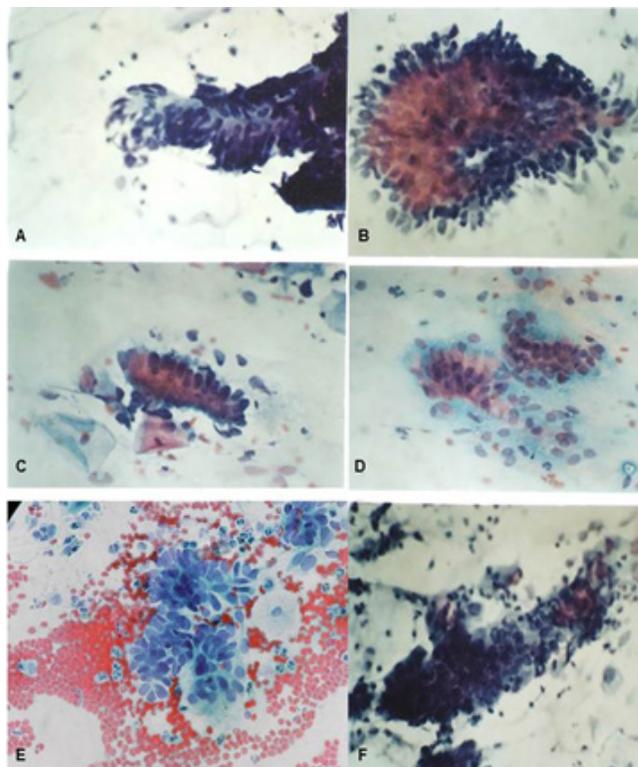


Figura 4. Grupos muy irregulares de células endocervicales con CGA-FN, sospechosos de AIS. A-B: con bordes celulares irregulares, focalmente “en plumaje” (10X). C-D: células endocervicales en empalizadas con superposición nuclear y pseudoestratificación (40X). E-F: grupos celulares con grados variables de hiper cromasia y pleomorfismo nuclear (10X). Coloración de Papanicolaou.

no inflamatorio. Al respecto señalan: Primero, estos grupos CGH amontonados y oscuros son comúnmente de carácter benigno, pudiendo ser por ejemplo un efecto del cepillo cervical, debiendo interpretarse como NILM. Sin embargo, en unos pocos casos podrían descamar de una lesión clínicamente significativa (42), debiendo hacerse el respectivo diagnóstico diferencial, considerando la presencia de características neoplásicas como hiper cromasia, cromatina y membrana nuclear irregular e incremento de la relación núcleo/citoplasma (N/C), figuras de mitosis y células anormales aisladas. También, otras diferencias deben establecerse con células inflamatorias agrupadas, sincicios de células inmaduras escamosas profundas o metaplásicas inmaduras, endocervicales o endometriales con cambios reactivos reparativos o degenerativos, sobre todo en fase menstrual o posmenstrual, incluyendo el éxodo de

Cuadro 3. Diagnóstico citológico diferencial entre la variedad de condiciones benignas/reactivas de origen glandular en una citología de cuello uterino (14, 37, 57)

Condiciones	Criterios morfológicos	Comentarios
CCR* inespecíficos	Abundantes grupos tridimensionales de células glandulares, irregulares, con discreta superposición nuclear/grupos de CGH. Núcleos aumentados de tamaño 2-3 veces el normal: anisocariosis discreta/moderada. Discreto pleomorfismo nuclear. Cromatina homogénea o ligeramente irregular. Nucléolos prominentes. Ligero incremento de la relación N/C. Citoplasma vacuolado (DIU). Fondo de frotis variable: sanguinolento, inflamatorio.	DIU (dispositivo intrauterino). Inflamación. Toma de muestra vigorosa: efectos del <i>cytobrush</i> .
CGH (grupos celulares amontonados e hipercrómicos)	Grupos celulares de origen epitelial no definido, tridimensionales, oscuros debido a amontonamiento celular, superposición e hipercromasia nuclear y nucléolos prominentes. Fondo de frotis no inflamatorio.	Generalmente son benignos **. Diferenciar de CCR reactivos/reparativos, DIU, células metaplásicas inmaduras, células endometriales, éxodo de los histiocitos, material del segmento uterino bajo, endometriosis, post-cono, hiperplasia microglandular, AIS, adenocarcinoma invasor de origen endocervical/endometrial/metastásico, LIE AG con extensión glandular, carcinoma escamoso no queratinizante.
Reparación tisular	Agregados celulares de origen glandular, en monocapa, cianófilos, con llamativos nucléolos prominentes.	Pueden observarse en cualquier material celular de origen glandular: endocervical, metaplásico, endometrial.
Metaplasia tubal	Grupos de células metaplásicas inmaduras amontonados, grados variables de hipercromasia y anisocariosis. Cilios en la porción apical celular.	
Toma de muestra vigorosa con componente celular del segmento uterino bajo. Poscono **	Numerosos y grandes grupos celulares glandulares, empaquetados, tridimensionales, con palidez en la periferia o grupos celulares amontonados (semejan a grupos CGH). Detallar que el patrón nuclear es homogéneo. Material del estroma.	La presencia de células endometriales no tiene en este caso, las mismas implicaciones clínicas que cuando descaman espontáneamente.
Cervicitis folicular	Fondo de frotis inflamatorio: población linfocitaria, en grados variables de maduración, cuerpos tingibles y células plasmáticas.	
Pólipos **	Abundante descamación de material glandular, con mezcla de grandes placas densas de células endocervicales y metaplásicas, en formaciones glandulares y acinos polipoideos, así como de células del estroma, fusiformes y núcleo blando, homogéneo. Anisocariosis. Hiperhromasia. Nucléolos prominentes.	Proceso hiperplásico de la mucosa endocervical exagerado, del que se descama abundante material celular. La identificación citológica es difícil sobre todo si es fibroso.

Cuadro 3. Diagnóstico citológico diferencial entre la variedad de condiciones benignas/reactivas de origen glandular en una citología de cuello uterino (14, 37, 57). Cont.

Condiciones	Criterios morfológicos	Comentarios
Infeción por VPH *	Bi-multinucleación. Anisocariosis. Superposición nuclear. Discreta hiperchromasia. Halos perinucleares rígidos	Se reconocen e informan como atipias asociadas a VPH
Radiación **	Placas de células de origen glandular, con discreta a moderada variación en el tamaño y forma celular. Bordes bien definidos o también “despelucados” Multinucleación es frecuente Puede verse hiperchromasia de variable intensidad Nucléolos prominentes Vacuolización citoplasmática	
Reacción de Arias-Stella	Grupos celulares glandulares de gran tamaño y núcleos voluminosos, con cromatina uniforme o con hiperchromasia variable. Sin amontonamiento celular ni estratificación. Nucléolo prominente. Citoplasma abundante y vacuolado	Relacionada con embarazo **
Endometriosis	Fragmentos celulares endometriales con anisocariosis e hiperchromasia variables, acompañadas de material de estroma. Sangre fresca y pigmentos. Histiocitos	
Quistes de Naboth **	Grupos celulares normales o con CCR inespecíficos. Moco	
Hiperplasia microglandular	Hiper celularidad: grupos de células endocervicales normales o con CCR degenerativos, entremezclados con moco, con formación central luminal glandular. Patrón nuclear de normal a atípico, con hiperchromasia variable	Frecuente en la 2da mitad del ciclo menstrual y asociada al uso de anticonceptivos orales **
Núcleos sueltos	Uniformes, sin variaciones en la forma, de diferentes tamaños pero con cromatina blanda u homogénea, sin características de malignidad	Origen epitelial inespecífico. En pacientes posmenopáusicas evaluar con precaución

* CCR: cambios celulares reactivos benignos, inespecíficos.

** La información clínica permite realizar la diferenciación morfológica correcta con procesos neoplásicos.

los histiocitos. Segundo, cuando la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE AG) se extiende hacia los espacios glandulares endocervicales, pueden observarse grupos CGH atípicos y malinterpretarse como si la lesión fuera de origen glandular. Dichos grupos,

cuando son de origen escamoso se caracterizan porque sus bordes muestran células pálidas, aplanadas y su porción central enseña un patrón sincitial de disposición circular, en espiral, con pérdida de la polaridad. Estos grupos irregulares siempre estarían acompañados de

células escamosas inmaduras discarióticas/malignas, aisladas y dispersas, en un fondo de frotis limpio no diatésico. Añadir además que no existen alteraciones evidentes de AIS endocervical como: grupos celulares con bordes desflecados (en “plumaje”) o formaciones arquitecturales en rosetas y pseudostratificación (25). Es probable entonces que la evaluación histopatológica de pacientes con CGA resulte en una lesión de origen escamoso (18). Tercero, aunque menos frecuente, es posible la coexistencia de lesión premaligna escamosa y glandular: LIE AG y AIS, que se descubren casi siempre en la biopsia, después de que una citología ha informado CGA (7, 25, 43). En este sentido, si están presentes los grupos CGH atípicos, la evaluación debe ser cuidadosa a fin de indicar al clínico la posibilidad de existencia simultánea de lesiones, tanto de origen escamoso como glandular. La representación celular de ambas lesiones epiteliales incluiría: grupos celulares densos y oscuros, unos con células columnares en la periferia, con bordes desflecados y figuras de mitosis dentro del grupo celular (origen glandular) y otros grupos con células aplanadas en la periferia y dentro del grupo celular pleomorfismo nuclear y pérdida de la polaridad, acompañados de células escamosas inmaduras anormales, aisladas, en el fondo del frotis citológico, lo que orienta a un origen epitelial escamoso (25, 42 - 44). Es importante tener en cuenta que si dichos grupos son escasos y además existen factores de obscurecimiento como excesiva sangre, inflamación o restos de lubricante, preservación inadecuada del material celular (fijación defectuosa) o que fueran subestimadas las alteraciones siendo malinterpretadas como reactivas/reparativas, podrían aumentar la dificultad de diagnóstico de estas lesiones glandulares (43). Ahora que se conoce más sobre el posible significado de la presencia de grupos designados como CGH, asociados con frecuencia a cambios reactivos/reparativos o ser una consecuencia de toma de muestra agresiva, pero también, sobre todo en pacientes con factores de riesgo que podrían representar a lesiones clínicamente significativas, estos deben considerarse y evaluarse con precaución, tanto desde el punto de vista citomorfológico como clínico. En resumen, la descamación de grupos CGA está asociada con mayor frecuencia a condición benigna/reactiva, pero si se observan certeras anormalidades especialmente nucleares, deben correlacionarse con los datos clínicos proporcionados, para descartar lesión glandular (44).

La infección por VPH muy probablemente oncogénico provoca alteraciones morfológicas características en las células escamosas (42), sin embargo, en las células glandulares no existe tal especificidad. Aun cuando el sistema Bethesda no contempla la interpretación única de alteraciones morfológicas en células glandulares propias de la infección por VPH, es posible que este virus induzca las mismas alteraciones en las células endocervicales, conocidas como signos indirectos de infección por VPH, entre los que se encuentran frecuentemente la bi/multinucleación, halos perinucleares rígidos, cromatina fina pero de distribución irregular (sal y pimienta) y anisocariosis discreta/moderada, como se ilustra en la figura 3 (26, 45). En consecuencia, el conocimiento de antecedente confirmado de esta infección viral podría facilitar la interpretación citológica de estas alteraciones como NILM (si son discretas y en algunas células) o CGA asociadas a VPH si son muy evidentes y en varios grupos celulares (Figura 3), como ya se había señalado.

En cuanto al material celular endometrial que eventualmente podría estar presente en un frotis cérvicovaginal, actualmente se investiga la utilidad de este método en el diagnóstico precoz de la neoplasia endometrial y, aunque esta aún no ha sido bien establecida, como ha ocurrido con la detección del cáncer de cuello uterino y sus precursores, parece ser que la implementación de los criterios citomorfológicos establecidos por el sistema Bethesda para el informe de los hallazgos de células endometriales en la citología cervical ha contribuido en el incremento de hasta un 70 % de la detección de lesiones endometriales premalignas y malignas, a pesar de que no es la herramienta más adecuada para ello, por no ser una muestra directa de ese órgano (46, 47).

En las pacientes con citología cervical CGA, el adenocarcinoma endometrial es la neoplasia más frecuentemente encontrada en la biopsia, seguido del adenocarcinoma endocervical, el carcinoma escamoso y ocasionalmente una neoplasia extrauterina (de ovario, de trompas, mama o colon). Muchas de estas neoplasias podrían no ser diagnosticadas inicialmente mediante procedimientos convencionales, debido a que se localizan en áreas insospechables o de difícil muestreo debido a la profundidad en las glándulas endocervicales, endometrio, anexos o extragenital (15, 18).

Realmente, el frotis *Pap* no aporta una celularidad endometrial apropiada para el diagnóstico de cáncer endometrial e hiperplasia, debido a que las células endometriales anormales podrían no estar presentes o sus alteraciones morfológicas podrían ser malinterpretadas o ignoradas, frecuentemente a causa de la degeneración que sufren a lo largo del trayecto desde la cavidad uterina, a través del endocérvix y finalmente hasta llegar al fondo de saco vaginal o hasta donde son recolectadas casualmente, durante la toma de muestra cervical (1).

Según establece el sistema Bethesda, el hallazgo de células endometriales morfológicamente normales en pacientes de 45 años o más debe ser informado e incluido en la categorización general "Otro" (ver cuadro 1), especialmente si se trata de una paciente posmenopáusica, ya que en algunas de estas, con cáncer endometrial y asintomáticas, podría ser el único hallazgo citológico anormal (48). Normalmente, estas células glandulares endometriales se pueden encontrar en preparaciones citológicas del cuello uterino de pacientes que se encuentren en fase menstrual y proliferativa inicial, usuarias de dispositivo intrauterino (DIU) y aquellas con terapia hormonal. Por el contrario, su hallazgo es considerado anormal en paciente mayores de 45 años que se encuentran fuera de la fase menstrual y con sangrado vaginal anormal. En pacientes posmenopáusicas, la exfoliación espontánea de células endometriales también es anormal, aun cuando se presenten morfológicamente benignas, ya que podrían ser el único manifiesto de un proceso proliferativo (48 - 51). La información clínica del estado de posmenopausia y existencia de posibles factores de riesgo para neoplasia endometrial permitirá al citólogo informar confiadamente su presencia anormal y realizar sugerencias útiles, dentro de los lineamientos universales de manejo clínico vigentes, basándose en la correlación clínico citológica (48). Asimismo, las pacientes que han tenido un proceso escisional previo, remoción quirúrgica del cérvix o por un cepillado endocervical agresivo podrían presentar grandes fragmentos endometriales (grupos CGH) del segmento uterino bajo, acompañados de material de estroma profundo, por erosión y no por descamación espontánea, lo cual no debe ser informado como atípico (25, 37).

La principal diferenciación morfológica entre células endometriales benignas y atípicas (CEA) se basa en el incremento del tamaño nuclear, combinado

con agrupaciones celulares tridimensionales, grados variables de hiper cromasia, patrón cromatínico irregular y la observación de nucléolos pequeños. La presencia de grupos celulares pequeños de origen endometrial (5-10 células por grupo) y tridimensionales, con hiper cromasia y citoplasma escaso frecuentemente vacuolado que, en pacientes posmenopáusicas, son criterios que han sido propuestos para lograr detectar un número apreciable de lesiones endometriales (25, 49). Este hallazgo morfológico siempre debe evaluarse considerando la información clínica, que conlleve a una interpretación certera (edad, sangrado vaginal anormal, presencia de DIU, pólipos endocervicales y endometriales, fase del ciclo menstrual, etc.) o cualquier otro dato que permita el discernimiento morfológico benigno o posiblemente neoplásico (47, 49, 52). (Figura 5).

Las CEA podrían descamarse también en condiciones fisiológicas o benignas durante la fase menstrual y posmenstrual, de pólipos endometriales, en endometritis crónica, en usuarias de DIU, pero también pueden estar asociadas a hiperplasia o cáncer, más aun si coexisten proliferaciones benignas y malignas a la vez (53). Por ello, debe hacerse una interpretación cautelosa de la presencia de CEA que permita establecer diferencias entre cambios reactivos/degenerativos y posiblemente neoplásicos. Nuevamente, la información clínica es imprescindible para la correcta interpretación y categorización citológica de estos casos (47, 49). Finalmente, el sistema Bethesda indica expresamente que en caso de sospecha de patología endometrial es recomendable evaluar una muestra citológica directa de endometrio (25).

Como se puede constatar, actualmente el ámbito clínico citológico glandular atípico es amplio y variado. Considerando entonces las bases de la citopatología glandular atípica resumidas, a continuación se procede a repasar cómo influyen en el seguimiento clínico de las pacientes con citología CGA de cuello uterino.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE UNA INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA DE CUELLO UTERINO COMPATIBLE CON CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS (CGA)

El cáncer de cuello uterino puede prevenirse mediante la detección precoz de sus lesiones precursoras y la aplicación del tratamiento oportuno. El adenocarcinoma

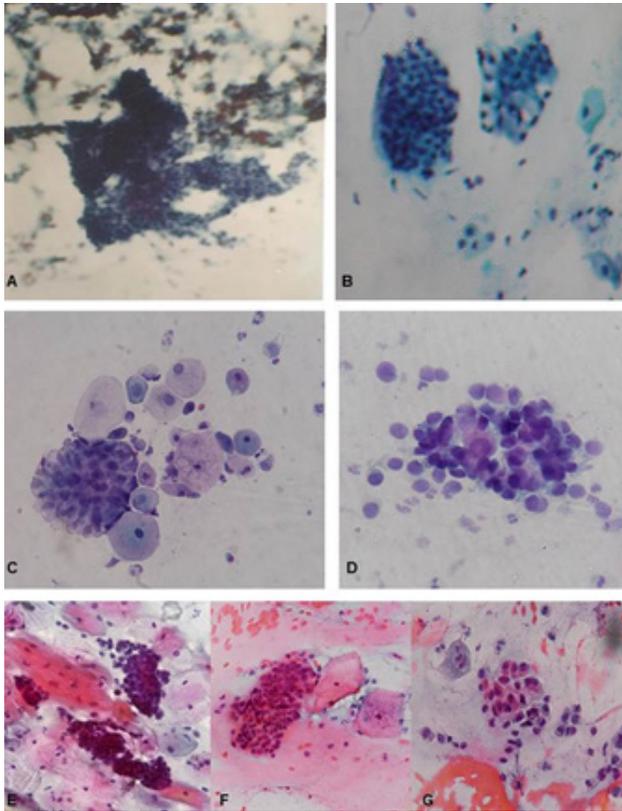


Figura 5. A. Grupo de células endometriales morfológicamente normales (citología endometrial) sobre fondo hemático (10X). B. Frotis *Pap*, células endometriales acompañadas de algunas células escamosas intermedias (10X). C. Grupo de células endometriales atípicas, en llamativa disposición morulariforme, de paciente posmenopáusica, 56 años. Células escamosas inmaduras parabasales normales (10X). En el mismo caso, focalmente, (D) grupos de células probablemente desordenados con anisocariosis, superposición nuclear y núcleos sueltos desnudos de tamaño moderadamente variable (40X). E-G. Grupos de células endometriales de paciente de 48 años, día 17 del ciclo menstrual. Llama la atención las células pequeñas aisladas con núcleos irregulares (40X). Coloración de Papanicolaou.

cervical representa alrededor del 20 % de todas las neoplasias del cuello uterino. Como consecuencia, el establecimiento de cómo se origina y los factores asociados han sido más lentos de esclarecer, en comparación con el carcinoma epidermoide. Por ello, la prevención de la neoplasia glandular del

cáncer de cuello uterino actualmente representa un gran desafío, debido a la dificultad para detectar sus estadios preinvasivos con las prácticas de pesquisa actuales, incluyendo su relación con el VPH-AR y su ahora más estudiada complejidad histopatológica (8, 12, 25). De igual manera, la identificación citológica del adenocarcinoma, especialmente AIS, podría ser limitada debido a causas como la ausencia relativa de hallazgos colposcópicos, por ubicación endocervical profunda, lesión de tamaño pequeño, por la amplia variedad histopatológica de adenocarcinoma cervical: endocervical (usual), endometriode, villoglandular, intestinal, seroso, etc., a la utilización inadecuada de instrumentos de toma de muestra (hisopo vs cepillo cervical), edad y otros aspectos epidemiológicos asociados, pero fundamentalmente a la superposición morfológica de algunos cambios celulares reactivos benignos y habituales con los neoplásicos (5, 8, 12, 25, 54, 55).

Por otra parte, una interpretación citológica de cuello uterino consistente con CGA requiere de una exploración clínica exhaustiva para aclarar su origen, ya que tiene implicaciones considerables (19, 23, 56, 57). En efecto, un elevado porcentaje de hasta aproximadamente el 67,7 % de las pacientes con citología CGA presentan una lesión clínicamente significativa premaligna o maligna en la biopsia, ya sea en cuello uterino (exocérvis o endocérvis) o en endometrio y hasta en otros órganos genitales extrauterinos, como trompas u ovarios. Incluso, dichas atipias celulares glandulares podrían ser representativas de una neoplasia que ha hecho metástasis, cuya localización primaria puede ser en mama o en tracto gastrointestinal (15, 18 - 22, 56 - 59). En consideración a esto último, el panorama neoplásico se amplía y es necesario considerar varios posibles factores para comenzar a descartar el origen de las CGA, varios de los cuales se resumen en los cuadros 4 y 5.

En este sentido, inicialmente se debe considerar la edad, estatus de infección por VPH-AR y sintomatología asociada. Un 15 % aproximadamente de las pacientes entre 40 y 50 años con infección por VPH-AR son más propensas a padecer una lesión neoplásica de origen escamoso tipo LIE AG con o sin extensión a glándulas, aunque también podría ser de origen endocervical (11, 20, 50). Mientras que, en aproximadamente el 30 % de

Cuadro 4. Resumen del seguimiento clínico sugerido para las diferentes subcategorías de atipias en células glandulares (CGA) endocervicales y endometriales (CEA) de la citología de cuello uterino (25, 37, 57)

CGA:	Morfología	Seguimiento clínico sugerido
CGA-NOS	Atipias discretas en algunos grupos celulares, con núcleos ligeramente alterados, sobre fondo sin inflamación	Colposcopia. Citología endocervical/ endometrial
CGA-FN	Atipias llamativas en algunos grupos celulares, con núcleos marcadamente alterados, sobre fondo sin inflamación, sanguinolento, no diatéxico	Colposcopia. Biopsia endometrial /endocervical. Exploración extrauterina
CEA	Atipias en algunos grupos celulares, con núcleos ligeramente alterados, sobre fondo sin inflamación ni diátesis	Citología endometrial / endocervical. Biopsia (postmenopáusica). Ultrasonido

Cuadro 5. Sugerencias de seguimiento clínico de la citología de cuello uterino con CGA en poblaciones especiales (3)

Población	CGA-NOS	CGA-FN
Embarazadas	Evaluación posparto (6 semanas): Repetir citología Colposcopia Prueba molecular VPH-AR	Evaluación posparto (6 semanas): Colposcopia Prueba molecular VPH-AR Biopsia exocervical* No endocervical
Adolescentes	Repetir citología a los 6/12 meses Prueba molecular VPH-AR	Repetir citología a los 6 meses Prueba molecular VPH-AR Colposcopia
Entre 21 y 24 años	Repetir citología a los 6/12 meses Colposcopia Prueba molecular VPH-AR	Repetir citología a los 6 meses Colposcopia Prueba molecular VPH-AR Biopsia*
65 años	Repetir citología a los 12 meses	Repetir citología a los 6 meses Colposcopia Prueba molecular VPH-AR Biopsia*

* Si existe atipia colposcópica

Cada paciente debe ser evaluada individualmente considerando el contexto clínico que incluye: antecedentes de citología y/o biopsias anormales, atipia colposcópica, VPH positiva, otros factores de riesgo (sangrado vaginal anormal, leucorrea patológica, inmunodeficiencia, etc.)

las pacientes mayores de 50 años con CGA, sangrado vaginal anormal, cérvix friable y negativas para VPH-AR, la patología endometrial es la que prevalece con mayor frecuencia, así como raros subtipos histológicos de adenocarcinoma endocervical (8, 21, 56). Basados en sus investigaciones, varios autores dejan clara la importancia de considerar factores epidemiológicos significativos como la edad y sintomatología para decidir la conducta clínica a seguir, cuando la paciente tiene una citología cervical CGA (7, 22, 56) y así agilizar el diagnóstico definitivo y el tratamiento oportuno y efectivo.

En cuanto a la edad, aunque aún no está bien definido, las pacientes mayores de 40 años, especialmente con citología CGA-FN, VPH-AR negativa, nivel educativo y socioeconómico bajo, deben evaluarse para descartar en principio un cáncer endometrial o endocervical e inclusive una neoplasia extrauterina o no ginecológica (15, 19, 21 - 23, 59, 60). Por el contrario, las pacientes menores de 40 años deben estudiarse principalmente para descartar cáncer de cuello uterino, tanto escamoso como endocervical, sobre todo VPH-AR positivas con CGA-FN. Las pacientes que muestran células endocervicales con atipias asociadas a infección por VPH son generalmente jóvenes, menores de 40 años (8, 13, 19, 21). Otros autores, además, sugieren considerar edades más avanzadas (mayores a 50 años) para evaluaciones más intensivas, ya que además, es la edad en que se presentan con mayor frecuencia las variantes histopatológicas de adenocarcinoma de cuello uterino denominadas raras (9, 10, 50, 57, 60). Lo anteriormente resumido demuestra que es imprescindible que tales sugerencias sean razonadas para cada paciente y sobre todo adaptadas a cada localidad o país, separando de acuerdo a sus características epidemiológicas particulares, a las pacientes que pueden evaluarse siguiendo las pautas generales de aquellas que requieren un trato particular (3), por ejemplo: en pacientes menores de 40 años, evaluar para descartar cualquier tipo de neoplasia y en las mayores de 40 años, descartar neoplasia endometrial/endocervical. Según Massad y col. (3), la ASCCP además establece recomendaciones para poblaciones especiales, resumidas aquí en el cuadro 5. Finalmente, es oportuno resaltar que en Venezuela, todas las sugerencias expuestas deben ser cuidadosamente consideradas, para adaptarlas al contexto sociopolítico actual.

Por otra parte, el uso de la prueba molecular para VPH-AR en conjunto con la citología conocido como *cotesting* se ha propuesto como una estrategia de utilidad clínica en pacientes con citología CGA, ya que posee un elevado valor predictivo positivo para detectar NIC/AIS, especialmente en las pacientes menores de 50 años, mientras que en las posmenopáusicas, esta infección es menos común y no está asociada a cáncer endometrial, entonces el *cotesting* también sería útil cuando no existe infección y se desea discriminar entre las pacientes que podrían tener lesión de una u otra naturaleza epitelial, según sea su estatus viral (12, 13, 33, 60, 61).

Las pacientes con CGA son consideradas de riesgo a desarrollar una neoplasia ginecológica en los próximos 15 años posteriores a esta interpretación citológica, en comparación con las pacientes con citología normal (13, 58). En este sentido, la morfología glandular atípica ahora mejor definida y caracterizada, permitiría aumentar la posibilidad de identificar, diferenciar y, en consecuencia, tratar oportunamente las lesiones benignas, premalignas y malignas ginecológicas, sobre todo los casos con citología CGA-FN, ya que las CGA-NOS son más sugestivas de condiciones benignas o asociadas a lesión escamosa (11, 57, 62).

Asimismo, el clínico debe garantizar una muestra adecuada para estudio citológico en la medida de lo posible, para ello se recomienda el uso del cepillo cervical para muestreo citológico del canal endocervical pues ha mejorado la obtención de ese material celular, incluyendo de regiones profundas como la media y más alta del mismo. También ha permitido mejorar los patrones citológicos ya establecidos con el uso tradicional de la espátula de Ayre e hisopo, para incorporar otros nuevos relacionados con la amplia gama de cambios benignos, ahora más amplios y mejor definidos y así poder afinar la identificación citológica de las alteraciones premalignas y malignas. Esto ha conseguido resolver problemas de diagnóstico diferencial, entre ellos los que dependerían de la variabilidad regional del canal endocervical, cambios metaplásicos y de la existencia de LIE AG involucrando glándulas endocervicales (25) (cuadros 2, 3 y 4).

Considerando todo lo antes expuesto, las pacientes con una citología CGA requieren una evaluación clínica inmediata, exhaustiva y cautelosa haciendo uso

combinado de los múltiples métodos de diagnóstico disponibles y sugeridos dentro de los lineamientos universales de manejo clínico de estas anormalidades celulares que permitan aclarar, certera y oportunamente, el origen de dichas atipias celulares (15, 18, 21, 22, 63).

Los lineamientos de consenso propuestos por la ASCCP (3) incluyen recomendaciones para el estudio inicial y manejo posterior de las pacientes con CGA en la citología de cuello uterino, basados en la terminología del sistema Bethesda. En general, el procedimiento clínico de todas las anormalidades en células glandulares, excepto para la presencia de endometriales atípicas, es la evaluación colposcópica. En el caso de las células endometriales atípicas, si la paciente es mayor a 35 años o presenta factores de riesgo para cáncer endometrial, debería también tener una evaluación microscópica endometrial y si las atipias celulares se presentan en células endocervicales y endometriales deben evaluarse ambos órganos, de manera tal que la colposcopia podría diferirse si se comprobara que la patología es en cavidad uterina (3, 25). La confirmación o no de la existencia de neoplasia debe descartarse mediante estudio histopatológico, ya que la paciente podría tener una lesión premaligna escamosa o glandular y, entre el 3 % y el 20 % un cáncer invasor (15, 18 - 20, 56 - 59). Especialmente si las CGA van acompañadas de una prueba negativa para VPH-AR, por lo que la conducta más acertada es mantener a la paciente bajo vigilancia periódica según criterio clínico (13, 32).

Aunque los casos son inusuales y como ya se ha mencionado, la presencia de CGA en el frotis cervicovaginal podría estar asociada a metástasis de tumores primarios en otros órganos ginecológicos o también en órganos extrauterinos (15, 18, 22, 23). Estas lesiones son muy difíciles de intuir y diagnosticar certeramente sin una historia previa de cáncer que involucre tales sitios anatómicos, que generalmente se informan como CGA-NOS, según explica el sistema Bethesda (25).

La muestra adecuada para estudio citológico es imprescindible para detectar cualquier lesión de significancia clínica. Para ello, están bien establecidos los criterios y sus consecuencias, entre ellos los relacionados con ausencia o insuficiencia de la celularidad endocervical y de la zona de transformación

(ZT) en los frotis citológicos convencionales, que consisten básicamente, dependiendo del caso, en repetir la toma de muestra al año o a los 6 meses, dependiendo de si la paciente posee una citología previa atípica de origen escamoso (ASC: de origen indeterminado o ASC-US/sospechosa de LIE AG o ASC-H), con anormalidades celulares glandulares no definidas, una prueba positiva VPH-AR, imposibilidad clínica para visualizar claramente el cérvix o para realizar la toma endocervical, inmunosupresión, pesquiza irregular, edad y factores de riesgo asociados así como embarazo (34, 36). Es importante señalar que en los extendidos citológicos convencionales, las células con CGA podrían no observarse debido a que pueden estar obscurecidas por células escamosas, sangre, moco y/o células inflamatorias. Mientras que la CBL mejora su visualización e interpretación (18).

En el despistaje contemporáneo del cáncer de cuello uterino se dispone de metodologías auxiliares comúnmente usadas en combinación con la citología, cuya utilidad clínica en el esclarecimiento del origen de las atipias celulares está siendo cada vez más probada y, por ende, incorporadas apropiadamente a los algoritmos de manejo clínico (64 - 66). Entre dichas metodologías contemporáneas tenemos: 1) la CBL, que aporta muestras celulares de mayor calidad para análisis morfológico, 2) la ya comentada y ampliamente utilizada en programas de pesquiza bien organizados, detección y genotipificación de VPH-AR, potencialmente útil durante la pesquiza primaria o triaje y, 3) la incorporación de la inmunocitoquímica que detecta la sobreexpresión tanto de proteínas celulares como virales, sobre todo en enfermedad neoplásica premaligna, resultado del mayor entendimiento actual de la patología molecular de las neoplasias asociadas a infección persistente por VPH-AR, permitiendo la identificación oportuna y segura de pacientes con citología atípica/LIE BG, neoplasias ocultas o raras en frecuencia (8, 12, 67, 68).

Los lineamientos establecidos por la ASCCP incluyen recomendaciones para el manejo de pacientes con CGA-NOS/-FN considerando la edad, existencia de factores de riesgo para ciertas neoplasias y también para casos especiales, que se resumen en cuadro 5 (3). En Venezuela se trata de seguir dichos lineamientos (69), los cuales serán expuestos a continuación.

En la evaluación inicial:

1. Paciente con CGA-NOS, excepto las células endometriales atípicas: colposcopia y citología endocervical. En pacientes mayores de 35 años o con factores de riesgo para neoplasia endometrial, se debe realizar una citología endometrial.
2. Paciente con CGA-FN: colposcopia inmediata y si es de riesgo/colposcopia anormal, biopsia endocervical y/o endometrial.
3. En caso de posible coexistencia citológica de lesión escamosa y glandular: LIE AG y CGA-FN, procede una biopsia para confirmar o descartar lesiones simultáneas, especialmente en pacientes entre los 30 y 40 años.
4. Las pacientes con CEA en el frotis *Pap* deben tener una evaluación citológica tanto endocervical como endometrial. La colposcopia podría diferirse si se detecta una patología endometrial. Si la paciente es posmenopáusica: ultrasonido, biopsia endometrial y/o legrado en caso de lesión focal.

Durante el seguimiento:

1. No es una opción repetir la citología para la paciente con una interpretación citológica inicial de CGA. Sin embargo, en pacientes jóvenes ser cauteloso, pues podría tratarse de una lesión escamosa con extensión glandular, especialmente si es VPH-AR positivo o tratarse de un proceso exageradamente reactivo. Mientras que la paciente VPH-AR negativo podría más bien tener una patología de origen no escamoso. En estos casos, la historia previa de cáncer, hallazgos colposcópicos y prueba para VPH-AR serían de gran ayuda.
2. Si no se identifica la patología durante la evaluación inicial es recomendable un proceso escisional para diagnóstico, especialmente en pacientes con CGA-FN sin especificar posible origen epitelial u órgano.
3. La persistencia de una citología CGA-FN y desconocimiento de si se trata de enfermedad

persistente, residual, recurrente o extrauterina, requiere una conducta agresiva: biopsia dirigida con colposcopia, cono, biopsia escisional del canal endocervical que incluya la ZT, de la cavidad endometrial, ultrasonido transvaginal, mamografía, endoscopia, marcadores tumorales y/o cualquier otra prueba que permita aclarar las anomalías celulares existentes.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Una vez recopilada toda la información, se plantean las siguientes conclusiones y/o recomendaciones, dedicadas a todos los profesionales involucrados, las cuales deberán ser adaptadas a cada localidad y población:

1. Las CGA corresponden a una interpretación citológica del cuello uterino infrecuente aunque de gran relevancia clínica, ya que alrededor de un 50 % de las pacientes con citología cervical CGA presentan en el seguimiento una lesión clínicamente significativa en endometrio, endocérvix o en exocérvix y, rara vez, extrauterina.
2. Existe un número importante de imitadores citológicos de neoplasia glandular que, además, incluyen condiciones benignas, por lo que se debe prestar atención cuidadosa al diagnóstico diferencial cuando existen CGA en la citología de cuello uterino, apoyándose siempre en la información clínica aportada.
3. Las sugerencias planteadas universalmente para el seguimiento de una citología cérvicovaginal con atipias glandulares deben ser razonadas en cada paciente, separando, de acuerdo a las atipias morfológicas y a las características epidemiológicas particulares, las pacientes que pueden evaluarse siguiendo pautas generales, de las que requieren un trato exhaustivo e inmediato.
4. El acceso a nuevas tecnologías de detección y diagnóstico tales como la citología en base líquida, el test de ADN (ácido desoxirribonucleico) para VPH-AR e inmunocitoquímica serían un complemento útil

en casos con citología CGA de cuello uterino, que podrían mejorar considerablemente la identificación de lesiones neoplásicas glandulares.

5. Para una consulta detallada de todos los aspectos citomorfológicos y de seguimiento clínico referidos en este artículo se recomienda consultar los sitios web del Sistema Bethesda (70) y de la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) (71).

REFERENCIAS

1. Cervical Carcinogenesis. En: Meisels A, Morin C, editores. *Modern uterine cytopathology*. 2ª ed. Singapur: ASCP Press, 2007. p. 201-226.
2. Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *J Pathol*. 2016; 238(2):166-79. doi: 10.1002/path.4656.
3. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al*. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (4): 829 - 46.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): 359 - 86. doi: 10.1002/ijc.29210.
5. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010; 116 (1): 140 - 6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.040
6. Altuve MA, Monsalve N, Noguera ME. Incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2014; 74: 162 - 9.
7. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional* 8a ed. Buenos Aires: Editorial El Sevier; 2010.
8. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, *et al*. Human papillomavirus prevalence and type distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer*. 2015; 137 (12): 2858 - 68.
9. Chen W, Molijn A, Enqi W, Zhang X, Jenkins D, Yu X, *et al*. Chinese HPV typing group. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: A hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China. *Int J Cancer*. 2016; 139 (12): 2687 - 97.
10. Molijn A, Jenkins D, Chen W, Zhang X, Pirog E, Enqi W, *et al*. The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2016; 138 (2): 409 - 16.
11. Norman I, Hjerpe A, Dillner J. Risk of high-grade lesions after atypical glandular cells in cervical screening: a population-based cohort study. *BMJ Open*. [Internet]. 2017 [Consultado octubre de 2018];7 (12): e017070. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017070. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e017070>
12. Pirog EC. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141 (12): 1653 – 67.
13. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, Ploner A, Elfström KM, *et al*. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i276.
14. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3a ed. UK Nueva York: Springer; 2015. ISBN 978-3-319-11074-5.
15. Kim SS, Suh DS, Kim KH, Yoon MS, Choi KU. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on *Pap* smear. *Obstet Gynecol Sci*. 2013; 56 (2): 76 - 83.
16. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *Cytojournal*. 2016 ; 13: 3.
17. Wilbur DC. Practical issues related to uterine pathology: in situ and invasive cervical glandular lesions and their benign mimics: emphasis on cytology–histology correlation and interpretive pitfalls. *Mod Pathol*. 2016; 29 (1): S1-11
18. Suresh PK, Kini H, Minal J, Dhavalpure N, Basavaiah SH, Adiga DS, *et al*. The Significance of Glandular Cells on Conventional Cervicovaginal Smears: Experience from a Tertiary Care Hospital in Coastal India. *Acta Cytologica* 2017; 61: 199 – 206.
19. Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T, *et al*. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest*. 2014; 32 (4): 105-9 -
20. Patadji S, Li Z, Pradhan D, Zhao C. Significance of high-risk HPV detection in women with atypical glandular cells on *Pap* testing: Analysis of 1857 cases from an academic institution. *Cancer Cytopathol*. 2017; 125: 205 - 211.
21. Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao. 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.

22. Watcharanon W, Luanratanakorn S, Kleebkaow P, Chumworathayi B, Temtanakitpaisan A, Kietpeerakool C. High grade Cervical Histopathology in Women with Atypical Glandular Cell Cytology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17 (1): 135 - 8.
23. Ajit D, Gavvas S, Joseph S, Rekhi B, Deodhar K, Kane S. Identification of atypical glandular cells in *pap* smears: is it a hit and miss scenario? *Acta Cytol*. 2013; 57 (1): 45 - 53.
24. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytologica* 2017; 61: 359 – 372.
25. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B, Mody DR. Epithelial Abnormalities: Glandular. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3° ed. UK Nueva York: Springer, 2015. p. 193 - 211.
26. Toro de Méndez M, López de Sánchez M, Omaña de Uzcátegui T, Altuve de Acuña F, Guillén Ferraro M. Hallazgos histopatológicos asociados a células glandulares atípicas. *Revista de la Facultad de Farmacia*. 2005; 47 (2): 2 - 4.
27. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, *et al*. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (5): 303 – 15.
28. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, *et al*. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006; 94 (1): 171 – 5.
29. Massad LS, Xie X, Darragh TM, Minkoff H, Levine AM, D'Souza G, *et al*. Histologic correlates of glandular abnormalities in cervical cytology among women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2009; 114 (5): 1063 - 8.
30. Quint KD, de Koning MN, van Doorn LJ, Quint WG, Pirog EC. HPV genotyping and HPV16 variant analysis in glandular and squamous neoplastic lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2010 ; 117 (2): 297- 301.
31. Cheng WF, Chen YL, You SL, Chen CJ, Chen YC, Hsieh CY, *et al*. Risk of gynaecological malignancies in cytologically atypical glandular cells: follow-up study of a nationwide screening population. *BJOG*. 2011; 118 (1): 34 – 4.
32. Puerto de Amaya MB. Anomalías epiteliales glandulares y la importancia de los diagnósticos diferenciales. Estudio de caso. *Repert. med. cir*. 2017; 26 (2): 121 - 8.
33. Hording U, Daugaard S, Visfeldt J. Adenocarcinoma of the cervix and adenocarcinoma of the endometrium: distinction with PCR-mediated detection of HPV DNA. *APMIS*. 1997;105 (1 - 6): 313 – 6.
34. Birdsong GG, Davey DD. Specimen adequacy. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3a ed. UK Nueva York: Springer, 2015. p. 2 - 28.
35. Sánchez L, Rojas A, Riquelme M, Quezada O, López F. Papanicolaou: frotis sin componente endocervical. *Rev chil obstet ginecol*. 2008; 73 (3): 173 – 8.
36. Davey DD, Chair R, Marshall A, Birdson G, Buck HW, Cox T, *et al*. ASCCP patient management guidelines. *Pap test specimen adequacy and quality indicators*. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118: 714 - 8.
37. Hoda R. Atypical Squamous Cells. En: Hoda RS, Hoda SA, editores. *Fundamentals of Pap test Cytology*. UK Nueva York: Springer, 2007. p. 81-94.
38. Moreira MAR, Longato Filho A, Castelo A, de Barros MR, Silva AP, Thomann P, *et al*. How accurate is cytological diagnosis of cervical glandular lesions?. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36 (4): 270 - 4.
39. Dalla L, Silveira C, de Sousa E, Melo C, Zeferino L, do Amaral M, *et al*. Cytomorphological criteria, subclassifications of endocervical glandular cell abnormalities, and histopathological outcome: a frequency study. *Diagn Cytopathol*. 2010; 38 (11): 806 – 10.
40. Levy RA, Kumarapeli AR, Spencer HJ, Quick CM. Cervical polyps: Is histologic evaluation necessary? *Pathol Res Pract*. 2016; 212 (9): 800 - 3.
41. Chivukula M, Marshall Austin R, Shidham VB. Evaluation and significance of hyperchromatic crowded groups (HCG) in liquid-based *Paps*. *CytoJournal*. 2007; 4: 2 doi:10.1186/1742-6413-4-2.
42. Henry MR, Russell DK, Luff RD, Prey MU, Wright Jr TC, Nayar R. Epithelial cell abnormalities: Squamous. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3a ed. UK Nueva York: Springer, 2015. p.135 - 92. ISBN 978-3-319-11074-5.
43. Chaump M, Pirog EC, Panico VJA, Meritens AB, Holcomb K, Hoda R. Detection of in situ and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep *Pap* Test: Morphologic analysis of false negative cases. *CytoJournal*. 2016; 13: 28 DOI: 10.4103/1742-6413.196237.
44. Umezawa T, Umemori M, Horiguchi A, Nomura K, Takahashi H, Yamada K, *et al*. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical

- adenocarcinoma in situ: A retrospective study of 74 cases. *Cytojournal*. 2015; 12: 8. doi: 10.4103/1742-6413.156081. eCollection 2015
45. Méndez Toro L, Rodríguez Meza A, López de Sánchez M, Toro de Méndez M. Signos citológicos no clásicos asociados a la Infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin*. 2011; 52 (2): 162 – 9.
 46. Lai CR, Hsu CY, Hang JF, Li AF. The Diagnostic Value of Routine Papanicolaou Smears for Detecting Endometrial Cancers: An Update. *Acta Cytol*. 2015; 59 (4): 315 - 8. doi: 10.1159/000438975.
 47. Nadaf A, Rani H, Parinitha SS, Rao R, Shastri D. *Pap* Smears in Endometria Adenocarcinoma: Does It Have a Role? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18 (4): 1145 – 50.
 48. Cibas ES, Chelmow D, Waxman AG, Moriarty AT. Endometrial cells: the how and when of reporting. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3a ed. UK Nueva York: Springer, 2015. p.91 - 102. ISBN 978-3-319-11074-5.
 49. Saad RS, Takei H, Liu YL, Silverman JE, Lipscomb JT, Ruiz B. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in *Pap* smears. *Acta Cytol*. 2006; 50 (1): 48 - 54.
 50. Ascitutto KC, Henic E, Forslund O, Bjelkenkrantz K, Borgfeldt C. Age influences the clinical significance of atypical glandular cells on cytology. *Anticancer Res*. 2015; 35 (2): 913 - 9.
 51. Colletti SM, Tranesh GA, Nassar A. Significance of finding benign endometrial cells in women 40–45 versus 46 years or older on Papanicolaou tests and histologic follow-up. *Cytojournal*. 2017; 14: 22. doi: 10.4103/cytojournal.cytojournal_16_17. eCollection 2017.
 52. Weiss VL, Cate F, Bloom L, Fadare O, Coogan AC, Desouki MM. Age cut-off for reporting endometrial cells on a Papanicolaou test: 50 years may be more appropriate than 45 years. *Cytopathology*. 2016; 27 (4): 242 - 8. doi: 10.1111/cyt.12280.
 53. Ip PP. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2018; 472 (6): 907 - 17. doi: 10.1007/s00428-018-2314-4.
 54. Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B. Citopatología glandular del endocérvix. Diagnóstico diferencial. *Rev Esp Patol*. 2003; 36(1):11-20.
 55. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, *et al*. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014; 27 (12): 1559 - 67.
 56. Selvaggi SM. Glandular epithelial abnormalities on thinprep® *pap* tests: Clinical and cytohistologic correlation. *Diagn. Cytopathol*. 2016; 44 (5): 389 - 93. doi: 10.1002/dc.23452.
 57. 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.
 58. Burki TK. Atypical glandular cells and risk of cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (3): e96. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00112-1.
 59. Kim YS, Lee S, Zong N, Kahng J. Clinical progress of human papillomavirus genotypes and their persistent infection in subjects with atypical squamous cells of undetermined significance cytology: Statistical and atent Dirichlet allocation analysis. *Exp Ther Med*. 2017; 13 (6): 3032 – 8. doi: 10.3892/etm.2017.4295.
 60. Hoffman L, Wu HT. The histological significance of atypical glandular cells on cervical cytology: Experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2016; 106 (9): 907 - 11
 61. Zhao C, Zhao S, Heider A, Austin RM. Significance of high-risk human papillomavirus DNA detection in women 50 years and older with squamous cell papanicolaou test abnormalities. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134 (8): 1130 - 5. doi: 10.1043/2009-0624-OA.1.
 62. Westin MC, Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Angelo-Andrade LA, Sarian LO, Oliveira E, *et al*. Atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ according to the Bethesda 2001 classification: cytohistological correlation and clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 139 (1): 79 - 85.
 63. Kodiathodi S, Chattopadhyay S, Baldwin A, Franks P. Management of borderline change in endocervical cells: a more dependable approach. *Br J Cancer*. 2014; 111 (5): 851 - 7. doi: 10.1038/bjc.2014.340.
 64. Toro de Méndez M, Ferrández-Izquierdo A, LLombart-Bosch A. Diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino asociado a la infección por virus papiloma humano. *Acta Científica SVBE*. 2013; 16: 41-53.
 65. Toro M, Ferrández-Izquierdo A, Llombart-Bosch A. Tinción dual inmunocitoquímica de p16INKa/Ki-67 para la detección de lesiones del cuello uterino asociadas a infección por el virus del papiloma humano. *Invest Clin*. 2014; 55 (3): 238 – 48.
 66. Stoler MH, Raab SS, Wilbur DC. Adjunctive Testing. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. *The Bethesda System for*

- Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3a ed. UK Nueva York: Springer, 2015. p.287 - 94. ISBN 978-3-319-11074-5.
67. Diaz-Montes TP, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: cytohistologic comparison and relationship to HPV results. *Gynecol Oncol.* 2007; 104 (2): 366 - 71.
68. Wada T, Ohishi Y, Kaku T, Aman M, Imamura H, Yasutake N, *et al.* Endocervical Adenocarcinoma With Morphologic Features of Both Usual and Gastric Types: Clinicopathologic and Immunohistochemical Analyses and High-risk HPV Detection by In Situ Hybridization. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41 (5): 696 - 705. doi: 10.1097/PAS.0000000000000833.
69. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, *et al.* Cáncer de Cuello Uterino. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol.* 2011; 23 (2): 102 - 29.
70. The Bethesda System for reporting cervical cytology 2014: Online atlas [Internet]. [Revisado: noviembre 2018]. Disponible en: <https://bethesda.soc.wisc.edu/>
71. Massad S, Einstein M, Huh W, Katki H, Kinney W, Schiffman M, *et al.* 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2013 [consultado noviembre de 2018]; 17(5 Suppl 1):S1-S27. Disponible en: <http://http://www.asccp.org/asccp-guidelines>.

Recibido 26 diciembre 2018
Aprobado 18 de marzo 2019